

CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №8, 2021

VOL. 23, No. 8, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ДЕРМАТОЛОГИЯ DERMATOLOGY

Гангренозная пиодермия:
современное состояние проблемы

Поздние акне у женщин

Эстетическая медицина без гематом:
миф или реальность

Андрогенная алопеция и коронавирусная инфекция

Фармакотерапия при диффузной алопеции

Искусственный интеллект в дерматоонкологии

Оценка половой и возрастной структуры инвазии
клещом рода *Demodex*

Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики
и лечения

Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов
с тяжелым атопическим дерматитом

Новые возможности терапии T2-ассоциированных
заболеваний

Острые состояния в дерматологии:
токсические реакции и их терапия

Основные генетические и биологические маркеры
псориаза

Сравнительная оценка терапевтической эффективности
и безопасности препаратов Тетрадерм® крем
и Тридерм® крем

CONSILIUM
MEDICUM

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.
Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2021, том 23, №8

Адаскевич Владимир Петрович,

д.м.н., профессор, Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь

Корсунская Ирина Марковна,

д.м.н., профессор, Центр теоретических
проблем физико-химической
фармакологии, Москва, Россия

Олисова Ольга Юрьевна,

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

Тамразова Ольга Борисовна,

д.м.н., профессор, Российский университет
дружбы народов, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consiliummedicum.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocotr.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocotr.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Юлия Астраханцева

Литературные редакторы-корректоры:
Марина Витвицкая, Мария Манзюк

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 8, 2021

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 8

Uladzimir P. Adaskevich,

M.D., Ph.D., Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Olga Iu. Olisova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Irina M. Korsunskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

Olga B. Tamrazova,

M.D., Ph.D., Professor, People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Yulia Astrakhantseva

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Maria Manzyuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н.
 (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н.
 (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН,
 профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы В.П. Адашкевич	603
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ
Поздние акне у женщин: пациенты гинекологов, эндокринологов или дерматологов? И.Ю. Голоусенко	609
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эстетическая медицина без гематом: миф или реальность А.С. Машкина	612
	ОБЗОР
Андрогенная алопеция и коронавирусная инфекция О.О. Мельниченко, Л.Р. Сакания, А.Л. Пирузян, И.М. Корсунская	617
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Фармакотерапия при диффузной алопеции Н.В. Шперлинг, М.И. Шперлинг, М.А. Руденко, А.В. Чаплыгин	621
	ОБЗОР
Искусственный интеллект: как работает и критерии оценки И.Л. Шливко, О.Е. Гаранина, И.А. Клеменова, К.А. Ускова, А.М. Миронычева, В.И. Дардык, В.Н. Ласьков	626
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Оценка половой и возрастной структуры инвазии клещом рода <i>Demodex</i> и процента осложнений акнеформных дерматозов вторичным демодекозом в зависимости от их степени тяжести Е.Е. Жильцова, С.А. Политов, О.В. Баковецкая, Д.Л. Кочеткова, Е.Е. Егорова	633
	ОБЗОР
Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения А.В. Таганов, А.В. Брагина	637
	ОБЗОР
Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики Д.С. Фомина, С.А. Сердотецкова, А.А. Чернов, М.С. Лебедкина, А.Ю. Нуртазина, М.К. Гаджиева, О.А. Мухина, Е.Н. Бобрикова	654
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Новые возможности терапии T2-ассоциированных заболеваний С.Х. Хутуева, М.С. Шогенова, И.З. Алиева, Л.С. Шогенова	662
	ОБЗОР
Острые состояния в дерматологии: токсические реакции и их терапия Л.Р. Сакания, К.Т. Плиева, Е.В. Денисова, И.М. Корсунская	668
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Основные генетические и биологические маркеры псориаза О.О. Мельниченко, Е.В. Денисова, О.В. Жукова, Н.Н. Потеев	672
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Сравнительная оценка терапевтической эффективности и безопасности препаратов Тетрадерм® крем и Тридерм® крем у пациентов с алергодерматозами, осложненными вторичной инфекцией Е.В. Касаткин, С.Е. Гивировский, В.В. Писарев, М.Е. Меркулов, К.В. Сторожева, О.В. Федотова, Н.А. Дошук	676

Contents

REVIEW

Pyoderma gangrenosum: current state of the problem

Uladzimir P. Adaskevich

603

BEST PRACTICE

Late acne in women: patients of gynecologists, endocrinologists or dermatologists?

Igor Yu. Golousenko

609

ORIGINAL ARTICLE

Aesthetic medicine without hematomas: myth or reality

Anastasia S. Mashkina

612

REVIEW

Androgenetic alopecia and coronavirus infection

Olga O. Melnichenko, Luiza R. Sakaniya, Anastas L. Piruzyan, Irina M. Korsunskaya

617

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacotherapy for diffuse alopecia

Natalia V. Shperling, Maksim I. Shperling, Marina A. Rudenko, Aleksei V. Chaplygin

621

REVIEW

Artificial intelligence: how it works and criteria for assessment

Irena L. Shlivko, Oxana Ye. Garanina, Irina A. Klemenova, Kseniia A. Uskova, Anna M. Mironycheva, Veniamin I. Dardyk, Viktor N. Laskov

626

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the sexual and age structure of infestation by the *Demodex* mite and percentage of complications of acne-related dermatoses with secondary demodicosis, depending on their severity

Elena E. Zhiltsova, Sergey A. Politov, Olga V. Bakovetskaya, Darya L. Kochetkova, Evgeniia A. Egorova

633

REVIEW

Keloid scars. Modern aspects of diagnosis and treatment

Aleksei V. Taganov, Anastasiia V. Bragina

637

REVIEW

Optimization of approaches to the management of adult patients with severe atopic dermatitis: analysis of real clinical practice outcomes

Daria S. Fomina, Sofya A. Serdotetskova, Anton A. Chernov, Marina S. Lebedkina, Asel Iu. Nurtazina, Mirada K. Gadzhieva, Olga A. Mukhina, Elena N. Bobrikova

654

ORIGINAL ARTICLE

New possibilities of therapy of T2-associated diseases

Svetlana H. Hutueva, Madina S. Shogenova, Irina Z. Alieva, Laura S. Shogenova

662

REVIEW

Acute conditions in dermatology: toxic reactions and their treatment

Luiza R. Sakaniya, Kristina T. Plieva, Elena V. Denisova, Irina M. Korsunskaya

668

ORIGINAL ARTICLE

Basic genetic and biological markers of psoriasis

Olga O. Melnichenko, Elena V. Denisova, Olga V. Zhukova, Nikolay N. Potekaev

672

ORIGINAL ARTICLE

Comparative evaluation of the therapeutic efficacy and the safety of the Tetraderm® cream in comparison with the Triderm® cream in patients with allergic dermatoses, complicated by secondary infection

Evgenii V. Kasatkin, Stanislav E. Givirovskiy, Vladimir V. Pisarev, Mikhail E. Merkulov, Kseniia V. Storozheva, Olga V. Fedotova, Nikita A. Doshchuk

676

Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы

В.П. Адашкевич✉

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Аннотация

Гангренозная пиодермия (ГП) – это редкий нейтрофильный дерматоз, который проявляется быстроразвивающимися болезненными кожными язвами с подрывными краями и периферической эритемой. Эпидемиологические исследования показывают, что средний возраст начала ГП составляет около 40 лет, а частота – 3–10 случаев на 1 млн человек в год. ГП часто ассоциируется с множеством других иммуноопосредованных заболеваний, чаще всего с неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника и ревматоидным артритом. Причина патологии не совсем понятна, но ГП обычно считают аутовоспалительным заболеванием. Проведенные исследования сосредоточивались на роли Т-клеток, особенно на краю раны, которые могут поддерживать деструктивный аутовоспалительный ответ со стороны врожденной иммунной системы. ГП трудно диагностировать, так как возможно несколько дифференциальных диагнозов. Для постановки точного диагноза помимо клинического обследования необходимы лабораторные анализы биопсийной ткани раны, а новые диагностические критерии облегчают процесс диагностики. Лечение ГП обычно начинается с быстродействующих иммуносупрессивных препаратов (кортикостероидов или циклоспорина) для уменьшения воспаления. Затем добавляются действующие медленнее иммуносупрессивные средства с благоприятным профилем нежелательных явлений, среди них биопрепараты (в частности, фактор некроза опухоли).

Ключевые слова: гангренозная пиодермия, дерматоз, язва, диагностика, лечение

Для цитирования: Адашкевич В.П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 603–608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054

REVIEW

Pyoderma gangrenosum: current state of the problem

Uladzimir P. Adaskevich✉

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare neutrophilic dermatosis that presents with rapidly developing, painful skin ulcers hallmarked by undermined borders and peripheral erythema. Epidemiological studies indicate that the average age of PG onset is in the mid-40s, with an incidence of 3–10 cases per million person-years. PG is often associated with a variety of other immune-mediated diseases, most commonly inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. The cause of PG is not well understood, but PG is generally considered an autoinflammatory disorder. Studies have focused on the role of T cells, especially at the wound margin; these cells may support the destructive autoinflammatory response by the innate immune system. PG is difficult to diagnose as several differential diagnoses are possible; in addition to clinical examination, laboratory tests of biopsied wound tissue are required for an accurate diagnosis, and new validated diagnostic criteria will facilitate the process. Treatment of PG typically starts with fast-acting immunosuppressive drugs (corticosteroids and/or cyclosporine) to reduce inflammation followed by the addition of more slowly acting immunosuppressive drugs with superior adverse event profiles, including biologics (in particular, anti-tumour necrosis factor agents).

Keywords: pyoderma gangrenosum, dermatosis, ulcer, diagnosis, therapy

For citation: Adaskevich UP. Pyoderma gangrenosum: current state of the problem. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 603–608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054

Введение

Гангренозная пиодермия (ГП) – редкое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны нейтрофильная инфильтрация дермы и разрушение тканей [1]. Название заболевания может ввести в заблуждение, поскольку термин «пиодермия» предполагает наличие бактериальной инфекции, однако, хотя изъязвления в данном случае покрыты гнойным налетом, воспаление не является инфекционным [2]. Для заболевания типичны рецидивирующие кожные изъязвления с гнойно-слизистым или геморрагическим экссудатом. Эти очень болезненные язвы имеют подрывные края и окружены эритемой. Во многих случаях ГП ассоциируется с воспалительной болезнью кишечника, ревматологическим заболеванием или неоплазией [1–3].

Эпидемиология

ГП – редкое заболевание, точные данные о его распространенности отсутствуют. Согласно оценкам, она составляет 3–10 случаев на 1 млн населения в год [2]. Пик заболевания приходится на возрастной период от 20 до 50 лет с незначительным преобладанием женского пола, дети и подростки составляют 4% пациентов с ГП. Иногда сообщается о заболевании у пожилых пациентов [4].

Этиология и патогенез

Точный этиопатогенез заболевания неизвестен. Выделяют следующие основные группы патогенетических факторов: дисрегуляция иммунной системы, генетическая предрасположенность, дисфункция нейтрофилов, аномальное воспаление [5].

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Адашкевич Владимир Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

✉ **Uladzimir P. Adaskevich** – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

Рис. 1. ГП после укуса насекомого.

Дисрегуляция иммунной системы

К иммунологическим факторам можно отнести следующие: частая ассоциация ГП с аутоиммунными заболеваниями; феномен патергии, указывающий на аномальный ответ на иницирующий стимул, такой как травма [2]; нарушение клеточно-опосредованного иммунного ответа при ГП [4]; отложение иммуноглобулинов в кровеносных сосудах дермы; моноклональная или поликлональная гиперглобулинемия также связана с ГП [6]. Однако иммунологические аномалии, ассоциирующиеся с ГП, не всегда постоянно наблюдаются у всех пациентов, и неясно пока, являются ли они эпифеноменом [6].

Генетическая предрасположенность

Значение генетической предрасположенности к ГП лучше всего иллюстрируется тем, что заболевание в качестве симптомокомплекса входит в состав редких генетически детерминированных синдромов, таких как PAPA-синдром (гнойный артрит, ГП, гангренозные акне), PASH-синдром (ГП, акне, гнойный гидраденит) и PASS-синдром (гнойный артрит, ГП, акне, гнойный гидраденит). Причиной перечисленных синдромов являются мутации гена *PSTPIP1/CD2BP1*, расположенного в хромосоме 15q. Патологии наследуются по аутосомно-доминантному механизму. Мутированный ген *PSTPIP1* вызывает множество эффектов, такие как снижение ингибирования воспаления с активацией каспазы 1, увеличение продукции интерлейкина (ИЛ)-1 β и 18, что приводит к нейтрофильной инфильтрации, связанной с перечисленными синдромами [5].

Дисфункция нейтрофилов

ГП считается частью спектра нейтрофильной патологии. В патогенезе ГП предполагаются нарушение нейтрофильного фагоцитоза, наличие аномалий в миграции нейтрофилов и колебаний в уровнях интегрина [7]. В язвах ГП обнаружена избыточная экспрессия ИЛ-8 (мощного лейкоцитарного хемотаксического агента). В случае упомянутого PAPA-синдрома (гнойный стерильный артрит, ГП и акне) отмечается гиперэкспрессия гена ИЛ-16, а белок ИЛ-16 является хемотаксическим к нейтрофилам.

Аномальное воспаление

При ГП обнаружили повышенные уровни воспалительных медиаторов, что указывает на патологический воспалительный процесс. Сообщается, что на раневых краях язв ГП происходит вовлечение Т-клеток и макрофагов. В раневом слое обнаружен ИЛ-8, также известный как хемотаксический фактор нейтрофилов. Таким образом, Т-клетки и макрофаги, вероятно, играют ключевую роль в патогенезе заболевания через аномальную передачу сигналов цитокинам. Экспрессия провоспалительных цитокинов при ГП значительно увеличена [5]. Отсюда следует, что факторы, запускающие/поддерживающие различные

Рис. 2. Язвенная форма ГП.

иммунологические/нейтрофильные аномалии, многочисленны и включают генетическую предрасположенность к паравоспалительным, паранеопластическим или параиммунным феноменам [5]. У предрасположенного пациента после иницирующего события, такого как незначительная травма, вместо нормального ответа, распознающего и устраняющего повреждение ткани, возникает аномальный ответ, приводящий к образованию очагов ГП [8].

Пиогенная гранулема может развиваться также вследствие лекарственной терапии после пропилтиоурацила, пегфилграстима (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), гефитиниба (ингибитор рецептора эпидермального фактора роста), иматиниба, сунитиниба, изотретиноина и биологических препаратов. Хотя патогенез заболевания, вызванного лекарственными препаратами, неясен, в большинстве случаев такая ГП разрешается после отмены препарата. Имеются сообщения о возникновении ГП после повторного применения одного и того же препарата [5, 9, 10].

Клиника

Клиническая картина ГП очень изменчива и зависит от формы и стадии заболевания [1]. У 25–50% пациентов отмечается феномен патергии – появление ГП в участках незначительных кожных травм: укол иглой, место прививки, укус насекомого (рис. 1). Места предпочтительной локализации – голени (обычно в претибиальной области) или перистомальные участки, реже туловище, голова или затылок; у детей – ягодицы, перианальная область, голова и шея [2]. В некоторых случаях параллельно с поражением кожи отмечают внекожные манифестации или нейтрофильные инфильтраты в суставах, легких (нередко), сердечной мышце, центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте, а также абсцессы в селезенке, печени и глазах. Возможно, в таких случаях имеют место аутовоспалительные синдромы, которые еще предстоит определить [2].

На морфологическом уровне выделяют (1) язвенную, (2) буллезную, (3) пустулезную и (4) вегетативную клинические формы (табл. 1). Хотя у пациентов могут присутствовать клинические признаки нескольких форм, но обычно в клинической картине доминирует один вариант.

Язвенная форма

Эта форма встречается наиболее часто (рис. 2). Первым проявлением обычно является пустула или узелок-фурункул на внешне неизменной коже (чаще всего на ногах, но иногда в месте предшествующей травмы или хирургического вмешательства). Вокруг первичного очага формируется зона эритемы, очаг постепенно увеличивается, в его центре происходит дегенерация тканей, появляются корки и эрозии, преобразующие очаг в язву. При этом усиливается

Таблица 1. Клинические признаки ГП [5]

Форма	Локализация	Сочетанные заболевания	Патергия	Прогноз	Морфология
Язвенная	Нижние конечности/ туловище	ВЗК/артрит	Есть	Вариабельный	Крупная болезненная язва с подрывными краями
Пустулезная	Нижние конечности/туловище, слизистая рта	ВЗК	Вариабельная	Хороший	Множественные стерильные пустулы окружены ободком
Буллезная	Верхние конечности/лицо	Миелогенная лейкокемия	Есть	Плохой	Быстроразвивающиеся везикулы/пузыри с некрозом в центре и эрозиями
Вегетативная	Голова и шея	Отсутствуют	Нет	Хороший	Веррукозные и изъязвленные очаги

Таблица 2. Различия между детской и взрослой формами ГП [5]

Признак ГП	Дети	Взрослые
Морфология первоначального очага	Пустула	Макула/папула
Локализация	Генерализованная	Нижние конечности
Ассоциированные заболевания	Отсутствуют	Присутствуют
Тест патергии	Отсутствует	Присутствует
Прогноз	Хороший	Вариабельный

субъективное ощущение боли. Края язвы синюшного оттенка, подрывные, отечные, серпигинозно распространяющиеся, дно покрыто гнойным отделяемым [2]. Возможны 2 варианта клинического течения: (1) внезапно начинающаяся и быстропрогрессирующая язва, (2) безболезненная и постепенно прогрессирующая язва. Для 1-го случая характерны внезапное начало и быстрое прогрессирование очага до тяжелого некроза. Во 2-м случае очаг прогрессирует постепенно и возможна спонтанная регрессия [4].

Буллезная форма

Эта форма (называемая также атипичной) характеризуется быстрым развитием везикулы/пузыря воспалительного генеза. После быстрого вскрытия покрывки в центре очага формируются эрозия с ободком эритемы и поверхностный некроз. Такие очаги чаще наблюдаются на лице и верхних конечностях. Они встречаются у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, такими как лейкокемия. На основании клинической картины некоторые авторы считают, что буллезная ГП и атипичный синдром Свита представляют собой различные участки одного и того же спектра реактивных кожных состояний у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями [4].

Пустулезная форма

Эта форма считается слабым проявлением язвенной ГП, при которой пустулы не развиваются в язвы [4]. Пустулезная ГП представляет собой крупные, круглые или овальные болезненные стерильные пустулы с красным ободком, обычно располагающиеся на поверхности туловища и в меньшей степени на лице и разгибательных поверхностях конечностей. Эта форма ГП обычно ассоциируется с обострением воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) и проявляется также лихорадкой и артралгиями [2, 4].

Вегетативная форма

Эту локализованную неагрессивную форму ГП называют также поверхностной гранулематозной пиодермией. Она возникает как единичный фурункулезный узел, абсцесс или эритематозная, бородавчатая, эрозированная и изъязвленная бляшка без эритематозного ободка, наблюдаемого при классической язвенной ГП, и редко ассоциируется с системными расстройствами. Эта форма ГП, как

Рис. 3. Гематологический вариант ГП.



правило, лучше реагирует на локальные или легкие методы системной терапии, чем другие варианты [2, 4].

Редкие варианты

Перистомальная ГП – редкая форма заболевания, которая наблюдается после энтеростомии/колоностомии у пациентов с ВЗК. Она считается проявлением феномена патергии вследствие раздражения перистомальной кожи, вызванного протечкой фекалий или адгезивным стомическим устройством [11].

Хотя поражение гениталий при ГП наблюдается в связи с развитием язв на других участках тела, описаны также случаи ГП с одиночными поражениями вульвы, полового члена и мошонки [12, 13]. При наличии очагов на гениталиях необходимо кроме других причин генитальных язв исключить также болезнь Бехчета. Локализация ГП на гениталиях и ягодицах наблюдается чаще в педиатрической популяции. При ГП в ассоциации с ВИЧ-инфекцией может встречаться поражение области промежности, осложненное вторичной инфекцией [5].

У детей ГП встречается редко (только 4% случаев) [14]. Очаги при этом генерализованные с поражением области гениталий. Однако клиническая картина, локализация и ответ на терапию такие же, как в случае классических очагов у взрослых. Возможные различия представлены в табл. 2.

В 50–70% случаев ГП ассоциируется с системными заболеваниями (табл. 3), которые могут предшествовать пиогенной гранулеме, развиваться впоследствии или протекать одновременно с ней. В зависимости от ассоциированного состояния можно выделить следующие варианты ГП: паравоспалительная/параиммунная (ассоциируется с ВЗК, сосудистыми коллагенозами, артритами); паранеопластическая (связана с малигнизацией); гематологическая (лейкемии, полицитемия); лекарственная,

Таблица 3. Заболевания, ассоциирующиеся с ГП [2, 5]

Категория ГП	Заболевание
Паравоспалительная	ВЗК, болезнь Крона (15–20%)
	Артрит серонегативный или серопозитивный, обычно симметричный (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит) – до 37% случаев
	Сосудистые коллагенозы
	Другое – ВИЧ-инфекция, гнойный гидраденит
Паранеопластическая	Злокачественное заболевание внутренних органов
	Карциноидная опухоль
Гематологическая	Лейкемия
	Миелопролиферативные заболевания (часто с атипичным буллезным вариантом) и миелодисплазия
	Парапротеинемии (обычно иммуноглобулин А) – около 15% случаев
Лекарственная	Пропилтиоурацил
	Пегфилграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)
	Гефитиниб (ингибитор рецептора эпидермального фактора роста)
	Иматиниб
	Сунитиниб
	Изотретиноин
	Биологические препараты

Таблица 4. Гистопатология ГП [1, 5]

Тип ГП	Гистопатология
Язвенный	Центр очага – абсцесс с выраженным дермальным нейтрофильным инфильтратом, переходящим в панникулит, а также участки некроза ткани
	Иногда незначительный лейкоцитокластический васкулит вблизи центра абсцесса (вторичный признак по сравнению с выраженными воспалительными изменениями)
Буллезный	Слабо определяемый субэпидермальный или интраэпидермальный пузырь с некрозом эпидермиса и выраженный отек верхнего слоя дермы с преобладанием нейтрофилов
Пустулезный	Плотный дермальный нейтрофильный инфильтрат (часто сконцентрирован вокруг фолликула) с субэпидермальным отеком и инфильтрацией нейтрофилов в эпидермис с образованием субэпидермальных скоплений
Вегетативный	Псевдоэпителиоматозная гиперплазия, образование синусового хода, палисадные гранулемы на фоне очагов дермальных нейтрофильных абсцессов

идиопатическая (рис. 3). Чаще всего ГП ассоциируется с ВЗК, артритом и гематологическими заболеваниями. При связи с ВЗК пиогенная гранулема обычно имеет язвенную или пустулезную форму. Возможны также пероральная и перистомальная формы ГП. ГП в сочетании с миелолиферативными заболеваниями может проявляться в буллезной форме.

Диагностика

Диагноз зависит в основном от распознавания прогрессирующих клинических признаков, гистология служит для исключения дифференциальных диагнозов [1]. На заключение указывает наличие кратероподобной язвы, из которой при нажатии выделяется гной, а также сетчатых, напоминающих штопку рубцов в сочетании с ВЗК. Диагностически значимым является также начало заболевания в форме пустул (хотя анамнестические данные не всегда надежны) и таких признаков, как подрытые края язвы, гной и

Таблица 5. Диагностические критерии ГП [1]

Основные (большие критерии)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Внезапное начало заболевания, связанное с появлением болезненного очага, соответствующего определенным морфологическим критериям (язвенный, буллезный, пустулезный, вегетативный), у пациентов обычно среднего возраста, существенная токсемия отсутствует 2. Связь с приемом подозрительных лекарств и обнаружение в биопсийном материале выраженной нейтрофилии ткани при отсутствии лейкоцитокластического васкулита, при этом специальными методами и бактериальным посевом исключены диагнозы злокачественных опухолей и инфекционных заболеваний 3. Отсутствие окклюзии сосудов, застойных явлений, васкулита, диагноз которых исключается соответствующими исследованиями
Дополнительные (малые) критерии, подтверждающие диагноз
<ol style="list-style-type: none"> 1. Локализация на характерных участках (язвенная ГП – на голених или в местах травмы кожи, вегетативная – на туловище, буллезная – на верхних конечностях, пустулезная – на туловище в местах травмы кожи или в перистомальной области) 2. Быстрое прогрессирование воспалительного очага с усилением интенсивности боли (кроме вегетативной ГП) 3. В отдельных случаях сочетание с системными заболеваниями, такими как артриты, ВЗК или дискразия крови (кроме вегетативной ГП) 4. Быстрое уменьшение боли и воспаления после начала системной стероидной терапии

положительный тест патергии. Гистопатологические изменения зависят от типа очага, стадии его эволюции и участка, с которого взяли биопсию. Типичным для ГП является массивная нейтрофильная инфильтрация в отсутствие васкулита и образования гранулем. Установить гистопатологическое отличие ГП от других язвенных процессов с нейтрофилией дермы очень сложно, а иногда невозможно [5]. Гистопатология различных морфологических типов ГП представлена в табл. 4.

Если у взрослых предпочтительными участками локализации поражений являются не нижние конечности и область вокруг стомы, диагноз необходимо перепроверять. В отсутствие достоверных диагностических тестов для ГП предлагаются следующие диагностические критерии, повышающие вероятность диагноза (табл. 5).

В целом, несмотря на подробные характеристики ГП, диагноз не всегда устанавливается сразу, примерно в 10% случаев существует риск ошибочного заключения.

Дифференциальный диагноз

ГП необходимо дифференцировать со следующими группами заболеваний [5]:

- сосудистые заболевания с окклюзией сосудов (в том числе артериит) и заболевания вен (венозные застойные язвы);
- системный васкулит (гранулематоз с полиангиитом, ливедоидный васкулит, узловатый полиартериит);
- инфекции (подкожные микозы, туберкулез, сифилис, гангренозная эктима);
- злокачественные заболевания (лимфомы, лейкемия);
- внешние повреждения ткани (укусы насекомых, артифициальный панникулит);
- другие нейтрофильные дерматозы (атипичный синдром Свита, болезнь Бехчета);
- лекарственные реакции (пустулезная лекарственная реакция, галогенодерма).

В первую очередь ГП дифференцируют с очень болезненными васкулярными язвами, артериальными, венозными или вызванными антифосфолипидным синдромом. Затем следуют язвы при васкулитах мелких или средних сосудов, эктима (наличие гемолизирующих стрептококков) или споротрихозах, а также опухоли с изъязвлением (гистология), другие нейтрофильные дерматозы (кожные язвы при болезни Бехчета), галогенодерма (после контакта с бро-

мом или йодом), вегетирующая пузырчатка (гистология и прямая иммунофлюоресценция) и артефакты. Если язвы очень распространенные или многочисленные, можно предположить PAPA-синдром или родственный синдром гиперкальпротектинемия и гиперцинкемия с тысячекратным повышением уровней кальпротектина и цинка [2].

Терапия

Основными направлениями терапии ГП являются мероприятия, помогающие контролировать воспаление и оптимизировать заживление ран. Выбор лечения зависит от множества факторов, в том числе от локализации, количества, размера очагов, наличия внекожных проявлений, ассоциированных заболеваний и побочных эффектов терапии. В большинстве случаев ГП ограничена 1–3 очагами поражения с вовлечением менее чем 5% поверхности тела [5].

Комплексное оптимальное лечение ГП предполагает исключение провоцирующих заболевание факторов, адекватное лечение раны, купирование боли, а также топическую, системную и целенаправленную иммуномодулирующую терапию.

Критериями ответа на терапию являются побледнение эритемы и спад отека по краю раны, а также уменьшение боли. Цель лечения – достигнуть такого результата в течение суток, поскольку боль часто мучительна. Для дальнейшего контроля над ходом заболевания необходимо обращать внимание на болезненность (параметр, значимый также для рецидива) и размеры язвы [2].

Лечение раны и купирование боли

Уход за ранами является неотъемлемой частью лечения. Кожные очаги при ГП являются исключительно болезненными и требуют ежедневной обработки охлажденным стерильным физиологическим раствором или слабым антисептическим раствором. Важно поддерживать оптимальную влажность в ране, в случае выраженной экссудации помогает раствор перманганата калия (1:2000). Нанесение на язвенные очаги сульфасалазина серебра в виде 1% крема обычно успокаивает боль и может способствовать формированию гранулематозной ткани и подавлению роста бактерий [1]. Для устранения боли могут быть назначены топические анальгетики, а также системные Ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты и опиаты [5]. При поверхностных очагах иногда используют гидроколлоидные повязки, которые накладывают на 2–3 дня, после чего они рассасываются в очаге. Очистление раны является частью стандартного ухода, но консервативная обработка (ферментативная, аутолитическая или хирургическая) для удаления нежизнеспособных тканей должна выполняться осторожно [5]. Ввиду риска патергической реакции следует избегать агрессивной хирургической обработки, примененной давящих повязок, повязок, которые могут прилипать к основанию язвы, и сильных адгезивов.

Местная и внутриочаговая терапия

Местное лечение является важным дополнением системной терапии, способствуя облегчению симптомов. Топическая терапия может быть убедительной для достижения контроля над ограниченным заболеванием в случаях вегетативной ГП, легкой формы язвенной ГП или поверхностной перистомальной ГП. В случаях локализованной ГП часто применяются топические и вводимые внутрь очага кортикостероиды. Фторированной кортикостероидной мази, применяемой для обработки периферии активного очага, возможно, достаточно для заживления вегетативной или перистомальной ГП. При изолированных пустулезных очагах, поверхностных изъязвлениях и перистомальной ГП эффективен такролимус [1]. Благоприятный эффект

при вегетативной ГП оказывают инъекции триамцинолона ацетонида в край очага (5–10 мг/мл 2 раза в неделю), это касается и язвенной ГП в случае устойчивости участка язвы к другим видам терапии. Внутриочаговое введение циклоспорина и такролимуса также является эффективным у отдельных пациентов.

Системная терапия

Терапией 1-й линии считаются системные кортикостероиды, которые применяются при прогрессирующей, тяжелой или обезображивающей болезни (обычно при язвенной или буллезной форме). Вначале они назначаются в достаточно высокой дозе (преднизолон перорально 0,5–1 мг/кг в день, либо метилпреднизолон внутривенно в форме пульс-терапии в дозе 1000 мг/сут). Эффект можно наблюдать в течение 2–3 дней [5]. Применение стероидов в этой дозе продолжают до заметного улучшения, а затем дозу постепенно снижают. Неблагоприятные последствия, возникающие при длительном применении системных кортикостероидов, должны контролироваться, часто ограничивают их длительное использование. Циклоспорин (2,5–5 мг/кг в день) часто применяется в качестве терапии 2-й линии и может быть эффективным, особенно в случаях, устойчивых к кортикостероидам. Сообщалось также об успешном использовании других системных иммунодепрессантов, включая метотрексат, микофенолата мофетил, сульфасалазин и азатиоприн. Однако эффективность этих препаратов не доказана в контролируемых испытаниях. Терапевтические возможности при ГП расширило применение таких методов лечения, как биологические препараты, в частности антагонисты фактора некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-12/23. Наиболее убедительные доказательства эффективного использования при ГП имеются в отношении инфликсимаба (5 мг/кг в неделю внутривенно в 0, 2, 6-ю неделю и каждые 6–8 нед) и адалимумаба (40 мг подкожно еженедельно), особенно на фоне ВЗК [4, 15]. Такие препараты, как эфализумаб и алефацепт, также успешно применялись в лечении ГП [16]. Этанерцепт может быть эффективен при лечении рефрактерных случаев ГП, но, по-видимому, обладает меньшей результативностью по сравнению с инфликсимабом в лечении ГП, протекающей на фоне активной болезни Крона [5]. Роль антагонистов ИЛ-1 и ИЛ-12/23 в ведении пациентов с ГП является многообещающей, но ограничена нехваткой доказательств.

Заключение

Прогноз заболевания зависит от варианта ГП, возраста и пола пациента, наличия сочетанного заболевания, а также вида, дозировки и продолжительности терапии, необходимой для контроля заболевания [16]. Хороший прогноз имеют пациенты с вегетативной и перистомальной ГП. В 1-м случае очаги обычно заживают в течение 6 мес с начала терапии при щадящем режиме лечения, во 2-м – больные часто хорошо отвечают на местную и внутриочаговую терапию. Полная ремиссия и разрешение очагов у пациентов с пустулезной формой ГП происходят, если удается стабилизировать течение сложного ВЗК, которое обычно сопутствует этой форме ГП. Худший прогноз имеет тяжелая хроническая язвенная форма ГП, для которой характерно плохое состояние больного и высокий уровень смертности. Неблагоприятный прогноз имеют также пациенты с буллезной формой ГП на фоне заболевания крови.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

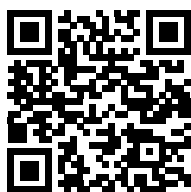
Литература/References

1. Powell FC, Hackett BC, Walach D. Гангренозная пиодермия. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. Глава 33-я. 2-е изд. Перевод с англ. М.: Изд-во Панфилова, 2015; с. 411–20

- [Powell FC, Hackett BC, Walach D. Gangrenous pyoderma. Fitzpatrick Dermatology in Clinical Practice. Chapter 33. 2nd ed. Translated from English. Moscow: Panflor Publishing, 2015; p. 411-20 (in Russian)].
- Sunderkötter C. Pyoderma gangrenosum. Vaskulitis und Vaskulopathien. Braun Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6 Auflage. Band 1. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012; s. 1081-5.
 - Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:19.
 - Bhat RM. Pyoderma gangrenosum: An update. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3(1):7-13.
 - Alavi A, French LE, Davis MD, et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):355-72.
 - Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: An updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1008-17.
 - Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):790-800.
 - Bhat RM, Nandakishore B, Sequeira FF, et al. Pyoderma Gangrenosum: An Indian perspective. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(3):242-7.
 - Tinoco MP, Tamler C, Maciel G, et al. Pyoderma Gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol.* 2008;47(9):953-6.
 - Wang HY, French LE, Shear NH, et al. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):67-77.
 - Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA.* 2000;284(12):1546-8.
 - Kim TH, Oh SY, Myung SC. Pyoderma gangrenosum of the penis. *J Korean Med Sci.* 2009;24(6):1200-2.
 - Parren LJMT, Nellen RJJ, van Marion AMW, et al. Penile pyoderma gangrenosum: Successful treatment with colchicines. *Int J Dermatol.* 2008;47:7-9.
 - Bhat RM, Shetty SS, Kamath GH. Pyoderma gangrenosum in childhood. *Int J Dermatol.* 2004;43:205-7.
 - Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: A review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301-12.
 - Miller J, Yentzer BA, Clark A, et al. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):646-54.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Поздние акне у женщин: пациенты гинекологов, эндокринологов или дерматологов?

И.Ю. Голоусенко✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье поднимается проблема поздних акне у женщин. В результате наблюдения за 326 пациентками от 20 до 40 лет, оценки данных значительного количества лабораторных и инструментальных тестов установлено, что у 257 (79%) женщин имелась гиперандрогения различной этиологии. На основании этого выделены 6 групп больных, что позволяет применить этиологическое лечение. Делается вывод, что только кооперацией дерматовенерологов, гинекологов, эндокринологов можно помочь все увеличивающемуся числу таких больных.

Ключевые слова: поздние акне у женщин, гиперандрогения, диагностика, лечение

Для цитирования: Голоусенко И.Ю. Поздние акне у женщин: пациенты гинекологов, эндокринологов или дерматологов? Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 609–611. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201088

BEST PRACTICE

Late acne in women: patients of gynecologists, endocrinologists or dermatologists?

Igor Yu. Golousenko✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

The article raises the problem of late acne in women. As a result of observation of 326 patients aged 20 to 40 years, evaluation of the data of a significant number of laboratory and instrumental tests, it was found that 257 (79%) women had hyperandrogenism of various etiologies. On the basis of which, 6 groups of patients were identified, which allows applying etiological treatment. It is concluded that only the cooperation of dermatovenerologists, gynecologists, endocrinologists can help an increasing number of such patients.

Keywords: late acne in women, hyperandrogenism, diagnosis, treatment

For citation: Golousenko IYu. Late acne in women: patients of gynecologists, endocrinologists or dermatologists? Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 609–611. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201088

Акне встречается у все большего числа женщин, ухудшая качество жизни, оказывая значительные негативные психологическое и социальное воздействия. Относительно новый термин «поздние акне женщин» (ПАЖ) применяется обычно к пациенткам старше 25 лет, у которых первые симптомы появляются в подростковом возрасте и протекают непрерывно или периодически или впервые проявляются в зрелом возрасте.

Считается, что генетические и гормональные факторы вносят свой вклад в патогенез ПАЖ, что вызывает хроническое течение заболевания и требует поддерживающего лечения, в некоторых случаях в течение многих лет [1–4].

Акне рассматривают как хроническое воспалительное заболевание сальных желез исключительно человека. Этиология акне пока изучена не полностью, но широко признано, что при этом заболевании результатом воздействия андрогенов на сальные железы является формирование себореи, патологического фолликулярного гиперкератоза, активизация анаэробной флоры и местное иммунное воспаление [5, 6].

Известно, что мужские половые гормоны оказывают выраженный влияние на размер и функцию сальных желез, а также на деление кератиноцитов в устье сально-волосяного фолликула. Гормональная регуляция сальных желез осуществляется на уровнях гипоталамуса, гипофиза, коры надпочечников, половых желез. К гормонам, подавляю-

щим салоотделение, относятся эстрогены, в то время как андрогены, прогестерон, адренкортикотропный гормон, тироксин и глюкокортикоиды стимулируют продукцию кожного сала. Сальные железы чувствительны ко всем известным андрогенам, но если влияние слабых андрогенов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат, на салоотделение минимально, то андростерон, тестостерон и особенно дигидротестостерон оказывают значительное воздействие на функцию сальных желез [7].

Акне, как правило, развивается в то время, когда надпочечники активно начинают вырабатывать сульфат ДГЭА, – адренархе. В условиях избытка андрогенов начинается гиперпродукция кожного сала и, как следствие, формируется акне. Также при акне имеется изменение рецепторной регуляции. Установлено, что на участках, где располагаются элементы акне, по сравнению с непо-раженной кожей отмечается наиболее высокая плотность андрогенных рецепторов и повышено содержание фермента 5 α -редуктазы [8].

Сложность и многогранность этиопатогенеза акне подтверждается многочисленными исследованиями. Комплекс нарушений секреции рилизинг-факторов, гипофизарных и стероидных гормонов яичников и надпочечников весьма многообразен [9].

Современные подходы к лечению акне включают назначение различных системных и наружных препаратов,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Голоусенко Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: igor_golousenko5@mail.ru

✉ Igor Yu. Golousenko – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: igor_golousenko5@mail.ru

влияющих на большинство звеньев патогенеза акне. Выбор методов лечения основывается на адекватной клинической оценке степени тяжести акне, типа высыпаний на коже, наличия сопутствующих заболеваний [10].

В лечении акне в последние годы удалось достичь определенных успехов, однако единственными средствами, влияющими на основной этиологический фактор развития себореи и акне – гиперандрогению (ГА), остаются препараты с антиандрогенной активностью [11].

Следует отметить, что патологический синтез андрогенов может регулироваться различными железами внутренней секреции, что должно обуславливать дифференцированный подход к выбору антиандрогенной терапии.

С 2005 по 2015 г. мы наблюдали 326 пациенток в возрасте 20–40 лет с папулопустулезной формой акне 2 и 3-й степеней тяжести. Методами исследования являлись: определение дерматологического индекса акне, гинекологический осмотр, антропометрическое обследование, гормональный фон крови, стероидный профиль мочи, биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование органов малого таза, себометрия. На основе результатов лабораторных и инструментальных тестов выделено 6 групп в зависимости от формы ГА (табл. 1) [12].

Так, с яичниковой формой ГА (ЯГА) было 26,07% женщин (85 человек), с ЯГА и инсулинорезистентностью (ИР) – 19,94% (65 человек). Наличие надпочечниковой формы ГА (НГА) выявлено у 9,51% (31 человек), смешанной ГА (СГА) – 15,03% (49 человек), СГА и гиперпролактинемии – 8,28% (27 человек). Отсутствии ГА констатировано у 21,17% женщин с акне (69 человек).

ЯГА, которая часто сопровождается синдромом поликистозных яичников, оказалась наиболее частым регистрируемым ГА-состоянием у пациенток с ПАЖ. К овариальной ГА относится и стромальный текоматоз яичников [13].

НГА, ее стертые формы (неклассические, стертые формы адреногенитального синдрома) являются ведущим фактором невынашивания беременности у 30% женщин с ГА. Эти состояния связаны с врожденным дефектом фермента 21-гидроксилазы, что нарушает синтез гормонов в коре надпочечников и приводит к функциональной ГА и гормональной дерматопатии (акне, гирсутизм, себорея, алопеция) [14].

До настоящего времени не было сообщений об особенностях течения акне при НГА, что послужило поводом выделения женщин с НГА в отдельную группу.

Анамнестические данные характеризовались ранним началом проявлений акне и признаков гирсутизма: средний возраст первых клинических проявлений составил $10,5 \pm 1,2$ года. Обострение акне, со слов больных, возникало преимущественно в результате стресса.

При подробном сборе семейного анамнеза наличие акне у родителей отмечалось у 100% пациенток, гирсутизма матерей – у 54,84% больных этой группы, что свидетельствовало о явной генетической предрасположенности к возникновению акне у пациенток с НГА.

При дерматологическом осмотре у большинства женщин с НГА преобладали в большем количестве закрытые комедоны на лице и туловище.

При осмотре и подсчете гирсутного числа зарегистрирована 3-я степень гирсутизма.

Антропометрические измерения показали достоверное повышение индекса массы тела по сравнению со здоровыми и больными с ЯГА. При этом повышение массы тела произошло за счет висцерального ожирения.

СГА может быть обусловлена генетическим дефектом 3β -гидроксистероиддегидрогеназы [15]. Клиническая картина СГА представляла собой объединенные симптомы, характерные для пациенток с НГА и ЯГА.

Дебют акне в этой группе женщины отмечался в возрасте от 14 до 18 лет. Обострение возникало преимущественно в

Таблица 1. Разделение больных на группы

Номер группы	Объект исследований	Число наблюдений
1	Женщины с акне и ЯГА	85
2	Женщины с акне, ЯГА и ИР	65
3	Женщины с акне и НГА	31
4	Женщины с акне и СГА	49
5	Женщины с акне, СГА и гиперпролактинемией	27
6	Группа сравнения – женщины с акне без лабораторных признаков ГА	69

различные периоды менструального цикла. Генеалогический анализ выявил генетическую предрасположенность к возникновению акне у большинства (69,74%) пациенток.

У большинства (89,47%) женщин этой группы акне в виде комедонов, папул и пустул имелись только на коже лица, а сочетанное расположение (лицо, туловище и конечности) регистрировалось у 10,53%.

Пациентки со СГА, в зависимости от уровня пролактина, разделены на 2 группы. Стандартный глюкозотолерантный тест выявил и подтвердил наличие ИР при повышенном пролактине.

По данным эпидемиологических исследований, в 20–30% случаев ПАЖ не связано с ГА-состояниями. В свою очередь некоторые авторы указывают, что у таких больных при нормальном уровне гормонов увеличена аффинность рецепторов к ним [16].

В 6-ю группу включены пациентки без лабораторных признаков ГА. Дебют акне в этой группе женщины отмечали в возрасте от 18 до 32 лет, при этом возникновение акне после 25 лет отмечено у 37,68%. Генеалогический анализ не выявил генетической предрасположенности к акне в этой группе. Жалобы на нарушение менструальной функции не предъявляла ни одна из женщин.

У большинства (82,61%) женщин этой группы элементы сыпи располагались только на коже лица (щеки и лоб), а сочетанное расположение (лицо и плечи) регистрировалось у 17,39%. Отмечено наличие у всех пациенток этой группы рубцов, локальной пигментации, эрозий и корок в местах высыпаний.

Заключение

Таким образом, для диагностики формы ГА у женщин с акне необходимо проведение комплекса лабораторных исследований, включающего в себя профиль стероидов в крови, с обязательным определением уровня пролактина, стероидный профиль мочи, биохимические показатели углеводного и жирового обмена.

При выявлении ЯГА показано назначение комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом, при наличии ИР – гипогликемических средств, при НГА – глюкокортикостероидов, при СГА – комбинация комбинированных оральных контрацептивов с глюкокортикостероидом, при наличии гиперпролактинемии – дофаминомиметики.

Тогда на повестке стоит вопрос: так кто же должен лечить ПАЖ? Данные, приведенные в статье, говорят за совместную работу дерматовенерологов, эндокринологов, гинекологов-эндокринологов. Только в такой тесной кооперации можно помочь все увеличивающемуся числу таких больных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Dreno B, Layton A, Zouboulis C, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:063-70.
2. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatology.* 2013;168:474-85.
3. Волкова Н.В., Глазкова Л.К. Психосоматические аспекты акне. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;4:51-4 [Volkova NV, Glazkova LK. Psichosomaticheskie aspekty akne. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei.* 2013;4:51-4 (in Russian)].
4. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1096-106.
5. Laurino C, Palmieri B, Coacci A. Recent achievements in the study of the pathogenesis of acne. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(6):479-88.
6. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27-35.
7. Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, et al. Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:319-34.
8. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5-alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012;2012:530121.
9. Metiko B, Brooks K, Burkhart CG, et al. Is the current model for acne pathogenesis backwards? *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):167.
10. Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Springer, 2014.
11. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. Hormonal Contraceptives and Acne: A Retrospective Analysis of 2147 Patients. *J Drugs Dermatol.* 2016;15:670-4.
12. Голоусенко И.Ю. Акне у женщин: этиологические и патогенетические механизмы, диагностика и лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014 [Golousenko IYu. Akne u zhenshchin: etiologicheskies i patogeneticheskie mekhanizmy, diagnostika i lechenie. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian)].
13. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;18(6):1-13.
14. Pishak VP, Ryznychuk MO. Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *Int J Endocr.* 2017;13(2):195-202.
15. Liashuk PM, Liashuk RP. Main syndromes of hyperandrogenia in women: pathogenesis, differential diagnosis (literature review and own observation). *Int J Endocr.* 2019;15(1):63-6.
16. Dréno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl. 5):14-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эстетическая медицина без гематом: миф или реальность

А.С. Машкина✉

Клиника «Ego Estetica», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Инвазивная эстетическая медицина сопряжена с различными реабилитационными проявлениями: гематомами, отеком, болезненностью в месте процедуры. Гематомы являются неприятной, но зачастую неизбежной для пациента побочной стороной любых инъекционных процедур в косметологии. При этом гематомы появляются при непосредственной травме сосуда иглой во время процедуры, что всегда непосредственно связано с травмой кожи и повышенным риском инфицирования.

Цель. Разработка эффективной схемы лечения без выраженных побочных эффектов, направленной на минимизацию реабилитационных явлений после эстетических манипуляций в косметологии в перипроцедурный период.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 пациентов, 25 из которых получали антигематомную терапию наружной и системной формами арники горной производства компании «Буарон» в перипроцедурный период по определенной схеме. Оставшиеся 25 участников (контрольная группа) не получали терапию перед процедурой, а также во время реабилитации после нее. Анализ течения реабилитационного периода определялся по опроснику, вопросы в котором касались оценки степени интенсивности таких нежелательных явлений после процедуры, как боль, отек, гиперемия, а также оценки размеров гематом согласно шкале от 0 до 5, где 0 – отсутствие проявлений, 5 – значительно выраженные проявления.

Результаты. Анализ многих клинических случаев показывает эффективность антигематомной терапии препаратами арники горной компании «Буарон» в различных формах (Арника монтана С9 внутрь и Арнигель® наружно) в перипроцедурном периоде, проявляющуюся в более быстром разрешении гематом, уменьшении отека, снижении болевых ощущений после процедуры, а также общем сокращении реабилитационного периода как минимум на 2–3 дня по сравнению с течением реабилитации без назначения антигематомной терапии.

Заключение. Исходя из приведенных данных, подтвержденных многочисленными исследованиями, можно сделать вывод об эффективности назначения препаратов арники [Арника монтана С9 (Буарон) и Арнигель®] в перипроцедурный период при назначении инвазивных эстетических процедур.

Ключевые слова: арника горная, гематомы, реабилитация, эстетические процедуры, антигематомная терапия, Арнигель

Для цитирования: Машкина А.С. Эстетическая медицина без гематом: миф или реальность. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (8): 612–616. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201128

ORIGINAL ARTICLE

Aesthetic medicine without hematomas: myth or reality

Anastasia S. Mashkina✉

“Ego Estetica” Clinic, Moscow, Russia

Abstract

Background. Invasive aesthetic medicine is associated with various rehabilitation manifestations: hematomas, edema, pain after the procedure. Hematomas are an unpleasant, but often inevitable for the patient. In this case, hematomas appear when a vessel is directly injured by a needle during the procedure, which is always associated with skin trauma and an increased risk of infection.

Aim. Application of an effective treatment regimen without pronounced side effects for minimizing rehabilitation phenomena after aesthetic procedures.

Materials and methods. The study involved 50 patients, 25 of whom received anti hematoma therapy with external and systemic forms of Arnica montana (Boiron) before and after the procedure. 25 remaining (control group) did not receive therapy before the procedure, as well as during rehabilitation after the procedure. The analysis of the course of the rehabilitation period was assessed using a questionnaire, which contained questions on assessing the degree of intensity of such adverse events after the procedure as pain, edema, hyperemia, the size of hematomas according to a scale from 0 to 5, where 0 – no manifestations, 5 – significantly pronounced manifestations.

Results. An analysis of many clinical cases shows the effectiveness of antihematoma therapy with Arnica montana preparations in various forms [Arnica montana C9 (Boiron) and Arnigel®] before and after procedure, manifested in a faster resolution of hematomas, a decrease in edema, a decrease in pain after the procedure, as well as an overall reduction in the rehabilitation period by at least 2–3 days compared with the course of rehabilitation without the appointment of anti-hematoma therapy.

Conclusion. Based on the above data, confirmed by numerous studies, we can conclude about the effectiveness of prescribing Arnica drugs [Arnica montana C9 (Boiron) and Arnigel®] before and after invasive aesthetic procedures.

Keywords: mountain arnica, hematomas, rehabilitation, aesthetic procedures, anti-hematoma therapy, Arnigel

For citation: Mashkina AS. Aesthetic medicine without hematomas: myth or reality. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (8): 612–616. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201128

Введение

Инвазивная эстетическая медицина сопряжена с различными реабилитационными проявлениями, среди которых

основное место занимают гематомы, отек, болезненность в месте процедуры. Гематомы являются неприятной, но зачастую неизбежной для пациента побочной стороной любых

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Машкина Анастасия Сергеевна** – врач-дерматовенеролог, косметолог, глав. врач клиники «Ego Estetica», международный эксперт антивозрастной медицины, член WOSIAM.
E-mail: dr@mashkina.ru; ORCID: 0000-0002-6301-9812

✉ **Anastasia S. Mashkina** – dermatologist, cosmetologist, Chief doctor, “Ego Estetica” Clinic. E-mail: dr@mashkina.ru; ORCID: 0000-0002-6301-9812

инъекционных процедур в косметологии. При этом гематомы появляются при непосредственной травме сосуда иглой во время процедуры, что всегда непосредственно связано с травмой кожи и повышенным риском инфицирования.

Застраховать пациента от возникновения постпроцедурных гематом на 100% не представляется возможным, однако задачи снижения риска последующего вероятного инфицирования, сокращения продолжительности реабилитационного периода и облегчения его течения, а также ускорения разрешения гематомы выполнимы посредством назначения антигематомной терапии.

Наличие фиброза в зоне предполагаемых инъекций повышает риск травмы сосудов, поскольку мобильность последних снижается, в связи с чем пациенты с длительным «косметологическим» анамнезом подвержены большему риску, связанному с сосудистым повреждением. Такая группа пациентов нуждается в назначении превентивной антигематомной терапии в первую очередь.

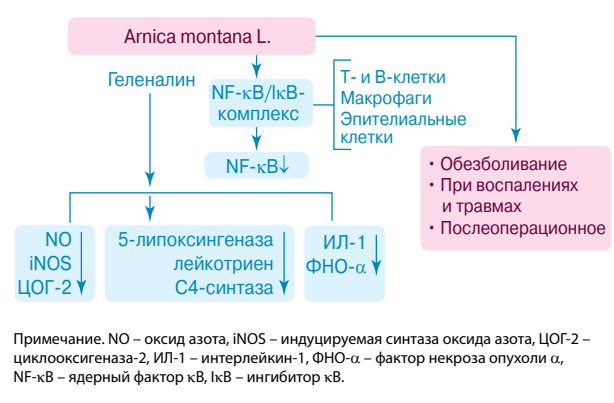
Условно гематомы после инъекционных косметологических процедур можно разделить по локализации на интрадермальные и подслизистые. Их отличает доступность для применения наружных средств терапии после процедур. Так, например, частые множественные гематомы после аугментации губ в случае локализации со стороны влажной слизистой оболочки становятся недоступными для нанесения наружных форм лекарственных средств в раннем постпроцедурном периоде. Соответственно, при подслизистых гематомах единственным возможным методом постпроцедурного ухода являются препараты системного действия, что не всегда подходит пациенту.

Для удобства клинической практики мы подразделяем гематомы на несколько типов в зависимости от выполняемых процедур:

1. Гематомы после множественных инъекций жидких растворов в малых дозах (после мезотерапии и биоревитализации). Это наиболее легкие и поверхностные гематомы, которые характеризуются быстрым разрешением. Однако ввиду большой инъецируемой площади и, соответственно, большого количества входных ворот инфекции даже такие гематомы могут стать причиной воспаления.
2. Гематомы после инъекций ботулинического токсина, которые стоит упомянуть отдельно. Их появление после инъекций может способствовать неконтролируемой мышечной релаксации в конкретной травмируемой точке, что становится косвенной причиной нежелательных эффектов ботулинотерапии.
3. Гематомы после введения гелеобразных наполнителей. Такие гематомы совместно с отеком могут усиливать компрессионный эффект геля на окружающие ткани. Это может стать причиной сдавления расположенных рядом неповрежденных сосудов и спровоцировать ишемию тканей поврежденной области, увеличивая период реабилитации, повышая риск постпроцедурного инфицирования. Применение травматичных техник введения гелеобразных имплантатов повышает риск постпроцедурных осложнений.
4. Гематомы после введения нитевых имплантатов. После процедуры введения нитей гематомы усиливают общую отечность окружающих тканей, увеличивая длительность реабилитации. Особенностью нитевой имплантации является длительное (в течение нескольких дней) существование входных ворот инфекции в виде присутствия нитевой лигатуры в точке входа. Все это повышает риск инфицирования тканей по ходу постановки нити, а значит, антигематомная подготовка особенно важна в качестве превентивной меры.

В качестве антигематомной терапии перед инвазивными косметологическими процедурами в нашей клинике мы предпочитаем назначать препараты арники горной (*Arnica montana*)

Рис. 1. Механизмы, лежащие в основе эффективности арники горной [5].



montana) в различных формах производства компании «Буарон» (Boiron).

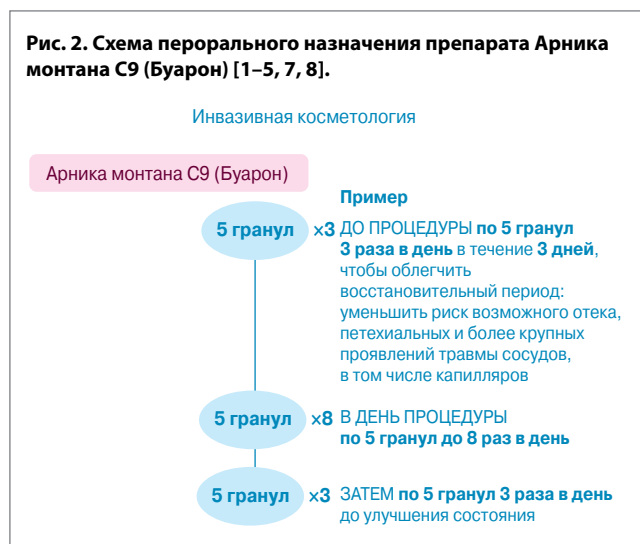
Арника горная – многолетнее травянистое растение, обладающее тройным действием: болеутоляющим, противовоспалительным и противоотечным. Также арника горная положительно влияет на сосудистую стенку и микроциркуляторное русло, ускоряя разрешение гематом и уменьшая отечность [1, 2].

Механизмы, лежащие в основе эффективности арники горной, обусловлены входящим в ее состав геленалином. Геленалин представляет собой сесквитерпеновый лактон, является природным биофлавоноидом, оказывает местное антисептическое, анальгезирующее, противовоспалительное и противоотечное действие. Геленалин опосредованно снижает содержание провоспалительных цитокинов (оксида азота, интерлейкина-2 и др.) в очаге поражения, прерывая тем самым порочный круг воспалительной реакции. Подробнее механизм действия геленалина можно рассмотреть на рис. 1 [2–4].

В «Американском журнале терапии» (*American Journal of Therapeutics*) опубликовано исследование об эффективности и безопасности гомеопатических препаратов арники горной в послеоперационном лечении, при обезболивании и воспалительных процессах. Результатами исследования стали выводы о том, что арника (формы для наружного и/или перорального применения) продемонстрировала воспроизводимые положительные клинические результаты и некоторые из них могут быть сравнимы с действием противовоспалительных лекарственных препаратов, таких как диклофенак, ибупрофен и кортикостероиды, которые считаются предпочтительными терапевтическими средствами при лечении остеоартрита, послеоперационных отеков и экхимозов. Клиническая эффективность арники в указанных областях в сочетании с высокой переносимостью позволяет рассматривать ее как возможную терапевтическую альтернативу традиционным нестероидным противовоспалительным препаратам, особенно для пациентов, проходящих фармакологическую политерапию, поскольку они в большей степени подвержены риску нежелательных взаимодействий между лекарственными препаратами и, как следствие, их токсичности [5].

Помимо эстетической медицины эффекты арники горной широко применяются пластическими и реконструктивными хирургами в качестве восстановительного средства в послеоперационном периоде. Оригинальное исследование, посвященное клиническим подходам к периоперационной терапии пациентов, которым проводится риносептопластика, являющееся обзором практики челюстно-лицевых пластических хирургов, содержит данные о том, что за последние 20 лет число назначений в периоперационном периоде альтернативных терапевтических средств, таких как арника горная, значительно воз-

Рис. 2. Схема перорального назначения препарата Арника монтана С9 (Буарон) [1–5, 7, 8].



росло. Целью данной терапии является уменьшение периоперационных кровоподтеков и отека, а также ускорение заживления ран. Научные исследования, в ходе которых изучалась арника горная, показали значимые результаты. В. Seeley и соавт. применяли компьютерные модели для объективной оценки периоперационного изменения цвета кровоподтеков у пациентов после операции по косметическому подтягиванию кожи лица и шеи. У подобных пациентов, принимавших гомеопатический препарат арники горной в периоперационном периоде, было выявлено меньше кровоподтеков. Результаты рандомизированного клинического сравнения дексаметазона и арники горной, введенной пациентам, которым произведена ринопластика, показали, что оба варианта лечения позволяли уменьшить отек по сравнению с пациентами в группе плацебо. Из приведенных данных мы можем сделать вывод о клиническом действии арники горной, сравнимом по своим эффектам с классическими нестероидными и стероидными противовоспалительными препаратами, но без побочных эффектов, характерных для классической медикаментозной противовоспалительной терапии [6].

Наиболее эффективными и зарекомендовавшими себя препаратами арники горной являются лекарственные монокомпонентные препараты фармкомпании «Буарон».

Арника монтана С9 (Буарон) для перорального применения является лекарственным препаратом, при производстве которого соблюдается строгий контроль качества забора, обработки и фасовки в готовые формы сырья. Сырье собирается в экорезервуаре – горных районах Франции (79%) и Германии (21%). Сбор цветущих растений осуществляется в строго установленный интервал с июня по июль. Свежее растение в течение 48 ч после сбора поступает на завод, где проходит многократный контроль качества на всех этапах производства. При изготовлении гранул используется запатентованная технология, которую компания получила в 1972 г. Гранулы Арника монтана С9 (Буарон) имеют правильную округлую форму, особую пористость и характеризуются тройным нанесением лекарственного вещества. Благодаря такому способу производства достигается высокая эффективность и биодоступность каждой гранулы [7, 8].

Цель исследования – разработка эффективной схемы лечения без выраженных побочных эффектов, направленной на минимизацию реабилитационных явлений после эстетических манипуляций в косметологии в перипроцедурный период.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов, 25 из которых получали ангиогематомную терапию в перипроцедур-

ный период согласно схеме перорального назначения Арника монтана С9 (Буарон); рис. 2. Оставшиеся 25 участников (контрольная группа) не получали терапию перед процедурой, а также во время реабилитации после нее. Анализ течения реабилитационного периода оценивался по опроснику, который содержал вопросы, касающиеся оценки степени интенсивности таких нежелательных явлений после процедуры, как боль, отек, гиперемия, а также размеров гематом согласно шкале от 0 до 5, где 0 – отсутствие проявлений, 5 – значительно выраженные проявления.

Одна из схем перорального применения препарата Арника монтана С9 (Буарон) в инвазивной косметологии (см. рис. 2):

1. За 3 дня до процедуры назначают по 5 гранул 3 раза в день в течение 3 дней, чтобы облегчить восстановительный период, уменьшить риск возможного отека и гематом.
2. В день процедуры количество приемов может быть увеличено до 8 (по 5 гранул).
3. В постпроцедурный период назначают по 5 гранул 3 раза в день на весь восстановительный период до улучшения состояния.

Одновременно с пероральным приемом сразу после процедуры рекомендовано нанесение наружной формы арники горной в виде препарата Арнигель®. Благодаря совместному действию двух препаратов – Арника монтана С9 (Буарон) изнутри и Арнигель® снаружи – обеспечивается максимальное содержание компонентов арники горной в очаге повреждения. Эффективность совместной схемы обеспечивается за счет потенцирования местного воздействия на очаг воспаления при применении препарата Арнигель® системным и сосудопротективным эффектом от применения арники горной внутрь. Высокий уровень безопасности совместного приема достигается за счет избирательного действия на циклооксигеназу-2 и прицельного подавления медиаторов воспаления. В результате происходят более быстрое уменьшение гематомы в размерах, снятие отечности и воспалительных явлений по сравнению с монотерапией каждой из форм [4, 5].

Эффективность схемы можно проиллюстрировать некоторыми клиническими случаями.

Клинический случай 1

На рис. 3, а мы можем видеть внутрикожную гематому через 3 ч после процедуры инъекционной контурной пластики. Гематома имеет тенденцию к распространению. Пациентке была назначена антигематомная подготовка согласно схеме (см. рис. 2), включающая прием препарата Арника монтана С9 (Буарон) внутрь за 3 дня до процедуры в дозе по 5 гранул 3 раза в день. В день процедуры количество приемов было увеличено до 8. После процедуры Арника монтана С9 (Буарон) назначалась вновь по схеме 5 гранул 3 раза в день. Одновременно с приемом внутрь был назначен наружно Арнигель®, первое нанесение которого осуществлено в процедурном кабинете сразу после проведения процедуры. Далее Арнигель® был назначен для домашней обработки зоны инъекций до 7 раз в день в течение 5 дней. На рис. 3, б можно наблюдать состояние инъекционной области через сутки, которое говорит о хорошей динамике в регрессе гематомы. Полного регресса ожидаем в течение 3–4 дней.

Клинический случай 2

На рис. 4, а мы можем наблюдать несколько подслизистых гематом, возникших сразу после процедуры инъекционной контурной пластики губ. Подобные гематомы исчезают в течение 7–10 дней после процедуры при назначении классических противовоспалительных препаратов в постпроцедурном периоде. Пациентка проходила антигематомную подготовку и реабилитацию согласно предложенной

Рис. 3. Интрадермальная гематома после процедуры инъекционной контурной пластики: а – спустя 3 ч; б – на следующий день.

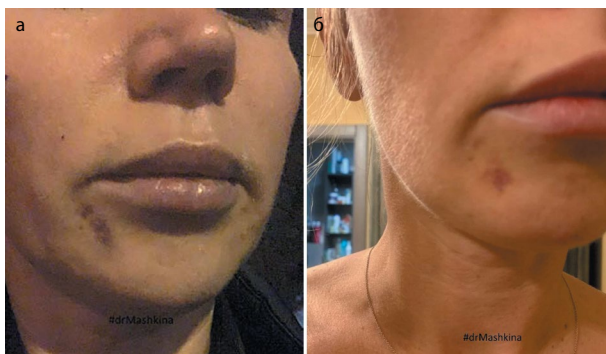


Рис. 4. Подслизистая гематома: а – после процедуры аугментации губ; б – на фоне антигематомной терапии (регресс гематомы).



схеме перорального приема препарата. Спустя 3 дня после процедуры можно наблюдать значительное уменьшение гематом, исчезновение отечности. Через 5 дней после процедуры происходит полное разрешение гематом, картина ткани губ не отличается от здоровой (рис. 4, б).

Клинический случай 3

На рис. 5, а мы видим состояние тканей периоральной области сразу после процедуры увеличения губ. Присутствуют умеренный отек, эритема. Предварительной подготовки пациента к процедуре не проводилось. Спустя 5 ч

Рис. 5. Состояние тканей периоральной зоны после процедуры увеличения губ филлером: а – сразу после процедуры; б – через 5 ч; в, г – через 7 ч; д – на следующий день после процедуры и назначения системных глюкокортикостероидов.



(рис. 5, б) можем наблюдать резкое усиление отека, распространение гематомы, изменение окраски кожных покровов до сине-бордовой. В течение следующих 2 ч ситуация усугубилась (рис. 5, в, г). Было назначено введение 1 мл 4 мг/мл дексаметазона внутримышечно и прием препарата Арника монтана С9 (Буарон) внутрь до 8 раз (по 5 гранул). На следующее утро клиническая картина стабилизировалась (рис. 5, д): отек уменьшился, гематома приобрела более четкие контуры. В данном случае предпроцедурной антигематомной терапии не проводилось, в результате чего при появившемся в ранний постпроцедурный период осложнении возникла необходимость в назначении гормональных противовоспалительных препаратов системного действия. Безусловно, назначение антигематомной терапии в предпроцедурном периоде не может полностью застраховать пациента от нежелательных явлений, но оно дает возможность снизить их риск.

Результаты

У 22 (88%) пациентов из опытной группы согласно данным опросника нежелательные постпроцедурные явления в среднем определялись на уровне 1–2 для отечности и болезненности и 2–3 – для гематом. Среднее время исчезновения постпроцедурных явлений в опытной группе составило 3–4 дня. У 23 (92%) пациентов контрольной группы согласно данным опросника нежелательные постпроцедурные явления в среднем определялись на уровне 3–4 для отечности и болезненности и 4 – для гематом. Среднее время исчезновения постпроцедурных явлений в опытной группе составило 5–7 дней.

Анализ многих клинических случаев показывает эффективность антигематомной терапии лекарственными препаратами арники горной в виде приема внутрь [Арника монтана С9 (Буарон)] и наружного нанесения (Арнигель®) в перипроцедурном периоде. Эффективность проявляется в более быстром разрешении гематом, уменьшении отека, снижении болевых ощущений после процедуры, а также в общем сокращении реабилитационного периода как минимум на 2–3 дня по сравнению с течением реабилитации без назначения антигематомной терапии.

Заключение

Исходя из приведенных данных, подтвержденных многочисленными исследованиями, можно сделать вывод об эффективности назначения препаратов арники

[Арника монтана С9 (Буарон) и Арнигель®] в перипроцедурный период при проведении инвазивных эстетических процедур.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

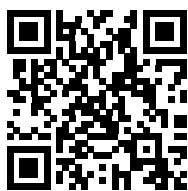
Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Quillard M, Mouillet J. Schémas & Protocoles en Pédiatrie. CEDH France, 2015.
2. Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, Saint-Jean Y. Pharmacology and Homeopathic Materia Medica. CEDH France, 2003.
3. Берике В. Materia Medica гомеопатических препаратов. М.: Гомеопатическая медицина, 2016 [Berike V. Materia Medica of homeopathic preparations. Moscow: Homeopathic medicine, 2016 (in Russian)].
4. Моррисон Р. Настольный справочник ключевых и подтверждающих симптомов. М.: Гомеопатическая медицина, 2016 [Morrison R. Desktop reference of key and supporting symptoms. Moscow: Homeopathic medicine, 2016 (in Russian)].
5. Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P, et al. Effectiveness and Safety of Arnica montana in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation. *Am J Ther.* 2016;23:e184-97.
6. Shafdar S, Deal AM, Jarchow AM, et al. Practice patterns in the perioperative treatment of patients undergoing septorhinoplasty: a survey of facial plastic surgeons. *JAMA Facial Plast Surg.* 2014;16(2):113-26. DOI:10.1001/jamafacial.2013.2050
7. Jouanny J, Carpanne JB, Dancer H, Masson JL. Homeopathic therapeutics: possibilities in acute pathology. Boiron ed. France, 1996.
8. Guernonprez M. Homéopathie: Principes – Clinique – Techniques. CEDH France, 2006.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Андрогенная алопеция и коронавирусная инфекция

О.О. Мельниченко^{✉1}, Л.Р. Сакания^{1,2}, А.Л. Пирузян², И.М. Корсунская^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Андрогенная алопеция (АА) – это нерубцовая потеря волос у мужчин и женщин, вызванная действием андрогенов на волосяные фолликулы и возникающая у лиц с генетической предрасположенностью. Заболевание носит хронический прогрессирующий характер и охватывает миллионы людей во всем мире. Методы лечения АА ограничены, а понимание патофизиологии, лежащей в основе заболевания, все еще развивается. Наряду с генетической предрасположенностью и сложными биохимическими процессами, происходящими в клетках волосяного сосочка, широко обсуждается роль новой коронавирусной инфекции COVID-19 в развитии АА. Сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях, профилактике и лечении коронавирусной инфекции COVID-19 в настоящее время постоянно обновляются. Описаны клинические проявления COVID-19 на коже, включающие ангииты, акродерматит (acroangiitis), папуловезикулезные высыпания, папулосквамозные высыпания, розовый лишай, кореподобную сыпь, токсикодермию, обострение хронических дерматозов, артифициальные поражения кожи и, наконец, выпадение волос. Ряд исследований демонстрирует связь между андрогенами, участвующими в патогенезе COVID-19, и возможным развитием АА.

Ключевые слова: андрогенная алопеция, COVID-19, дигидротестостерон, миноксидил, андрогены

Для цитирования: Мельниченко О.О., Сакания Л.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Андрогенная алопеция и коронавирусная инфекция. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 617–620. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201086

REVIEW

Androgenetic alopecia and coronavirus infection

Olga O. Melnichenko^{✉1}, Luiza R. Sakaniya^{1,2}, Anastas L. Piruzyan², Irina M. Korsunskaya^{1,2}

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

Androgenetic alopecia (AA) is a non-scarring hair loss in men and women caused by the effect of androgens on hair follicles which occurs in genetically predisposed individuals. The disease has chronic and progressive course and affects millions of people worldwide. AA treatments are limited, and understanding of the underlying pathophysiology is still is developing. Along with genetic predisposition and complex biochemical processes occurring in hair follicle cells, the role of new novel coronavirus infection COVID-19 in AA is widely discussed. Today, information on the epidemiology, clinical manifestations, prevention and treatment of coronavirus infection COVID-19 is constantly being updated. COVID-19-associated cutaneous manifestations have been described, including angiitis, acrodermatitis (acroangiitis), papular-vesicular eruptions, papular-squamous eruptions, pityriasis rosea, measles-like rash, toxicoderma, exacerbation of chronic dermatoses, artifactual skin lesions and, finally, hair loss. A number of studies demonstrate a link between androgens involved in the pathogenesis of COVID-19 and the possible occurrence of AA.

Keywords: androgenetic alopecia, COVID-19, dihydrotestosterone, minoxidil, androgens

For citation: Melnichenko OO, Sakaniya LR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Androgenetic alopecia and coronavirus infection. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 617–620. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201086

Волосяные фолликулы обладают различной чувствительностью к андрогенам: у мужчин в патологический процесс вовлекаются макушка и лобно-височная часть черепа; у женщин более диффузно поражается средне-лобная область, при этом отсутствуют участки полного облысения, за исключением тяжелых клинических ситуаций [1–7]. Для оценки степени выраженности андрогенной алопеции (АА)

разработаны классификационные шкалы Норвуда–Гамильтона и Людвиг, используемые для мужчин и женщин соответственно [8, 9].

Ключевым андрогеном, участвующим в патогенезе АА, считается дигидротестостерон, продуцируемый из тестостерона в волосяном фолликуле при участии фермента 5 α -редуктазы II типа [10]. Как у мужчин, так и у женщин

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Мельниченко Ольга Олеговна** – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: dr.melnichenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0522-3225

Сакания Луиза Руслановна – мл. науч. сотр., врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК, ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: sakania.luiz@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2027-5987

Пирузян Анастас Леонович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: pirstas2000@hotmail.com; ORCID: 0000-0001-8039-8474

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ГБУЗ МНПЦДК, ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

[✉]**Olga O. Melnichenko** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. E-mail: dr.melnichenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0522-3225

Luiza R. Sakaniya – Res. Assist., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: sakania.luiz@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2027-5987

Anastas L. Piruzyan – D. Sci. (Med.), Prof., Chief Res. Officer, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: pirstas2000@hotmail.com; ORCID: 0000-0001-8039-8474

Irina M. Korsunskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

фронтальные волосные фолликулы демонстрируют более высокие уровни 5 α -редуктазы и андрогенных рецепторов в сравнении с затылочными областями. Также 5 α -редуктаза конкурирует за тестостерон с ароматазой – внутриклеточным ферментом, трансформирующим андрогены в эстрогены. В условиях конкуренции за общий субстрат выработка дигидротестостерона зависит от соотношения этих ферментов: чем больше в клетке ароматазы, тем меньше тестостерона доступно 5 α -редуктазе. Согласно данным, полученным M. Sawaya и соавт., уровень экспрессии ароматазы значительно выше в затылочной области [11]. Установлено, что содержание андрогенных рецепторов в фронтальных волосных фолликулах у мужчины на 40% выше, чем у женщин. Кроме того, уровни 5 α -редуктазы у мужчин в этих зонах превышают аналогичные показатели у женщин в 3 раза. Полученные данные соответствуют типичному распределению клинических проявлений АА между полами с большим вовлечением в патологических процесс лобно-височных областей у мужчин.

В клетках волосного сосочка андрогены связываются с соответствующим рецептором и оказывают влияние на выработку паракринных факторов, представляющих собой вещества малого радиуса действия, от которых зависит деление стволовых клеток волос и состояние внеклеточного матрикса [12]. Дегенеративным изменениям подвергаются не только волосные фолликулы: кожа волосистой части головы истончается, нарушается кровоснабжение, сокращается глубина залегания волосных фолликулов. Волосы становятся более тонкими, короткими, теряют пигмент. Как правило, спустя годы после дебюта АА в области части волосных фолликулов развиваются процессы замещения соединительной тканью, в связи с чем соответствующий фолликул необратимо теряет способность к производству волоса.

Ряд исследований демонстрирует связь между андрогенами, участвующими в патогенезе COVID-19, и возможным развитием АА.

Выявлено несколько механизмов участия андрогенов в патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19. В частности, андрогенрегулируемая протеаза TMPRSS2 является клеточным корецептором, необходимым для инфицирования SARS-CoV-2 [13]. Поскольку андрогены обладают иммунодепрессивным действием, андрогензависимая иммунная модуляция представляет собой еще одно звено патогенеза, что подтверждается преобладанием мужчин среди взрослых пациентов с COVID-19 [14, 15].

C. Wambier и соавт. сообщили о более высокой распространенности андрогенетической алопеции у 175 госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с ожидаемой распространенностью среди населения того же возраста [16].

Появились данные, указывающие на возможную связь между раком предстательной железы и COVID-19. Исследование M. Montoroli и соавт. показало, что пациенты с раком предстательной железы, получающие терапию антиандрогенами, имеют значительно более низкий (в 4 раза) риск заражения SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, не получающими антиандрогены, или даже пациентами с любым другим типом рака [17]. Обсуждается перспектива применения антиандрогенов в качестве терапии SARS-CoV-2 [18].

Анализ более 43,5 тыс. анкет, проведенный с учетом демографических данных, сопутствующих заболеваний, цвета волос и количества волос в зависимости от статуса COVID-19 и тяжести заболевания, показал, что распространенность седины и облысения коррелирует с возрастом, а тяжесть заболевания связана с возрастом и сопутствующими заболеваниями исследуемых [19].

Поседение волос и АА ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний – известным фактором риска худшего прогноза у пациентов с

COVID-19 [20, 21]. P. Müller Ramos и соавт. полагают, что седые волосы могут представлять собой независимый фактор риска серьезности заболевания SARS-CoV-2. Вместе с тем для подтверждения данного утверждения необходимо проведение многомерного регрессионного анализа, учитывающего пол, возраст, этническую принадлежность, сопутствующие заболевания респондентов и сложное взаимодействие указанных факторов в отношении COVID-19. Авторы предлагают рассматривать поседение волос не только как следствие вызванного стрессом быстрого истощения стволовых клеток меланоцитов, но и как следствие COVID-19.

В своей практике мы наблюдали 19 пациентов (11 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 45 до 62 лет с АА, возникшей после перенесенной коронавирусной инфекции. Важно отметить, что коронавирусная инфекция у этих пациентов протекала в легкой форме и не требовала госпитализации.

В среднем через 3 мес после болезни пациенты начали замечать резкое выпадение волос в лобной и височной областях. Ранее потери волос у пациентов не наблюдалось. Всего 7 пациентов самостоятельно применяли настойку стручкового перца и различные шампуни для стимуляции роста волос, но видимого эффекта не отмечалось.

При обращении к специалисту пациентам установлен диагноз: АА и предложена следующая терапия: Спрей Alerana (миноксидил 2%) 1 раз в сутки утром, сыворотка Alerana 1 раз в сутки вечером и витаминно-минеральный комплекс Alerana 2 раза в сутки в течение 2 мес. При контрольном визите через 2 мес у 12 пациентов (4 мужчины и 8 женщин) отмечалось снижение интенсивности выпадения волос и наблюдалось появление единичных волосков в пораженных областях. У 7 пациентов также снизилась интенсивность потери волос, но рост новых волос не отмечен. Всем пациентам предложено перейти на использование спрея Alerana с более высокой концентрацией миноксидила – 5%, в остальном схема терапии не изменилась. На 2-м контрольном визите (4 мес от начала терапии) у всех пациентов отмечен рост новых волос и заметное снижение площади очагов поредения волос, отсутствие жалоб на интенсивное выпадение волос. В дальнейшем рекомендовано вернуться к использованию спрея Alerana с 2% содержанием миноксидила в течение 6 мес и прекращение приема витаминно-минерального комплекса. На данный момент терапия пациентов не завершена. Но, учитывая наш предыдущий опыт применения средств линейки Alerana в терапии постковидного телогенового выпадения волос [22], можно предположить, что сочетание спрея миноксидила и сыворотки Alerana тормозит процесс выпадения волос, что повышает комплаентность терапии и уровень доверия пациентов выбранному специалисту.

Хорошую эффективность проводимой терапии можно обосновать комплексным воздействием ее компонентов на цикл роста волос. Миноксидил усиливает синтез факторов роста VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), FGF (фактор роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые стимулируют процессы роста в волосном фолликуле и запускают фазу анагена [23].

Витаминно-минеральный комплекс Alerana оказывает оздоравливающий и укрепляющий эффект на волосы за счет улучшения питания волосных луковиц и восполнения недостаточного уровня микроэлементов, участвующих в формировании волосного стержня. Комплекс разделен на 2 вида формул: формула «День» содержит витамины С, Е, В₁, магний, железо, β -каротин, фолиевую кислоту и селен; формула «Ночь» – цистин, цинк, кальция D-пантотенат, витамины В₂, В₆, В₁₂, D₃, кремний, биотин и хром. Обе формулы подобраны с учетом суточного ритма роста волос и совместимости компонентов.

Стимулятор роста волос Alerana представляет собой сыворотку с комплексом растительных стимуляторов роста волос – RootBio и AnaGain. Состав стимулятора обновлен

в 2020 г. RootBio представляет собой растительные метаболиты из листьев базилика, ингибирующие активность фермента 5 α -редуктазы, вызывающего выпадение волос. AnaGain является вторичным растительным метаболитом из ростков гороха и воздействует на волосяной фолликул, усиливая клеточный метаболизм и активизируя рост волос.

На сегодняшний день лечение заболеваний, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции, становится все более актуальным, и, по всей видимости, это проблема останется с нами надолго. Выпадение волос, спровоцированное COVID-19, не стало исключением. Учитывая негативное влияние этого состояния на качество жизни пациентов, специалисту мало определить причину потери волос и назначить терапию, также важно, чтобы лечение позволяло достигнуть быстрого видимого для пациента эффекта, а положительный эффект сохранялся на длительное время.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

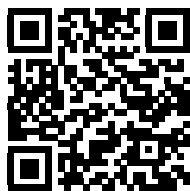
Литература/References

- Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, et al. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13549. DOI:10.1111/dth.13549
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-3. DOI:10.1111/jdv.16387
- Mungmungpantipantip R, Wiwanitkit V. COVID-19 and cutaneous manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e246. DOI:10.1111/jdv.16483
- Lei Y, Huang X, Bamu S, et al. Clinical features of imported cases of coronavirus disease 2019 in Tibetan patients in the plateau area. *Infect Dis Poverty.* 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-22978/v1
- Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, Fox LP. The AAD COVID-19 registry: crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):509-10. DOI:10.1016/j.jaad.2020.04.045
- Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов Минобрнауки России». М., 2020 [Clinical characteristics of skin manifestations in the new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University, Peoples' Friendship University. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Herskovitz I, Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(4):e9860. PMID: 24719635.
- Hong H, Ji JH, Lee Y, et al. Reliability of the pattern hair loss classifications: a comparison of the basic and specific and Norwood-Hamilton classifications. *J Dermatol.* 2013;40(2):102-6. DOI:10.1111/1346-8138.12024
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977;97:237-54.
- Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;198(1-2):89-95. PMID: 12573818.
- Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997;109(3):296-300. PMID: 9284093.
- Hamada K, Randall VA. Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):609-18. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07144.x
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271.e8-280.e8.
- Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-83. DOI:10.1002/jmv.25757
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- Wambier CG, Vano-Galvan S, McCoy J, et al. Androgenetic Alopecia Present in the Majority of Hospitalized COVID-19 Patients – the “Gabrin sign”. *J Am Acad Dermatol.* 2020;69:680-2.

17. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040-5. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.479
18. Bahmad HF, Abou-Kheir W. Crosstalk between COVID-19 and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(4):561-3. DOI:10.1038/s41391-020-0262-y
19. Müller Ramos P, Ianhez M, Amante Miot H. Alopecia and grey hair are associated with COVID-19 Severity. *Exp Dermatol.* 2020;29:1250-2. DOI:10.1111/exd.14220
20. ElFaramawy AAA, Hanna IS, Darweesh RM, et al. The degree of hair graying as an independent risk marker for coronary artery disease, a CT coronary angiography study. *Egypt Heart J.* 2018;70:15-9.
21. Trieu N, Eslick GD. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;176:687-95.
22. Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2021;8:77-80 [Sakaniia LR, Mel'nichenko OO, Korsunskaja IM. Poteria volos na fone novoi koronavirusnoi infektsii: podkhody k lecheniiu. *Meditsinskii sovet.* 2021;8:77-80 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-8-77-80
23. Мильдзихова Д.Р., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Современные подходы к терапии андрогенетической алопеции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(4):501-4 [Mil'dzikhova DR, Mel'nichenko OO, Korsunskaja IM. Sovremennye podkhody k terapii androgeneticheskoi alopetsii. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2019;18(4):501-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201918041501

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Фармакотерапия при диффузной алопеции

Н.В. Шперлинг^{1,2}, М.И. Шперлинг³, М.А. Руденко⁴, А.В. Чаплыгин⁵

¹ЧУ ООВО «Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Медицинский центр «Врач+», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Диффузная алопеция (ДА) – патологическое выпадение волос, связанное с поражением волосяного фолликула, как правило, ассоциированное с воздействием триггерного фактора. Большую роль в развитии данного состояния играет нарушение цикличности фаз волосяного фолликула – анагена, телогена и катагена. Основой патогенетической терапии ДА являются индукция и пролонгирование стадии анагена (в том числе за счет ингибирования катагена). Применение лекарственных средств на основе натуральных природных компонентов способно оказать положительное влияние на течение данного заболевания.

Цель. Провести оценку эффективности комплексной терапии препаратами Селенцин в лечении ДА.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 80 пациентов с установленным диагнозом ДА (телогеновая/анагеновая). Получали терапию препаратом Селенцин в таблетированной и наружной форме (пептидный лосьон) на протяжении 2 мес. Эффективность препарата оценивали спустя 2 и 4 мес от начала лечения (сразу после окончания курса и через 2 мес).

Результаты. Показана высокая клиническая эффективность терапии в виде значительного уменьшения потери волос, а также восстановления их структуры и увеличения объема. Также по прошествии 2 и 4 мес от начала лечения отмечались нормализация дерматоскопической картины волосистой части головы и улучшение результатов специальных проб (PULL-тест).

Заключение. Применение комбинации препаратов Селенцин при ДА оказывает выраженный терапевтический эффект. Препараты могут быть использованы в качестве основного средства для лечения данного заболевания.

Ключевые слова: диффузная алопеция, телогеновая алопеция, выпадение волос, Селенцин

Для цитирования: Шперлинг Н.В., Шперлинг М.И., Руденко М.А., Чаплыгин А.В. Фармакотерапия при диффузной алопеции. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 621–625. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201126

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacotherapy for diffuse alopecia

Natalia V. Shperling^{1,2}, Maksim I. Shperling³, Marina A. Rudenko⁴, Aleksei V. Chaplygin⁵

¹University "Reaviz", Saint Petersburg, Russia;

²Medical Center "Doctor+", Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴International Medical Center "SOGAZ", Saint Petersburg, Russia;

⁵Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Diffuse alopecia (DA) is a pathological hair loss associated with damage to the hair follicle, usually associated with a trigger factor. An important role in the development of this condition is played by the violation of the cyclicity of the phases of the hair follicle – anagen, telogen and catagen. The basis of pathogenetic therapy for DA is the induction and prolongation of the anagen stage (including through inhibition of catagen). The use of medicines based on natural ingredients can get a positive effect on the course of the disease.

Aim. To evaluate the effectiveness of complex therapy with Selencin in the treatment of DA.

Materials and methods. The study was conducted on 80 patients with the proved diagnosis of DA (telogenic/anagenic). The treatment was carried out with Selencin in tablet form and external form (peptide lotion) for 2 months. The effectiveness of the drug was assessed 2 and 4 months after the start of treatment (immediately after the end of the course and 2 months later).

Results. The high clinical efficacy of the therapy has been shown in a significant reduction in hair loss, as well as restoration of their structure and increase in volume. Also, after 2 and 4 months from the start of treatment, there was a normalization of the dermatoscopic picture of the scalp and an improvement in the results of special tests (PULL test).

Conclusion. The use of a combination of drugs Selencin in the management of DA has a pronounced therapeutic effect. The drugs can be used as the primary treatment for this disease.

Keywords: diffuse alopecia, telogen effluvium, hair loss, Selencin

For citation: Shperling NV, Shperling MI, Rudenko MA, Chaplygin AV. Pharmacotherapy for diffuse alopecia. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 621–625. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201126

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шперлинг Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины Университета «Реавиз», врач-дерматовенеролог ООО «МЦ "Врач+"». E-mail: shperling2@yandex.ru

Шперлинг Максим Игоревич – клин. ординатор первой каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: mersisaid@yandex.ru

Руденко Марина Александровна – врач-дерматовенеролог, трихолог, ООО ММЦ «СОГАЗ». E-mail: rmacosm2@gmail.com

Чаплыгин Алексей Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: av-chapl@yandex.ru

✉ Natalia V. Shperling – D. Sci. (Med.), University "Reaviz", Medical Center "Doctor+". E-mail: shperling2@yandex.ru

Maksim I. Shperling – Clinical Resident, Kirov Military Medical Academy. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Marina A. Rudenko – dermatovenerologist, trichologist, International Medical Center "SOGAZ". E-mail: rmacosm2@gmail.com

Aleksei V. Chaplygin – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: av-chapl@yandex.ru

Введение

Выпадение, изменение объема и качества волос – одна из ведущих причин обращения пациента к врачу-дерматологу. Алопеция представляет собой патологическое выпадение волос, приводящее к их поредению или полному исчезновению в определенных областях головы или туловища, основой которого является поражение волосяного фолликула.

Одна из разновидностей данного заболевания – диффузное выпадение волос, его патофизиологическая основа представляет собой нарушение цикла волосяного фолликула (анагена, телогена и катагена) [1]. По распространенности диффузная алопеция (ДА) занимает 2-е место после андрогенной алопеции. Женщины подвержены ей в большей степени, чем мужчины. Так как ДА является следствием нарушений в работе всего организма, ее иногда называют симптоматической [2].

Выделяют анагеновую и телогеновую (наиболее частую) формы ДА. При телогеновой форме около 80% волосяных фолликулов преждевременно переходят в фазу телогена (покоя), что приводит к остановке активного воспроизведения волос. Как правило, данный процесс ассоциирован с воздействием триггерного фактора на организм за несколько месяцев до возникновения клинических проявлений [3, 4]. К таковым факторам относятся инфекции, дефицит макроэлементов, эндокринные заболевания, стресс и др. [5–7]. В большинстве случаев при этой форме ДА выпавшие волосы полностью восстанавливаются в срок от 3 до 9 мес, так как в отличие от андрогенной алопеции не происходит гибели волосяных фолликулов.

Основной стратегии терапевтического лечения ДА являются индукция и пролонгирование стадии анагена (в том числе за счет ингибирования катагена) [8]. Однако большинство препаратов для лечения алопеции не оказывает значительного влияния на изменение стадий цикла волосяного фолликула. В то же время в ряде исследований показана значительная эффективность гомеопатических средств для лечения алопеции [2, 8, 9].

На основании молекулярных исследований особенностей жизненного цикла волоса и факторов, влияющих на формирование и развитие волосяного фолликула, разработана система коррекции выпадения волос Селенцин, сочетающая лечебные эффекты гомеопатического лекарственного препарата и специализированного пептидного комплекса для кожи волосистой части головы. Таблетированная форма препарата – гомеопатическое лекарственное средство (ГЛС) Селенцин представляет собой комбинацию средств натурального природного происхождения, оказывает влияние на метаболизм и фазы развития волосяного фолликула. Лосьон состоит из комбинации пептидного комплекса, диметиламиноэтанола (ДМАЭ) и биоактивных компонентов экстрактов карликовой пальмы и листьев гинкго билоба. Применение комплексной терапии различными формами Селенцина может оказаться эффективной и успешной стратегией в лечении ДА.

Цель исследования – изучить терапевтическую эффективность метода восстановления роста волос при ДА с использованием сочетания таблетированной (ГЛС Селенцин) и наружной формы препарата Селенцин в виде пептидного лосьона.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 80 пациентов из 5 городов (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Краснодар). Критериями включения являлись: возраст от 18 до 50 лет, диагноз ДА (телогеновая/анагеновая). Критерии исключения: другие виды алопеций (андрогенетическая, гнездная, рубцовая, неуточненная), возраст до 18 и после 50 лет, наличие хронических соматических заболеваний в стадии обострения, психических и онкологических

заболеваний, для женщин – прием гормональной контрацепции и гормонозаместительной терапии, заболевания щитовидной железы, железодефицитная анемия.

Больным назначили комбинацию препаратов Селенцин в виде пептидного лосьона (Селенцин Peptide Active) и таблетированной формы (ГЛС Селенцин). Лосьон прописали в дозе 5 мл (1 ампула) в сутки в 2 приема путем нанесения на прикорневую зону волосистой части головы. Лекарственный препарат пациенты получали по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально за 30 мин до еды. Общий курс лечения составил 2 мес.

Эффективность препарата оценивали спустя 2 мес от начала лечения (сразу после окончания курса) и 4 мес от начала лечения (через 2 мес после окончания курса). В ходе исследования анализировали динамику жалоб пациентов на изменение стержня волос (истончение, окраска, ломкость), объема волос (уменьшение их объема при собирании в хвост), наличие выпадения и поредения волос (по всей поверхности головы или в определенных зонах). Также оценку эффективности проводили путем сравнения результатов теста натяжения волос (PULL-тест), дерматоскопии волосистой части головы в области лобного, теменного и затылочного отделов (наличие пустых устьев волосяных фолликулов, диаметр волос, однородность волос по диаметру), характера изменений ногтей и кожи.

Статистическую обработку осуществили с использованием пакетов статистического анализа Microsoft Office Excel 2016, Statistica 12, SPSS Statistics. Численные значения анализируемых показателей при соответствии закону нормального распределения, установленном на основании расчета критерия Колмогорова–Смирнова, представляли в виде среднего арифметического (M) и доверительного интервала (ДИ), в противном случае – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{25}; Q_{75}$). Для множественного сравнения количественных зависимых переменных использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана, дихотомических – Q-тест Кокрана для повторных испытаний с проведением последующих попарных сравнений с применением поправки Бонферрони. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 80 пациентов, участвовавших в исследовании, большинство связывали возникновение заболевания с наличием стресса или перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). В 88,7% случаев больные отмечали выпадение волос по всей поверхности головы. Также необходимо отметить, что почти 1/2 пациентов ранее использовали специальные средства с целью устранения выпадения волос, однако значительного эффекта при этом не отмечали (табл. 1).

При исследовании влияния комплексной терапии с использованием двух форм (наружной и таблетированной) препарата Селенцин обнаружены статистически значимые различия по ряду признаков ДА (телогеновой/анагеновой). Так, факт выпадения волос спустя 2 и 4 мес от начала приема препарата отмечался в 75,0 и 21,3% случаев соответственно, в то время как при поступлении все 80 пациентов обращали внимание на потерю волос. Также значительно снизилось количество жалоб больных на повышенную ломкость волос, изменения цвета или толщины. Пациенты отмечали положительный эффект после применения препарата в отношении увеличения объема – при исходных 96,3% жалоб на снижение объема волос при завязывании в хвост к 4-му месяцу данную проблему отмечали лишь 20% больных. Отдельно следует подчеркнуть положительный эффект Селенцина на внешнее состояние кожи и ногтей (табл. 2).

Одним из важных критериев активности течения заболевания является PULL-тест. До начала лечения результат данного теста находился в пределах от 7 до 12 штук, что соответствует положительному результату, характерному

Таблица 1. Характеристика исследуемой выборки пациентов

Параметр	Результат	
Возраст, лет ($\pm 95\%$ ДИ)	37,4 \pm 1,7	
Давность процесса, мес ($\pm 95\%$ ДИ)	12,6 \pm 3,5	
Связь с началом заболевания, абс. (%)	COVID-19	34 (42,5)
	Стресс	31 (38,7)
	Другие причины	7 (8,8)
	Затруднялись ответить	8 (10,0)
Зона выпадения волос, абс. (%)	По всей голове	71 (88,7)
	На отдельных участках	9 (11,3)
Прием специальных средств против выпадения волос, абс. (%)	Применяли	35 (43,8)
	Не применяли	45 (56,2)
Прием препаратов, способных привести к потере волос, абс. (%)	Применяли	19 (23,8)
	Не применяли	61 (76,2)
Вредные привычки, абс. (%)	Курение	16 (20,0)
	Нарушение питания	19 (23,8)
	Отрицали	48 (60,0)
Прием поливитаминовых комплексов за последние 6 мес, абс. (%)	Применяли	44 (55,0)
	Не применяли	36 (45,0)

для активного течения ДА. К исходу 2-го месяца терапии тест был преимущественно отрицательным, а еще через 2 мес в большинстве случаев вовсе не отмечалось выпавших волос (рис. 1).

Эффективность терапии Селенцином доказана результатами дерматоскопии волосистой части головы. Так, к концу лечения (2-я точка) заметили статистически значимое снижение количества устьев волосяных фолликулов и повышение однородности по диаметру волос независимо от зоны исследования (лобный, теменной, затылочный отделы). Также во всех зонах обнаружили значительное увеличение диаметра волос. К исходу 4-го месяца от начала терапии положительная динамика сохранялась по всем перечисленным параметрам (табл. 3; рис. 2).

Заключение

В проведенном исследовании отражаются результаты комплексной терапии ДА при помощи комбинации пептидного лосьона и таблетированной формы лекар-

Рис. 1. Результаты PULL-теста у больных ДА до лечения, через 2 и 4 мес от начала приема комбинированного препарата Селенцин соответственно ($p < 0,001$).

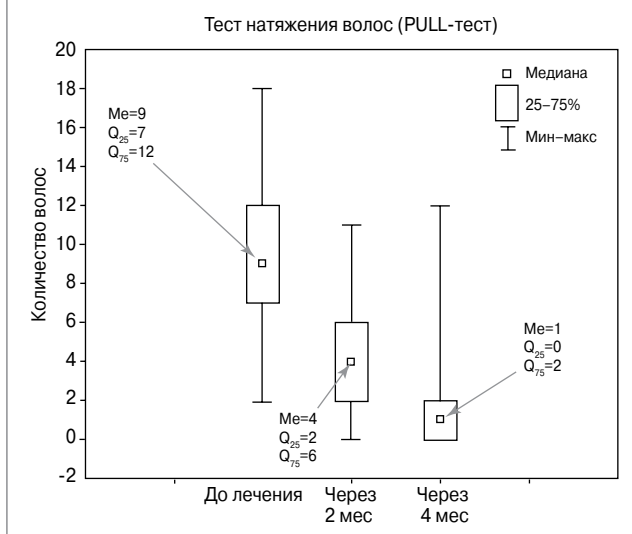


Рис. 2. Влияние комбинированного препарата Селенцин на диаметр волос в лобной, теменной и затылочной области ($p < 0,001$).

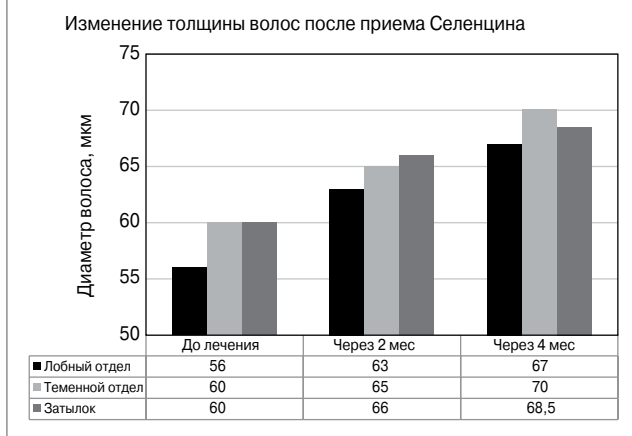


Таблица 2. Наличие признаков ДА в зависимости от сроков лечения комбинированным препаратом Селенцин

Критерий	До начала лечения	2 мес от начала лечения	4 мес от начала лечения	Q-критерий Кокрана, Q (df=2)	Критерий Фридмана, Fr (df=2)
Выпадение волос, абс. (%)	80 (100,0)	60 (75,0)	17 (21,3)	98,7; $p < 0,001$	-
Изменение волос (ломкость, цвет, толщина), абс. (%)	26 (32,5)	13 (16,3)	4 (5,0)	52,2; $p < 0,001$	-
Уменьшение объема, абс. (%)	77 (96,3)	57 (71,3)	16 (20,0)	92,1; $p < 0,001$	-
Изменение кожи и ногтей (сухость, ломкость и др.), абс. (%)	37 (46,2)	18 (22,5)	8 (10,0)	92,1; $p < 0,001$	-
PULL-тест, штук; Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	9 (7; 12)	4 (2; 6)	1 (0; 2)	-	150,8; $p < 0,001$

Таблица 3. Данные дерматоскопии волосистой части головы у больных ДА до лечения, через 2 и 4 мес от начала приема комбинированного препарата Селенцин соответственно

Показатель	До начала лечения	2 мес от начала лечения	4 мес от начала лечения	Q-критерий Кокрана, Q (df=2)	Критерий Фридмана, Fr (df=2)
Лобный отдел	Пустые устья волосяных фолликулов, абс. (%)	36 (32,5)	7 (8,7)	41,8; $p < 0,001$	-
	Неоднородность по диаметру, абс. (%)	27 (33,8)	17 (21,3)	10,1; $p = 0,006$	-
	Диаметр волос, мкм; Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	56 (52; 60)	63 (59; 68)	67 (65; 71,5)	-
Теменной отдел	Пустые устья волосяных фолликулов, абс. (%)	34 (42,5)	9 (11,2)	51,8; $p < 0,001$	-
	Неоднородность по диаметру, абс. (%)	32 (40,0)	16 (20,0)	21,0; $p < 0,001$	-
	Диаметр волос, мкм; Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	60 (55; 62,5)	65 (60; 70)	70 (65; 73)	-
Затылок	Пустые устья волосяных фолликулов, абс. (%)	34 (42,5)	6 (7,5)	32,5; $p < 0,001$	-
	Неоднородность по диаметру, абс. (%)	27 (33,8)	16 (20,0)	14,3; $p < 0,001$	-
	Диаметр волос, мкм; Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	60 (55,5; 62)	66 (60; 70)	68,5 (63,5; 71)	-

ственного препарата Селенцин. Клинически данная стратегия проявляется значительным уменьшением потери и увеличением объема волос – спустя 2 и 4 мес от начала приема препарата жалобы на выпадение волос сократились до 75 и 21,3% соответственно, претензии на уменьшение объема снизились до 71,3 и 20%. Через 4 мес от начала использования Селенцина лишь 5% пациентов отмечали ухудшение качества волос (изменение цвета, ломкость, толщина). Эффективность терапии подтверждена также результатами PULL-теста и дерматоскопии – через 2 и 4 мес отмечено значительное увеличение диаметра волос в лобном, теменном и затылочном отделах.

Выраженный клинический ответ, улучшение результатов специальных проб и нормализация дерматоскопической картины волосистой части головы свидетельствуют о высокой эффективности данного препарата. Комплексная терапия препаратами Селенцин в виде пептидного лосьона (Селенцин Peptide Active) и таблетированной формы (ГЛС Селенцин) может быть использована в качестве основного препарата для лечения телогенового/анагенового выпадения волос.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

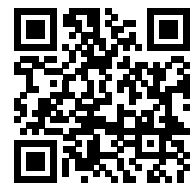
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Habif TP. *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*. Elsevier Health Sciences, 2009.
2. Снарская Е.С., Гришина В.Б. Диффузная алопеция и метод ее комплексной коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(4):49-55 [Snarskaia ES, Grishina VB. Diffuznaia alopetsiia i metod ee kompleksnoi korrektsii. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2015;18(4):49-55 (in Russian)].
3. Messenger AG, de Berker DAR, Sinclair RD. Chapter 66. Disorders of Hair. In: *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications, 2010; p. 66.1-66.16.
4. Trueb RM. Diffuse hair loss. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trueb R. *Hair growth and disorders*. 1st ed. Berlin: Springer, 2008; p. 259-72.
5. Malkud S. Telogen effluvium: a review. *J Clin Diagnost Res*. 2015;9(9):WE01-3.
6. Тлиш М.М., Сычева Н.Л., Осмоловская П.С., Псавок Ф.А. Диффузная алопеция у женщины, возникшая после вакцинации: случай из практики. *Лечащий врач*. 2019;2:77-9 [Tlish MM, Sycheva NL, Osmolovskaia PS, Psavok FA. Diffuznaia alopetsiia u zhenshchiny, vznikshaia posle vaksinatсии: sluchai iz praktiki. *Lechashchii vrach*. 2019;2:77-9 (in Russian)].
7. Chu TW, Santos L, McElwee KJ. Biology of the hair follicle and mechanisms of nonscarring and scarring alopecia. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2015;34(2):50-6.
8. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Селезнева О.А. Оценка терапевтической эффективности препарата Селенцин в комплексной терапии алопеций. *Фарматека для практикующих врачей*. 2016;s2(16):34-42 [Kubanov AA, Galliamova YuA, Selezneva OA. Otsenka terapevicheskoi effektivnosti preparata Selentsin v kompleksnoi terapii alopetsii. *Farmateka dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2016;s2(16):34-42 (in Russian)].
9. Аль-Хадж Х.Х. Оптимизация терапии диффузной алопеции с учетом нарушения микроциркуляции и обмена микроэлементов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010 [Al-Khadzh KhKh. Optimizatsiia terapii diffuznoi alopetsii s uchetom narushenii mikrotsirkulatsii i obmena mikroelementov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Искусственный интеллект: как работает и критерии оценки

И.Л. Шлирко¹, О.Е. Гаранина^{✉1}, И.А. Клеменова¹, К.А. Ускова¹, А.М. Миронычева¹, В.И. Дардык²,
В.Н. Ласьков³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ООО «AIMED», Москва, Россия;

³Карлов университет, Прага, Чехия

Аннотация

Искусственный интеллект – это термин, используемый для описания компьютерных технологий в моделировании интеллектуального поведения и критического мышления, сравнимого с человеческим. На сегодняшний день одними из первых областей медицины, на которые повлияют достижения в области технологий искусственного интеллекта, будут те, которые больше всего зависят от визуализации. К ним относятся офтальмология, радиология и дерматология. В связи с появлением многочисленных приложений медицинской направленности учеными сформулированы критерии их оценки. В этот список включены: проведение клинической валидации, регулярное обновление приложений, функциональная направленность, стоимость, наличие информационного блока для специалистов и пациентов, соответствие условиям государственного регулирования и регистрации. Одним из приложений, отвечающих всем требованиям, является программный комплекс «ПроРодинки», разработанный для использования пациентами и специалистами на территории Российской Федерации. С учетом широкого распространения и стремительной развивающейся конкурентной среды необходимо трезво относиться к ресурсам подобных приложений, не преувеличивая их возможности и не расценивая как замену специалисту.

Ключевые слова: искусственный интеллект, мобильное приложение, диагностика опухолей кожи, ПроРодинки

Для цитирования: Шлирко И.Л., Гаранина О.Е., Клеменова И.А., Ускова К.А., Миронычева А.М., Дардык В.И., Ласьков В.Н. Искусственный интеллект: как работает и критерии оценки. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 626–632. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201148

REVIEW

Artificial intelligence: how it works and criteria for assessment

Irena L. Shlivko¹, Oxana Ye. Garanina^{✉1}, Irina A. Klemenova¹, Kseniia A. Uskova¹, Anna M. Mironycheva¹,
Veniamin I. Dardyk², Viktor N. Laskov³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²"AIMED" LLC, Moscow, Russia;

³Charles University, Prague, Czech Republic

Abstract

Artificial intelligence is a term used to describe computer technology in the modeling of intelligent behavior and critical thinking comparable to that of humans. To date, some of the first areas of medicine to be influenced by advances in artificial intelligence technologies will be those most dependent on imaging. These include ophthalmology, radiology, and dermatology. In connection with the emergence of numerous medical applications, scientists have formulated criteria for their assessment. This list included: clinical validation, regular application updates, functional focus, cost, availability of an information block for specialists and patients, compliance with the conditions of government regulation, and registration. One of the applications that meet all the requirements is the ProRodinki software package, developed for use by patients and specialists in the Russian

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гаранина Оксана Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: oksanachekalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7326-7553

✉ **Oxana Ye. Garanina** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: oksanachekalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7326-7553

Шлирко Ирена Леонидовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: irshlivko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7253-7091

Irena L. Shlivko – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: irshlivko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7253-7091

Клеменова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: iklemenova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1042-8425

Irina A. Klemenova – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: iklemenova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1042-8425

Ускова Ксения Александровна – ассистент каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: k_balyasova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1000-9848

Kseniia A. Uskova – Assistant, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: k_balyasova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1000-9848

Миронычева Анна Михайловна – ассистент каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: mironychevann@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7535-3025

Anna M. Mironycheva – Assistant, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: mironychevann@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7535-3025

Дардык Вениамин Иосифович – IT-специалист, ген. дир. ООО «АИМЕД». E-mail: ben@aimedpro.ru; ORCID: 0000-0002-1473-6241

Veniamin I. Dardyk – general manager, "AIMED" LLC. E-mail: ben@aimedpro.ru; ORCID: 0000-0002-1473-6241

Ласьков Виктор Николаевич – врач отделения изотопной диагностики, мл. науч. сотр. Карлова университета. E-mail: viktor.laskov@fnkv.cz; ORCID: 0000-0002-0226-4945

Viktor N. Laskov – Research Assistant, Third Faculty Medicine, Charles University. E-mail: viktor.laskov@fnkv.cz; ORCID: 0000-0002-0226-4945

Federation. Taking into account a widespread and rapidly developing competitive environment, it is necessary to soberly treat the resources of such applications, not exaggerating their capabilities and not considering them as a substitute for a specialist.

Keywords: artificial intelligence, mobile application, diagnostics of skin tumors, ProRodinki

For citation: Shlivko IL, Garanina OYe, Klemenova IA, Uskova KA, Mironycheva AM, Dardyk VI, Laskov VN. Artificial intelligence: how it works and criteria for assessment. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 626–632. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201148

История термина

Искусственный интеллект (ИИ) – это термин, используемый для описания компьютерных технологий в моделировании интеллектуального поведения и критического мышления, сравнимого с человеческим [1].

Разработка программ, выполняющих сложные интеллектуальные задачи, началась после появления современных компьютеров. Начиная с 1950-х годов ученые стали задумываться о возможности создания искусственного мозга. С теста Тьюринга ИИ получил научное развитие. В ходе проведения теста имитировался письменный диалог между судьей, компьютером и человеком, где компьютер должен быть неотличим от человека во владении естественным языком [2]. Датой рождения ИИ как области науки можно считать Дартмутский семинар в 1956 г., где впервые официально введен термин ИИ и поставлены задачи обучения машины использованию языка, формирования абстракции и концепции [3].

Принципы обучения ИИ

Обучение нейронных сетей – это закрепление тех связей внутри нее, которые способствуют получению правильного ответа на выходе, и подавление тех связей, которые способствуют получению неправильного ответа [4].

Все машинное обучение можно разделить на обучение без учителя и обучение с учителем [4]. Оба метода могут использоваться как два последовательных этапа в обучении нейронных сетей.

Обучение без учителя – это кластеризация (классификация), которая подразумевает под собой нахождение общего в исходном (или входном) наборе данных с последующим их распределением по заданному количеству категорий классификации.

Обучение с учителем происходит тогда, когда у каждой единицы входных данных (например, на изображениях) есть предварительно поставленная метка, которая определяет нормальное/аномальное изображение, кошка/собака, мужчина/женщина и т.д. Пропуская маркированные

данные во время обучения, нейросеть подбирает необходимые фильтры, которые, возможно, связаны с детекцией ярких признаков, например ушей, хвостов и т.д. С каждым новым объемом обучающих данных нейросеть на выходе будет выдавать вероятность правильного ответа, приближаясь к единице (100%). Таким образом, представляя нейросети большое количество размеченных данных, мы в математическом смысле толкаем ее в сторону того, чтобы она подобрала такие фильтры, которые будут способствовать правильной классификации. В последующем при предъявлении нейросети нового немаркированного примера, не фигурировавшего ранее в обучающей выборке, она будет подбирать фильтры, переводя с одного слоя своей архитектуры на другой до момента, когда примет правильное решение. При этом на первых слоях нейросеть будет подбирать фильтры, которые соответствуют более простым формам, или признакам. Карты признаков предыдущего слоя на последующих слоях комбинируются, и формируются новые карты, которые все больше начинают напоминать характерные качества (например, хвосты, уши, лапы). Постепенно нейросеть учится вычленять какие-то признаки, на основе которых она в итоге принимает правильное решение, к какому классу относится то или иное изображение, например кошка это или собака. Наилучшим образом принцип работы нейронных сетей можно понять на примере одной из самых популярных простых нейросетей – распознавание рукописных чисел (рис. 1). Можно представить, что нейросеть разбивает изображение на маленькие фрагменты и сравнивает их с входными данными (рис. 2, 3). Однако одни и те же фрагменты могут участвовать в построении изображения абсолютно разных чисел, например 4 и 7 (рис. 4 а, б). Именно поэтому нейронная сеть имеет сложную конструкцию из нескольких (от 2 и даже до 100) промежуточных слоев, которые позволяют распознать важность/уникальность тех или иных фрагментов, а также их расположения между собой (рис. 5). Следует помнить, что это компьютерная программа. Она выполняет вычисления математических функций, которые ей позволяют сопоставить активность сигнала тех или иных пикселей с данными обучающей выборки. Поэтому важным является соблюдение условия сходства новых данных, которые ей будут предъявлены, с данными, на которых она обучалась. Далее одним из главных ограничений является качество входных графических данных, так, на примере из

Рис. 1. Рукописные цифры.

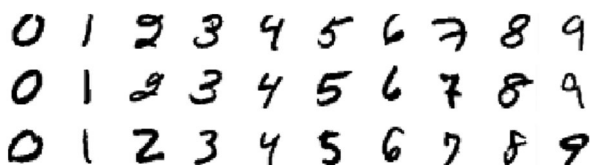


Рис. 2. Пример возможного пути фрагментации входных данных.

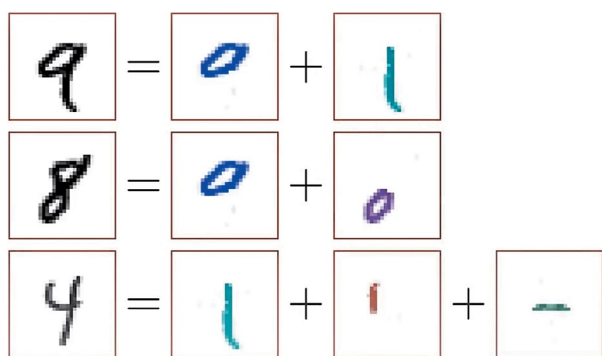
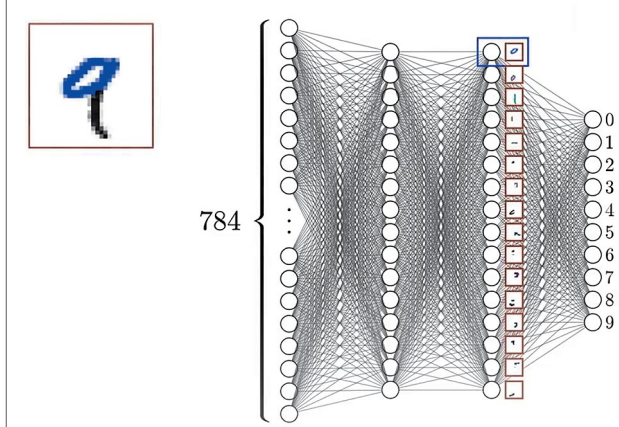


Рис. 3. Визуализация архитектуры нейросеть – многослойный перцептрон.





работы I. Goodfellow и соавт. из Google Inc. можно увидеть, что незначительное зашумление графических данных способно быть критичным для классификатора, в то время как для человека это совершенно не меняет восприятие этих же графических данных (рис. 6) [5].

Возможности использования ИИ в медицине

На сегодняшний день одними из первых областей медицины, на которые повлияют достижения в области технологий ИИ, будут те, которые больше всего зависят от визуализации [6]. К ним относятся офтальмология, радиология и дерматология. В данных областях медицины продемонстрирован высокий уровень производительности ИИ на основании многочисленных алгоритмов анализа изображений, в некоторых случаях сравнимый с экспертами [7–14]. Важной вехой в клиническом применении ИИ стал 2018 г., когда Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) впервые одобрило систему IDx-DR для автономного обнаружения диабетической ретинопатии [15].

Как и в случае любой новой медицинской технологии, успех применения в медицине алгоритмов ИИ для скрининга, диагностики или прогноза будет зависеть от отношения клиницистов и пациентов. Поэтому учет такого отношения и пробелов в знаниях будет иметь важное значение для систем здравоохранения, медицинских преподавателей, профессиональных организаций, разработчиков ИИ и регулирующих органов [16]. В нескольких исследованиях изучалось восприятие врачами различного профиля новых технологий ИИ при оказании медицинской помощи. Большинство опросов показывает, что врачи отмечают потенциальные преимущества ИИ в виде улучшения доступа пациентов к скринингу, повышения диагностической достоверности, сокращения времени, затрачиваемого специалистами на выполнение монотонных задач [17–25]. Однако существуют и потенциальные опасения среди некоторых специалистов, касающиеся риска передачи услуг здравоохранения крупным технологическим и информационным компаниям, озабоченности по поводу медицинской ответственности за машинную ошибку, уменьшения зависимости пациентов от медицинских специалистов [6, 26–28].

Возможности использования ИИ в дерматологии

Наибольший интерес в использовании технологий ИИ в дерматологии сфокусирован на диагностике онихомикозов, псориаза и новообразований кожи. В отличие от других специальностей использование ИИ получило широкое применение не только специалистами, но и пациентами. Это связано с тем, что за последнее десятилетие станов-

Рис. 5. Вариант активации скрытых слоев перцептрона, ведущий к результату классификации – цифре 9.

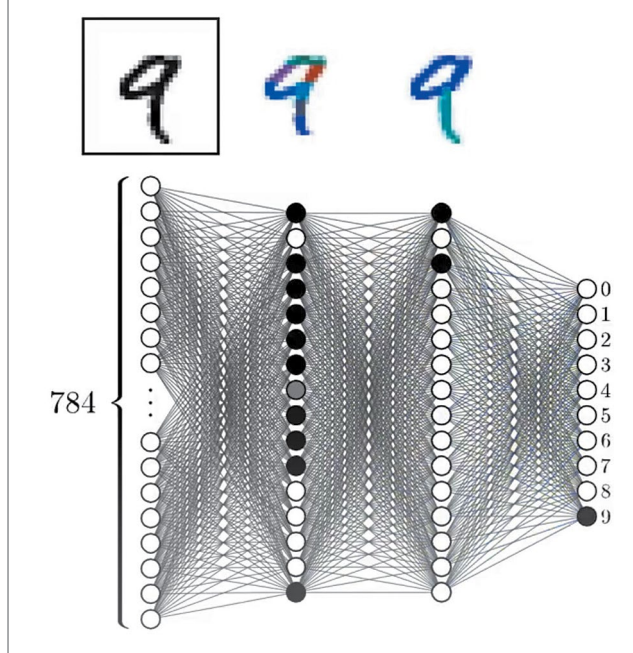
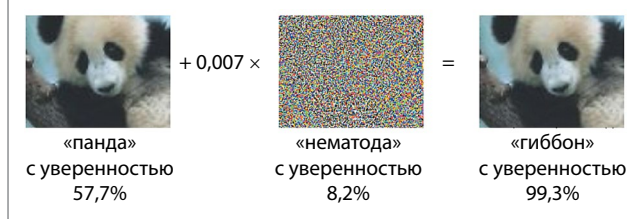


Рис. 6. Демонстрация изменения результата классификации нейронных сетей при зашумлении входных данных.



ление смартфонов как неотъемлемой части повседневной жизни людей и их интеграция с мобильными приложениями для улучшения здоровья с использованием ИИ получили массовое потребление. К 2019 г. насчитывалось около 3,2 млрд пользователей смартфонов во всем мире и 318 тыс. приложений, связанных со здоровьем, которые доступны для скачивания [29, 30]. Лидирующие позиции на сегодняшний день занимают мобильные приложения, связанные с профилактикой и ранней диагностикой злокачественных новообразований кожи.

A. Kassianos и соавт. (2015 г.), A. Ngoo и соавт. (2018 г.) и F. Kong и соавт. (2021 г.) подготовлены систематические обзоры по мобильным приложениям для диагностики опухолей кожи, согласно которым все имеющиеся мобильные приложения сгруппированы в четыре функциональные категории [31–33]:

- 1) информационные приложения;
- 2) для мониторинга новообразований кожи;
- 3) алгоритмический анализ изображений новообразований кожи;
- 4) приложения для реализации теледерматологических консультаций.

В связи с появлением многочисленных приложений медицинской направленности учеными сформулированы критерии их оценки. В этот список включены: проведение клинической валидации, регулярное обновление приложений, функциональная направленность, стоимость, наличие информационного блока для специалистов и пациентов, соответствие условиям государственного регулирования и регистрации.

Клиническая валидация приложений (научный и клинический вклад)

Согласно первым двум обзорам А. Ngoo и соавт. и А. Kassianos и соавт. у всех анализируемых приложений отсутствуют данные научного доказательства эффективности в отношении диагностики опухолей кожи, что требует улучшения регулирования рынка приложений. К 2019 г. появилось 5 приложений с доказанной клинической эффективностью (7,6%; n=5/66), представленной в публикациях в рецензируемых журналах, однако 1 из них уже более не доступно на рынке приложений [34–38]. Большинство из них использовало сервис теледерматологических консультаций. При этом об оценке функциональности приложений вовлеченными дерматологами не сообщалось. Многими авторами приложений заявлено о наличии данных, «основанных на доказательствах», однако проверить достоверность информации не представлялось возможным в силу отсутствия ее доступности, что затрудняло оценку обоснованности этих утверждений. С другой стороны, систематический обзор 2017 г. показал, что многие из этих приложений вполне могут иметь исследования клинической валидации, не опубликованные или недоступные к моменту написания обзора [32].

Быстрый оборот и рост рынка приложений

Высокий оборот приложений на виртуальном рынке объясняется исчезновением одних и заменой их другими, но в большем количестве. В 2017 г. представлено чуть меньше 1/2 приложений, чем в 2019 г. (коэффициент истощения 46,5%; n=23/43), при этом только 9 из 39 приложений 2014 г. доступны в 2019 г. (коэффициент истощения 76,9%) [31]. Одной из распространенных причин можно указать низкий уровень использования, что может часто приводить к исчезновению приложений, в которых не заинтересованы пользователи. К 2019 г. наиболее распространенными являлись приложения по мониторингу новообразований кожи (48,5%; n=32/66) с последующим анализом изображений ИИ (39,4%; n=26/66), информационные приложения о раке кожи (37,9%; n=25/66) и 27,3% приложений (n=18/66), предоставляющих теледерматологические услуги [31]. При этом количество приложений, предлагающих анализ изображений новообразований кожи с помощью ИИ, увеличилось с 23,3% в 2017 г. до 39,4%. К сожалению, T. Steeb и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что только 1% людей из 200 амбулаторных онкологических пациентов с раком кожи когда-либо использовали специализированное приложение [39]. Из исследования можно сделать вывод о низком комплаенсе потенциальных пользователей из групп высокого риска, которые могли бы получить определенную информационную выгоду, используя мобильные приложения, направленные на профилактику и диагностику рака кожи. Однако несмотря на такое большое количество приложений, их рост продолжает увеличиваться не только в онкодерматологии, но и в других областях медицины, например количество приложений, посвященных раку молочной железы, увеличилось со 138 приложений, доступных в 2013 г., до 599 в 2018 г., демонстрируя существенное увеличение на 334% [21, 32, 40, 41]. По сравнению с приростом мобильных приложений, посвященных раку молочной железы, за 5-летний период количество приложений по раку кожи увеличилось только на 77% [31].

Функциональная направленность

К моменту публикации систематического обзора F. Kong и соавт. функциональные возможности мобильных приложений с онкодерматологической направленностью постепенно менялись. Доля приложений, посвященных мониторингу новообразований кожи, и приложений, предлагающих теледерматологические услуги, оставалась относительно стабильной, в то время как доля информационных

приложений снизилась. Если вернуться к приложениям, в которых использовались аналитические возможности ИИ, то можно заметить, что в период с 2014 по 2017 г. отмечалось снижение их количества с последующим увеличением в период 2017–2019 гг. Эта история могла быть связана с первоначальной шумихой вокруг ИИ, за которой последовала неудача, а в последующем и достижения в разработке алгоритмов глубокого обучения [42]. Так, разные группы ученых Стэнфордского университета в своих исследованиях продемонстрировали возможности их сверточных нейронных сетей (тип глубокого обучения ИИ) в классификации опухолей кожи с такой же точностью, что и у дерматологов [13, 14, 43]. В качестве маркетингового хода для привлечения пользователей большинство разработчиков мобильных приложений стали использовать аббревиатуру AI (Artificial Intelligence) в названии.

Стоимость приложений

В 2019 г. количество бесплатных приложений увеличилось до 63,6% (n=42/66) по сравнению с 53,5% (n=23/43) в 2017 г. Необходимо отметить, что все приложения (21), основанные на рандомизированных клинических исследованиях, бесплатны [44]. Предполагается, что многофункциональные приложения требуют большего обслуживания и, соответственно, более высоких выплат. Однако в систематическом обзоре А. Ngoo и соавт., не определив взаимосвязи между стоимостью и производительностью, классифицировали приложения по виду графиков оплаты приложений на 4 типа:

- 1) разовая покупка для загрузки приложения, кроме услуги отказа от рекламы и получения доступа к дополнительным функциям;
- 2) ежемесячные или ежегодные выплаты согласно подписке;
- 3) оплата за отдельную услугу (например, консультация дерматолога);
- 4) оплата дерматоскопических насадок к смартфону [32].

Стоимость разовой покупки для загрузки и получения полного доступа ко всем функциям приложения варьировала от 0,99 до 15,99 дол. США (n=8/66) и увеличивалась к 2019 г. Более варибельной являлась стоимость приложений, предлагающих онлайн-консультации дерматолога, которая определялась статусом врача и сроками реализации запроса. В одном из мобильных приложений предлагались покупка и использование дерматоскопических насадок стоимостью 99 или 299 дол. США, что относит такой тип приложений к одним из дорогостоящих наравне с услугой теледерматологической консультации.

Обновления приложений

Все клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению меланомы и других видов рака кожи регулярно обновляются во всех странах согласно результатам последних значимых клинических исследований, что обязательно должно быть отражено и в существующих специализированных приложениях для получения достоверных знаний пользователями. Согласно данным систематического обзора F. Kong и соавт., в большинстве информационных и образовательных приложений по раку кожи отсутствуют регулярные обновления [31]. Так, в 2019 г. 15 (22,7%) из 66 приложений не обновлялись на протяжении 48 мес, 4 из которых относилось к информационной/образовательной категории, а 1 имело последнее обновление лишь в 2014 г.

Таким образом, с одной стороны, такие приложения без данных последних версий клинических рекомендаций доступны для скачивания в онлайн-магазинах, а с другой стороны, уже не существующие в онлайн-магазинах приложения не удаляются автоматически с телефонов пользователей, что может приводить к получению устаревшей информации пользователями.

Отношение пациентов к мобильным приложениям с онкодерматологической направленностью

Несмотря на обилие онкодерматологических мобильных приложений, существует крайне малое количество исследований, которые анализировали отношение пользователей к ним. К. Kessel и соавт., проанализировав в своем исследовании отношение 375 онкологических пациентов, находящихся на лечении или под динамическим наблюдением, к приложениям с онкодерматологической направленностью, продемонстрировали, что около 50% участников, чаще молодые мужчины, согласились бы использовать такие приложения [45]. Однако большинство участников исследования отметили некоторые ограничения, такие как отсутствие навыков и соответствующих устройств, а также конфиденциальности предоставляемых данных.

Регулирование и регистрация мобильных приложений

Вопрос регулирования и регистрации приложений медицинского назначения Росздравнадзором требует определенных усовершенствований. Если провести некоторую параллель с США, то необходимо отметить, что с 2012 г. FDA уполномочено выполнять контроль за мобильными приложениями медицинского назначения [3]. Однако этот мониторинг распространяется только на медицинские приложения, использующие алгоритмы для оценки рисков и диагностики, в то время как приложения, предназначенные для коммуникации и переноса изображений, не включены в эту систему регулирования [3]. В Австралии Администрация лекарственных средств (Therapeutic Goods Administration – TGA) аналогичным образом классифицирует мобильные приложения как медицинское изделие в том случае, если они выполняют функцию диагностики, предотвращения, мониторинга или лечения, но исключает из этой категории любые приложения, которые предоставляют образовательную информацию или пропагандируют здоровый образ жизни [4]. С учетом этих определений FDA и TGA многие из рассмотренных приложений вышли за рамки категории «медицинское изделие» и поэтому освобождены от регулирования, что затрудняет работу государственных органов для мониторинга разработчиков приложений [46].

Та же ситуация просматривается и в Российской Федерации, где согласно ст. 38 Федерального закона №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с уточнением в Информационном письме Росздравнадзора от 30.12.2015 №01И-2358/15 программное обеспечение как медицинское изделие имеет более широкое и размытое определение как специального программного обеспечения, предназначенного производителем для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека, проведения медицинских исследований, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности и др. На международном форуме регуляторов медицинских устройств (International Medical Device Regulators Forum – IMDRF), в который входит Росздравнадзор, дано более узкое определение программного обеспечения медицинского назначения (Software as a Medical Device – SaMD): «Медицинское программное обеспечение: программное обеспечение, предназначенное для использования в одной или нескольких медицинских целях, не являющееся частью аппаратного медицинского изделия». Если SaMD дополнительно к определению IMDRF предназначено для формирования клинически значимой информации, принятия врачебных решений, то оно подлежит обязательной регистрации как медицинского изделия на основании 4 базовых документов, разработанных и принятых IMDRF [47–50].

В настоящее время правила классификации медицинских изделий, включая разделение на классы в зависимости от потенциального риска их применения (1, 2а, 2б, 3-й классы) и на виды в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий, регулируются Приказом Минздрава России от 06.06.2012 №4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий», но недостаточно точны [5, 51]. Особенно это касается программного медицинского изделия на базе ИИ и машинного обучения. Таким образом, вопрос разработки и утверждения прозрачных критериев отнесения программного обеспечения к медицинским изделиям, в том числе и для оценки потенциального риска причинения вреда здоровью, особенно с использованием ИИ и машинного обучения, основываясь на рекомендациях IMDRF, является актуальным. Помимо этого для такого рода программного обеспечения планируется внесение отдельного раздела в номенклатуру медицинских изделий «Специальное программное обеспечение».

Препятствием на пути регулирования приложений медицинского назначения является и отсутствие доказательств клинической эффективности. D. Kim и соавт. провели анализ публикаций в Pubmed, MEDLINE и Embase за 2018 г. в который вошло 516 исследований эффективности применения алгоритмов ИИ при анализе медицинских изображений для поддержки принятия врачебных решений [52]. Согласно результатам анализа только 6% (31 исследование) предусматривало применение внешней проверки результатов и ни одно исследование не использовало проспективный дизайн и одновременное валидирование на базе нескольких медицинских организаций. Учитывая особенности программного обеспечения и его отличия от оборудования и лекарств, на сегодняшний день имеется необходимость внесения в правила обязательных клинических испытаний до регистрации, а также проведения дополнительной исследовательской работы по формированию отношений регулятора к системам на базе ИИ и машинного обучения.

Программный комплекс «ПроРодинки»

На территории РФ разработан и предложен программный комплекс «ПроРодинки» для использования пациентами и специалистами. Приложение доступно на смартфонах с операционными системами Android и iOS и предназначено для анализа новообразований кожи на основе фотографий, а также набора риск-факторов, предоставленных пользователем. Фотографии, сделанные пользователями, проходят контроль с помощью алгоритмов компьютерного зрения. Алгоритм определяет качество снимка, а также наличие и размеры новообразования на полученном снимке. Анализ полученных снимков выполняется с применением обученного на верифицированном банке изображений, риск-факторов и динамике новообразований ансамбля нейронных сетей. Нейронные сети построены на основе предобученных глубоких нейронных сетей с использованием банка из 6 тыс. изображений новообразований кожи с подтвержденным патогистологическим диагнозом с дообучением на накопленном банке изображений, получаемых пользователями. Для нахождения оптимальной модели сети и ее гиперпараметров проведено около 400 вычислительных экспериментов. Эксперименты проводились с использованием многопоточной обработки на 20 процессорах. Все изображения в банке из 6 тыс. случаев независимо оценены двумя ведущими экспертами онкодерматологами.

На основе выполненного анализа изображения, риск-факторов и динамики образования приложение выдает рекомендацию по поводу срочности обращения к специалисту для дальнейшего очного обследования данного новообразования. Выполняемый приложением анализ проверяется врачами-экспертами для обеспечения контроля качества ра-

боты приложения и в дальнейшем с дообучением нейросети на основе банка накопленных изображений.

Обработка изображений, риск-факторов и динамики изображений проводится на наборе серверов с общей пропускной способностью сервера нейронных сетей более чем 50 изображений в 1 с, что позволяет анализировать более 2 млн 160 тыс. обращений в 1 мес. Передача изображений на сервер обработки производится по мобильной сети 3G и занимает несколько секунд. Приложение «ПроРодинки» доступно пользователям бесплатно на всей территории России, что предоставляет возможность использования широкому кругу населения на телефонах с операционными системами Android и iOS.

Приложение доступно пользователям со 2 декабря 2020 г., наиболее активно использовалось с 1 февраля 2021 г. и обработало за 6 мес более 110 тыс. изображений. Данные по обращениям пользователей, хранимые на сервере, деперсонализированы и предоставлены для дальнейшего анализа. Анализ произведен с применением пакета Microsoft PowerBI.

Согласно критериям оценки приложений, работающих на основе ИИ, программный комплекс «ПроРодинки» имеет следующие преимущества:

1. Программный комплекс предусматривает экспертную оценку работы нейросети в реальном времени и интеграцию технологии материалов непрерывного обучения на основе согласованных между экспертом и нейросетью случаев.
2. Инициировано мультицентровое проспективное клиническое исследование по валидации работы приложения «ПроРодинки».
3. Функционально приложение выполняет задачу оценки изображения и риск-факторов с выдачей рекомендаций по тактике ведения пациента и маршрутизации в случае подозрения на злокачественное новообразование.
4. Приложение «ПроРодинки» бесплатное.
5. За 6-месячный период приложение обновлялось 6 раз с улучшением технических характеристик и информационной наполняемости.
6. Отношение пациентов характеризовалось на основании средней оценки в онлайн-провайдерах App Store – 4,7 балла из 185 полученных отзывов и Google Play – 4,3 из 371. Отрицательные отзывы в большинстве случаев связаны со сложностями выполнения качественной фотографии пользователем.
7. Приложение «ПроРодинки» на территории РФ зарегистрировано Росздравнадзором как немедицинское изделие.

Перспективы развития:

1. Расширение возможности использования ПК «ПроРодинки» специалистами неонкологических специальностей с возможностью получения второго мнения от эксперта.
2. Внедрение обучающего блока и онлайн-тренингов для врачей первичного звена с поэтапным увеличением сложности экспертизы изображений, предлагаемых специалисту нейросетью.
3. Расширение информационного блока для пациентов по самообследованию, профилактике фотоповреждения и общей информации по доброкачественным и злокачественным новообразованиям.
4. Регистрация ПК и рассмотрение возможностей регистрации как медицинского изделия.
5. Рассмотрение возможности обеспечения коммуникации между пациентом и врачом для получения второго мнения.

Заключение

Для обеспечения безопасности пользователей и защиты глобального рынка приложений любое мобильное приложение медицинской направленности должно проходить

многоуровневую проверку. С учетом широкого распространения и стремительной развивающейся конкурентной среды необходимо трезво относиться к ресурсам подобных приложений, не преувеличивая их возможности и не расценивая как замену специалисту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

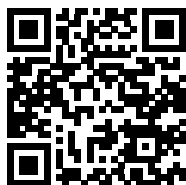
Литература/References

1. Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2328-31.
2. Dzobo K, Adotey S, Thomford NE, Dzobo W. Integrating artificial and human intelligence: a partnership for responsible innovation in biomedical engineering and medicine. *Omic*. 2020;24(5):247-63.
3. Stanford University. Available at: <http://www-formal.stanford.edu/jmc/history/dartmouth/dartmouth.html>. Accessed: 23.07.2021.
4. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-44.
5. Goodfellow IJ, Shlens J, Azegedy C. Explaining and harnessing adversarial examples. arXiv:1412.6572
6. Chockley K, Emanuel E. The end of radiology? Three threats to the future practice of radiology. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(12 Pt. A):1415-20.
7. Li Z, Keel S, Liu C. An automated grading system for detection of vision-threatening referable diabetic retinopathy on the basis of color fundus photographs. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2509-16.
8. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211-23.
9. Li Z, He Y, Keel S, et al. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1199-206.
10. Lakhani P, Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. *Radiology*. 2017;284(2):574-82.
11. Halicek M, Lu G, Little JV, et al. Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging. *J Biomed Opt*. 2017;22(6):60503.
12. Rajpurkar P, Irvin J, Ball RL, et al. Deep learning for chest radiograph diagnosis: A retrospective comparison of the CheXNeXt algorithm to practicing radiologists. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002686.
13. Haenssle HA, Fink C, Toberer F, et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol*. 2020;31(1):137-43.
14. Tschandl P, Codella N, Akay BN, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):938-47.
15. Abrámov MD, Lavin PT, Birch M, et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med*. 2018;1:39.
16. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56.
17. Pinto Dos Santos D, Giese D, Brodehl S, et al. Medical students' attitude towards artificial intelligence: a multicentre survey. *Eur Radiol*. 2019;29(4):1640-6.
18. Sit C, Srinivasan R, Amlani A, et al. Attitudes and perceptions of UK medical students towards artificial intelligence and radiology: a multicentre survey. *Insights Imaging*. 2020;11(1):14.
19. Waymel Q, Badr S, Demondion X, et al. Impact of the rise of artificial intelligence in radiology: What do radiologists think? *Diagn Interv Imaging*. 2019;100(6):327-36.
20. Van Hoek J, Huber A, Leichte A, et al. A survey on the future of radiology among radiologists, medical students and surgeons: Students and surgeons tend to be more skeptical about artificial intelligence and radiologists may fear that other disciplines take over. *Eur J Radiol*. 2019;121:108742.
21. Houghton LC, Howland RE, McDonald JA. Mobilizing breast cancer prevention research through smartphone apps: a systematic review of the literature. *Front Public Health*. 2019;7:298.
22. Sarwar S, Dent A, Faust K, et al. Physician perspectives on integration of artificial intelligence into diagnostic pathology. *NPJ Digit Med*. 2019;2:28.
23. Doraiswamy PM, Blease C, Bodner K. Artificial intelligence and the future of psychiatry: Insights from a global physician survey. *Artif Intell Med*. 2020;102:101753.
24. Blease C, Kapchuk TJ, Bernstein MH, et al. Artificial intelligence and the future of primary care: exploratory qualitative study of UK general practitioners' views. *J Med Internet Res*. 2019;21(3):e12802.
25. Oh S, Kim JH, Choi SW, et al. Physician confidence in artificial intelligence: an online mobile survey. *J Med Internet Res*. 2019;21(3):e12422.
26. Gong B, Nugent JP, Guest W, et al. Influence of artificial intelligence on Canadian medical students' preference for radiology specialty: a national survey study. *Acad Radiol*. 2019;26(4):566-77.

27. Collado-Mesa F, Alvarez E, Arheart K. The role of artificial intelligence in diagnostic radiology: a survey at a single radiology residency training program. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(12):1753-7.
28. Pakdemirli E. Artificial intelligence in radiology: friend or foe? Where are we now and where are we heading? *Acta Radiol Open*. 2019;8(2):2058460119830222.
29. Statista. Number of smartphone users worldwide from 2016 to 2021 (in billions). Available at: <https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide>. Accessed: 03.08.2019.
30. IQVIA. Evidence and Impact on Human Health and the Healthcare System. 2017.
31. Kong FW, Horsham C, Ngoo A, et al. Review of smartphone mobile applications for skin cancer detection: what are the changes in availability, functionality, and costs to users over time? *Int J Dermatol*. 2021;60(3):289-308.
32. Ngoo A, Finnane A, McMeniman E, et al. Fighting melanoma with smartphones: a snapshot of where we are a decade after app stores opened their doors. *Int J Med Inform*. 2018;118:99-112.
33. Kassianos AP, Emery JD, Murchie P, Walter FM. Smartphone applications for melanoma detection by community, patient and generalist clinician users: a review. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1507-18.
34. Börve A, Terstappen K, Sandberg C, Paoli J. Mobile teledermoscopy-there's an app for that! *Dermatol Pract Concept*. 2013;3(2):41-8.
35. Petrie T, Samatham R, Goodyear SM, et al. MoleMapper: an application for crowdsourcing mole images to advance melanoma early-detection research. *Semin Cutan Med Surg*. 2019;38(1):E49-56.
36. Wadhawan T, Situ N, Lancaster K, et al. SkinScan©: A portable library for melanoma detection on handheld devices. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. 2011;2011:133-6.
37. Thissen M, Udrea A, Hacking M, et al. mHealth app for risk assessment of pigmented and nonpigmented skin lesions – a study on sensitivity and specificity in detecting malignancy. *Telemed J E Health*. 2017;23(12):948-54.
38. Phillips M, Marsden H, Jaffe W, et al. Assessment of accuracy of an artificial intelligence algorithm to detect melanoma in images of skin lesions. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913436.
39. Steeb T, Wessely A, Mastnik S, et al. Patient attitudes and their awareness towards skin cancer-related apps: cross-sectional survey. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(7):e13844.
40. Giunti G, Giunta DH, Guisado-Fernandez E, et al. A biopsy of breast cancer mobile applications: state of the practice review. *Int J Med Inform*. 2018;110:1-9.
41. Bender JL, Yue RY, To MJ, et al. A lot of action, but not in the right direction: systematic review and content analysis of smartphone applications for the prevention, detection, and management of cancer. *J Med Internet Res*. 2013;15(12):e287.
42. Bini SA. Artificial intelligence, machine learning, deep learning, and cognitive computing: what do these terms mean and how will they impact health care? *J Arthroplasty*. 2018;33(8):2358-61.
43. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-8.
44. Ana FA, Loreto MS, José LM, et al. Mobile applications in oncology: a systematic review of health science databases. *Int J Med Inform*. 2020;133:104001.
45. Kessel KA, Vogel MM, Kessel C, et al. Mobile health in oncology: a patient survey about app-assisted cancer care. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(6):e81.
46. Abbott LM, Smith SD. Smartphone apps for skin cancer diagnosis: implications for patients and practitioners. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):168-70.
47. IMDRF/SaMDWG/N10:2013 Software as a medical device: key definitions. 18.12.2013. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-131209-samd-key-definitions-140901.pdf>. Accessed: 23.07.2021.
48. IMDRF/SaMDWG/N12:2014 Software as a medical device: possible framework for risk categorization and corresponding considerations. 14.09.2014. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-140918-samd-framework-risk-categorization-141013.pdf>. Accessed: 23.07.2021.
49. IMDRF/SaMDWG/N23:2015 Software as a medical device: application of quality management system. 02.10.2015. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-151002-samd-qms.pdf>. Accessed: 23.07.2021.
50. IMDRF/SaMDWG/N41:2017 Software as a medical device: clinical evaluation. 21.09.2017. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-131209-samd-key-definitions-140901.pdf>. Accessed: 23.07.2021.
51. Номенклатурная классификация медицинских изделий по видам. Режим доступа: http://www.roszdravnadzor.ru/services/mi_reesetr/documents/46242. Ссылка активна на 23.07.2021 [Nomenklaturaia klassifikatsiia meditsinskikh izdelii po vidam. Available at: http://www.roszdravnadzor.ru/services/mi_reesetr/documents/46242. Accessed: 23.07.2021 (in Russian)].
52. Kim DW, Jang HY, Kim KW, et al. Design characteristics of studies reporting the performance of artificial intelligence algorithms for diagnostic analysis of medical images: results from recently published papers. *Korean J Radiol*. 2019;20(3):405-10.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка половой и возрастной структуры инвазии клещом рода *Demodex* и процента осложнений акнеформных дерматозов вторичным демодекозом в зависимости от их степени тяжести

Е.Е. Жильцова^{1,2}, С.А. Политов^{✉1,2}, О.В. Баковецкая¹, Д.Л. Кочеткова¹, Е.А. Егорова¹

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

²ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань, Россия

Аннотация

Обсуждение. В статье представлен подробный обзор этиопатогенетических, клинических и диагностических аспектов демодекоза кожи лица, рассмотрена современная классификация данного патологического состояния, приведены статистические данные относительно половой и возрастной структуры инвазии населения клещом рода *Demodex*, а также процента осложнений вторичным демодекозом акнеформных дерматозов (розацеа и периоральный дерматит).

Цель. Выявить процент осложнения течения акнеформных дерматозов (периоральный дерматит и розацеа) демодекозом в зависимости от степени тяжести основного заболевания, а также половую и возрастную структуру инвазии среди пациентов исследуемой группы.

Материалы и методы. В собственном исследовании мы оценили половую и возрастную структуру инвазии клещом рода *Demodex* и процент осложнений розацеа и периорального дерматита вторичным демодекозом в зависимости от их степени тяжести. Оценка степени тяжести клинических проявлений розацеа производилась с помощью шкалы диагностической оценки розацеа, в отношении периорального дерматита использован индекс PODSI. Всем больным перед началом курса терапии и после его завершения проведено микроскопическое исследование соскоба с кожи лица с целью обнаружения диагностически значимого количества особей клеща рода *Demodex* (5 и более). В случае обнаружения в соскобе клеща пациентам наряду с препаратами стандартной терапии местно назначался 1% крем ивермектина 1 раз в сутки курсом от 2 до 4 мес в зависимости от степени тяжести клинических проявлений дерматоза.

Результаты. Выявлено, что частота случаев инвазии *Demodex* в исследуемой группе увеличивалась прямо пропорционально степени тяжести клинических проявлений дерматозов и возрасту пациентов. Также установлено, что среди пациентов исследуемой группы демодекоз регистрировался у женщин почти в 2 раза чаще, чем у мужчин. Топическое использование 1% крема ивермектина продемонстрировало высокие показатели профиля эффективности и безопасности данного препарата.

Заключение. После окончания курса лечения полной элиминации *Demodex*, подтвержденной лабораторно, удалось добиться у 100% больных демодекозом в исследуемой группе. Нежелательных явлений и побочных эффектов на фоне приема препарата выявлено не было.

Ключевые слова: *Demodex*, демодекоз, розацеа, периоральный дерматит

Для цитирования: Жильцова Е.Е., Политов С.А., Баковецкая О.В., Кочеткова Д.Л., Егорова Е.А. Оценка половой и возрастной структуры инвазии клещом рода *Demodex* и процента осложнений акнеформных дерматозов вторичным демодекозом в зависимости от их степени тяжести. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 633–636. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201182

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the sexual and age structure of infestation by the *Demodex* mite and percentage of complications of acne-related dermatoses with secondary demodicosis, depending on their severity

Elena E. Zhiltsova^{1,2}, Sergey A. Politov^{✉1,2}, Olga V. Bakovetskaya¹, Darya L. Kochetkova¹, Evgeniia A. Egorova¹

¹Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Ryazan Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Ryazan, Russia

Abstract

Background. The article provides a detailed review of the etiopathogenetic, clinical and diagnostic aspects of demodectic skin of the face, considers the modern classification of this pathological condition, provides statistical data on the sex and age structure of population invasion by a tick of the genus *Demodex*, as well as the percentage of complications with secondary demodicosis of acneform dermatoses (rosacea and perioral dermatitis).

Aim. To reveal the percentage of complications of the course of acneform dermatoses (perioral dermatitis and rosacea) with demodicosis, depending on the severity of the underlying disease, as well as the sex and age structure of the invasion among the patients of the study group.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Политов Сергей Анатольевич** – ассистент каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач-дерматовенеролог ГБУ РО ОККВД. E-mail: sergeipolitov95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6111-6128

Жильцова Елена Егоровна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач-дерматовенеролог ГБУ РО ОККВД. E-mail: elen_egorovna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9406-6841

Баковецкая Ольга Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. биологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-8102-4463

✉ **Sergey A. Politov** – Assistant, Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary. E-mail: sergeipolitov95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6111-6128

Elena E. Zhiltsova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary. E-mail: elen_egorovna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9406-6841

Olga V. Bakovetskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov Ryazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-8102-4463

Materials and methods. In our own study, we assessed the sex and age structure of the *Demodex* mite infestation and the percentage of complications of rosacea and perioral dermatitis with secondary demodicosis, depending on their severity. The severity of clinical manifestations of rosacea was assessed using the rosacea diagnostic assessment scale; the PODSI index was used for perioral dermatitis. Before the start of the course of therapy and after its completion, all patients underwent a microscopic examination of scrapings from the skin of the face in order to detect a diagnostically significant number of individuals of the *Demodex* genus tick (5 or more). If a tick was found in scrapings, along with standard therapy drugs, patients were locally prescribed 1% ivermectin cream once a day for a course of 2 to 4 months, depending on the severity of the clinical manifestations of dermatosis.

Results. It was found that the incidence of *Demodex* invasion in the study group increased in direct proportion to the severity of the clinical manifestations of dermatoses and the age of the patients. It was also found that among the patients of the study group, demodicosis was registered in women almost twice as often as in men. Topical use of 1% ivermectin cream has shown a high profile of the efficacy and safety of this drug.

Conclusion. After the completing the treatment course, complete elimination of *Demodex*, confirmed by laboratory, was achieved in 100% of patients with demodicosis in the study group. There were no adverse events or side effects while taking the drug.

Keywords: *Demodex*, demodicosis, rosacea, perioral dermatitis

For citation: Zhiltsova EE, Politov SA, Bakovetskaya OV, Kochetkova DL, Egorova EA. Evaluation of the sexual and age structure of infestation by the *Demodex* mite and percentage of complications of acne-related dermatoses with secondary demodicosis, depending on their severity. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 633–636. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201182

Демодекоз – патологическое состояние кожи, связанное с увеличением популяции клеща рода *Demodex*, характеризующееся преимущественным поражением кожных покровов век и себорейных зон лица и проявляющееся появлением мелкоточечных пятнистых геморрагических, папулезных и пустулезных воспалительных элементов, ассоциированных с пилосебацейными комплексами.

Клещи рода *Demodex* – это микроскопические членистоногие, являющиеся сапрофитами кожи человека и некоторых животных. *Demodex* впервые обнаружен в ушной сере слухового прохода человека и описан Бергером в 1841 г., практически в это же время Генле обнаружил и описал клеща на коже лица, а в 1842 г. Симон – в волосяных фолликулах. В 1843 г. Оуэн отнес клеща к роду *Demodex*, виду *Demodex folliculorum*, тем самым обозначив связь с инвазией сально-волосяных фолликулов. В 1968 г. Л. Абдулатова обнаружила и описала 2 подвида: *Demodex folliculorum longus* и *Demodex folliculorum brevis* [1].

Следует отметить, что *Demodex* довольно широко распространен в человеческой популяции. По данным некоторых

авторов, он обнаруживается у лиц в возрасте моложе 20 лет в 13–20% случаев, у 89% людей до 61 года, у 98,1% – в возрасте от 61 до 70 лет и у 100% – в возрасте старше 70 лет, абсолютно равномерно среди представителей всех рас и национальностей [2–5]. Мужчины страдают демодекозом значительно реже, чем женщины, это связано с постоянной частичной механической десквамацией рогового слоя эпидермиса в процессе бритья. Инвазия происходит в любом возрасте и в большинстве случаев не сопровождается развитием каких-либо клинических симптомов, вероятнее всего, из-за того, что наиболее часто колонизация кожных покровов клещом *Demodex* реализуется посредством внутрисемейного распространения сапрофита, а это сопряжено с наличием стабильного микробиома кожи у совместно проживающих, относительно обособленных групп лиц. Инвазия чаще всего осуществляется за счет тесного дермального контакта, но возможны варианты колонизации через предметы для нанесения и снятия макияжа, перьевые подушки.

Рис. 1. *Demodex folliculorum longus*.



Рис. 2. *Demodex folliculorum brevis* (ресница).



Кочеткова Дарья Леонидовна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-5705-2424

Егорова Евгения Александровна – ординатор каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-9642-2272

Darya L. Kochetkova – Student, Pavlov Ryazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-5705-2424

Evgeniia A. Egorova – Resident, Pavlov Ryazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-9642-2272

На практике *Demodex folliculorum longus* чаще встречается на коже себорейных зон лица (рис. 1). Однако иногда удается обнаружить клеща на коже груди и межлопаточной зоны спины. *Demodex folliculorum brevis* чаще колонизирует волосяные фолликулы в зоне ресниц (рис. 2) [6].

Несмотря на то что факт наличия клещей рода *Demodex* на коже человека известен ученым уже 180 лет, до сих пор остается не до конца изученной его способность ускользать от иммунного надзора человеческого организма. Хорошо знакомый и описанный Фердинандом Геброй приблизительно в то же время *Sarcoptes scabiei* при интраэпидермальной инвазии достаточно быстро вызывает сенсibilизацию кожных покровов из-за внутрикожной контаминации продуктами жизнедеятельности белкового происхождения, вызывая тем самым аллергический или «дневной» компонент зуда, который является обязательной составляющей клинической картины чесотки. *Demodex* тоже обитает интраэпидермально, однако продукты его жизнедеятельности по непонятным причинам не вызывают сенсibilизации и не приводят к развитию аллергической реакции.

Демодекоз как патологическое состояние может быть заподозрен при наличии типичной морфологии и локализации высыпаний и подтвержден обнаружением диагностически значимого количества особей на кожных покровах или в исследуемом биологическом материале. В Российской Федерации рутинным методом диагностики демодекоза является микроскопия соскоба кожи или ресниц (не менее 5 с каждого века каждого глаза), диагностическое значение – 5 и более особей в исследуемом материале. Следует отметить крайне низкую точность данного метода. Зарубежные авторы предлагают наиболее точные диагностические методики, в частности биопсию пораженного участка кожи площадью 1 см² с последующей его микроскопией, а также использование новой неинвазивной методики с применением флуоресцентного видеодерматоскопа (FAV), в обоих случаях диагностически значимо обнаружение более 5 особей на 1 см² кожных покровов исследуемой области [7, 8].

Демодекоз не является отдельной нозологической формой, поэтому расценивается в качестве патологического состояния, а не заболевания. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра он отнесен к группе других аскариазов и имеет шифр B88.0. Также не разработана единая классификация демодекоза. Однако в 2014 г. сотрудники Университета Мюнхена В. Чен и Г. Плевиг предложили весьма несложную и удобную для клинического использования классификацию [8]. В зависимости от локализации патологического процесса они выделили демодекоз кожи лица и кожи век, помимо этого дифференцировали все клинически значимые формы на первичные (возникшие самостоятельно) и вторичные (являющиеся осложнением акнеформных дерматозов). Первичный демодекоз кожи лица в зависимости от степени проявления воспалительной реакции разделен на 3 формы: папулопустулезный, узловато-пузырьковый и сферический (абсцедирующий).

Одна из теорий развития воспалительной экссудации при среднетяжелых и тяжелых формах акнеформных дерматозов (периоральный дерматит и розацеа) связана с опосредованным изменением состава нормальной микрофлоры кожи лица при инвазии клещом рода *Demodex*, в частности большое внимание уделяется бактерии *Bacillus oleroni*, обитающей на поверхности его тела и стимулирующей рост популяции не только клеща, но и других микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, *Propionibacterium acnes* и грибов рода *Malassezia*), а также увеличивающей выработку провоспалительных белков 62-Да и 83-Да, что запускает каскад иммунных реакций [9, 10].

Частота осложнения демодекозом акнеформных дерматозов, по данным разных авторов, в отношении пери-

орального дерматита составляет 58,8–79%, при розацеа – 84–88,7% [2, 3, 11].

Цель исследования – выявить процент осложнения течения акнеформных дерматозов (периоральный дерматит и розацеа) демодекозом в зависимости от степени тяжести основного заболевания, а также половую и возрастную структуру инвазии среди пациентов исследуемой группы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 83 больных (21 мужчина и 62 женщины) в возрасте от 25 до 67 лет, из них 53 – с диагнозом «розацеа» (18 мужчин и 34 женщины) с длительностью заболевания с момента установления диагноза от 1 года до 18 лет и 31 – с диагнозом «периоральный дерматит» (3 мужчины и 28 женщин) с длительностью заболевания с момента установления диагноза от 2 мес до 5 лет. Все пациенты проходили амбулаторное лечение на базе 1-го дерматологического отделения поликлиники ГБУ РО ОККВД и получали стандартную терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Для оценки степени тяжести розацеа использовалась шкала диагностической оценки розацеа (ШДОР), для оценки степени тяжести периорального дерматита – индекс PODSI [12]. Всем пациентам до назначения курса терапии и по окончании лечения проведено микроскопическое исследование соскоба с кожи лица с целью обнаружения диагностически значимого количества особей клеща рода *Demodex* (5 и более). В случае обнаружения в соскобе клеща пациентам наряду с препаратами стандартной терапии местно назначался 1% крем ивермектина 1 раз в сутки курсом от 2 до 4 мес в зависимости от степени тяжести клинических проявлений дерматоза. Выбор данного препарата обусловлен тем, что 1% крем ивермектина – единственный из всех применяемых в терапии демодекоза медицинских препаратов, зарегистрированных в РФ, в официальной инструкции которого указан факт наличия способности действующего вещества вызывать гибель клещей *Demodex* [13]. Применение других местных и системных препаратов (10 и 20% водно-мыльная эмульсия и мазь бензилбензоата, 1% гель метронидазола, системные препараты метронидазола, орнидазола, доксициклина моногидрата), а также физиотерапевтических методик (криомассаж) носит исключительно эмпирический характер.

Результаты и обсуждение

На основании значений диагностических индексов все больные разделены на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести дерматозов. В 1-ю подгруппу вошли 36 пациентов (11 мужчин и 25 женщин), из них 23 – больные розацеа (9 мужчин и 14 женщин) со средним значением общей суммы баллов по ШДОР 5,26 и 13 – больные периоральным дерматитом (2 мужчины и 11 женщин) со средним значением индекса PODSI 1,65. Во 2-ю подгруппу вошли 29 пациентов (7 мужчин и 21 женщина), из них 18 – больные розацеа (6 мужчин и 12 женщин) со средним значением общей суммы баллов по ШДОР 10,17 и 11 – больные периоральным дерматитом (1 мужчина и 10 женщин) со средним значением индекса PODSI 4,5. В 3-ю подгруппу вошли 18 пациентов (3 мужчины и 15 женщин), из них 15 – больные розацеа (3 мужчины и 12 женщин) со средним значением общей суммы баллов по ШДОР 19,87 и 3 женщины с периоральным дерматитом со средним значением индекса PODSI 7,67.

Перед началом курса терапии *Demodex* обнаружен у 45 (85%) пациентов с диагнозом «розацеа» и у 21 (67,74%) – с диагнозом «периоральный дерматит». Количество случаев инвазии в 1-й подгруппе составило 25 (4 мужчины и 21 женщина), из них больные розацеа – 16 человек (4 мужчины и 12 женщин) и 9 женщин с периоральным дерматитом. Во 2-й подгруппе *Demodex* обнаружен у 23 пациентов

(3 мужчины и 20 женщин), из них больные розацеа – 14 человек (3 мужчины и 11 женщин) и 9 женщин с периоральным дерматитом. В 3-й подгруппе демодекоз выявлен у 18 пациентов (3 мужчины и 15 женщин), из них 15 – больные розацеа (3 мужчины и 12 женщин) и 3 женщины с периоральным дерматитом. Таким образом, в 1-й подгруппе *Demodex* обнаружен у 69,44% больных, во 2-й – у 79,31%, в 3-й – у 100%.

По половому признаку больные с наличием контаминации разделены следующим образом: среди мужчин инвазия клещом *Demodex* обнаружена у 47,62% представителей исследуемой группы, а среди женщин – у 90,32%.

По возрастной группе все пациенты исследуемой группы разделены на 5 подгрупп: в 1-ю вошли 7 больных в возрасте от 25 до 30 лет, во 2-ю – 12 в возрасте от 31 до 40 лет, в 3-ю – 27 в возрасте от 41 до 50 лет, в 4-ю – 22 в возрасте от 51 до 60 лет, в 5-ю – 15 в возрасте от 61 до 67 лет. Инвазия клещом *Demodex* обнаружена у 3 (42,86%) пациентов в 1-й подгруппе, 9 (75%) – во 2-й, 21 (77,78%) – в 3-й, 19 (86,36%) – в 4-й, 14 (93,33%) – в 5-й.

После окончания курса терапии отрицательный результат анализа соскоба с кожи на клеща рода *Demodex* получен у 100% больных. Нежелательных явлений и побочных эффектов на фоне приема препаратов не выявлено.

Среднее значение баллов у больных розацеа по ШДОР в 1-й подгруппе после окончания курса терапии составило 0,57, значение индекса PODSI у пациентов с периоральным дерматитом в 1-й подгруппе составило 0,15. Во 2-й подгруппе эти значения составили 3,17 и 1,5 соответственно, в 3-й – 11,07 и 3,67 соответственно.

Заключение

Таким образом, полученное в результате исследования соотношение степени тяжести акнеформных дерматозов и процента случаев демодекоза в исследуемых подгруппах указывает на прямую взаимосвязь между ростом количества случаев клинически значимой инвазии клещом рода *Demodex* и степенью тяжести клинических проявлений периорального дерматита и розацеа. Значения процента осложнений акнеформных дерматозов вторичным демодекозом в зависимости от их степени тяжести, а также возрастная и половая структура инвазии оказались практически идентичны таковым в аналогичных более масштабных исследованиях, проведенных ранее. Кроме того, топический препарат ивермектин в виде 1% крема показал высокий профиль безопасности и эффективности в отношении снижения численности популяции клеща рода *Demodex* до

оптимальных с точки зрения клинической и лабораторной значимости показателей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Гревцева А.С. Демодекоз. *Лечащий врач*. 2014;11:7 [Kubanov AA, Galljamova JA, Grevtseva AS. Demodectosis. *Lechaschi Vrach Journal*. 2014;11:7 (in Russian)].
2. Елистратова Л.Л., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Современное состояние проблемы демодекоза. *Фундаментальные исследования*. 2011;9-1:67-9 [Elistratova LL, Potaturkina-Nesterova NI, Nesterov AS. Sovremennoe sostoyaniye problemy demodekoza. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;9-1:67-9 (in Russian)].
3. Сирмайс Н.С., Абесадзе Г.А., Устинов М.В. Демодекоз: патогенетические аспекты при различных дерматозах лица. Методическое пособие. М., 2013 [Sirmais NS, Abesadze GA, Ustinov MV. Demodectosis: pathogenetic aspects in various dermatoses of the face. Toolkit. Moscow, 2013 (in Russian)].
4. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem (Lond)*. 2009;31:2-6.
5. Hom MM, Mastrota KM, Schachter SE. Demodex. *Optom Vis Sci*. 2013;90(7):198-205.
6. Данилова А.А., Федоров С.М. Паразитарные болезни кожи. *Русский медицинский журнал*. 2000;8(6):249-54 [Danilova AA, Fedorov SM. Parazitarnye bolezni kozhi. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;8(6):249-54 (in Russian)].
7. Krader CG. Novel device characterizes mite infestations. *Dermatology Times*. 2020;41(11).
8. Chen W, Plewig G. Human Demodectosis: Revisit and a Proposed Classification. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1219-25. DOI:10.1111/bjd.12850
9. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, et al. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2012;166:753-60. DOI:10.1111/j.1365-2133.2011.10746.x
10. Li J, O'Reilly N, Sheha H, et al. Correlation between ocular *Demodex* infestation and serum immunoreactivity to *Bacillus* proteins in patients with facial rosacea. *Ophthalmology*. 2010;117:870-7. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.09.057
11. Жильцова Е.Е., Межевая К.В., Исаков С.А. Современные аспекты распространенности и клиники розацеа. *Лечащий врач*. 2019;9:80-2 [Zhiltsova EE, Mezhevaya KV, Isakov SA. Modern aspects of the prevalence and clinical picture of rosacea. *Lechaschi Vrach Journal*. 2019;9:80-2 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2019.45.15.017
12. Позднякова М.А., Красильникова О.Н., Жильцова Е.Е. Медико-социальные и юридические аспекты косметологической помощи. *Наука молодых*. 2017;4:509-19 [Pozdniakova MA, Krasilnikova ON, Zhiltsova EE. Medico-social and legal aspects of medical care in cosmetology. *Eruditio Juvenium*. 2017;4:509-19 (in Russian)]. DOI:10.23888/HMJ20174509-519
13. Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum*. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;3:60-3 [Yutkovskaya YaA, Kusaya NV, Klyuchnik SB. Obosnovaniye patogeneticheskoy terapii pri aknepodobnykh dermatozakh, oslozhnennykh kleshchevoy invazией *Demodex folliculorum*. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;3:60-3 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения

А.В. Таганов^{✉1}, А.В. Брагина²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ООО «Инсайд Бьюти», Москва, Россия

Аннотация

К рубцовым гипертрофиям кожи относятся келоидные и гипертрофические рубцы. Предполагается, что образование келоидных рубцов происходит в результате дисбаланса между повышенным синтезом коллагена и внеклеточного матрикса и снижением деградации этих продуктов. Современные знания патофизиологии келоидов побуждают клиницистов исследовать новые методы диагностики и лечения келоидов, а также профилактики.

Ключевые слова: келоидные рубцы, гипертрофические рубцы, лечение рубцов, диагностика

Для цитирования: Таганов А.В., Брагина А.В. Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 637–652. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201112

REVIEW

Keloid scars. Modern aspects of diagnosis and treatment

Aleksei V. Taganov^{✉1}, Anastasiia V. Bragina²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²LLC "Inside Beauty", Moscow, Russia

Abstract

Cicatricial skin hypertrophy includes keloids and hypertrophic scars. Keloid scarring is thought to result from an imbalance between increased synthesis of collagen and extracellular matrix and decreased degradation of these products. Current knowledge of keloid pathophysiology prompts clinicians to investigate new methods for the diagnosis and treatment of keloids, as well as their prevention.

Key words: keloid scars, hypertrophic scars, scar treatment, diagnosis

For citation: Taganov AV, Bragina AV. Keloid scars. Modern aspects of diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 637–652. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201112

Исторические аспекты

Первые упоминания о келоидах как о больших и растущих опухолях в области грудной клетки найдены в папирусе Эдвина Смита (3000–2500 лет до н.э.), где на 22 страницах описано 48 видов травм, среди которых есть описание, по современным представлениям, келоидного рубца (КР) [1].

Сохранилось упоминание о культурном наследии племени йоруба (Нигерия), датированное X в. до н.э., которое представлено ритуальным нанесением повреждений на лицо и другие участки тела, после которых образовывались грубые рубцы. В некоторых африканских племенах аналогичная вековая традиция сохранилась до сих пор [2].

Достаточно подробное описание спонтанно развивающихся рубцовых опухолей в медицинской литературе дано в 1790 г., когда Noël (Hubert) Retz впервые описал "dartre de graisse" в книге «Трактат о кожных заболеваниях и некоторые мысли по этому поводу» [3].

Впервые термины «келоид» и «келоидный рубец» предложил французский дерматолог Алибер (1768–1837). Термин «келоид» был выбран им на основе греческого слова "chele" (клешня краба) и суффикса -oid (подобный). Некоторые европейские клиницисты до сих пор используют термин «келоид Алибера» или другое альтернативное название келоида – «первая болезнь Алибера» (Alibert disease I), от-

давая дань памяти великому французскому дерматологу. Алибер впервые дифференцировал келоиды на истинные (келоиды genuina), образующиеся спонтанно, и ложные (келоиды spuria), возникающие в результате травмы, ожога и язв [4].

Джонатан Хатчинсон (1864 г.) считал, что келоид по своей сути является заболеванием ткани рубца и, вероятно, не может возникнуть на здоровой коже [5].

Мориц Капоши дифференцировал келоиды по патогистологическим признакам и в 1876 г. в своей классификации выделил гипертрофические рубцы (ГР) и рубцовые келоиды.

Пауль Унна (1896 г.) подразделял келоиды на временные и постоянные, считая, что ГР является одной из форм келоида (временный келоид), развивающейся на основе грануляционной ткани и исчезающей вместе с ней. Для постоянных келоидов в отличие от временных, по его мнению, значимым диагностическим критерием является тенденция к росту и рецидивам [6].

I. Thorn уже в 1895 г. отмечал склонность келоидов в отличие от ГР к периферическому росту [7]. Впоследствии этот признак стал одним из основных клинических дифференциально-диагностических критериев, отличающих келоиды от ГР [8].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Таганов Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии фак-та непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: matis87177@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5056-374X

Брагина Анастасия Викторовна – канд. мед. наук, член Европейской академии дерматологии и венерологии, чл.-кор. РАЕН, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог ООО «Инсайд Бьюти». ORCID: 0000-0003-2764-049X

✉ **Aleksei V. Taganov** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: matis87177@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5056-374X

Anastasiia V. Bragina – Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist, LLC "Inside Beauty", Member of the European Academy of Dermatology and Venereology, Corr. Memb. RANS. ORCID: 0000-0003-2764-049X

В начале XX в. споры велись исключительно о различиях между КР и ГР в контексте диагностических критериев, значимость которых определяла стратегию и тактику лечения [9].

Эпидемиологические аспекты

По данным зарубежных авторов, рубцовые гипертрофии (КР и ГР) встречаются в популяции у 4,5–16% [10]. В частности, частота встречаемости КР среди взрослого населения Заира (Африка) составляет 16%, а в Англии – 0,09% [11]. В нашей стране нет статистики по частоте встречаемости данной патологии, так как пациенты с КР и ГР обращаются за помощью к специалистам разных специальностей: хирургам, онкологам, дерматологам, косметологам [12]. В развитых странах отмечают появление рубцов после плановых и посттравматических операций ежегодно около 100 млн человек, 15% которых имеют рубцы неэстетичного вида [13]. По данным опроса, проведенного среди пациентов, 91% из них после обычной хирургической операции хотели бы улучшить состояние рубцов [14].

Рубцовые гипертрофии приносят бремя страдания, особенно детям. Отмечаются отдаленные последствия наличия рубцов в физической, эстетической, психологической и социальной сферах, что значительно снижает общее качество жизни [15].

К субъективным нарушениям относятся зуд, жжение, чувство распирания, нарушение чувствительности и болезненность [15]. Нарушения разных видов кожной чувствительности в зоне поражения выявлены у больных как с ГР, так и с КР. Однако выявленные нарушения чувствительности в зоне ГР встречались значительно реже, чем в зоне келоидов. При анализе результатов проведенного исследования в первую очередь обращает на себя внимание резкое повышение глубокой кожной чувствительности у пациентов с келоидами [16].

У трансгендерных пациентов, прошедших гендерно-аффирмативное хирургическое вмешательство, имеется сопоставимый с общепопуляционным риск формирования КР и ГР. Риск развития КР выше при наличии более темного цвета кожи, анамнестических указаний на формирование келоидов у самого пациента или его родственников, после операций на груди и грудной клетке (участок повышенного давления). При отсутствии лечения келоиды после мастэктомии и реконструктивных операций на грудной клетке у FtM*-пациентов вызывают серьезные эмоциональные расстройства [17].

Этиологические аспекты

К экзогенным факторам можно отнести: глубину и площадь поражения, инфицирование, неправильное направление разрезов, чрезмерное натяжение тканей [18]. КР и ГР могут возникать на фоне хронических очагов воспаления, при заживлении глубоких химических и термических ожогов, акне [19], после вакцинации [20], косметических процедур [21], татуировок [22], пирсинга [23], хирургического вмешательства [18].

Клинические различия между келоидами и ГР, по мнению современных исследователей, – это в первую очередь некоторые различия в интенсивности, частоте и продолжительности воспаления в дерме. Исследователи считают, что контролировать глубокие химические и термические факторы риска келоидов и ГР труднее, чем выявлять данные отклонения [24].

Эндогенные факторы

Общими факторами являются наследственная предрасположенность и гормональный дисбаланс, локальными

(местными) – особенности пораженной области (келоидоопасные зоны), тканевая гипоксия, нарушение функции соединительной ткани и межклеточных взаимодействий. По сравнению со здоровой кожей в КР наблюдается повышенное соотношение коллагена I/III типов, сниженная экспрессия фибриллина-1 и декорина, повышенная экспрессия фибронектина и эластина [25].

Генетическая предрасположенность и семейный анамнез не только имеют значение в отношении частоты распространения, но и влияют на выбор метода лечения и прогнозирования результатов. По данным исследователей, семейный анамнез имели 19,3% пациентов из Сирии [26], 50% афро-карибских пациентов [27] и 36,4% – нигерийских [28]. Отмечена высокая частота встречаемости келоидов у однояйцевых близнецов [29]. Высокая предрасположенность наблюдается у негроидной расы, латиноамериканцев и азиатов [27].

Отмечена повышенная частота образования келоидов у пациентов с генетическими синдромами, такими как синдромы Тернера, Опица–Каведжиа, Рубинштейна–Тейби и Элерса–Данлоса [30].

Наследование склонности к келоидообразованию включает аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью типы и варибельную экспрессию; наиболее ярко она выражена в азиатской и афроамериканской популяции [31]. Установлены не все гены, ответственные за келоидообразование. [32]. Вместе с тем семейные случаи предрасположенности к ГР не зарегистрированы [33].

Исследование популяции в Японии показало, что 4 локуса SNP (Single Nucleotide Polymorphism) в трех хромосомных регионах (1q41, 3q22.3-23 и 15q21.3) имеют взаимосвязь и значительную ассоциацию с келоидами [34]. Установлено, что носители HLA-DQA1*0104, DQB1*0501 и DQB1*0503 имеют повышенный риск развития КР [35].

Некоторые исследователи обращают внимание на схожесть в течении и расположении келоидов в контексте изучения семейного анамнеза. Например, у 76% пациентов с семейным анамнезом имеются келоиды, расположенные в тех же анатомических областях, что и у родственников, а у 66% из них келоиды вызваны той же причиной [26]. Также отмечено, что КР образуются на нескольких анатомических областях, а не на одной [27].

Многие авторы наблюдали келоиды у членов одной и той же семьи. J. Lane и соавт. (2005 г.) при обследовании 32 пациентов с келоидами на мочках ушей в результате пирсинга выявили положительный семейный анамнез в 56% случаев, при этом в 33% случаев наследственность отмечалась по материнской линии [36].

A. Bayat и соавт. (2005 г.) при изучении 211 случаев образования келоидов более чем у 50% (111) пациентов наблюдали положительный семейный анамнез [37].

Данные по поводу локализации возможных генов предрасположенности к формированию келоидов различны, исследования по выделению мутантных генов продолжаются. Так, американские ученые при анализе двух этнически различных семей выявили сцепление с локусами на хромосомах 2q23 и 7p11. Однако позже при обследовании 32 членов большой китайской семьи, представленной членами пяти поколений, сцепление с данными локусами подтвердить не удалось. I. Cohen и соавт. (1979 г.) выявили ассоциацию КР с типом крови A и антигенами тканевой совместимости системы HLA – B14, B21, BW35, DR5, DQW3 [38].

Гормональная стимуляция является важным предрасполагающим фактором к образованию келоида: более 1/3 всех случаев развития келоидов регистрируется в период высокой гормональной активности организма. J. Garb и J. Stone (1942 г.) указывали, что келоиды развиваются пре-

*FTM – «от женского к мужскому». Используется для трансгендерных мужчин, которые родились женщинами и идентифицируют себя как мужчины.

имущественно в возрасте 10–20 лет, а их формирование связано с периодом полового созревания [39]. Помимо активного роста отмечается спонтанный регресс КР в период менопаузы, что может свидетельствовать о том, что на образование келоидов влияет нарушение гормональной регуляции [40].

Высокая частота встречаемости келоидов у людей со смуглой кожей позволила некоторым авторам предположить, что на образование келоидов влияет меланоцитостимулирующий гормон [41].

Гиперпродукция тиреоидного гормона и гормонов роста также может способствовать образованию КР, так как они часто встречаются у людей с гипертиреозом и акромегалией [42].

Клинические особенности келоидных рубцов

КР встречаются с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин во всех возрастных группах, хотя наиболее часто – у пациентов в возрасте от 10 до 30 лет. Многочисленные исследования не доказали каких-либо различий в среднем возрасте пациентов с КР среди мужчин и женщин. По данным европейских коллег, он составил 26 лет. По мнению некоторых авторов, частота образования келоидов у молодых женщин выше, чем у молодых мужчин, возможно, вследствие большей частоты пирсинга ушей среди женщин.

Келоиды представляют собой эпителизированные одиночные или множественные образования плотной консистенции. Для клинической картины «молодых» келоидов характерны розовые, красные, ярко-красные и темно-красные рубцы округлой или овальной формы, возвышающиеся над уровнем здоровой кожи и чаще выходящие за пределы первоначального повреждения, плотные на ощупь, с блестящей, гладкой, иногда бугристой поверхностью.

КР имеют четкие границы с окружающей кожей или врастают в окружающую ткань в виде многочисленных «ножек», напоминающих клешни рака.

«Старые» рубцы со сроком существования более 5 лет по сравнению с «молодыми» тоньше, менее упруги, с неровной, слегка морщинистой поверхностью.

В более поздний период КР становятся еще менее упруги, иногда с побледнением и атрофией в центральной части рубца, но с признаками его дальнейшего роста по периферии. Цвет рубца может приобретать цианотичный оттенок с участками пигментации и единичными телеангиэктазиями. Келоиды часто сопровождаются мучительным зудом и чувством жжения, спонтанными болезвыми ощущениями ноющего характера.

Анализ литературных данных о степени риска возникновения келоидов на различных участках кожного покрова и личный опыт авторов позволили выделить на теле человека зоны с очень высоким, высоким, средним и низким риском образования келоидов. К зонам очень высокого риска относятся рукоятка грудины, верхняя треть спины и уши, к зонам высокого риска – грудная клетка (кроме рукоятки грудины), верхние и нижние конечности, спина (кроме верхней трети) и шея, к зонам среднего риска – лицо, волосистая часть головы и паховая область, к зонам низкого риска – живот, ягодицы, ладони и подошвы.

КР, особенно посттравматические, могут иметь любую локализацию, но наиболее часто они образуются в области ушей и над костными выступами, подвергающимися регулярному давлению и трению, такими как грудь, нижняя челюсть, область плеч и предплечий. Эти зоны характеризуются сильным натяжением при заживлении ран. В развитии постоперационных келоидов имеет значение пересечение операционной раной линий Лангера [43].

По мнению ряда авторов, значительно реже келоиды развиваются в области брюшной полости, нижней части спины, на нижних конечностях, центральной части лица и половых органах [44]. К областям, в которых редко развиваются ке-

лоиды, относится нижняя часть спины, брюшная полость, нижние конечности, центральная часть лица и половые органы, и практически не встречаются они на веках, ладонях и подошвах, а также на участках кожного покрова, где натяжение кожи часто меняется, например в крупных складках.

Возможно, в развитии келоидов имеют значение региональные особенности кровоснабжения кожи и местные нарушения кровообращения при травме. Известно, что ангиоархитектоника и количественное представительство элементов сосудистого русла кожи переменны в различных областях тела, а развитие келоидов происходит в условиях пониженного сосудистого обеспечения. Гипоксия играет одну из главных ролей в их формировании [45], на это указывает частичная или полная окклюзия большей части микрососудов, которую связывают с избыточным количеством эндотелиальных клеток, пропотеванием и отложением продуктов крови в рану или зону повреждения [46].

Дифференциальная диагностика келоидных рубцов

При диагностике КР непосредственный дифференциальный диагноз с ГР проводят по клиническим и морфологическим критериям [47]. Из других патологических образований кожи, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз келоидов, можно назвать выбухающую дерматофибросаркому, дерматофибром, десмоидную фиброму, саркомидоз, возникший в рубце, и гранулему инородных тел [48].

КР и ГР представляют собой фибропластические образования и формируются как спонтанно, так и в результате повреждений кожи. Существует мнение, что ГР и КР – это различные стадии одного и того же процесса [49]. Тем не менее они отличаются по динамике процесса, морфологии и эффективности терапии. Постоянный рост незрелой соединительной ткани келоида определяет его малую чувствительность к большинству методов лечения, которые оказываются эффективными при терапии ГР, сформированных зрелой соединительной тканью [50].

КР и ГР представляют собой соединительнотканное образование, возвышающиеся над поверхностью кожи, возникшие на месте травматического нарушения ее целостности, хирургической манипуляции или без видимой причины (спонтанные келоиды). В основе клинических проявлений патологических рубцов лежит локальное избыточное отложение коллагена с изменением гомеостаза дермы и видоизменением ее структуры в зоне поражения [51].

Клиническая дифференциальная диагностика данных состояний может представлять затруднения, так как внешне рубцы могут быть очень схожи. Тем не менее на сегодняшний день показано, что различий между КР и ГР значительно больше, чем сходства.

Эти различия подтверждены с помощью современных методов исследования на основании изучения культур тканей рентгеноструктурным анализом, оптической когерентной томографией, исследования гистоферментативной активности, изучения структуры аминокислот, а также установления присутствия HLA-антигенов и антинуклеарных антител [12]. Одним из главных клинических диагностических критериев келоидов является инвазивный рост рубцов за пределы первоначального повреждения, захватывающий участки рядом расположенной нормальной кожи, тогда как для ГР нехарактерен инвазивный рост, они растут в пределах первоначального повреждения.

Некоторые авторы даже считают, что КР по определению являются гипертрофическими, и только с началом инвазивного роста их можно с уверенностью расценивать как келоиды [33]. Это утверждение имеет право на существование только при проведении клинической дифференциальной диагностики, так как при заживлении раны по келоидному типу типичные элементы келоида появляются в рубцовой

Рис. 1. Схема динамики развития рубцов [53].

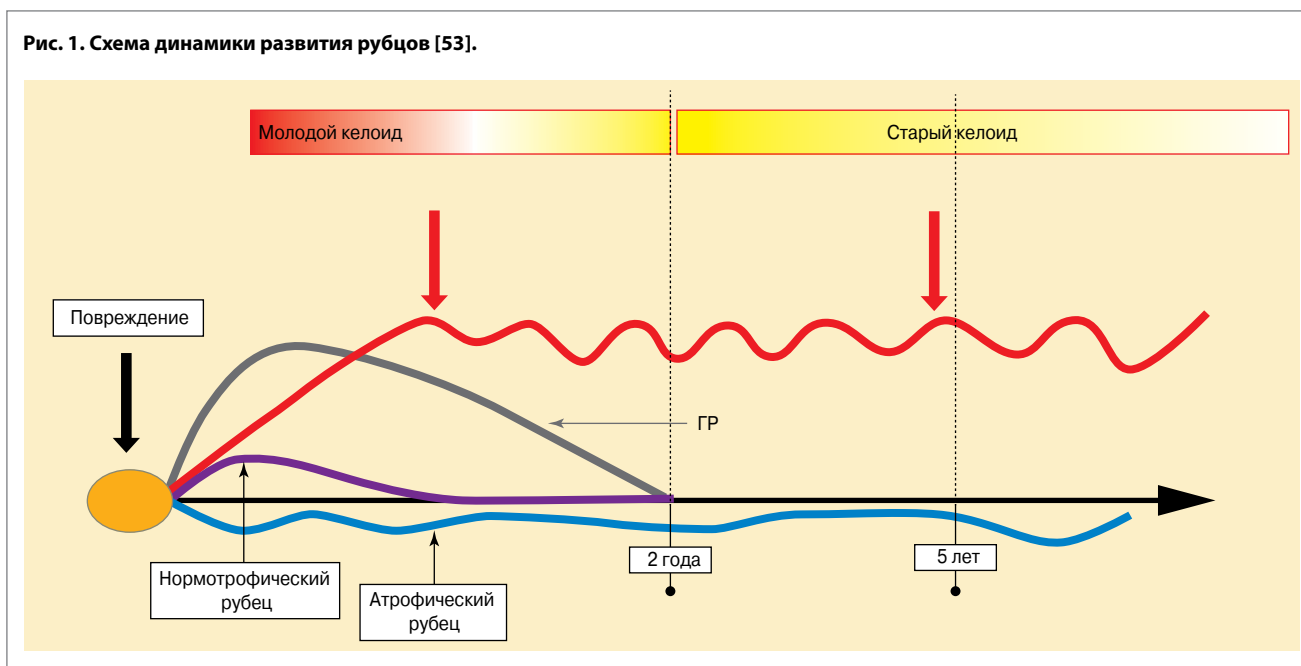


Таблица 1. Типы рубцов и их характеристика по классификации [56]

Тип рубца	Характеристика рубца
Зрелый рубец	Плотный плоский светлый
Незрелый рубец	Ярко-красного цвета, иногда болезненный или зудящий, слегка приподнимающийся над поверхностью кожи в процессе созревания. Многие незрелые рубцы со временем станут плоскими и приобретут окраску, близкую к цвету окружающей кожи, хотя могут быть несколько светлее или темнее
Линейный гипертрофический рубец (образовавшийся после травмы или операционного разреза)	Красный, приподнимающийся над поверхностью кожи, иногда зудящий, не выходит за исходные границы операционного разреза. Обычно такие рубцы развиваются через несколько недель после операции, могут быстро увеличиваться в размерах в течение 3–5 мес, а потом, после статической фазы, начинают регрессировать. В стадии созревания приобретают вид приподнятого над поверхностью кожи жгута различной ширины. Процесс созревания может занимать до 2 лет
Распространенный ГР (образовавшийся после ожога)	Распространенный, приподнимающийся над поверхностью кожи, иногда зудящий рубец красного цвета, не выходящий за границы площади ожога
Небольшой келоид	Возвышающийся над поверхностью кожи зудящий рубец, распространяющийся на здоровые окружающие ткани. Развивается обычно в течение года после травмы и сам по себе не подвергается обратному развитию. После хирургического иссечения часто рецидивирует. Возможно, имеется генетическая предрасположенность к развитию келоидов. Типичная локализация – ушные раковины
Большой келоид	Крупный рубец, возвышающийся более чем на 0,5 см над поверхностью кожи, иногда болезненный или зудящий, распространяющийся на здоровую ткань. Часто образуется после небольших травм, может расти годами

ткани с 26-го дня, именно с этого момента и можно выявить первые морфологические различия в строении формирующихся рубцов [52]. ГР обычно развиваются в первые 4 нед после образования раны, увеличиваются в размерах в течение нескольких месяцев и затем через 1,5–2 года постепенно регрессируют, уменьшаясь в объеме и высоте по отношению к окружающей нормальной коже (рис. 1). Появление КР может наблюдаться значительно позже по времени, первоначально они могут не выходить за пределы уже сформированного рубца, а затем перейти в фазу прогрессирующего роста. Известны факты развития келоидов спустя год после травмы.

Для дифференциальной диагностики представляет интерес сравнение различных видов кожной чувствительности в зоне ГР и КР: резкое повышение глубокой кожной чувствительности (при надавливании на рубец отмечается резкая болезненность) на фоне снижения других видов чувствительности. Этот симптом является патогномоничным для келоидов.

Субъективные ощущения в виде боли, жжения, парестезий и зуда могут наблюдаться у пациентов как с КР, так и ГР, при этом у первых они чаще всего носят более интенсивный характер.

Келоиды можно отличить от ГР также по биохимическим маркерам: концентрация аланинтрансаминазы и аденозинтрифосфата выше в келоидах, чем в нормальной рубцовой ткани или в ГР [54].

Клиническая картина КР и ГР нередко сходна, хотя характер рубцового процесса различен [55]. Несмотря на имеющиеся клинические различия, не всегда удается поставить правильный диагноз без морфологического исследования. Анализ морфологической картины КР и ГР позволяет выявить явные отличия их структуры и, следовательно, патогенеза. Критериями их дифференциальной диагностики могут служить представительство клеток фибробластического дифферона, организация волокнистого каркаса, состояние капиллярного русла. Отличительным признаком келоидов является наличие очагов юной соединительной ткани в толще рубца (на глубине 0,5–0,8 см), обилие юных и гигантских фибробластов – патогномоничный признак келоидов, малочисленность капилляров и их массивный регресс. В ткани ГР фибробласты также многочисленны, но представлены зрелыми активно синтезирующими формами клеток. Гиповаскулярность также является типичным признаком келоидной ткани в отличие от ГР, ткань которых хорошо васкуляризована. Избыточный рост ткани определяется включением механизмов гистогенеза, сходных с эмбриональными, при этом происходит задержка созревания рубца. Постоянным источником фибробластов служат пернициты и малодифференцированные клетки. Условия тканевой гипоксии приводят к нарушению векторного синтеза коллагеновых структур, метаболизма коллагена и способствуют замыканию процесса в «порочный

круг». Келоидная ткань богата гликозаминогликанами, волокнистый компонент в ней представлен лишь пучками коллагеновых волокон, которые характеризуются неориентированным расположением и рыхлой упаковкой; отмечается преобладание коллагена III типа, что характерно для незрелой соединительной ткани.

Ткань ГР имеет сравнительно однородную структуру и характеризуется морфологической зрелостью; очаги молодой соединительной ткани малочисленны. Избыточный рост рубца обусловлен повышением синтетической активности фибробластов, среди которых преобладают зрелые формы; юные и гигантские фибробласты не встречаются. При этом наряду с интенсивным синтезом коллагена происходит созревание рубцовой ткани. Основой поддержания активного роста последней служит ее обильная васкуляризация.

Для КР типична зональность с дифференцировкой на эпидермис, субэпидермальную зону, зону роста и глубокую зону. ГР характеризуются зональным подразделением на эпидермис и рубцовую ткань. Последняя представляет собой зрелую рубцовую ткань с плотно расположенными пучками коллагеновых волокон.

В отличие от КР в ткани ГР присутствуют эластические волокна линейной конфигурации, которые сопровождают коллагеновые волокна. Пучки коллагеновых волокон в ткани ГР организованы достаточно однообразно. Они ориентированы в основном по двум осям, имеют волнистую конфигурацию, отличаются плотной упаковкой.

Классификация келоидных рубцов

Существуют различные классификации КР и ГР. Часть исследователей учитывают лишь этиологию рубцов и клинические данные, зачастую объединяя КР и ГР, являющиеся разными нозологиями.

В зависимости от внешнего вида рубца, его размеров, цвета, наличия или отсутствия инвазивного роста Т. Mustoe и соавт. (2002 г.) предложили клиническую классификацию рубцов. Так, они выделяют зрелый рубец, незрелый рубец, линейный ГР (образовавшийся после травмы или операций); табл. 1.

И.В. Щуцкий (1998 г.) подразделяет КР по этиологии на следующие: спонтанные, возникающие без видимой причины; посттравматические, образующиеся на месте ожога, травмы и др.; послеоперационные, возникающие на месте разреза по поводу хирургических операций, медицинских и косметических манипуляций; постэрузивные, возникающие на месте патологических элементов (угрей, фурункулов и др.).

Морфологические исследования позволили выявить структурные отличия келоидов с разным сроком существования [57], что привело к разработке классификаций, учитывающих клинические и морфологические критерии, отражающие стадийность течения КР.

В своей классификации Viberstein (1932 г.) разделяет келоиды по морфологическим критериям на юные (junge keloid) и старые (altere keloid), не указывая сроки существования рубцов.

Впоследствии М.Н. Павлова (1970 г.) в своей классификации также подразделяла КР на молодые и старые, не только учитывая морфологические характеристики, но и определяя срок существования рубца и клинические параметры. При этом к группе молодых келоидов относили рубцы со сроком существования от 3 мес до 3 лет, характеризующиеся активным ростом, имеющие гладкую блестящую поверхность и цвет от красного до цианотичного, с четкими морфологическими границами зон рубца (субэпидермальная, зона роста, глубокая зона), причем зона роста по ширине в 5–10 раз превышала субэпидермальную зону. К группе старых келоидов относили келоиды со сроком существования 5–10 лет, характеризующиеся неровной морщинистой поверхностью, иногда – западением центральной части, более бледной окраской по сравнению с молодыми келоидами; морфологически определяются ме-

Таблица 2. Манчестерская шкала оценки рубцов [59]

Цвет	Идеальный	1
	Небольшое несоответствие	2
	Заметное несоответствие	3
	Грубое несоответствие	4
Текстура	Матовая	1
	Блестящая	2
Рельеф	Вровень с окружающей кожей	1
	Немного выступает	2
	Гипертрофический	3
	Келоидный	4
Смещение окружающих тканей	Небольшое	2
	Умеренное	3
	Выраженное	4
Плотность	Нормальный	1
	Упругий	2
	Плотный	3
	Жесткий	4

нее четкое деление рубца на характерные зоны, а также частичная редукция зоны роста [58].

Классификация рубцов важна и в конечном счете необходима для выбора наилучшего метода их лечения, но на данный момент она нуждается в детализации и систематическом подходе.

Методики исследования и характеристики КР

Для анализа келоидов применяются различные субъективные и объективные инструментальные средства – оценочные шкалы, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 2). Для характеристики КР используют следующие критерии: цвет (иногда его разделяют на пигментацию и васкуляризацию), высоту (толщину) рубца, эластичность, текстуру (структуру) поверхности и площадь поверхности рубца. Цвет оценивают субъективно, используя Vancouver Scar Scale, не разделяя его на пигментацию и васкуляризацию (табл. 3). Для объективного определения цвета необходимо использовать технические устройства, такие как, например, Minolta Chromameter CR-200 и -300, Labscan 6000 и Dr. Lange's Micro Color, устройства для дерматоскопии, позволяющие сделать вывод об уровне пигментации кожи и кровоснабжении на основании спектрального анализа света, отраженного от поверхности кожи, так как цвет кожи зависит от основных хромофоров – меланина и гемоглобина, и лазерный флоуметр (доплер), измеряющий объем кожного кровотока для изучения цвета рубца. Точность этих методик была доказана для измерений, выполненных на патологически измененной коже, а не на рубцовой ткани, и, следовательно, остается неясным, можно ли с той же точностью использовать эти методики для оценки рубцовой ткани. Поэтому на данный момент остается эффективной визуальная оценка цвета рубца [60].

Высота (толщина) рубца оценивается субъективно с использованием различных шкал: Yeong, Hamilton, Vancouver Scar Scale, J. Smith и др. [61]. Надежную и точную количественную информацию о толщине рубца можно получить с помощью ультразвука, но использование ультразвука – процесс сложный, длительный и требует профессиональной подготовки. С высокой точностью и быстротой измерить толщину рубца без непосредственного контакта с ним можно с помощью аппаратов 3D-визуализации и диагностики кожи, задав 2 точки, между которыми необходимо провести измерение, и получив кривую, отражающую различия в высоте рубца между этими двумя точками. Суть метода заключается в проецировании на поверхность кожи серий параллельных тонких прямых полос света с по-

мощью микрозеркального чипа цифрового проектора DLP и компьютерного анализа искажений проецируемых полос на неровностях рельефа кожи. В результате создается компьютерная 3D-реконструкция поверхности кожи [62].

Эластичность рубца оценивают субъективно, используя шестизначную Vancouver Scar Scale: нормальный, мягкий, поддается надавливанию, непластичный, жгутобразный и контрактура. Располагаясь в области суставов, келоиды вызывают образование контрактур и деформаций, так что с помощью измерения подвижности в суставе в данном случае можно оценить эластичность рубца. Надежным способом измерения эластичности рубца является кутометр. G. Esposito и соавт. (1990 г.) использовали для измерения эластичности тонометр. Кутометр и модифицированный тонометр позволяют клиницистам исследовать эластичность рубца с помощью надежных, объективных и портативных средств [63].

Сегодня им на смену приходит новое поколение технологий – оптические трехмерные системы измерения кожи, позволяющие с высокой точностью и быстротой исследовать поверхность рубца. Основными преимуществами данной системы являются бесконтактное получение результатов измерения, высокая скорость измерений, высокое разрешение и точность, а также удобство использования. Короткое время измерения (>68 мс/кадр) гарантирует незначительное влияние произвольных движений пациента (испытуемого лица) на результаты измерения [62].

К сожалению, данное устройство из-за высокой стоимости более доступно для косметологии, а не для оценки рубцов. При этом в 2009 г. появились более удобные в использовании портативные трехмерные системы, что в несколько раз снизило их стоимость и сделало более доступными для исследований в медицине. Планиметрия (измерение площади пораженных участков тела или отдельного органа) важна для оценки рубцов, поскольку их площадь со временем может измениться. Для этого применяют фотографию и чертёж рубца. Фотографию используют с большой точностью на плоских поверхностях, таких как спина, и немного изогнутых, как, например, бедро. Планиметрия с помощью цифровой фотографии рекомендована как стандарт выбора.

В настоящее время существуют различные объективные методы оценки рубцов, но несмотря на предложенные технологии, такие как ультразвуковая эхография, тонометрия и мультимодальная система визуального наблюдения, из-за высокой стоимости и сложности установки в клинике все еще нет идеального объективного метода оценки. Поэтому совершенствуются уже существующие методики измерения и создаются новые. Развитие технологий в последнее десятилетие привело к появлению новых методов объективного исследования рубцов с использованием компьютерной техники и программного обеспечения.

В своей работе мы впервые проводили измерение площади рубцов с применением компьютерной программы Image Score Color, предназначенной для ввода в персональный компьютер цветных и полутонных (черно-белых) растровых изображений. Данная методика измерения площади КР является удобной и точной. Она позволяет бесконтактно измерять площадь рубцов, при этом результаты измерения можно хранить в базе данных и использовать для контроля эффективности лечения, легко интегрируя данный способ измерения в различные лечебно-диагностические программы.

В 1988 г. J. Smith и соавт. установили надежность использования цветных фотографий для оценки ожоговых рубцов, используя следующие параметры для оценки: нерегулярность, толщину и цвет рубца, косметическое обезображивание пациента в одежде и без нее.

Ванкуверская шкала оценки рубца (The Vancouver Burn Scar Assessment Scale) – первая шкала для оценки ожого-

Таблица 3. Ванкуверская шкала оценки рубцов [64]

Параметр	Характеристика рубца	Оценка, баллы
Васкуляризация	Нормальный	0
	Розовый	1
	Красный	2
	Багровый	3
Пигментация	Нормальный	0
	Гипопигментация	1
	Гиперпигментация	2
Эластичность	Нормальный	0
	Мягкий, податливый	1
	Упругий	2
	Твердый	3
	Плотный, натянутый, но не спаянный с окружающими тканями	4
Высота/толщина	Контрактура	5
	Плоский	0
	<2 мм	1
	2–5 мм	2
	>5 мм	3
	Общая оценка	Max 13

вых рубцов, основанная на оценке физических параметров, обеспечивающих более объективное измерение. Авторы считали, что необходим надежный, объективный и универсальный метод оценки ожоговых рубцов для описательной терминологии, сравнения ожоговых рубцов и методов их лечения.

Каждая из четырех переменных – пигментация, васкуляризация, эластичность и высота (толщина) рубца – оценивалась независимо тремя исследователями. Первоначально Ванкуверская шкала оценки рубца была реализована для оценки рубцов небольшого размера площадью 4 см². Данную шкалу трудно использовать для оценки больших и нерегулярных ожоговых рубцов, где гипертрофия, эластичность и цвет неоднородны. Кроме того, сложно различить рубцы, оцененные как нормальные по пигментации, гипопигментированные и гиперпигментированные, и васкуляризацию, оцененную как нормальную, розовую, красную и пурпурную, при этом нелегко было классифицировать такие полутона, как, например, темно-розовый и светло-красный.

В 1997 г. E. Yeong и соавт. предложили Numeric Rating Scale для оценки поверхности рубца, толщины, высоты края и различия в цвете между рубцом и рядом расположенной нормальной кожей. Исследователи были обучены использовать стандартизованные фотографии, на которых были примеры оценок с определенным уровнем тяжести каждой из характеристик рубца. При этом по сравнению с прежними шкалами в оценке рубца участвовали 8 исследователей, увеличив этим надежность шкалы [65].

В том же году J. Stowe и соавт. предложили Hamilton Scale для анализа фотографий ГР двум исследователям. При этом надежность шкалы была доказана даже при использовании новичками, что указывает на тот факт, что в подготовке к ее использованию нет необходимости.

E. Beausang и соавт. в 1998 г. изобрели Own Scale для оценки рубцевания: клинически, разработав всестороннюю оценочную шкалу, фотографически, используя систему захвата изображения и панель оценки рубца, гистологическим анализом, следующим за иссечением рубца [59]. Шкала использует один параметр для оценки цвета, не разделяя его на пигментацию и васкуляризацию, при этом оцениваются и другие характеристики рубца: контур, текстура и эластичность. Эти параметры важны для оценки

Таблица 4. Шкала оценки рубцов Stony Brook [67]

Показатель	Характеристика рубца	Оценка (баллы)
Ширина	>2 мм	0
	≤2 мм	1
Высота	Выше или ниже окружающей кожи	0
	Плоский	1
Цвет	Темнее окружающей кожи	0
	Сравним с окружающей кожей или светлее	1
Следы от швов	Имеют место	0
	Отсутствуют	1
Общий вид	Плохой	0
	Хороший	1

рубца. Наиболее важно то, что для большей надежности рубец оценивают более 9 исследователей.

Ванкуверская шкала оценки рубца требовала усовершенствования в контексте добавления некоторых субъективных критериев, например зуда и боли [65].

Шкала SCAR (Scar Cosmesis Assessment and Rating) используется для оценки послеоперационных линейных рубцов, и фотографии могут дать необходимую информацию о состоянии рубцового процесса. Шкала SCAR является стандартизированной и надежной системой измерения для оценки послеоперационных рубцов в дерматологии, косметологии и хирургии [66]. Также для оценки послеоперационных рубцов используют шкалу Stony Brook (SBSES), она включает в себя оценку ряда параметров по двоичной системе (табл. 4).

L. Draaijers и соавт. в 2004 г. разработали The Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), включающую субъективную оценку рубца пациентом, и протестировали данную шкалу на линейных рубцах (табл. 5) [63].

POSAS состоит из двух числовых шкал: Patient Scar Assessment Scale (patient scale – шкала пациента) и Observer Scar Assessment Scale (observer scale – шкала исследователя). Шкала исследователя оценивает васкуляризацию, пигмен-

тацию, эластичность, толщину и рельеф. Шкала пациента оценивает цвет, эластичность, толщину, рельеф, зуд и боль. При этом мнение наблюдателя формируется под влиянием васкуляризации, толщины, пигментации и рельефа, тогда как мнение пациента главным образом – под влиянием зуда и толщины рубца. По мнению авторов, POSAS наиболее подходит для оценки линейных рубцов. По сравнению с Ванкуверской шкалой оценки рубца данная шкала является более надежной для оценки ожоговых рубцов. Другие авторы считали, что на данный момент не существует шкалы, являющейся в одно и то же время надежной, согласованной, практически выполнимой и достоверной [12].

Общая характеристика методов лечения келоидных рубцов

Хотя сейчас существуют многочисленные методики лечения келоидов, однако высок процент рецидивов КР после лечения. Следовательно, предотвращение образования келоидов является первостепенной задачей. Всем пациентам, у которых есть риск образования келоидов, нужно рекомендовать избегать травм (исключить занятия травматичными видами спорта, такими как футбол), пластической и косметической хирургии, хирургических вмешательств, татуировок и пирсинга. Любые инфекции кожи (например, фолликулит, псевдофолликулит, опоясывающий лишай, угри или фурункулы) у пациентов, склонных к келоидообразованию, должны быть быстро и эффективно пролечены, чтобы уменьшить риск воспаления [68]. Молодых мужчин необходимо проинструктировать по поводу удаления волосного покрова на лице. Волосы нужно срезать острыми ножницами не короче 3 мм. Также должны быть приняты другие меры по предотвращению образования келоидов: использование полукклюзионных покрытий для небольших повреждений и шинирования после хирургического закрытия открытой раны. Для достижения быстрой эпителизации необходимо смазывать рану мазью или использовать полукклюзионные покрытия; если эпителизация длится более 10–14 дней, происходит гипертрофическое рубцевание. При хирургическом

Таблица 5. Шкала POSAS

Оценка врача											
Параметр	Оценка в баллах от 1 (напоминает нормальную кожу) до 10 (максимальная выраженность)										Примечание
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Васкуляризация											Нормальный, розовый, красный, багровый, смешанный цвет
Пигментация											Гипопигментация, гиперпигментация, смешанная
Толщина											Толще, тоньше окружающей кожи
Рельеф поверхности											Выше, ниже окружающей кожи, смешанный
Эластичность											Мягкий, твердый, смешанный
Площадь рубца относительно исходной раны											Экспансия, контрактура, смешанная
Общая оценка внешнего вида рубца*											
Оценка пациента											
Нет дискомфорта	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Максимальный дискомфорт
Болезненность											
Зуд											
Выглядит как нормальная кожа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень отличается
Цвет											
Плотность											
Толщина											
Рельеф поверхности											
Общая оценка внешнего вида рубца*											

*Не учитывается в общем балле.

закрытии открытой раны должно учитываться натяжение в ране, так как при движении, в определенном положении тела, недостатке ткани (после иссечения повреждения) увеличивается риск образования КР.

Хирургическое иссечение рубцов. Как монотерапия данная методика лечения приемлема только для ГР, иссечение келоидов обычно заканчивается рецидивом в 40–100% случаев, при этом образующиеся вновь келоиды нередко значительно превышают размеры первоначальных рубцов [69]. Из-за высокого процента рецидивов рекомендуют избегать простого хирургического иссечения келоидов и использовать его только в комбинации с другими методами лечения: внутриочаговыми инъекциями кортикостероидов (КС), лучевой терапией, криодеструкцией, послеоперационным использованием силиконовых покрытий и давящих повязок [56].

Рубцы могут быть иссечены хирургическим скальпелем, с помощью электроскальпеля или лазерной хирургии, при этом различна лишь стоимость данных методик. Стоимость лазерной хирургии превышает стоимость обычного хирургического лечения и по частоте рецидивов не имеет преимуществ. Независимо от выбранного инструмента рецидивы по разным данным составляют от 45 до 100% [70–72].

Нет общепринятой методики хирургического иссечения келоидов. Существуют методики полного и внутриочагового иссечения келоидов, при котором оставляют небольшое количество келоидной ткани по краям раны. Эти методики позволяют избежать риска возникновения интенсивной воспалительной реакции окружающей кожи, склонной к образованию келоидов, и снизить риск образования нового келоида еще большего размера. Хирургические методики включают простую эллипсоидную экцизию с подрезанием нижележащей ткани и тщательным сопоставлением краев раны и другие методы коррекции (в зависимости от технических возможностей и профессиональных навыков).

Келоид обычно иссекают, удаляя ромбовидный участок кожи, включающий келоид, чтобы получить плоский и линейный рубец. Для глубоких слоев используют рассасывающийся шовный материал, а поверхностные слои сшивают отдельными стежками с использованием шелка или другого шовного материала. В тех участках, где поверхностное натяжение отсутствует, стежки удаляют в первые несколько дней (на 3-й день). Из центральных участков раны, где натяжение максимальное, стежки также удаляют, самое позднее к 7-му дню.

Более крупные келоиды можно иссекать с применением трансплантата на полную толщину кожи. Экцизию келоида на полную толщину кожи проводят, оставляя при этом край, к которому присоединяют трансплантат. Этот край служит в качестве шины для уменьшения передачи сил натяжения на центральный участок трансплантата.

Очень широкие келоиды убирают, применяя тангенциальное («сбривающее») иссечение с использованием скальпеля или бритвенного лезвия, причем рану первично не закрывают. Экцизии, которые проводили таким способом, должны немедленно и длительно сопровождаться инъекциями КС внутрь очагов. Линейные келоиды или сферические келоидные массы (такие наблюдаются на мочках ушей) иссекают с одновременной ревизией рубца для уменьшения натяжения, таким образом предотвращают повторное образование келоидов.

При иссечении больших келоидов требуется пересадка кожи, а также существуют специальные методики W- и Z-образной пластики. Частота рецидивов при таких операциях составляет 59%, в реальности данный процент выше из-за возникновения келоидов на донорском участке кожи. Использование W- и Z-образной пластики при лечении ожоговых рубцов с контрактурой позволяет добиться благоприятного косметического результата и отсутствия

функциональных нарушений – двигательной активности [73]. Инфицирование, повышенное натяжение, гематома, шовный материал – все это приводит к увеличению риска рецидивирования. При хирургическом удалении келоидов необходимо тщательное сопоставление краев раны с минимальным натяжением параллельно линиям натяжения кожи. Может потребоваться использование погруженных швов с послойным ушиванием раны. С другой стороны, избыток шовного материала может отрицательно сказаться на пролиферативной фазе заживления раны и фазе ремоделирования.

Хирургическую коррекцию рубцов обычно проводят только после полного окончания их роста при безуспешности консервативного лечения и при наличии функциональных нарушений [53].

По мнению современных исследователей, хирургический метод лечения должен сочетаться по крайней мере с одним, а возможно, и двумя методами терапевтического воздействия. Сочетание хирургического метода лечения с инъекциями стероида снижает частоту рецидивов келоидов до менее чем на 50% [74]. Согласно международным рекомендациям по лечению пациентов с патологическими рубцами выбор методики лечения должен зависеть от индивидуальных особенностей пациента [56].

При комбинации хирургического иссечения с последующей лучевой терапией частота рецидивов снижается до 16–24% [75].

Давящие повязки и компрессионная одежда могут быть полезными в послеоперационном периоде.

Исходя из сказанного, хирургическое иссечение в качестве монотерапии КР не рекомендуется.

Использование дермабразии как одного из хирургических методов лечения келоидов не продемонстрировало значительных улучшений результатов лечения. Лечение ГР дает лучшие результаты, однако требуется послеоперационная терапия, включая облучение, внутриочаговое введение интерферона или наружное применение имиквимода.

Лечение рубцов инъекциями КС. Внутриочаговые стероиды являются наиболее эффективной и широко используемой методикой лечения КР и ГР. Триамцинолона ацетонид (ТА), введенный внутриочагово, является препаратом 1-й линии при лечении келоидов [76] и 2-й линии при лечении ГР, не реагирующих на другие методы лечения. Эффективность терапии при лечении келоидов следует оценивать по крайней мере через 2 года после последней инъекции, чтобы быть уверенным, что рубец не рецидивирует. Тем не менее долгосрочные данные об эффективности лечения келоидов остаются сомнительными. В нескольких независимых исследованиях клиническое улучшение или выздоровление при таком лечении отмечалось в 50–100%, однако частота рецидивов колебалась от 9 до 50% в течение 5 лет после лечения [77]. Результаты улучшаются, когда КС комбинируют с другими методами лечения, например с криотерапией.

Несмотря на использование КС при лечении рубцов с середины 1960-х годов, их главный механизм действия остается не до конца изученным [76]. Считают, что стероиды связываются с глюкокортикостероидными рецепторами фибробластов и тормозят внеклеточное матричное производство коллагена.

Для внутриочаговых инъекций применяют ТА в растворе с лидокаином или физиологическим раствором в концентрациях от 5 до 40 мг/мл. Стандартная дозировка ТА составляет 10 мг на линейный сантиметр келоида. Инъекции назначают каждые 3–6 нед, пока не произойдет уплотнение келоида, вплоть до 6 мес. Тем не менее нет стандартной программы лечения, некоторые пациенты отвечают на стероиды очень быстро, тогда как другие требуют более длительного курса инъекций. Инъекции внутрь очагов сами по себе не изменяют длину и ширину КР.

При проведении инъекций внутрь очага при келоидах иглу следует вводить возвратно-поступательными движениями через ткань рубца, заполняя весь келоид так, чтобы его поверхность побледнела.

Проведенная за сутки до внутриочаговой инъекции криотерапия жидким азотом помогает проникновению стероида внутрь келоида. При этом под сеансом криотерапии в данном случае следует понимать применение ватного аппликатора, смоченного в жидком азоте, до внутриочагового введения в рубец КС. Также для этой цели возможно применение аппаратов, используемых для криодеструкции, но с экспозицией аппликатора не более 5 с, что приведет лишь интерстициальному отеку поверхностных тканей рубца, как при криотерапии. Проведение же классической криодеструкции за сутки до внутриочаговой инъекции КС приведет к подкожной атрофии.

Для уменьшения болезненности при первых инъекциях КС в рубец возможно предварительное проведение инъекций 1% лидокаина.

Инъекции ТА начинают с низких концентраций (5 мг/мл) и постепенно увеличивают их до размягчения или атрофии келоида. Если низкие концентрации не дают терапевтического эффекта, их постепенно увеличивают до максимальной концентрации 40 мг/мл. При этом необходимо помнить, что кристаллы триамцинолона иногда остаются в тканях дольше 4 нед. Увеличение дозы и повторение инъекций без соблюдения адекватного интервала между ними приводит к накоплению кристаллов триамцинолона, что может вызвать длительную атрофию вокруг очага. Некоторые пациенты очень чувствительны, поэтому атрофия у них может развиться быстро и даже при низких концентрациях. Многократные подкожные инъекции в область очага и даже в нормальную кожу рядом с очагом также вызывают атрофию и ухудшают внешний вид келоида.

Внутриочаговые инъекции КС сопровождаются болью даже со стандартными дозами нерастворимого триамцинолона (40 мг/мл), и более 63% пациентов испытывают побочные эффекты: атрофия кожи, депигментация и телеангиэктазии [78]. По данным других авторов, побочные эффекты наблюдаются приблизительно у 1/2 пациентов, использующих триамцинолон, и включают подкожную атрофию, телеангиэктазии и пигментные изменения [79]. Неблагоприятные общие действия при лечении триамцинолоном встречаются редко, однако есть случаи возникновения синдрома Кушинга.

Нарушение пигментации, в частности гиперпигментация, является одной из косметических проблем после лечения рубцов различными деструктивными методами, включая гормонотерапию и криодеструкцию. После заживления постдеструктивной поверхности могут появляться участки гиперпигментации, негативно влияющие как на эстетический вид, так и качество жизни в целом. Для уменьшения нежелательной продукции меланина существуют различные методы коррекции, например использование топических средств с содержанием тиамидола (селективный ингибитор тирозиназы).

Тирозиназа является ферментом, который ограничивает скорость конвертации L-тирозины в L-3,4-дигидрокси-фенилаланин (L-допа). Леводопа является необходимым кофактором, так же как и медь является важной молекулой, которая взаимодействует с центром активации тирозиназы. Многие соединения способствуют взаимодействию этих молекул, что ведет к уменьшению меланизации, поэтому использование селективных ингибиторов тирозиназы считается эффективным и безопасным методом лечения гиперпигментации. Новый высокоэффективный ингибитор тирозиназы человека – тиамидол (4-бутилрезорцин). Тиамидол является конкурентным ингибитором тирозиназы человека, уменьшает интенсивность пигментных пятен и улучшает общий вид постдеструктивной поверхности [80–82].

Лечение рубцов с помощью лазеров. Использование лазерного излучения для деструкции келоидов не всегда эффективно и не имеет преимуществ перед традиционным хирургическим иссечением рубца.

В 1989 г. Apfelberg и соавт. впервые использовали CO₂-лазер для лечения КР, но результат лечения их разочаровал. Другие авторы подтвердили, что при использовании аргонного, Erbium YAG или CO₂-лазера для лечения келоидов рецидивы составляли 90–100% [83].

Некоторые исследователи использовали CO₂-лазер с другими методами, включающими интерферон, триамцинолон и силиконовый гель. Результаты были более успешными, чем при иссечении скальпелем. И в том и в другом случае использовались дополнительные методы лечения. По другим данным дополнение лазерной терапии инъекциями интерферона, триамцинолона или использованием силиконового геля сопоставимо по эффективности с хирургическим иссечением в комбинации с адьювантной терапией [84]. Учитывая стоимость лечения и частоту рецидивов, использование различных лазеров (CO₂, argon, Nd:YAG) при лечении келоидов не дало нового преимущества перед хирургическим иссечением келоида скальпелем.

Так, по данным P. Connell, C. Harland (2000 г.), лазерная терапия в комбинации с внутриочаговыми КС оказалась эффективна для лечения резистентных келоидов. Тем не менее эффективность лазерной терапии, используемой для неспецифической деструкции ткани с целью уменьшения рубцевания, была дискредитирована результатами больших долгосрочных испытаний углекислого и аргонного лазеров. При этом данная методика используется некоторыми авторами после хирургического иссечения рубца для уменьшения пролиферирующих кровеносных сосудов в области раны. Начинать ее использование необходимо в течение 2 нед после хирургического иссечения келоидов или как только достигнуто первичное заживление.

M. Goldman и соавт. (1995 г.) сообщают о существенном улучшении у 48 пациентов с ГР при лечении с помощью 585-импульсного лазера, 11 из этих пациентов получали также внутрирубцовое введение КС одновременно с лечением лазером. По общему соглашению, лечение лазером может сочетаться с другими методами (стероиды, давление, силиконовые пластины и др.) для предупреждения рецидивов [85].

На данный момент в литературе отсутствуют данные о доказанной эффективности импульсного лазера на красителях (PDL) в больших рандомизированных исследованиях. Есть сообщения, что при проведении таких исследований у 20 пациентов с ГР не было никаких улучшений после лазерной терапии [86].

Хромофором для PDL является гемоглобин. PDL разрушает кровеносные сосуды, кровоснабжающие келоид, уменьшая при этом размер рубца. Существует гипотеза, что лазер индуцирует тканевую гипоксию (коагулируя капилляры, так как основным хромофором-мишенью является гемоглобин [69]), секретируя молочные кислоты и уменьшая pH и концентрацию α₂-макроглобулина, таким образом усиливая разрушение коллагена. В работах Y. Kuo и соавт. (2005 г.) показано, что воздействие импульсного лазера на красителях с длиной волны 585 нм на ткань келоида приводит к подавлению активности трансформирующего фактора роста β₁ и активации металлопротеиназы MMP-13, торможению пролиферации фибробластов и индукции апоптоза. Кроме того, предполагается, что термическое воздействие приводит к разрыву дисульфидных связей и связанной с этим перориентации коллагеновых фибрилл (ремоделированию) и стимуляции цитокинов, усиливающих коллагенолиз [87].

Основная проблема лазерной терапии связана с тем, что меланин является конкурирующим хромофором. Таким образом, лазер теряет эффективность при использовании

у пациентов с более темным цветом кожи. Это приводит к существенному снижению его применения в мире для лечения КР.

Лучевая терапия. Радиотерапию используют и сейчас для лечения келоидов, резистентных к другим методам лечения [88]. При монотерапии, если не использовать большие дозы облучения, частота рецидивов составляет 50–100%. Такая высокая частота рецидивов понятна, учитывая резистентность рубцов к другим способам лечения. Наиболее часто излучение используют после хирургического иссечения келоидов, при этом частота рецидивов через год и более после лечения составляет от 2 до 71,9% [89]. Столь значимые различия могут зависеть от количества сеансов лечения, подбора оптимальной дозировки или методики хирургического иссечения рубца.

R. Ogawa и соавт. изучали эффективность лучевой терапии, пытаясь определять оптимальную дозу ионизирующего излучения. В общей сложности 109 пациентов со 121 келоидом и не поддающимися другим методам лечения ГР получили радиацию в суммарных дозах 10, 15 или 20 Гр в зависимости от размера рубца. Эта группа сравнивалась с другой, включающей 218 пациентов с 249 келоидами и не поддающимися другим методам лечения ГР, которым лучевая терапия проводилась в дозе 15 Гр, вне зависимости от размера рубца, после его хирургического иссечения. Средняя длительность наблюдения за группами составляла 26 и 23 мес соответственно. Частота рецидивов в группе после лучевой терапии, проведенной после хирургического иссечения келоида, составляла 14% и была в значительной степени меньше, чем при использовании только лучевой терапии, – 29,3% [90].

При использовании радиотерапии для лечения келоидов первую дозу облучения назначают сразу после хирургического иссечения рубца в день операции или на следующий день после нее, остальная часть облучения проводится через 6 дней, чтобы избежать осложнений. Наилучшие результаты достигнуты в течение раннего послеоперационного периода при общей дозе облучения 1500–2000 рад, разделенной более чем на 5–6 сеансов облучения [88].

Сведений о лучевой терапии ГР в литературных источниках мало. Ряд специалистов в области эстетической медицины для профилактики гипертрофического рубцевания рекомендуют однократное облучение формирующихся рубцов после операций на лице. Механизм рентгенотерапии основан на том, что излучение повреждает фибробласты в ране, предотвращает образование новых сосудов и, в конечном счете, приводит к уменьшению производства коллагена. В исследованиях *in vitro* лучевая терапия увеличивала апоптоз в фибробластах келоида, возвращая популяцию клеток в равновесие.

Острыми побочными эффектами лучевой терапии являются эритема, воспаление, отек, десквамация и образование язв, хроническими – изменение пигментации, атрофия кожи, фиброз, депигментация и гиперпигментация кожи, лучевой дерматит и потенциальный канцерогенный эффект [91].

Есть несколько сообщений в литературе о злокачественных опухолях, возникших после лечения келоидов радиотерапией, при этом применение радиотерапии в молодом возрасте является огромным фактором риска [92]. Доза ионизирующего излучения, полученного при лечении, для всего организма невелика, и основной риск возникает для рядом расположенных тканей. Так, радиотерапию не рекомендуют использовать для лечения келоидов, близко расположенных к щитовидной железе и молочным железам у женщин [93]. Большинство исследователей согласны с тем, что лучевая терапия может применяться только у взрослых пациентов при келоидах, резистентных к другим способам лечения.

Компрессионная терапия и лечение силиконовым гелем или пластинами. Компрессионная терапия и исполь-

зование силиконово-гелевых пластин представляют собой одни из немногих общепризнанных методов лечения ГР и КР, которые имеют строгое научное обоснование. Их эффективность подтверждена в контролируемых рандомизированных исследованиях.

Компрессионную терапию первоначально использовали для уменьшения образования ГР после ожогов, но впоследствии стали применять для предотвращения рецидивирования КР после хирургического иссечения [94]. Используются плотно наложенные плетеные эластичные повязки, хирургические пластыри и корсеты и иногда даже пластмассовые скобы.

Компрессионные повязки главным образом применяются при несформированных патологических рубцах и обычно неэффективны в отношении старых рубцов. Компрессию необходимо создавать как можно раньше после иссечения рубца – непосредственно после первичного заживления операционной раны, ежедневно и круглосуточно в течение 6–12 мес, используя давление 24 мм рт. ст. (чтобы превысить капиллярное давление). Эффективность терапии обусловливается непосредственно длительностью ношения компрессионной одежды. Этот способ лечения эффективен только в тех зонах, где давление можно поддерживать, особенно на конечностях. Компрессионная одежда не всегда удобна, особенно при лечении детей; высокое давление одежды ограничивает значительное расширение живота, следующее за кормлением.

Предполагаемый механизм действия компрессионной терапии – стабилизация мастоцитов, дегенерация фибробластов, уменьшение клеточной инфильтрации из-за гипоксии и главным образом эффект $\alpha 2$ -макроглобулина, уменьшение которого приводит к увеличению разрушения коллагена и снижению активности фибробластов [95].

Специально созданные компрессионные клипсы были особенно эффективны для предотвращения рецидивирования келоидов после хирургического иссечения КР на мочке ушной раковины. Поскольку компрессионные клипсы необходимо носить 24 ч после удаления шва, соблюдение больным режима и схемы лечения может быть затруднительно. Тем не менее независимо от этого компрессионная терапия, используемая после иссечения келоида на мочке ушной раковины или других частях тела, – простой и очень эффективный метод с минимальными неблагоприятными эффектами.

Адекватное давление не всегда удается поддерживать, особенно если рубцы расположены в анатомических углублениях или в областях тела, находящихся в движении. Давящая одежда, используемая вместе с силиконовым покрытием, в данном случае более эффективна. Силиконовый гель одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США как эффективный метод предотвращения образования келоидов после хирургических операций.

Использование силиконового покрытия/геля – это неинвазивный метод профилактики и лечения ГК и КР, эффективность которого подтверждена с позиций доказательной медицины в 17 рандомизированных исследованиях с участием 2403 пациентов с рубцами различных типов и локализаций. В 2011 г. силиконовые покрытия были включены в международные рекомендации по профилактике и лечению рубцов Мультидисциплинарной экспертной группой Европейского общества восстановления ткани. Группа из 24 экспертов различных стран Европы достигла согласия в отношении рекомендаций по лечению 3 типов рубцов: линейных гипертрофических рубцов, распространенных рубцов и келоидов [96]. Рекомендации предусматривают использование силиконовых покрытий как для профилактики, так и для лечения на всех этапах созревания рассматриваемых типов рубцов.

Препараты силикона могут иметь форму гелей, жидкостей или повязок. Одним из ограничивающих факторов

использования жидкости или геля является несоблюдение больного режима и схемы лечения. Пациент должен быть проинструктирован, что необходимо покрывать весь рубец по крайней мере 12 ч каждый день, в идеале вплоть до 24 ч в день, за исключением времени, необходимого для проведения гигиенических процедур. При правильном использовании силиконовый гель приводит к более быстрому заживлению и может быть использован после иссечения келоидов, чтобы уменьшить частоту рецидивов [97]. Использование самоклеящихся повязок с силиконовым покрытием вместо жидких и гелеобразных форм позволяет обеспечить продолжительное воздействие силикона на кожу в области рубца и соблюсти необходимую схему лечения. Кроме того, силиконовый перевязочный материал можно использовать в профилактических целях у лиц высокого риска патологического рубцевания после хирургических вмешательств [94].

На данный момент нет сравнительных исследований силиконовых и силиконовых пластин, последние представляют собой пластины силиконовой резины и также активно используются. Y. Sawada и K. Sone (1992 г.) с помощью повязок с силиконом (силиконовой резиной) пролечили 20 пациентов с КР и ГР. Полное излечение достигнуто у 6 из 20 больных, и у 9 из 20 получен хороший терапевтический эффект.

Механизм действия силиконовых повязок следующий: силиконовый гель действует как непроницаемая мембрана, сохраняющая влагу, функционируя до некоторой степени аналогично роговице, обеспечивая высокую степень гидратации рубцов. Существует предположение, основанное на сравнительных исследованиях, что основной эффект таких повязок обусловлен именно окклюзионным характером, а не силиконом как действующим веществом.

Неблагоприятные эффекты силиконового геля включают случайную мацерацию кожи, эрозии, сыпь и зуд, которые разрешаются в течение нескольких дней после удаления геля. Таких неблагоприятных эффектов можно избежать, если вместо геля использовать повязки с покрытием из мягкого силикона. Единственным побочным эффектом в этом случае является сенсibilизация [98].

Лечение КР интерфероном. Интерферон – ИФН (ИФН- α , β и γ) усиливает деструкцию коллагена, увеличивает производство коллагеназы и уменьшает производство гликозаминогликанов [99].

По данным R. Grandstein и соавт., при лечении КР ИФН в эпидермисе присутствуют тонкие супрапапиллярные пластинки, а в роговом слое – очаговый гиперкератоз с вакуолизацией базального слоя. Авторы показали значительное уменьшение количества пучков коллагена и увеличение количества муцина в дерме и эпидермисе [100].

V. Bergman и M. Duncan (1989 г.) применяли ИФН- α -2b, обладающий антипролиферативными свойствами, для лечения келоидов. V. Bergman и F. Flores (1997 г.) вводили в келоид внутриочагово 1,5 млн ед ИФН- α -2b 2 раза в день более 4 дней. Келоид уменьшался на 50% к 9-му дню. При использовании ИФН- α -2b после хирургического иссечения келоида отмечали уменьшение частоты рецидивов до 19% по сравнению с простым применением ИФН- α -2b, при котором частота рецидивов составляла 51%. В своих исследованиях авторы приводят данные, что ИФН значительно лучше, чем стероиды (18,7% против 58,5%), предотвращает послеоперационное рецидивирование КР, но инъекции болезненны и обычно требуют местной анестезии [101]. Тем не менее в других клинических исследованиях не доказана эффективность использования внутриочагового ИФН для лечения келоидов. Необходимо провести дальнейшие клинические исследования для выяснения эффективности применения ИФН для лечения келоидов.

Лечение КР 5-фторурацилом и блеомицином. Внутриочаговый 5-фторурацил (5-ФУ) тормозит пролиферацию

фибробластов [102] и является экспериментальным методом лечения келоидов, который показал хорошие результаты в предварительных испытаниях [103]. Он может рассматриваться как альтернативный метод лечения, когда невозможно применить другие методы по причине противопоказаний или для лечения трудно поддающихся терапии пациентов [104].

Внутриочаговый 5-ФУ используется для лечения ГР и КР как в качестве монотерапии, так и в комбинации с внутриочаговыми АКС [105].

R. Fitzpatrick сообщает о 9-летнем опыте использования аналога пиримидина с антиметаболической активностью, 5-ФУ 50 мг/мл с ТА или без для лечения келоидов и ГР; 5-ФУ тормозит пролиферацию фибробластов в культуре ткани, уменьшая постоперативное рубцевание. Частые инъекции (от 1 до 3 раз в неделю) с перерывами 4–6 нед в значительной степени эффективны для уменьшения размера повреждений [106].

Интервал между инъекциями выбирают, оценивая покраснение и воспаление повреждений. Инъекции 5-ФУ очень болезненны. Боль можно облегчить, добавив ТА или сделав регионарную анестезию. Добавление 0,1 мл ТА (10 мг/мл) на 0,9 мл 5-ФУ (50 мг/мл) уменьшает боль и воспаление. Эта смесь должна вводиться только в уплотненные участки, пока не будет наблюдаться легкое побледнение. В среднем требуется 5–10 сеансов инъекций для достижения полного выравнивания повреждений.

Ретроспективный анализ лечения более чем 1000 пациентов с КР с использованием 5-ФУ в качестве монотерапии показал хорошие результаты. Тем не менее высокая частота рецидивов требует более тщательного наблюдения за результатами исследования [107]. Неблагоприятные эффекты были редкими и ограниченными поверхностным раздражением кожи [108].

Разумным объяснением для использования другого химиотерапевтического препарата – блеомицина – является то, что по своей структуре он схож с 5-ФУ. A. Espana и соавт. (1996 г.) сообщают об успешном применении блеомицина для лечения келоидов. Внутриочаговое введение блеомицина в дозе 1,5 ед/мл техникой множественных уколов приводит к выравниванию повреждений в 6 из 13 случаев. Другие авторы считают, что использование блеомицина (0,1 мг на 1 мл с месячным интервалом) для лечения келоидов ограничено из-за побочных эффектов и стоимости препарата [108].

Блеомицин и внутриочаговый 5-ФУ используются некоторыми авторами со значительным успехом. Несмотря на разумное теоретическое обоснование, прежде чем эти методы лечения смогут считаться достаточно надежными, необходимо провести большие масштабные контролируемые исследования.

Криохирургия КР. По мнению авторитетных исследователей, криохирургия – эффективный способ лечения КР и ГР, сопровождающийся низким уровнем риска развития рецидивов. Преимущества криохирургических операций в сравнении с традиционными очевидны: простота, безболезненность, высокая точность, отсутствие заметной общей реакции, органотипическая регенерация, высокая результативность лечения. Однако, несмотря на достигнутые успехи, возможности криогенного метода при лечении ряда заболеваний не гарантируют полной гибели патологической ткани по причине ограничения их возможностей спецификой теплофизических и криорезистентных свойств биологических тканей, а также потенциалом применяемой низкотемпературной техники [109].

Важно отметить, что в настоящее время имеется широкая тенденция к применению для лечения келоидов жидкого азота в виде спрея, аппликаций с помощью ватного тампона и др. Вряд ли можно считать обоснованными рекомендации по использованию этих методик. Так, при

применении техники аэрозоля глубина повреждения келоида составляет менее 2 мм. Это связано с тем, что для получения крионекроза необходимо добиться высокой скорости охлаждения ткани – более -200°C , которую можно получить только с помощью криоаппаратов. При данной температуре возникает термомеханическое напряжение, приводящее к деструкции ткани [110–112].

Криохимию в качестве монотерапии используют для лечения келоидов высотой не более 6 мм [113]. Для рубцов большей высоты необходимо использовать методики усиления криодеструкции, так как этот метод имеет ограниченные возможности разрушения патологических образований, в частности келоидов; это связано с тепловым сопротивлением тканей и недоступностью связанной тканевой воды, что и обуславливает возможность получения лишь поверхностного некроза.

Для усиления криодеструкции в лечебной практике используются различные методические приемы: множественные циклы криовоздействия, при которых различные участки биологического объекта последовательно подвергаются криовоздействию; многократные циклы криовоздействия, при которых один и тот же участок биологического объекта последовательно подвергается криовоздействию несколько раз; отсроченные (повторные) криовоздействия – методический прием, при котором биологический объект повторно подвергается криовоздействию с интервалом в несколько дней и более, позволяющий увеличить зону деструкции на 10%. Наиболее эффективным является методический прием с перекрытием зон замораживания – методика «олимпийских колец». Каждый участок ткани оказывается подвергнутым криовоздействию более чем 1 раз, что дает возможность получить охлаждение всех точек тканей до более низких температур и с большей скоростью, чем при охлаждении из одной точки. Эти методические приемы позволяют, хотя и незначительно, увеличить зону крионекроза. Среди методов усиления криодеструкции используют введение в предполагаемую зону разрушения растворов лидокаина и адреналина, что позволяет увеличить зону некроза на 15–20%. Положительные результаты получены при совместном действии низких температур и ультразвука. Так, сочетание ультразвукового и криогенного воздействий способствует усилению разрушающего эффекта в среднем в 2,5 раза [114].

Перечисленные методы позволяют повысить эффективность лечения не во всех случаях. В этой связи особенно актуальны поиски методов усиления криодеструкции физическими факторами [115].

Поскольку в биотканях «мишенью» для криовоздействия является вода, то среди факторов усиления криодеструкции особый интерес представляют те, которые воздействуют именно на воду. Таким фактором, по данным В.В. Шафранова (1984 г.), является облучение СВЧ-электромагнитным полем непосредственно перед криодеструкцией не более чем через 5 мин после облучения полем сверхвысокочастотного излучения (СВЧ).

Влияние СВЧ-электромагнитного поля на биоткани многообразно, но, по мнению большинства авторов, точка приложения его действия – дипольные структуры, основную часть которых в биотканях представляет вода. Под влиянием микроволн полярные молекулы приходят в возбужденное состояние, возникают резонансные явления. Возможны также изменения зоны гидратации, разрывы внутримолекулярных связей. Все это дестабилизирует структуру воды, делает ее более подвижной, а следовательно, более чувствительной к различным воздействиям, в том числе и низкотемпературному [77].

Применение метода СВЧ-криодеструкции в клинике при лечении КР различной этиологии и локализации показало высокую эффективность. Клинические наблюдения, а также данные морфологических исследований показали,

что эффективность комбинации СВЧ и криовоздействия в 4–6 раз эффективнее только криовоздействия [77].

Механизм терапевтического действия низких температур заключается не только в кристаллизации воды с последующей ее рекристаллизацией и повреждением клеток и внеклеточных структур, но и повреждением кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и клеток с последующим развитием ишемического некроза. При этом наблюдается относительная сохранность фиброархитектоники дермы. В биоптатах КР после лечения методами крио- и СВЧ-криодеструкции выявлен некроз во всем объеме тканей при сохранении архитектоники коллагеновых волокон, несмотря на повреждение коллагеновых фибрилл [116].

Для доказательства благоприятного клинического эффекта криотерапии на келоиды А. Dalkowski и соавт. (2003 г.) воздействовали низкими температурами на клеточные культуры 13 нелеченых келоидов и 10 образцов здоровой кожи. С помощью моделирования клеточного замораживания *in vitro* показано, что криотерапия модифицирует синтез коллагена и дифференцировку келоидных фибробластов.

Биохимическое и электронно-микроскопическое исследование молекул коллагена в 14 биоптатах послеожоговых рубцов (9 пациентов – до криовоздействия и 5 пациентов – после него) показали, что послеожоговый рубец содержит коллаген I–III и VIII типов с измененным аминокислотным составом. Было обнаружено, что после криовоздействия на рубец структура коллагена имеет тенденцию к нормализации [117].

СВЧ-деструкция КР является новым методом лечения. Разнообразное влияние СВЧ-волн на организм человека, убедительно доказанное работами многочисленных авторов, явилось основанием для использования энергии электромагнитного поля в качестве лечебного фактора [118]. Облучение может либо дать терапевтический эффект, либо вызвать поражение тканей в зависимости от условий гипертермии.

Аппликационную СВЧ-деструкцию проводят с использованием портативного модифицированного аппарата «Яхта-3» без системы водного охлаждения поверхности с частотой СВЧ-поля 915 МГц, длиной волны 33 см и комплектом аппликаторов диаметром 1,1, 1,6, 2,0 и 2,5 см при плотности потока мощности в пределах 3–10 Вт/см². Продолжительность воздействия СВЧ-поля (в секундах) зависит от высоты КР и выходной мощности при различных диаметрах аппликаторов. Количество процедур зависит от количества и площади рубцов. За один сеанс допустимо подвергать деструктивному воздействию рубец площадью не более 10 см². Повторные процедуры следует проводить после полного заживления постдеструктивной поверхности с интервалом 4 нед. Лечение КР методом СВЧ-деструкции может применяться как в условиях стационара, так и амбулаторно. Реабилитационный период при соблюдении правил ухода за постдеструктивной поверхностью протекает без осложнений, от пациента не требуется частых визитов к врачу.

Метод СВЧ-деструкции обладает высокой терапевтической эффективностью. При лечении КР отличный результат наблюдался у 68,8% пациентов [119].

Механизмы повреждения и характер репаративной регенерации кожи после крио-, СВЧ- и СВЧ-криодеструкции имеют общие и отличительные черты. После крио- и СВЧ-криодеструкции происходит повреждение кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и клеток с последующим развитием ишемического некроза. После СВЧ-деструкции в результате коагуляционного некроза одномоментно повреждаются сосуды, клетки и волокна. Максимальное разрушение волокнистых структур и максимальный объем повреждения отмечены после СВЧ-, минимальные – после крио- и промежуточные – после СВЧ-криодеструкции. Во всех случаях наблюдается

относительная сохранность фиброархитектоники дермы. Резорбция дегрита происходит при участии макрофагов и клеток фибробластической популяции. Репарация в эксперименте завершается формированием регенерата, близкого по строению к органотипическому.

В биоптатах КР после лечения методами крио-, СВЧ-крио- и СВЧ-деструкции определяются некротические изменения во всем объеме тканей, при этом архитектура коллагеновых волокон сохранена, хотя коллагеновые фибриллы и повреждены. Коллагеновые структуры, выполняющая пластическую и кондуктивную функции, обеспечивают направленное формирование регенерата, сокращая фазу его ремоделирования. Репарация после крио- и СВЧ-криодеструкции завершается образованием регенерата, близкого по строению к органотипическому, после СВЧ-деструкции определяется регенерат, имеющий структуру атрофического рубца [118].

Другие методы лечения КР. Существуют и другие методы лечения келоидов, но их эффективность и безопасность не подтверждены в крупных рандомизированных исследованиях.

Для коррекции КР используют электро- и ультрафонофорез различных ферментных препаратов – лидазы, коллагеназа и др.

Малочисленные исследования не позволяют судить об эффективности методов лечения КР с использованием: витамина Е (местно), экстракта репчатого лука, геля гликозаминогликана и крема, содержащего экстракты таких растений как, например, *Bulbine frutescens* и *Centella asiatica*, использование которых может оказать положительное влияние при терапии ГР. Существуют также методы лечения не только с сомнительным успехом, но и со значительными побочными эффектами: топическая ретиноевая кислота, колхицин и системные антигистаминные препараты.

Эффективность использования циклоспорина, внутриочагового верапамила, тормозящего эндотелиальный фактор роста, и интерлейкина-6 для лечения келоидов также не доказана.

Физические методы лечения келоидов включают гидротерапию, массаж, ультразвук, статическое электричество и импульсное электрическое стимулирование, но эффективность их применения для лечения келоидов сомнительна [18].

Таким образом, несмотря на большое разнообразие доступных методов лечения келоидов – хирургическое иссечение, инъекции КС, лазерная терапия, радиотерапия, криотерапия, компрессионная терапия, силиконовый гель, инъекции ИФН и др., – частота рецидивов келоидов составляет 50–70% [120].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

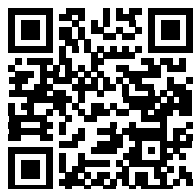
- Child EJ, Fuller LC, Higging EM, Vivier DU. A study of the spectrum of skin disease occurring in a black population in South-East London. *Br J Dermatol*. 1999;141:5127.
- Omo-Dare P. Yoruban contributions to the literature on keloids. *Natl Med Assoc*. 1973;65:367-406.
- Pruimboom T, Scheltinga MR. Keloid Formation due to Repetitive Mammographies. *Case Rep Dermatol*. 2018;10(3):257-62. DOI:10.1159/000495020
- Addison T. On the Keloid of Alibert, and on True Keloid. *Med Chir Trans*. 1854;37:27-47. DOI:10.1177/095952875403700106
- Hutchinson J. *London Hospital Reports*. 1864;1:92.
- Unna PG. *The Histopathology of the Diseases of the Skin*. NY: McMillan Co., 1896; p. 839.
- Thorn I. Ueber spontanes keloid. *Arch Klin Chir*. 1895;51:618-36.
- Asboe-Hansen G. Hypertrophic scars and keloids. Etiology, pathogenesis and dermatologic therapy. *Dermatologica*. 1960;120:178-84. PMID: 13794646.
- Taussig LR. The treatment of keloids with radium. *Cal State J Med*. 1923;21(12):520-2. PMID: 18739168; PMCID: PMC1517783.
- Asawanonda P, Khoo LS, Fitzpatrick TB, Taylor CR. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol*. 1999;135(3):348-9. DOI:10.1001/archderm.135.3.348
- Louw L. Keloids in rural black South Africans. Part 1: general overview and essential fatty acid hypotheses for keloid formation and prevention. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(5):237-45. DOI:10.1054/plef.2000.0207
- Письменскова А.В. Келоидные рубцы. М.: ПАЕН, 2012 [Pismenskova AV. Keloid scars. Moscow: RANS, 2012 (in Russian)].
- Takahashi PY, Kiemele LJ, Jones JP Jr. Wound care for elderly patients: advances and clinical applications for practicing physicians. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(2):260-7. DOI:10.4065/79.2.260
- Young VL, Hutchison J. Insights into patient and clinician concerns about scar appearance: semiquantitative structured surveys. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):256-65. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181a80747
- Robert R, Meyer W, Bishop S, et al. Disfiguring burn scars and adolescent self-esteem. *Burns*. 1999;25(7):581-5. DOI:10.1016/s0305-4179(99)00065-0
- Шафранов В.В., Таганов А.В., Гладыко В.В., и др. Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;9(2):20-2 [Shafranov VV, Taganov AV, Glad'ko VV, et al. Differential diagnosis of keloid and hypertrophic scars, based on differences in skin sensitivity. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011;9(2):20-2 (in Russian)].
- Ginsberg BA, Calderon M, Seminara NM, Day D. A potential role for the dermatologist in the physical transformation of transgender people: a survey of attitudes and practices within the transgender community. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:303-8.
- Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):711. DOI:10.3390/ijms19030711
- Ogawa R, Akita S, Akaishi S, et al. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma*. 2019;7:39. DOI:10.1186/s41038-019-0175-y
- Coop CA, Schaefer SM, England RW. Extensive keloid formation and progression after each vaccination. *Hum Vaccin*. 2007;3(4):127-9. DOI:10.4161/hv.3.4.4140
- Fernández-Crehuet P, Fernández-Crehuet JL, Benitez-Camacho F. Successful cosmetic outcome of earlobe keloid after surgical excision and topical imiquimod 5. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13815. DOI:10.1111/dth.13815
- Kirby W, Alston DB, Chen AH. The Incidence of Hypertrophic Scarring and Keloid Formation Following Laser Tattoo Removal with a Quality-switched Nd: YAG Laser. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(5):43-7. PMID: 27386045; PMCID: PMC4928479.
- Holbrook J, Minocha J, Laumann A. Body piercing: complications and prevention of health risks. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(1):1-17. DOI:10.2165/11593220-000000000-00000
- Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):606. DOI:10.3390/ijms18030606
- Jumper N, Paus R, Bayat A. Functional histopathology of keloid disease. *Histol Histopathol*. 2015;30(9):1033-57. DOI:10.14670/HH-11-624
- Shaheen A, Khaddam J, Kesh F. Risk factors of keloids in Syrians. *BMC Dermatol*. 2016;16(1):13. DOI:10.1186/s12895-016-0050-5
- Bayat A, Arcsott G, Ollier WE, et al. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars. *Br J Plast Surg*. 2005;58(1):28-37. DOI:10.1016/j.bjps.2004.04.024
- Olaitan PB, Olabanji JK, Oladele AO, Oseni GA. Symptomatology of keloids in Africans. *Sierra Leone Journal of Biomedical Research*. 2013;5:29-33.
- Halim AS, Emami A, Salahshourifar I, Kannan TP. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances, and prospects. *Arch Plast Surg*. 2012;39(3):184-9. DOI:10.5999/aps.2012.39.3.184
- Sun LM, Wang KH, Lee YC. Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide population-based study. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(9):803-8. DOI:10.1007/s00403-014-1491-5
- Clark JA, Turner ML, Howard L, et al. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. *BMC Dermatol*. 2009;9:8. DOI:10.1186/1471-5945-9-8
- Shih B, Bayat A. Genetics of keloid scarring. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(5):319-39. DOI:10.1007/s00403-009-1014-y
- Roseborough IE, Grevious MA, Lee RC. Prevention and treatment of excessive dermal scarring. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(1):108-16.
- Nakashima M, Chung S, Takahashi A, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat Genet*. 2010;42(9):768-71. DOI:10.1038/ng.645
- Chike-Obi CJ, Cole PD, Brissett AE. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management. *Semin Plast Surg*. 2009;23(3):178-84. DOI:10.1055/s-0029-1224797
- Lane JE, Waller JL, Davis LS. Relationship between age of ear piercing and keloid formation. *Pediatrics*. 2005;115(5):1312-4. DOI:10.1542/peds.2004-1085
- Bayat A, Walter JM, Bock O, et al. Genetic susceptibility to keloid disease: mutation screening of the TGFβ3 gene. *Br J Plast Surg*. 2005;58(7):914-21.
- Cohen IK, McCoy BJ, Mohanakumar T, Diegelmann RF. Immunoglobulin, complement, and histocompatibility antigen studies in keloid patients. *Plast Reconstr Surg*. 1979;63:689-95.

39. Philandrianos C, Kerfant N, Jaloux C Jr, et al. Keloid scars (part I): Clinical presentation, epidemiology, histology and pathogenesis. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016;61(2):128-35 (In French). DOI:10.1016/j.anplas.2015.09.005
40. Park TH, Chang CH. Keloid recurrence in pregnancy. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(5):1271-2. DOI:10.1007/s00266-012-9947-5
41. Koonin AJ. The aetiology of keloids: A review of the literature and a new hypothesis. *S Afr Med J*. 1964;38:913-6.
42. Monstafa MF, Abdel AF. The presumptive of the presumptive evidence of pregnancy estrogen on keloid growth: case report. *Plast Reconstr Surg*. 1975;56:450-3.
43. Линарес Х.А. Лечение гипертрофий: спорные и этиопатогенетические аспекты. В: Х.Ф. Карваля, Д.Х. Паркс. Ожоги у детей. Пер. с англ. М.: Медицина, 1990 [Linares HA. Treatment of hypertrophies: controversial and etiopathogenetic aspects. In: HF Carvajal, DH Parks. Burns in children. Transl. from English. Moscow: Medicine, 1990 (in Russian)].
44. Holmstrand K, Longacre JL, de Stefano QA. The ultra structure of collagen in skin, scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1961;27:597-607.
45. Steinbrech DS, Mehrara BJ, Chau D, et al. Hypoxia upregulates VEGF production in keloid fibroblasts. *Ann Plast Surg*. 1999;42(5):514-9.
46. Kischer CW. Immunoglobulins in hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1983;71:821-5.
47. Peacock EE. Pharmacologic control of surface scarring in human beings. *Ann Surg*. 1981;193:592-7.
48. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):253-60. PMID: 19621835.
49. Короткий Н.Г., Шафранов В.В., Таганов А.В., Борхунова Е.Н. СВЧ-криогенный метод лечения келоидных рубцов в детской дерматологической практике. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 1998;4:30-5 [Kortokii NG, Shafranov VV, Taganov AV, Borkhunova EN. SVCh-kriogennyi metod lecheniia keloidnykh rubtsov v detskoj dermatologicheskoi praktike. *Ros zhurn kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 1998;4:30-5 (in Russian)].
50. Мусотэ Т.А., Куттер Р.Д., Голд М.Н., Хоббс Р. Международные рекомендации по ведению больных с рубцами (для международной комиссии экспертов по лечению рубцов). Пер. с англ. *Клин. дерматол.* 2006;1:92-6 [Musote TA, Kutter RD, Gold MN, Khobbs R. Mezhduнародnye rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s rubtsami (dlia mezhduнародnoi komissii ekspertov po lecheniiu rubtsov). Transl from Engl. *Klin. dermatol.* 2006;1:92-6 (in Russian)].
51. Ellitsgaard V, Ellitsgaard N. Hypertrophic scars and keloids: a recurrent problem revisited. *Acta Chir Plast*. 1997;39(3):69-77.
52. Slavkin HC. The body's skin frontier and the challenges of wound healing: keloids. *Am Dent Assoc*. 2000;131(3):362-5.
53. Таганов А.В. Лечение келоидных рубцов у детей СВЧ-криогенным методом и его клинико-морфологическое обоснование. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999 [Taganov AV. Lechenie keloidnykh rubtsov u detei SVCh-kriogennym metodom i ego kliniko-morfologicheskoe obosnovanie. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1999 (in Russian)].
54. Ueda K, Furuya E, Yasuda Y, et al. Keloids have continuous high metabolic activity. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:694.
55. Chike-Obi CJ, Cole PD, Brissett AE. Keloids: Pathogenesis, clinical features and management. *Semin Plast Surg*. 2009;23:178-84.
56. Mustoe TA, Cooter RD, Gold M. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:560-71.
57. Blackburn WR, Cosman B. Histologie basis of keloid and hypertrophic scar differentiation. *Arch Pathol*. 1996;82:65-71.
58. Павлова М.Н. Морфогенез келоидных рубцов у ожоговых больных. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1970 [Pavlova MN. Morfogenez keloidnykh rubtsov u ozhogovykh bol'nykh. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1970 (in Russian)].
59. Beausang E, Floyd H, Dunn K, et al. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:1954-61.
60. Westerhof W. CIE colorimetry. In: Ed. J Serup, GBE Jemec. Handbook of non-invasive methods and the skin. CRC Press: Boca Raton, Fla., 1995; p. 385-97.
61. Ketchum LD, Smith J, Robinson DW, Masters FW. The treatment of hypertrophic scar, keloid and scar contracture by triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg*. 1966;38(3):209-18. DOI:10.1097/00006534-196609000-00005
62. Roques C, Teot L, Frasson N, Meaume S. PRIMOS: an optical system that produces three-dimensional measurements of skin surfaces. *J Wound Care*. 2003;12:62-4.
63. Draaijers LJ, Botman YA, Tempelman FR, et al. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns*. 2004;30(2):109-14. DOI:10.1016/j.burns.2003.09.003
64. Sullivan T, Smith J, Kermod J, et al. Rating the Burn Scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11(3):256-60. DOI:10.1097/00004630-199005000-00014
65. Yeong EK, Mann R, Engrav LH, et al. Improved burn scar assessment with use of a new scar-rating scale. *J Burn Care Rehabil*. 1997;18:353-5.
66. Kantor J. Reliability and Photographic Equivalency of the Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR) Scale, an Outcome Measure for Postoperative Scars. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):55-60. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.3757
67. Singer AJ, Arora B, Dagum A, et al. Development and Validation of a Novel Scar Evaluation Scale. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(7):1892-7. DOI:10.1097/01.prs.0000282725.15511.10
68. Полукаров Н., Голубев В. Современные методы лечения патологических рубцов кожи и рубцовых осложнений. *Врач*. 2007;2:59-62.
69. Furtado F, Hochman B, Ferreira LM. Evaluating keloid recurrence after surgical excision with prospective longitudinal scar assessment scales. *JPRAS*. 2012;65(7):175-81.
70. Alster TS, West TB. Treatment of scars: a review. *Ann Plast Surg*. 1997;39(4):418-32.
71. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped-pulsed-dye laser. *Lancet*. 1995;345(8959):1198-2000.
72. Белоусов А.Е. Очерки пластической хирургии. Т. 1. Рубцы и их коррекция. СПб., 2005 [Belousov AE. Essays on Plastic Surgery. Vol. 1. Scars and their correction. Saint Petersburg, 2005 (in Russian)].
73. Sherris DA, Larrabee WF, Murakami CS. Management of scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995;28:1057-68.
74. Berman B, Bielely HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg*. 1996;22:1267-130.
75. Berman B, Bielely HC. Keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:117-23.
76. Shin JY, Lee JW, Roh SG, et al. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1718-25. DOI:10.1097/PRS.0000000000002165
77. Шафранов В.В., Резницкий В.Г. Некоторые проблемы и перспективы использования низких температур в детской хирургии. *Вестник АМН СССР*. 1984;9 [Shafranov VV, Reznitskiy VG. Nekotorye problemy i perspektivy ispol'zovaniia nizkikh temperatur v detskoj khirurgii. *Vestnik AMN SSSR*. 1984;9 (in Russian)].
78. Sproat JE, Dalcin A, Weitaue R, Roberts RS. Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheeting versus kenalog injection treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90:988-92.
79. Friedman SJ, Butler DF, Pittelkow MR. Perilesional linear atrophy and hypopigmentation after intralesional corticosteroid therapy: Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:537-41.
80. Mann T, Scherner C, Röhm KH, Kolbe L. Structure-Activity Relationships of Thiazolyl Resorcinols, Potent and Selective Inhibitors of Human Tyrosinase. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):690. DOI:10.3390/ijms19030690
81. Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601-8. DOI:10.1016/j.jid.2018.01.019
82. Arowitz C, Schoelermann AM, Mann T, et al. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691-8.e6. DOI:10.1016/j.jid.2019.02.013
83. Krupashankar DS. IADVL Dermatosurgery Task Force. Standard guidelines of care: CO2 laser for removal of benign skin lesions and resurfacing. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2008;74:61-7.
84. Weinhammer AP, Shields BE, Keenan T. Intralesional corticosteroid-induced hypopigmentation and atrophy. *Dermatol Online J*. 2020;26(1):13030/qt0b81707. PMID: 32155037.
85. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of scars. *Dermatol Surg*. 1995;21(8):685-7. DOI:10.1111/j.1524-4725.1995.tb00270.x
86. Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL. Prospective single-blind, randomised controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Arch Dermatol*. 1999;135(9):1049-55.
87. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:235-43.
88. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, et al. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. *Ann Plast Surg*. 2017;78(4):403-11. DOI:10.1097/SAP.0000000000000989
89. Van de Kar AL, Kreulen M, van Zijl PP, Oldenburger F. The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: A prospective clinical outcome study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:2248-54.
90. Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: Retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:547-53.
91. De las Alas JM, Siripunvaraporn AH, Dofitas BL. Pulsed dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(6):641-50. DOI:10.1586/erd.12.56
92. Ellis MM, Jones LR, Siddiqui F, et al. The Efficacy of Surgical Excision Plus Adjuvant Multimodal Therapies in the Treatment of Keloids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg*. 2020;46(8):1054-59. DOI:10.1097/DSS.0000000000002362
93. Lawrence WT. In search of the optimal treatment of keloids: report of a series and a review of the literature. *Ann Plast Surg*. 1991;27(2):164-78. DOI:10.1097/0000637-199108000-00012
94. Clugston PA, Vistnes MD, Perry LC. Evaluation of silicone-gel sheeting on early wound healing of linear incisions. *Ann Plast Surg*. 1995;34:12-5.
95. Roderick BJ, Joyce D, Wasil K, et al. Splints and scar management for acute and reconstructive burn care. *Clin Plast Surg*. 2000;1:71-85.
96. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, et al. Updated Scar Management Practical Guidelines: Non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(8):1017-25. DOI:10.1016/j.bjps.2014.04.011

97. Gold MH. A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:506-7.
98. Katz BE. Silicone gel sheeting in scar therapy. *Cutis*. 1995;56:65-7.
99. Tredget EE, Wang R, Shen Q, et al. Transforming growth factor-beta mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by IFN-alpha and IFN-gamma in vitro and in vivo. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20:143-51.
100. Grandstein RD, Rook A, Flotte TJ. A controlled trial of intralesional recombinant interferon gamma in the treatment of keloid scarring. *Arch Dermatol*. 1990;126:1285-302.
101. Berman B, Dunan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alpha 2b results in a selective and persistent normalization of keloid fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:694-702.
102. Goldan O, Weissman O, Regev E, et al. Treatment of postdermabrasion facial hypertrophic and keloid scars with intralesional 5-Fluorouracil injections. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(2):389-92. DOI:10.1007/s00266-007-9109-3
103. Apikian M, Goodman G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol*. 2004;45(2):140-3. DOI:10.1111/j.1440-0960.2004.00072.x
104. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002;204(2):130-2. DOI:10.1159/000051830
105. Cosman B, Crikelair GF, Ju MC. The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1961;27:335-58.
106. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999;25:224-32.
107. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: Comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nmflashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 1992;138:1149-55.
108. Bodokh I, Brun P. The treatment of keloids with intralesional Bleomycin. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:791-4.
109. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., и др. Келоидные рубцы. Новые технологии лечения. Ч. 2. М.: РАЕН, 2009 [Shafranov VV, Borkhunova EN, Taganov AV, et al. Keloid scars. New treatment technologies. Part 2. Moscow: RANS, 2009 (in Russian)].
110. Цыганов Д.И. Теплофизические аспекты криохирургии. М.: РМА-ПО, 2005 [Tsyganov DI. Thermophysical aspects of cryosurgery. Moscow: RMA-PO, 2005 (in Russian)].
111. Цыганов Д.И., Шафранов В.В., Буторина А.В. Теоретические аспекты применения новых технических средств в криохирургии. *Наука и технологии в России*. 1998;6:20-1 [Tsyganov DI, Shafranov VV, Butorina AV. Teoreticheskie aspekty primeneniya novykh tekhnicheskikh sredstv v kriokhirurgii. *Nauka i tekhnologii v Rossii*. 1998;6:20-1 (in Russian)].
112. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Короткий Н.Г. Келоидные рубцы у детей. Руководство для врачей. М.: Династия, 2006 [Shafranov VV, Borkhunova EN, Taganov AV, Korotkiy NG. Keloid Scars in Children. A Guide for Physicians. Moscow: Dynasty, 2006 (in Russian)].
113. Rusciani L, Rossi G, Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993;19(6):529-34.
114. Пачес А.И. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. М., 1978 [Paches AI. Cryogenic method for the treatment of head and neck tumors. Moscow, 1978 (in Russian)].
115. Рикберг А.В., Трушкевич Л.И. О возможности усиления криоповреждения. В: Механизмы и криоповреждения биологических структур. Киев, 1976; с. 116-8 [Rikberg AV, Trushkevich LI. About the possibility of strengthening cryopreservation. In: Mechanisms and cryopreservation of biological structures. Kiev, 1976; p. 116-8 (in Russian)].
116. Борхунова Е.Н. Особенности репаративной регенерации тканей после криодеструкции, СВЧ-криодеструкции и СВЧ-деструкции. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004 [Borkhunova EN. Osobennosti reparativnoi regeneratsii tkanei posle kriodestruksii, SVCh-kriodestruksii i SVCh-destruksii. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2004 (in Russian)].
117. Sizov VM, Pechenova TN, Volodina TG, et al. Changes in the structure of postburn keloid scars before and after cryotherapy. *Vrach Delo*. 1990;(9):95-7 (in Russian). PMID: 2284788.
118. Таганов А.В. Современные технологии в лечении рубцовых гипертрофий. Экспериментальное и клинико-морфологическое исследование. Дис. д-ра мед. наук. М., 2010 [Taganov AV. Sovremennye tekhnologii v lechenii rubtsovyykh gipertrofii. Eksperimental'noe i kliniko-morfologicheskoe issledovanie. Dis. d-ra med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian)].
119. Письменскова А.В. Лечение келоидных рубцов методом СВЧ-деструкции в дерматокосметологической практике. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010 [Pis'menskova AV. Lechenie keloidnykh rubtsov metodom SVCh-destruksii v dermatokosmetologicheskoi praktike. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian)].
120. Stewart CE, Kim JY. Application of mitomycin-C for head and neck keloids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:946-50.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики

Д.С. Фомина^{✉1,2}, С.А. Сердотецкова¹, А.А. Чернов^{1,3}, М.С. Лебедкина², А.Ю. Нуртазина^{1,2}, М.К. Гаджиева¹, О.А. Мухина¹, Е.Н. Бобрикова¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное иммуопосредованное заболевание кожи. Оно трудно поддается лечению и существенно влияет на качество жизни. Разработка комплексного подхода к лечению пациентов с учетом сопутствующих атопических заболеваний, внедрение валидизированных инструментов контроля и выделение клинических характеристик, определяющих отдельные фенотипы тяжелых форм заболевания, особенно актуальны для пациентов с резистентностью к стандартным методам терапии. Для лечения резистентной группы пациентов с АтД среднетяжелой и тяжелой степенями тяжести в Российской Федерации разрешен к применению таргетный биологический препарат дупилумаб, подавляющий функции двух ключевых цитокинов Т2-воспаления – интерлейкина-4 и 13. В статье представлен личный опыт авторов индивидуального подхода к выбору терапии при ведении данной когорты пациентов в рутинной клинической практике. Определены отягощающие критерии, которые служат основанием при формировании индивидуального портрета пациента для применения биологической терапии (дупилумаб) при тяжелом АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, таргетная биологическая терапия, дупилумаб, мультиморбидность, бронхиальная астма, фенотипы
Для цитирования: Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Чернов А.А., Лебедкина М.С., Нуртазина А.Ю., Гаджиева М.К., Мухина О.А., Бобрикова Е.Н. Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 654–661. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201115

REVIEW

Optimization of approaches to the management of adult patients with severe atopic dermatitis: analysis of real clinical practice outcomes

Daria S. Fomina^{✉1,2}, Sofya A. Serdotetskova¹, Anton A. Chernov^{1,3}, Marina S. Lebedkina², Asel Iu. Nurtazina^{1,2}, Mirada K. Gadzhieva¹, Olga A. Mukhina¹, Elena N. Bobrikova¹

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial genetically determined immune-mediated skin disease. It is difficult to treat and significantly affects patients' quality of life. The development of an integrated approach focusing on atopic multimorbidity, implementation of validated control tools and

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог, рук. центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Сердотецкова Софья Александровна – врач – аллерголог-иммунолог КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: darklynx813@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8472-1152

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Лебедкина Марина Сергеевна – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Нуртазина Асель Юсуповна – врач – аллерголог-иммунолог ГБУЗ ГКБ №52, ассистент каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: asel26nurtazina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2337-3307

✉ **Daria S. Fomina** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Sofya A. Serdotetskova – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: darklynx813@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8472-1152

Anton A. Chernov – therapist, City Clinical Hospital №52, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Marina S. Lebedkina – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Asel Iu. Nurtazina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: asel26nurtazina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2337-3307

distinction of clinical parameters specific for different phenotypes of severe forms of disease is especially relevant to patients resistant to standard therapy techniques. Dupilumab, a biologic, is approved for the treatment of the resistant group of patients with moderate to severe AD in the Russian Federation. Dupilumab inhibits the functions of two key cytokines of T2-mediated inflammation – IL-4 and IL-13. The article presents personal experience of the authors concerning individual approach to the choice of therapy for the management of this cohort of patients in routine clinical practice. The disease aggravating criteria were determined, which are fundamental for the formation of individual patient portrait for the biologic (dupilumab) treatment for severe AD.

Keywords: atopic dermatitis, targeted biologic therapy, dupilumab, multimorbidity, bronchial asthma, phenotypes.

For citation: Fomina DS, Serdotetskova SA, Chernov AA, Lebedkina MS, Nurtazina Alu, Gadzhieva MK, Mukhina OA, Bobrikova EN. Optimization of approaches to the management of adult patients with severe atopic dermatitis: analysis of real clinical practice outcomes. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 654–661. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201115

Введение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, которое проявляет себя хроническим рецидивирующим течением, зудом, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Несмотря на преобладание АтД в педиатрической когорте пациентов, последнее десятилетие характеризуется ростом распространенности заболевания среди взрослых, включая фенотип с поздним дебютом, и увеличением заболеваемости в 2–3 раза в промышленно развитых странах. Болезнь поражает примерно 15–20% детей и 1–3% взрослых во всем мире. АтД оказывает широкое влияние на все сферы жизни пациента и увеличивает нагрузку на общественное здравоохранение путем значительных экономических затрат (около 37,7 млрд дол. США в год) [2, 3].

В основе патогенеза АтД лежат процессы нарушения защитных функций кожного покрова, что приводит к транс-эпидермальной потере влаги и поддержанию хронического воспалительного процесса кожи [4]. При АтД T2-воспалительный ответ является доминирующим паттерном иммунной дисрегуляции. Концентрация основных биомаркеров T2-иммунного ответа, таких как интерлейкины (ИЛ)-4, 10, 13 и 31, а также дендритных клеток эпидермиса значительно повышена, в то время как концентрация T1-цитокина, таких как интерферон γ и ИЛ-2, а также кателицидина и плазмацитоидных дендритных клеток, снижена. Цитокины ИЛ-4 и 13 подавляют экспрессию генов филагрина в кератиноцитах и других структурных белков кожи, продукцию липидов и антимикробных пептидов, что также приводит к нарушению кожного барьера [3, 5–12].

Наиболее частые сопутствующие заболевания при АтД ассоциированы с атопией. Наряду с рисками расширения спектра сенсibilизации за счет предполагаемого транскутанного пути [13] у пациентов с атопическим фенотипом болезни возможно развитие коморбидных аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА). Например, спектр воспалительного каскада и цитокиновый профиль при АтД имеют схожие черты с T2-воспалительным ответом при БА [14]. Это определяет перспективность идентичных терапевтических воздействий при обоих хронических заболеваниях [15]. Во многих случаях у пациентов с АтД наблюдается поступательное прогрессирование с негативным вектором развития по сценарию «атопического марша» [3]. При наиболее тяжелом течении заболевания кроме характерной топографии кожного процесса возможно

развитие генерализованного повреждения. Под понятием «атопический марш» подразумевается последовательное появление раннего дебюта АтД, за ним следуют проявления пищевой аллергии, БА и АР [16]. Лица с АтД подвергаются повышенному риску других аллергических состояний со стороны кожи, например контактного дерматита, или присоединения кожных инфекций [17, 18].

Спектр сопутствующих состояний и коморбидностей у пациентов с АтД достаточно широк. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие онкологические заболевания также связаны с АтД. Психические расстройства также часто встречаются у пациентов с АтД, при этом прослеживается связь с депрессией, тревогой, суицидальными мыслями и аутизмом [19]. Как правило, аллергологи при ведении пациентов с АтД применяют комплекс диагностических и терапевтических мероприятий, направленный на мультиморбидность состояния пациента. Следует помнить, что психологические проблемы снижают приверженность больного лечению и требуют индивидуального подхода к обучающим мероприятиям для пациентов.

Обсуждаемые характеристики подтверждают феномен гетерогенности клинических фенотипов АтД с многоликим течением и разным прогнозом в зависимости от возраста дебюта, длительности заболевания, этнической принадлежности, дефекта филагрина, иммуноглобулин-E (IgE)-статуса, эозинофилии, личной и семейной истории атопии, сопутствующих состояний [20].

В настоящее время в научном сообществе не существует единого мнения о критериях определения фенотипов АтД, их количестве и дальнейшей роли в тактике ведения пациентов, при этом наименее изучена концепция фенотипирования у взрослых пациентов [21]. Современный научный поиск дифференцирования сложного клинического фенотипа на более однородные подгруппы сосредоточен на маркерах определенных эндотипов. Фактически помимо клинического фенотипа биомаркеры и эндотипы теперь рассматриваются как фундаментальные инструменты, которые позволяют стратифицировать пациентов по тяжести основного заболевания для разработки индивидуального терапевтического подхода [22]. Однако в реальной клинической практике для АтД не существует биомаркеров, позволяющих рутинно верифицировать диагноз. Наиболее полезными для практикующих клиницистов из известных в настоящее время показателей являются повышение общего IgE и гиперэозинофилия, спектр сенсibilизации и сопутствующие заболевания, хотя и они не обладают высокой специфичностью при данном конкретном заболевании [23].

Гаджиева Мирана Курбановна – врач – аллерголог-иммунолог КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mirada05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8899-0851

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

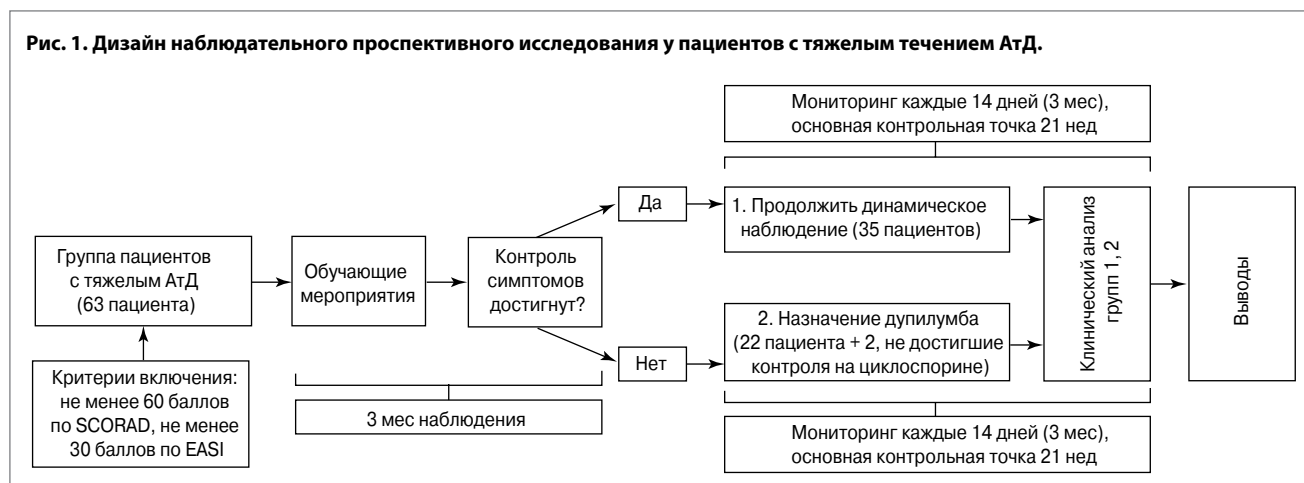
Бобрикова Елена Николаевна – зав. КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

Mirada K. Gadzhieva – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mirada05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8899-0851

Olga A. Mukhina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

Elena N. Bobrikova – Head of the Consultative and Diagnostic Department of the Center for Allergology and Immunology, City Clinical Hospital №52. E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

Рис. 1. Дизайн наблюдательного проспективного исследования у пациентов с тяжелым течением АтД.



В эру персонализированной медицины и новых терапевтических возможностей для врача крайне важно здесь и сейчас определить характеристики группы пациентов для назначения в рутинной практике того или иного инновационного препарата. Разумеется, никто не умаляет важности потенциального использования эндофенотипов для создания в будущем молекулярной систематики АтД [20]. Накопленные в последние годы знания о молекулярных основах АтД будут способствовать определению конкретных биомаркеров или группы биомаркеров, которые классифицируют гетерогенные клинические фенотипы АтД. В будущем биомаркеры помогут определить эндотипы АтД, чтобы наметить потенциальные мишени для новых терапевтических стратегий.

Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АтД, как и при многих других хронических atopических заболеваниях, рекомендован ступенчатый подход к терапии, основанный на степени выраженности клинических симптомов [1]. Стандартное лечение АтД преимущественно фокусируется на тяжести и распространенности поражения кожи и не учитывает индивидуальный комплексный подход к терапии. Персонализированная парадигма, основанная на отборе пациентов посредством комбинации различных фенотипических и клинических признаков, представляет собой большую неудовлетворенную потребность аллергологов, к которой можно было бы постепенно приблизиться путем проведения проспективных исследований, систематически изучающих этот аспект с внедрением новых рациональных терапевтических тактик, которые разрабатываются или будут разрабатываться в ближайшие годы.

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат дупилумаб*. Он представляет полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и 13 и тем самым ингибирует передачу сигналов рецептора ниже по пути JAK-STAT. Блокирование этого пути влияет на основные патогенетические механизмы АтД: снижение барьерной функции кожи и иммунную дисрегуляцию, связанную с Т2-воспалением, включая переключение изотипа на IgE и направленную дифференцировку Th2-лимфоцитов, лежащую в основе патогенеза Т2-ассоциированных воспалительных заболеваний, в том числе БА и АтД [24].

В настоящее время дупилумаб – единственный препарат, который одобрен для применения у пациентов старше 12 лет в качестве поддерживающей терапии среднетяжелой и тяжелой БА эозинофильного фенотипа и гормонозависимой астмы, а также у пациентов с 6 лет при АтД среднетяжелого и тяжелого течения, у которых наблюдается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными средствами

или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. При этом препарат также показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом*. Профиль безопасности дупилумаба превосходит обычные иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или метотрексат. Как наиболее значимые побочные эффекты применения дупилумаба у пациентов с АтД описаны реакции в месте инъекции и конъюнктивит. В данной популяции пациентов кожные инфекции наблюдались реже в группах терапии дупилумабом по сравнению с плацебо [25–29].

Дупилумаб – очень интересная новая терапевтическая опция для пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АтД, продемонстрировавшая многообещающие результаты в клинических испытаниях III фазы [26–29]. Однако данных о применении дупилумаба в повседневной практике в России пока не накоплено. Пациенты, участвующие в рандомизированных контролируемых исследованиях, часто проходят тщательный скрининг на основе заранее четко сформулированных критериев включения и исключения и, следовательно, имеют схожие характеристики. Однако пациенты с определенной нозологией, получающие лечение в реальных условиях, часто различаются по преморбидности, приверженности лечению и другим признакам. Гетерогенность группы пациентов с АтД отражается на эффективности различных терапевтических подходов. С появлением нового генно-инженерного препарата в реальной клинической практике ведения больных АтД внимание клиницистов в первую очередь сфокусировано на идентификации предикторов недостаточного ответа на первичный ступенчатый алгоритм терапии АтД и определении клинических характеристик когорты больных, подлежащих переключению на таргетную биологическую терапию. Таким образом, информацию, полученную в результате клинических исследований, нельзя полностью распространить на популяцию, получавшую дупилумаб в повседневной практике [30]. Характеристики пациентов с АтД, получавших дупилумаб в реальной клинической практике, могут предоставить важную практическую информацию в дополнение к существующим данным исследований, включая влияние уровня обучающих мероприятий для пациентов мультиморбидного спектра, прежде всего atopического генеза.

В данной статье авторами представлен личный опыт ведения взрослых пациентов с тяжелым АтД в условиях специализированного профильного центра.

Цель исследования – оптимизировать подходы к назначению биологической терапии (дупилумаб) пациентам с тяжелым течением АтД в условиях реальной клинической практики.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019.

препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер

Таблица 1. Оценка тяжести степени АТД и динамическая оценка эффективности получаемой терапии с помощью валидизированных опросников SCORAD, EASI, IGA

Шкала тяжести	Медиана	IQR
SCORAD*	77	60–93
EASI**	48	30–53
IGA***	3,5	3–4

*Индекс SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis – шкала оценки степени тяжести АТД) основан на оценке объективных (интенсивность и распространенность кожных поражений) и субъективных (интенсивность кожного зуда и нарушение сна) критериев. Максимальное значение индекса SCORAD составляет 103 балла, что соответствует тяжелому течению заболевания.

**EASI (Eczema Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести экземы) и SCORAD. Общий балл по EASI может находиться в диапазоне от 0 до 72 (чем выше балл, тем обширнее распространенность и выше тяжесть поражения кожи).

***Оценка по шкале IGA (Investigator Global Assessment) проводится на основании описаний, которые лучше всего позволяют судить об общем виде поражения кожи на данный момент (0 – чистая кожа, 1 – преимущественно чистая кожа, 2 – умеренные проявления, 3 – выраженные проявления, 4 – тяжелые проявления).

Материалы и методы

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Общая продолжительность наблюдения составила 180 дней, по 90 дней на каждый последующий этап.

К началу исследования на динамическом наблюдении в профильном центре находились 63 пациента с тяжелым течением АТД, с обострениями, требующими госпитализации и получения системной терапии, несмотря на рациональную терапию топическими противовоспалительными средствами (топические глюкокортикостероиды – тГКС – различной активности, блокаторы кальциневрина, эмоленты). На фоне проводимого лечения в условиях стационара удавалось купировать обострение заболевания, однако спустя короткое время группа пациентов вновь отмечала ухудшение состояния. Обособленно необходимо выделить двух пациентов, которые для лечения АТД IV степени (согласно консенсусу ЕААСИ) переведены на циклоспорин, на фоне которого не удалось добиться контролируемого течения заболевания у одного пациента, а второй отказался от длительного курса из-за возможных рисков нежелательных явлений.

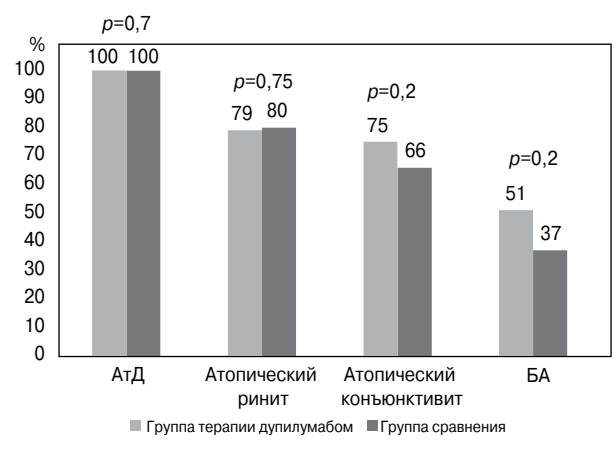
Степень тяжести АТД и динамическая оценка эффективности получаемой терапии определялись с помощью валидизированных опросников SCORAD, EASI, IGA. В табл. 1 представлено распределение баллов общей исследуемой группы по результатам анализа данных опросников. Критерием включения в исследуемую группу (63 человека) являлось наличие у пациентов тяжелого течения заболевания (не менее 60 баллов по шкале SCORAD и 30 баллов по шкале EASI), а также зарегистрированного за предшествующий год обострения АТД, потребовавшего госпитализации.

В работе с пациентами принято во внимание, что отсутствие контроля симптомов АТД определяется не только истинной неэффективностью проводимого лечения, но и следующими бытовыми, социальными и психологическими факторами:

- неправильная техника нанесения тГКС, нерегулярное или недостаточное использование эмолентов;
- невыполнение назначений врача (отказ от тГКС, стероидофобия);
- несвоевременное внимание к симптомам обострения, игнорирование первых признаков ухудшения состояния;
- недооценка пациентом важности ухода за кожей, соблюдения индивидуальной гипоаллергенной диеты, элиминационных мероприятий.

С учетом сказанного при формировании исследуемых групп пациентов с тяжелым АТД на 1-м этапе терапии в течение 3 мес после стационарного лечения проводилось динамическое наблюдение с участием больных в обучающих мероприятиях по грамотному уходу за кожей, индивидуальным планам терапии и элиминационным рекоменда-

Рис. 2. Частота атопических заболеваний у пациентов с АТД в группе терапии дупилумабом и группе сравнения.



циям. На фоне проведенной работы к концу 3-го месяца у 39 (61,9%) пациентов удалось достигнуть контролируемого течения заболевания, однако у 24 (38,1%) контроль так и не достигнут. Это стало первичным критерием формирования группы для проведения биологической терапии дупилумабом.

Кроме того, при формировании **целевой группы пациентов** учитывалось следующее:

- пациенты с тяжелым и неконтролируемым течением АТД, у которых не удалось достигнуть положительной динамики состояния на фоне проводимых мероприятий в течение 3 мес, рассмотрены как кандидаты для назначения препарата дупилумаб;
- предположение, что сочетание нескольких тяжелых сопутствующих атопических заболеваний будет служить дополнительным критерием для оптимизации терапии и позволит расширить рамки назначения таргетной биологической терапии с показаниями при нозологиях со схожими патогенетическими механизмами;
- особое внимание обращено на пациентов с мультиморбидным атопическим фоном (сочетание АТД и БА, полипозного риносинусита, а также пациенты с широким спектром сенсibilизации).

При создании регистрационного файла учтены данные анамнеза, клиничко-демографические характеристики больного, а также предыдущие схемы терапии.

Таким образом, в результате тщательного клинического анализа сформированы **2 гетерогенные группы пациентов**: группа пациентов, являющихся кандидатами на назначение таргетной биологической терапии дупилумабом (22+2 – группа циклоспорина), у которых не удалось достигнуть контролируемого течения заболевания, и группа сравнения (35 человек), у которых контроль над заболеванием достигнут. В группу сравнения не включены 4 пациента, отказавшиеся от дальнейшего динамического наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22. При ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При сравнении количественных характеристик использован U-тест Манна–Уитни, для сравнения качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера.

Результаты и обсуждение

Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп приведены в табл. 2. У больных, получающих терапию дупилумабом, и пациентов группы сравнения

Таблица 2. Характеристики пациентов с тяжелым течением АТД, включенных в группу назначения терапии дупилумабом, и группы сравнения

Признак	Группа терапии дупилумабом	Группа сравнения	p
Всего	n=24	n=35	
Возраст (медиана – IQR), лет	30 (20–44)	30 (20–43)	0,9
Женский пол	10 (42%)	20 (57%)	0,243
Семейный анамнез атопии	14 (58%)	11 (31%)	0,027
Сопутствующие заболевания:			
патология ЖКТ	10 (42%)	14 (40%)	0,9
эндокринные заболевания	2 (8%)	3 (9%)	0,97
патология почек	2 (8%)	1 (3%)	0,35
патология ЛОР-органов	2 (8%)	2 (6%)	0,7
без патологии	11 (46%)	16 (46%)	0,76
Курение	2 (8%)	3 (9%)	0,97
Домашние животные	8 (33%)	3 (9%)	0,016
АТД			
Дебют заболевания:			
детство (до 10 лет)	23 (96%)	25 (80%)	0,07
взрослый (от 18 лет)	1 (4%)	7 (20%)	
Стадия обострения за последний год:			
тяжелая форма	15 (67%)	7 (20%)	0,001
Контактный дерматит	9 (21%)	6 (17%)	0,1
Терапия			
циклоспорин/сГКС	16 (67%)	10 (29%)	0,004

не было существенных отличий в распределении по полу и возрасту, а также спектру сопутствующих заболеваний. Частота сопутствующих атопических заболеваний в двух группах достоверно не отличалась (рис. 2). Частота встречаемости одновременно 4 атопических заболеваний у пациентов составила 42 и 34% в группе дупилумаба и группе сравнения (различия не достоверны). В группе пациентов, получавших дупилумаб, чаще встречался отягощенный наследственный алергоанамнез (58% vs 31% в группе сравнения; $p=0,027$). Отмечалась тенденция ($p=0,07$) к развитию более раннего дебюта заболевания (в возрасте до 10 лет) в группе пациентов, впоследствии получавших дупилумаб (96% vs 80% в группе сравнения). Установлена повышенная потребность пациентов, впоследствии получавших дупилумаб, в назначении ранней системной иммуносупрессивной терапии циклоспорином/системными ГКС – сГКС (67% vs 29% в группе сравнения соответственно, $p=0,004$). Этот пункт требует уточнения: системная терапия циклоспорином/сГКС проводилась только до этапа деления групп. В последующем пациенты группы сравнения получали местную терапию, а сГКС назначались только в случае развития обострения. В группе дупилумаба потребности в применении сГКС не возникло.

В ходе библиографического поиска проанализированы результаты нескольких наблюдательных исследований, в которых оценивались демографические и клинические характеристики общей когорты пациентов с АТД. Краткие результаты данных исследований представлены в табл. 3 [25, 31–36]. Данные по демографическим характеристикам, полученные в настоящем исследовании, коррелируют с международными: распределение по полу было примерно одинаковым, время дебюта заболевания приходилось на детский возраст. Частота встречаемости сопутствующих атопических заболеваний также сопоставима: у взрослых пациентов преобладали АР (79 и 80% в группе дупилумаба и группе сравнения соответственно) и БА (51 и 37% в группе дупилумаба и группе сравнения соответственно).

Рис. 3. Частота встречаемости поливалентной сенсibilизации у пациентов с АТД в группе терапии дупилумабом и группе сравнения.

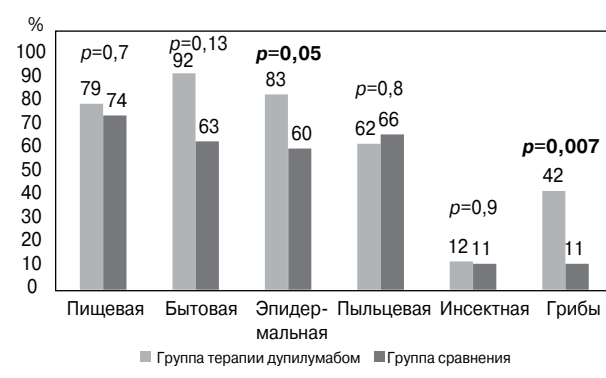
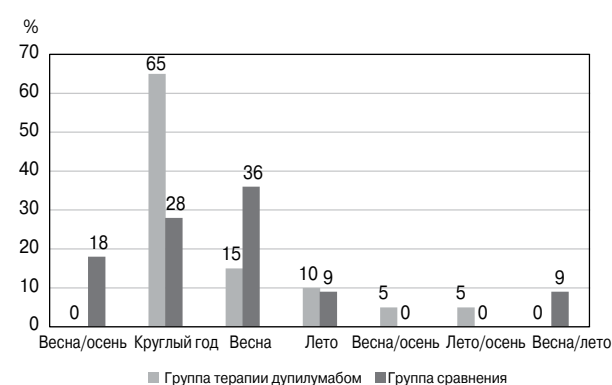


Рис. 4. Сезонность обострений атопического ринита.



Несмотря на то что распространенность БА в группе дупилумаба и группе сравнения достоверно не отличалась, у пациентов, получавших лечение дупилумабом, чаще встречалось тяжелое течение БА.

Подробно рассмотрен **спектр сенсibilизации**. Показано, что среди пациентов, включенных в группу дупилумаба, достоверно чаще встречалась сенсibilизация к круглогодичным аэроаллергенам (эпидермальная и грибковая сенсibilизация – 83%/42% vs 60%/11% соответственно в группе сравнения; $p^1=0,05/p^2=0,007$); рис. 3. При этом у пациентов, получавших дупилумаб, преобладала **поливалентная сенсibilизация**: реакция одновременно на 5 и более групп аллергенов отмечалась у 50% vs 17% пациентов группы сравнения; $p=0,027$. На основании полученных данных можно косвенно судить о том, что в группе больных, получающих дупилумаб, доминирование поливалентной сенсibilизации указывает на то, что рецидивирующее и резистентное к стандартным методам терапии течение АТД частично может быть обусловлено невозможностью полной элиминации причинно-значимых аллергенов.

АР был наиболее частым сопутствующим атопическим заболеванием у пациентов с АТД (79% в группе терапии дупилумабом, 80% в группе сравнения). Количество его обострений у пациентов, получавших дупилумаб, не зависело от времени года (рис. 4), в то время как у пациентов в группе сравнения обострения имели сезонность (учащение в весенний период), что может быть связано с началом сезона поллинииции у пациентов с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам. В группе сравнения чаще встречалась тяжелая форма АР (50% vs 11% у пациентов в группе дупилумаба и в группе сравнения соответственно, $p<0,001$).

На втором месте по распространенности сопутствующих атопических заболеваний отмечена БА (51% у пациентов в группе терапии дупилумабом vs 37% в группе сравне-

Таблица 3. Когортные исследования, демонстрирующие демографические и клинические характеристики пациентов с АтД		
Авторы, год, исследование	Число человек	Оценка параметров
C. Mortz и соавт., 2015 [31]	306	Среди пациентов, у которых во взрослом возрасте сохранялся АтД, встречались следующие atopические коморбидности: • АР – 63% • БА – 36% • экзема рук – 43% • аллергический контактный дерматит – 22%
K. Arima и соавт., 2018 [32]	1902	Среди пациентов, страдающих АтД: • наблюдалось примерно одинаковое распределение по полу (50,16 и 49,84% соответственно) • среди всех коморбидностей у пациентов со средним/тяжелым течением АтД (n=634) астма встречалась в 12,62% случаев, АР/поллиноз – в 36,91%
J. Wan и соавт., 2019 [33]	8015	Среди пациентов, включенных в регистр: • наблюдалось примерно одинаковое распределение по полу (46,6% мужчин и 53,3% женщин) • семейная история atopии наблюдалась в 77,9% случаев • среди atopических коморбидностей астма встречалась у 45,9%
S. Vaum и соавт., 2019 [34]	107	• Семейный анамнез atopии встречается чаще среди пациентов с ранним началом (33,8% vs 68,8%) • Atopia распространена чаще среди пациентов с началом АтД в детстве, чем среди пациентов с поздним началом (35,5% vs 84,8%)
C. Jo и соавт., 2020 [35]	52	Среди пациентов с АтД, получавших дупилумаб: • наблюдалось примерно одинаковое распределение по полу (54% мужчин и 46% женщин) • начало АтД в 39% случаев приходилось на младенчество, 27% – на детство, 7% – на подростковый возраст, 27% – на взрослый период • среди аллергических коморбидностей астма встречалась в 53% случаев, пищевая аллергия – 28%, АР – 18%, крапивница – 6%, аллергический конъюнктивит – 4%
J. Armario-Hita и соавт., 2019 [36]	70	Среди пациентов с АтД, получавших дупилумаб: • мужчин было 79%, поскольку женщины детородного возраста исключены из исследования • среди atopических коморбидностей чаще всего встречался АР (57%), затем астма (53%) и конъюнктивит (49%) • медиана по шкале SCORAD до лечения – 62,1 балла, по шкале EASI – 28,1 балла, после лечения в течение 24 нед оценка по SCORAD уменьшилась до 15 баллов, по EASI – до 6,5
S. Tavecchio и соавт., 2020 [25]	221	Среди пациентов, получавших дупилумаб, манифестация АтД во взрослом возрасте встречается в 27,15% случаев, в детском – 72,85%

ния). Среди кандидатов на назначение таргетной биологической терапии в первую очередь выделялись пациенты с сочетанием АтД и БА – 12 человек (51%). При этом у 5 (41,7%) больных было тяжелое течение БА. У пациентов в группе сравнения сопутствующей БА страдали 13 человек: 11 (84,6%) пациентов с легким течением БА, 2 (15,4%) пациента с течением средней степени тяжести. У пациентов, включенных далее в группу терапии дупилумабом, БА

Рис. 5. Распределение пациентов с сопутствующей БА по степени тяжести течения заболевания в группе пациентов, получавших дупилумаб, и в группе сравнения.

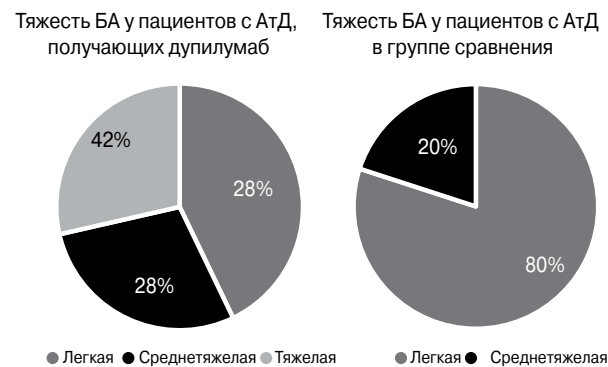
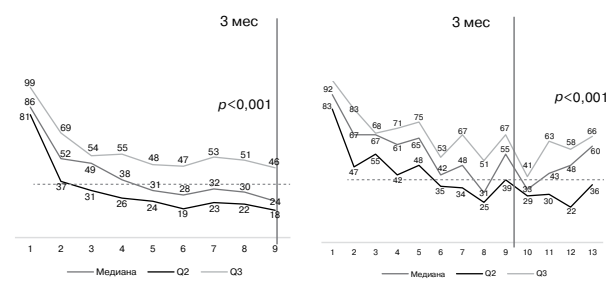


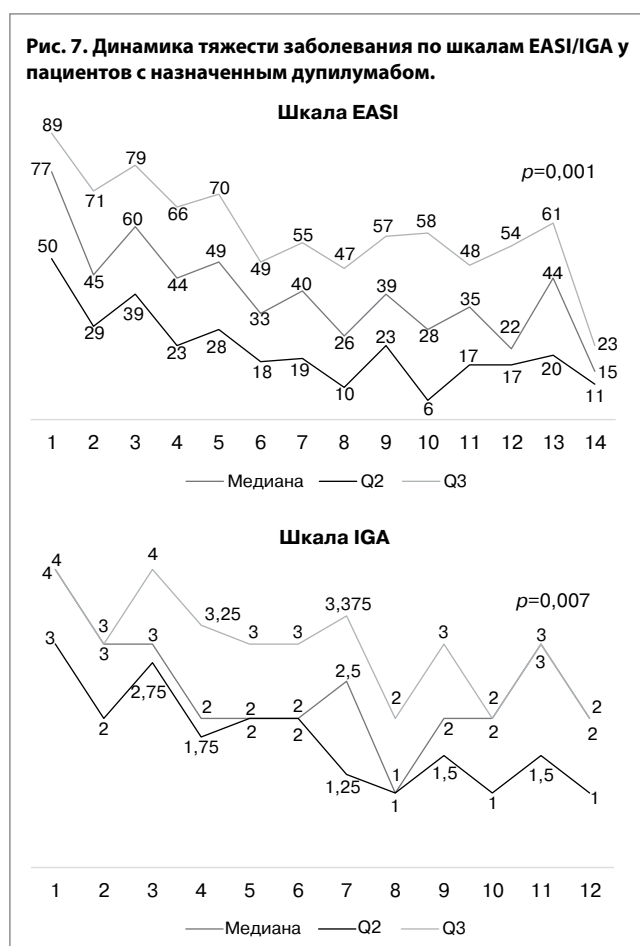
Рис. 6. Динамика тяжести заболевания по шкале SCORAD.



протекала тяжелее (средняя степень + тяжелая: 70% у пациентов в группе терапии дупилумабом vs 20% у пациентов группы сравнения; $p=0,05$). По-видимому, наличие тяжелой неконтролируемой формы БА как сопутствующего T2-ассоциированного заболевания усугубляет течение основного заболевания и препятствует достижению контролируемого течения, даже несмотря на проведенные элиминационные мероприятия и достаточный уровень приверженности пациентов терапии. Базисная ингаляционная терапия БА достоверно не различалась между двумя группами, но в группе пациентов, впоследствии получавших дупилумаб, до назначения таргетной биологической терапии требовалось назначение сГКС (3 человека), в то время как в группе сравнения потребность в данном типе лечения отсутствовала. Распределение пациентов с сопутствующей БА по степени тяжести в группах представлено на рис. 5.

Пациенты группы сравнения изначально имели сопоставимое количество баллов по шкале SCORAD с группой пациентов, впоследствии получавших дупилумаб. У пациентов группы дупилумаба положительный эффект терапии наблюдался уже после введения начальной дозы препарата. В дальнейшем в течение первых 3 мес лечения у большинства пациентов группы сравнения количество баллов по шкале SCORAD снизилось до референсных значений (менее 40 баллов). У пациентов, получавших дупилумаб, также происходило достоверное снижение ($<0,001$) тяжести поражения кожи по шкале SCORAD, но медиана значений все равно оставалась выше 40 баллов (рис. 6).

У пациентов, получавших дупилумаб, удалось достигнуть значимого снижения тяжести АтД, оцениваемой по шкалам EASI и IGA, в сравнении с исходным состоянием (рис. 7). В исследуемой группе дупилумаб продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, а именно у 4 пациентов развился конъюнктивит, который расценен как нежелательное явление; лечение не менялось, были назначены антигистаминные препараты и ситуационно тГКС – глазные капли; местная реакция в виде умеренных покраснения и отека в месте введения препарата



отмечалась у одной пациентки, реакция купировалась самостоятельно в течение первых суток.

В группе пациентов, получающих дупилумаб, отмечена тенденция ($p=0,07$) к преобладанию более высокого исходного уровня IgE (медиана – 1502 МЕ/мл, в группе сравнения – 769 МЕ/мл), при этом абсолютное количество эозинофилов между данными группами достоверно не различалось ($p=0,4$): медиана¹ – 467 кл/мкл vs медиана² – 270 кл/мкл. Среди пациентов с повышенной чувствительностью к 4 и более группам сенсibilизирующих агентов наблюдалась тенденция более высокого уровня IgE: медиана – 2100 (IQR – 2484), а у пациентов с 1–3 факторами сенсibilизации уровень IgE был более низким: медиана – 1024 (IQR – 1968), $p=0,1$.

Из 4 пациентов с АтД, получающих дупилумаб в течение 21 нед, 3 имели сопутствующую БА, причем один из них страдал тяжелой неконтролируемой БА. На начало инициации биологической терапии оценка по шкале АСТ у данного больного составила 15 баллов. Через 21 нед терапии этот показатель возрос до 25, что свидетельствует о достижении контроля не только симптомов АтД, но и сопутствующего Т2-ассоциированного воспалительного заболевания после применения таргетной биологической терапии дупилумабом. Соответственно можно утверждать, что наличие сочетанного тяжелого заболевания со сходными патогенетическими механизмами должно учитываться при выборе таргетной биологической терапии.

Выводы

В настоящее время персонифицированная медицина при АтД находится на очень ранней стадии развития [37], поэтому, несмотря на ограниченное число представленных в данной статье наблюдений, любой объем информации по фенотипированию тяжелого АтД имеет практическое значение.

Приверженность пациента назначенной терапии важна при каждой патологии, но при АтД она приобретает исключительную значимость. Особенности лечения состоят в

скрупулезном исполнении пациентом назначений, а именно правил нанесения топических лекарственных средств, эмолентов, соблюдения элиминационных мероприятий, индивидуальной гипоаллергенной диеты, приема препаратов. Опыт показывает, что отсутствие ответа на первые ступени лечения и тяжелое течение АтД в условиях реальной клинической практики не всегда сразу же требуют назначения таргетной терапии: 3-месячный период ведения больных с тяжелым течением АтД после интенсивного обучения с последующим поддерживающим мониторингом приверженности лечению позволил достигнуть контролируемого течения заболевания у 62,9% пациентов. Результат от эффекта обучающих мероприятий может служить первоначальным тестом для подбора группы пациентов на биологическую терапию дупилумабом.

В результате сравнительного анализа определены характеристики группы пациентов, требующие назначения биологической терапии дупилумабом. Прежде всего подтверждены ставшие уже «классическими» при тяжелом АтД прогностические роли отягощенной наследственности, раннего дебюта заболевания и высоких уровней IgE.

Данные анализа сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний явились ключевым связующим звеном всех выявленных составляющих характеристик группы пациентов, подлежащих биологической терапии. Тяжелое течение БА с повышенной потребностью в сГКС достоверно преобладало в группе дупилумаба. АР как сопутствующее заболевание, в отличие от БА, протекал легче, но обострения развивались часто, а тяжелые обострения в группе сравнения были связаны с пыльцевой сенсibilизацией и носили сезонный характер. Это может быть объяснимо, с одной стороны, более легким течением сопутствующих атопических заболеваний у пациентов с тяжелым поражением кожи, а с другой стороны, – приверженностью пациентов лечению, которая в первую очередь отразилась на течении АР, но не влияла на тяжесть течения АтД.

Сочетание тяжелого АтД с сопутствующими Т2-ассоциированными воспалительными заболеваниями, обремененное поливалентной сенсibilизацией к пыльцевым, эпидермальным, грибковым аэроаллергенам, перекрестным молекулам, является причинно-значимым не только для пациентов с тяжелым течением АтД, но и для больных с сопутствующими Т2-ассоциированными воспалительными заболеваниями, что совпадает с мнением R. Fernández-Soto и соавт. [38]. Грибы способны производить чрезвычайно сложный спектр видоспецифичных и перекрестно-реактивных аллергенов, обрекая элиминационные мероприятия на провал. Грибковая сенсibilизация также способствует развитию аутореактивности против аутоантигенов из-за общих эпитопов с гомологичными грибковыми аллергенами. У пациентов с сенсibilизацией к грибам частота распространенности сопутствующих БА и АР при АтД значительно выше, чем у пациентов без сенсibilизации к грибам [39]. Известно, что грибковая аллергия связана с разновидностью хронического риносинусита (аллергический грибковый риносинусит) [40]. При эпидермальной гиперчувствительности более тяжелое течение заболевания обусловлено невозможностью полной элиминации аллергенов и постоянством их воздействия.

Заключение

Полученные данные учтены при пересмотре положения о профильной комиссии генно-инженерной биологической терапии при городском специализированном центре. Решено, что сочетание тяжелого течения АтД с тяжелой неконтролируемой БА при наличии эпидермальной и/или грибковой сенсibilизации с тенденцией расширения спектра аллергенов может быть прямым показанием для назначения дупилумаба, минуя 3-месячный этап контроля эффективности обучающих мероприятий.

Представленный в работе клинический материал требует дальнейшей систематизации и накопления. Оптимизировать процесс фенотипирования АД поможет создание клинических наблюдательных систем с последующим проведением крупномасштабных регистровых исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. 2020 г. РААКИ. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Ссылка активна на 26.08.2021 [Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. 2020 г. РААКИ. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Accessed: 26.08.2021 (in Russian)].
2. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):283-9. DOI:10.1016/j.det.2017.02.002
3. Esnault S, Benbernou N, Lavaud F, et al. Differential spontaneous expression of mRNA for IL-4, IL-10, IL-13, IL-2 and interferon gamma (IFN-gamma) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from atopic patients. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(1):111-8.
4. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1985;65(2):102-5.
5. Jujo K, Renz H, Abe J, et al. Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt. 1):323-31.
6. Kaminishi K, Soma Y, Kawa Y, et al. Flow cytometric analysis of IL-4, IL-13 and IFN-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells and detection of circulating IL-13 in patients with atopic dermatitis provide evidence for the involvement of type 2 cytokines in the disease. *J Dermatol Sci*. 2002;29(1):19-25.
7. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl. 2):R7-12.
8. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):1096-102.
9. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):836-41.
10. Kerschlohr K, Decard S, Przybilla B, et al. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC) in extrinsic and intrinsic atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:869-74.
11. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, et al. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1996;106(3):446-53.
12. Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, et al. TNF-alpha and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1941-50.
13. Van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b2433 DOI:10.1136/bmj.b2433
14. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55. DOI:10.1016/j.jaci.2018.11.006
15. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020;75(12):3039-68. DOI:10.1111/all.14582
16. Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE, Custovic A. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link. *Curr Dermatol Rep*. 2015;4:221e227.
17. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012;1:29-38.
18. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137:18-25.
19. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:428-33.
20. Czarnecki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1-11. DOI:10.1016/j.jaci.2018.10.032
21. Mulick AR, Allen V, Williams HC, et al. Classifying atopic dermatitis: protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics. *BMJ Open*. 2018;8(9):e023097. DOI:10.1136/bmjopen-2018-023097
22. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):S58-64. DOI:10.1016/j.jaci.2017.01.008
23. Salvador JF. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88. DOI:10.18176/jiaci.013
24. Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467-74. DOI:10.1080/17512433.2018.1449642
25. Tavecchio S, Angileri L, Pozzo GF, et al. Efficacy of Dupilumab on Different Phenotypes of Atopic Dermatitis: One-Year Experience of 221 Patients. *J Clin Med*. 2020;9(9):2684. DOI:10.3390/jcm9092684
26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48. DOI:10.1056/NEJMoa1610020
27. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328-36. DOI:10.1016/j.jaad.2020.02.060
28. Deleuran M, Taçi D, Beck LA. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):377-88. DOI:10.1016/j.jaad.2019.07.074
29. Cork MJ, Taçi D, Eichenfield LF. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):85-96. DOI:10.1111/bjd.18476
30. Ariens LFM, Bakker DS, van der Schaft J, et al. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(9):159-70. DOI:10.1177/2040622318773686
31. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836-45. DOI:10.1111/all.12619
32. Arima K, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol*. 2018;45(4):390-6. DOI:10.1111/1346-8138.14218
33. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, et al. Margolis Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1292-9. DOI:10.1016/j.jaad.2019.05.016
34. Baum S, Porat S, Lyakhovitsky A, et al. Adult Atopic Dermatitis in Hospitalized Patients: Comparison between Those with Childhood-Onset and Late-Onset Disease. *Dermatology*. 2019;235(5):365-71. DOI:10.1159/000499708
35. Jo CE, Georgakopoulos JR, Ladda M, et al. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderate to severe atopic dermatitis in clinical practice: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1530-2. DOI:10.1016/j.jaad.2020.02.029
36. Armario-Hita JC, Pereyra-Rodríguez J, Silvestre JF, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):1072-74. DOI:10.1111/bjd.18041
37. Cabanillas B, Brehler A-C, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309-15. DOI:10.1097/ACI.0000000000000376
38. Fernández-Soto R, Navarrete-Rodríguez EM, Del-Rio-Navarro BE, et al. Allergy: Pattern of sensitization over the past 11 years. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):557-64. DOI:10.1016/j.aller.2018.01.005
39. Cramer R, Weichel M, Flückiger S, et al. Fungal allergies: A yet unsolved problem. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:121-33.
40. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:693-707.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Новые возможности терапии Т2-ассоциированных заболеваний

С.Х. Хутуева¹, М.С. Шогенова^{✉1,2}, И.З. Алиева¹, Л.С. Шогенова²

¹ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия

Аннотация

Последние годы увеличивается число пациентов с atopическим дерматитом (АтД), имеющим среднетяжелую и тяжелую форму течения. По данным исследований 30% населения земного шара страдает аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), АтД, пищевая аллергия, анафилаксия, хронический полипозный риносинусит. В основе развития этих заболеваний лежит патофизиологический механизм Т2-опосредованного иммунного воспаления, где ключевую роль играют цитокины интерлейкин-4 и 13. Болезни, в основе которых лежит данный тип воспаления, относят к группе Т2-ассоциированных заболеваний. Благодаря таргетной терапии препаратом дупилумаб, воздействующим на основные звенья патогенеза, возможно эффективно справиться с основными проявлениями АтД тяжелого и средне-тяжелого течения и БА.

Цель. Оценить эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб 300 мг подкожно в течении 52 нед Т2-ассоциированных заболеваний, включающих сочетание тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА у подростка Ц. (2006 г. р.).

Материалы и методы. Проведен анализ истории болезни пациентки Ц., 2006 г. р., получавшей терапию препаратом дупилумаб 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед с диагнозом «Осн.: АтД, распространенная форма, тяжелое течение. Соп.: БА, персистирующее течение, неконтролируемая, средней степени тяжести». Выполнено динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови. Аллергологическое обследование включало определение специфических иммуноглобулин-Е-антител к 300 аллергенам по технологии ALEX². Критерии эффективности терапии АтД оценивались по шкале SCORAD в динамике, для БА использован АСТ-тест, а также исследование функции внешнего дыхания до лечения и на протяжении терапии.

Результаты. Проведенное исследование показало высокую эффективность и безопасность биологической терапии дупилумабом 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед Т2-ассоциированных заболеваний, включающих сочетание тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА у пациентки Ц. (2006 г. р.). Проведенное аллергологическое обследование при помощи алергочипа ALEX² позволило установить молекулярные компоненты первичных причинных аллергенов, прогнозировать течение аллергического заболевания, осуществлять успешные элиминационные мероприятия в отношении пищевых аллергенов, сохранив максимальный набор питательных веществ в рационе пациента.

Заключение. Терапия дупилумабом 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед Т2-ассоциированных заболеваний с проявлениями тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА приводит к клинически значимому улучшению течения болезней, контролю симптомов заболеваний. При АтД показано снижение зуда кожных покровов, нормализация сна, повышение качества жизни. При БА достигнуто значимое сокращение обострений, нормализация показателей функции дыхания, полный контроль заболевания. Таргетный биологический препарат дупилумаб прицельно воздействует на ключевые звенья патогенеза АтД и БА и снижает бремя тяжелых заболеваний. Следовательно, применение дупилумаба при АтД и БА способствует достижению контроля заболеваний и улучшению качества жизни пациента.

Ключевые слова: atopический дерматит, бронхиальная астма, дети, тяжелые формы, биологическая терапия, интерлейкин-4, интерлейкин-13, дупилумаб

Для цитирования: Хутуева С.Х., Шогенова М.С., Алиева И.З., Шогенова Л.С. Новые возможности терапии Т2-ассоциированных заболеваний. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 662–667. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201183

ORIGINAL ARTICLE

New possibilities of therapy of T2-associated diseases

Svetlana H. Hutueva¹, Madina S. Shogenova^{✉1,2}, Irina Z. Alieva¹, Laura S. Shogenova²

¹Center of Allergology and Immunology, Nalchik, Russia;

²Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

Abstract

New opportunities for the treatment of T2-associated diseases in recent years, the number of patients with atopic dermatitis (ATD), having a moderate and severe form of course, has been increasing. According to research, 30% of the world's population suffer from allergic diseases, such as bronchial asthma (BA), ATD, food allergies, anaphylaxis, chronic polypous rhinosinusitis. The development of these diseases is based on the pathophysiological mechanism of T2-mediated immune inflammation, where cytokines IL-4 and IL-13 play a key role. Diseases based on this type of inflammation belong

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Шогенова Мадина Суфьяновна** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ЦАиИ, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО КБГУ, глав. внештат. аллерголог-иммунолог Минздрава Кабардино-Балкарской Республики. E-mail: shogmad@yandex.ru

Хутуева Светлана Ханافيةвна – д-р мед. наук, проф., зав. аллерго-иммунологическим отд-нием ГБУЗ ЦАиИ

Алиева Ирина Захаровна – канд. мед. наук, зав. аллерго-иммунологическим (педиатрическим) отд-нием ГБУЗ ЦАиИ

Шогенова Лаура Станиславовна – студентка 6-го курса медицинского фак-та ФГБОУ ВО КБГУ

[✉]**Madina S. Shogenova** – D. Sci. (Med.), Center of Allergology and Immunology, Berbekov Kabardino-Balkarian State University. E-mail: shogmad@yandex.ru

Svetlana H. Hutueva – D. Sci. (Med.), Prof., Center of Allergology and Immunology

Irina Z. Alieva – Cand. Sci. (Med.), Center of Allergology and Immunology

Laura S. Shogenova – Student, Berbekov Kabardino-Balkarian State University

to the group of T2-associated diseases. Thanks to targeted therapy with dupilumab, which affects the main links of pathogenesis, it is possible to effectively cope with the main manifestations of severe and moderate ATD and BA.

Aim. To evaluate the effectiveness of biological therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously for 52 weeks of T2-associated diseases, including a combination of severe ATD and BA, uncontrolled course in a teenager C. (born 2006).

Materials and methods. The analysis of the medical history of the patient C., born in 2006, who received therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks with the diagnosis "Main: ATD, common form, severe course. Secondary diagnosis: BA, persistent course, uncontrolled, moderate severity". Dynamic monitoring of the total blood count with the calculation of the absolute number of eosinophils in peripheral blood was performed. The allergological examination included the determination of specific IgE-AT to 300 allergens using ALEX² technology. Criteria for the effectiveness of ATD therapy were evaluated on the SCORAD scale in dynamics, an AST test was used for BA, as well as a study of the function of external respiration before treatment and during therapy.

Results. The study showed high efficacy and safety of biological therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks of T2-associated diseases, including a combination of severe ATD and BA, uncontrolled course in patient C. (born in 2006). The conducted allergological examination with the help of the ALEX² Allergochip made it possible to establish the molecular components of the primary causal allergens, predict the course of an allergic disease, and carry out successful elimination measures against food allergens, preserving the maximum set of nutrients in the patient's diet.

Conclusion. Therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks of T2-associated diseases, with manifestations of severe ATD and BA, uncontrolled course leads to clinically significant improvement in the course of diseases, control of symptoms of diseases. ATD shows a decrease in itching of the skin, normalization of sleep, improvement of quality of life. With BA, a significant reduction in exacerbations, normalization of respiratory function indicators, complete control of the disease has been achieved. The targeted biological drug dupilumab has a targeted effect on the key links in the pathogenesis of ATD and BA and reduces the burden of severe diseases. Therefore, the use of dupilumab in ATD and BA contributes to achieving disease control and improving the patient's quality of life.

Keywords: atopic dermatitis, bronchial asthma, child, heavy forms, biological therapy, interleukin-4, interleukin-13, dupilumab

For citation: Hutueva SH, Shogenova MS, Alieva IZ, Shogenova LS. New possibilities of therapy of T2-associated diseases. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 662–667. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201183

Введение

По данным российских и зарубежных исследований 30% населения земного шара страдает аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), атопический дерматит (АтД), пищевая аллергия, анафилаксия, хронический полипозный риносинусит [1]. В основе развития этих заболеваний лежит патофизиологический механизм T2-опосредованного иммунного воспаления, где ключевую роль играют цитокины интерлейкины (ИЛ)-4, 13 [2]. Болезни, в основе которых лежит данный тип воспаления, относят к группе T2-ассоциированных заболеваний.

За последние 20 лет произошли прогрессивные изменения в лечении тяжелых форм БА и АтД, в том числе внедрение в практическое здравоохранение таргетной терапии, направленной на ингибирование ИЛ-4, 13, связанное с достижениями в понимании единого патогенеза T2-ассоциированных заболеваний, в частности АтД и БА. Ингибирование ИЛ-4, 13 ведет к контролю над воспалением и является эффективным подходом к терапии. Применение таргетной терапии, направленной на ингибирование цитокинов, позволяет эффективно справиться с проявлениями АтД тяжелого и среднетяжелого течения, а также с тяжелыми формами БА. Важно, что в отличие от гормональных или иммуносупрессирующих препаратов применение таргетной терапии характеризуется благоприятным профилем безопасности [3, 4]. Первым в мире таргетным биологическим препаратом для лечения АтД стал дупилумаб, одобренный в США и Евросоюзе в 2017 г. и зарегистрированный в России 4 апреля 2019 г. Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, направленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и блокирующее сигнальные пути ИЛ-4, 13 [5]. Рекомендуется пациентам в возрасте от 6 лет и старше при АтД средней и тяжелой степенях тяжести и отсутствии противопоказаний: дупилумаб 200 или 300 мг раствор для подкожного введения каждые 2 нед. При БА рекомендуется детям с 12 лет 200 или 300 мг 1 раз в 2 нед для подкожного введения*.

Цель исследования – оценить эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб 300 мг подкожно в течении 52 нед T2-ассоциированных заболеваний, включающих сочетание тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА, у подростка Ц. (2006 г. р.).

Материалы и методы

Девочка Ц., 2006 г. р., проживает в г. Нальчике; 03.08.2020 доставлена бригадой скорой помощи г. Нальчика в аллерго-иммунологическое (педиатрическое) отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики. Основные жалобы: кожные зудящие высыпания, сухость кожи, приступы удушья 2–3 раза в ночь, кашель малопродуктивный, одышка при нагрузках, свистящее дыхание, беспокойный ночной сон, зуд глаз, носа, заложенность носа весной и летом.

Анамнез болезни. С рождения находилась на искусственном вскармливании молочной смесью «Малютка». В 1 мес жизни у ребенка появились первые аллергические высыпания на коже с дальнейшим прогрессированием. В 2 мес ребенок переведен на вскармливание смесью на основе гидролизата казеина. Выставлен клинический диагноз: АтД, распространенная форма, тяжелое течение. Лечение у участкового педиатра по месту жительства, в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии», стационаре ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» Минздрава КБР. Получала диетотерапию, антигистаминные препараты, гормональные средства (преднизолон per os 5 мг/с, местное лечение). С 2007 г. – обострения АтД до 3–4 раз в год, требующие назначения системных кортикостероидов (КС). Заболевание имеет непрерывно-рецидивирующее течение, периоды ремиссии непродолжительные, в связи с чем в 2010 г. – обследование и лечение в РДКБ ФГАОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова» (г. Москва). С 2010 г. по тяжести состояния установлена инвалидность по тяжести течения АтД. От пакета социальных услуг пациент отказался. В 2011 г. выезжала за рубеж (Германия) по поводу лечения АтД, но по возвращении через 6 мес кожные зудящие высыпания рецидивировали с новой силой, распространенностью и тяжестью. В последующем для коррекции терапии и купирования обострений проводились госпитализации в детское аллерго-иммунологическое отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» до 3 раз год. Системные КС назначались короткими курсами 3 раза в год (преднизолон per os до 10 мг/с). В 2012 г. с марта по октябрь возникали сезонные проявления зуда глаз, носа, неба, ушей, насморка, заложенности носа, слезотечения. Получала интраназальные КС, антигистаминные препараты

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 12.08.2020.

Таблица 1. Аллергологическое обследование – аллергочип ALEX²

Пыльца	Пыльца злаков	1	Полкальцин	0	
	Пыльца деревьев	4		Профилин	0
	Пыльца сорняков	3		PR-10	4
Клещи	Домашние клещи и амбарные клещи	4	Семейство Ole e I	0	
Микроорганизмы	Плесень и дрожжевые грибы	4	LTPs	1	
			Запасные белки	4	
Продукты растительного происхождения	Бобовые культуры	4	Липокалин	4	
	Злаки	1	NPC2	4	
	Специи	4	Serum albumin	0	
	Фрукты	3	Первальбумин	0	
	Овощи	0	Тропомозион	0	
	Орехи и семена	3	CCD	0	
Продукты животного происхождения	Молоко	0	Утероглобин	0	
	Яйцо	2	Аргининкиназа	2	
	Рыба и морепродукты	1	Общий IgE, кМЕ/л	2645	
	Мясо домашних животных	2			
Яды и насекомые	Муравей, пчела, оса	0			
	Таракан	3			
Перхоть животных	Домашние животные	0			
	Домашний скот	4			
Другие	Латекс	0			
	Фикус	0			
	CCD	0			

Интерпретация результатов

<0,3 кЕд/л	0,3–1 кЕд/л	1–5 кЕд/л	5–15 кЕд/л	>15 кЕд/л
0	1	2	3	4
Отрицательный или неопределенный	Низкий уровень IgE	Умеренный уровень IgE	Высокий уровень IgE	Очень высокий уровень IgE

Примечание. CCD – перекрестно-селективные углеводные детерминанты, PR-10 – белки, NPC2 – белки, LTPs – белки – переносчики липидов.

в период обострения. В августе 2019 г. впервые развились приступы удушья. Выставлен диагноз БА. До настоящего времени проявления БА беспокоят круглый год, базисная терапия: Симбикорт Турбухалер 4,5/160 до 18/640 мкг/с.

Аллергологический анамнез семьи отягощен: БА у 2 младших сестер, у отца – сезонный аллергический ринит и конъюнктивит в сезон цветения сорных трав с августа по октябрь. Лекарственные препараты без особенностей. Пищевые продукты: в раннем детстве при употреблении молочных продуктов – резкое обострение АД, на употребление яблок и орехов возникает сильный зуд слизистых полости рта, губ. Прививки: вакцинирована по индивидуальному графику. Контакт с пылью вызывает чиханье, насморк.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности. Беременность протекала в I и II триместрах без особенностей, в III триместре имела место хроническая гипоксия плода. Масса тела ребенка при рождении – 3400 г, длина тела – 51 см. Состояние после рождения удовлетворительное. В родильном доме – вскармливание смесью на основе белка коровьего молока. Мать умерла в 2016 г. от рака молочной железы, когда девочке было 10 лет. Ребенок проживает с отцом в городе рядом с городским парком.

Объективный осмотр (рис. 1). Состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Эмоциональный тонус снижен. Легко возбудима, беспокоит интенсивный кожный зуд. Пониженного питания, масса тела 35 кг, рост 150 см. Индекс массы тела 15,5. Кожные покровы лица, затылочной области, шеи, сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей сухие, шелушащиеся, с трещинами, следами расчесов. Папулезные высыпания, эксфолиации на коже туловища. Геморрагические корочки в области голеней, большие участки гиперемии, инфильтрации, шелушения. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно,

распределена равномерно. Тургор тканей снижен. Зев не гиперемирован. Заднешейные лимфатические узлы увеличены. Носовое дыхание затруднено. Одышки нет, частота дыхания 16–18 в минуту. Перкуторно определяется легочной звук с коробочным оттенком. Аускультативно: в легких дыхание жесткое, масса сухих свистящих хрипов, выдох удлиннен. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 78 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, оформленный. Мочеиспускание не нарушено. Мочеполовая система сформирована по женскому типу. Психомоторное развитие соответствует возрасту.

Диагноз. Осн.: АД, распространенная форма, тяжелое течение, фаза обострения. Оценка по шкале SCORAD 94,4 балла. Соп.: БА, персистирующее течение, неконтролируемая, средней степени тяжести, фаза обострения. Аллергический ринит, сезонный, фаза обострения. Аллергический конъюнктивит, сезонный, фаза обострения. Поллиноз (деревья, сорные). Синдром оральной аллергии.

Лабораторные и функциональные исследования выполнены в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» за счет средств Территориального фонда ОМС КБР в рамках страхового полиса и за счет спонсорской поддержки ООО «Центр диагностики аллергии». Проводилось динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови (абсолютное число эозинофилов=лейкоциты×эозинофилы/100). Аллергологическое исследование включало определение специфических иммуноглобулинов (Ig)E-антител к 300 аллергенам по технологии ALEX². Аллергочип ALEX² представляет собой количественный диагностический тест in vitro, измеряющий аллерген-специфический IgE и

Таблица 2. Показатели контроля астмы и симптомов АтД исходно и в динамике

Дата	SCORAD, баллы	Эозинофилы крови, кл/мкл	ОФВ ₁ , % от должных величин	АСТ, баллы
03.08.2020	94,4	200	62	11
11.08.2020 – 1-е введение дупилумаба	40,1	150	80	19
25.08.2020	25,8	140	92	20
22.09.2020	10,3	168	95	23
21.11.2020	12,4	1026	98	23
27.01.2021	11,9	2058	95	20
25.02.2021	10,7	1530	97	20
17.03.2021	10,3	207	98	23
21.04.2021	10,4	68	97	23
14.05.2021	10,6	73	95	23
16.06.2021	10,5	75	97	22
13.07.2021	10,4	72	96	23
19.08.2021	10,5	73	95	24
20.09.2021	10,4	73	96	23

общий IgE в сыворотке и плазме крови человека. Мультикомпонентный твердофазный аллергочип предназначен для подтверждения клинических диагнозов, сопровождающихся повышением содержания IgE, в сочетании с другими клиническими данными и результатами диагностических тестов. Эффективность терапии оценивалась на протяжении 52 нед. Критерии эффективности терапии АтД оценивались по шкале SCORAD в динамике, для БА использован АСТ-тест, а также исследование функции внешнего дыхания (ФВД) до лечения и на протяжении терапии.

Обсуждение

Проведенное аллергологическое обследование позволило уточнить спектр причинных аллергенов (табл. 1).

Из протестированных 300 аллергенов 64 – выше предела обнаружения 0,3 кЕд/л. Общий IgE составил 2645 кЕд/л. Установлена полисенсibilизация к atopическим аллергенам пыльцы деревьев, сорняков, злаков, домашним пылевым и амбарным клещам, эпидермальным аллергенам, к пищевым продуктам животного происхождения, специям, фруктам, орехам. Наличие сенсibilизации к плесневым и дрожжевым грибам, в частности *Malassezia sympodialis* (22,92 кЕд/л), является маркером тяжести течения АтД, что отражает клиническое течение заболевания.

Сенсibilизация к аллергенным молекулам, которые являются маркерами перекрестной реактивности между различными источниками аллергенов, позволяет определять терапевтическую тактику по ведению пациента и установить пищевые аллергены. Так, у пациентки Ц. 2006 г. р. обнаружена перекрестно-реактивная сенсibilизация к аллергенам белков PR-10, белкам – переносчикам липидов (nsLTPs), цистеиновым протеазам, запасным белкам, липокаинам и аргининкиназе.

Установленная сенсibilизация к главному аллергену пыльцы березы, Bet v 1 (41,1 кЕд/л), является основной сенсibilизирующей молекулой и объясняет кросс-реактивность IgE между пыльцой орешника Cor a 1.0103 (40,65 кЕд/л), ольхи Aln g 1 (32,73 кЕд/л), бука Fag s 1 (37,8 кЕд/л). Bet v 1 является прототипом всех аллергенов PR-10 пыльцы букоцветных, сырых фруктов, орехов, овощей, бобовых и отвечает за перекрестные аллергические реакции между пыльцой и пищевыми продуктами. Так, наличие сенсibilизации к аллергену яблока Mal d 1 (8,77 кЕд/л), клубники Fra a1+3 (8,62 кЕд/л), фундука Cor a 1.0401 (11,99 кЕд/л), арахиса Ara h 8 (5,71 кЕд/л) и сои Gly m 4 (22,11 кЕд/л) объясняет синдром оральной ал-

Рис. 1. Состояние пациентки Ц. на момент поступления (03.08.2020): SCORAD 94,4 балла.



лергии у пациентки, который относят к легким проявлениям аллергии. Белки PR-10 являются термолабильными, что позволило рекомендовать употребление в пищу термически обработанных пищевых продуктов и исключить истинную аллергию к яблоку и арахису, так как за развитие этих реакций отвечают другие молекулы аллергенов яблока (Mal d 2, Mal d 3) и арахиса (Ara h 1, Ara h 2), на которые не выявлена сенсibilизация.

Также выявлена сенсibilизация к nsLTPs. Постенница Par j 2 (0,60 кЕд/л) – сорная трава – и персик Pru p 3 (0,73 Ед/л) входят в семейство аллергенов nsLTPs и являются маркерами для сенсibilизации. Аллергические симптомы, связанные с аллергией на персик, варьируют от синдрома оральной аллергии до тяжелых анафилактических реакций. Pru p 3 имеет высокую степень перекрестной реактивности между ботанически близкими видами (например, косточковыми) и может вызывать анафилаксию. Устойчив к нагреванию и пищеварению. Обнаружена сенсibilизация к кунжуту – Ses i 1 (0,54 кЕд/л), который является запасным белком, связанным с клиническими реакциями вплоть до анафилаксии. Аллергены устойчивы к нагреванию и пищеварению. Пациентке рекомендовано исключить из рациона персик, кунжут.

Диагностированная сенсibilизация у пациентки Ц. 2006 г. р. может приводить к развитию тяжелых анафилактических реакций, что определяет пищевые ограничения у конкретного пациента и применение набора для неотложной помощи (включая автоинжектор адреналина).

Сенсibilизация к аллергенам цистеиновых протеаз, таких как американский клещ домашней пыли Der f 1 (41,43 кЕд/л), европейский клещ домашней пыли Der p 1 (39,88 кЕд/л), а также к аргининкиназе Bla g 9 (1,34 кЕд/л) и липокаину Bos d 2 (20,46 кЕд/л) вызывает ингаляционные симптомы в виде аллергического риноконъюнктивита и аллергической астмы, что клинически подтверждено наличием симптомов у пациентки. Рекомендуется избегать аллергенов и использовать специальные чехлы для одеял, матрацев, подушек, что снизит аллергенную нагрузку.

Благодаря проведенному исследованию обнаружена сенсibilизация к куриному яйцу (2,45 кЕд/л). Аллергические симптомы, связанные с куриным яйцом, включают тяжелые анафилактические реакции, а также желудочно-кишечные симптомы и ухудшение состояния кожи у людей, страдающих АтД, что позволяет исключить из рациона питания этот продукт.

Рис. 2. Состояние пациентки Ц. после введения 1-й инъекции.

Обоснование для назначения дупилумаба. Учитывая тяжесть течения заболевания АтД, прием системных КС короткими курсами 3 раза в год (преднизолон per os 10 мг/с) с непродолжительным эффектом, поражение кожных покровов 94,4 балла, сопутствующее заболевание – БА, неконтролируемая, средней степени тяжести, ребенку назначен дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 нед подкожно на протяжении 52 нед. Терапия биологическим препаратом дупилумаб 300 мг проведена за счет средств Территориального фонда ОМС КБР в рамках страхового полиса.

Проведен анализ состояния пациентки в динамике лечения с помощью различных шкал индексов. Как видно из табл. 2, до начала терапии дупилумабом 300 мг поражение кожного покрова при АтД у пациентки Ц. по шкале SCORAD составило 94,4 балла (рис. 1), количество эозинофилов в крови в абсолютных значениях – 200 кл/мкл.

В период лечения БА имела неконтролируемое течение, как видно по АСТ-тесту (11 баллов), значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составило 62% от должного. После введения 1-й инъекции дупилумаба 300 мг наблюдалось значительное улучшение показателей по шкале SCORAD (40,1 балла) при АтД (рис. 2).

Также стабилизировалось течение БА, АСТ-тест – 19 баллов, улучшились показатели ФВД ОФВ₁ – 80% от должных величин. На протяжении 2 мес (август, сентябрь) отмечалась выраженная положительная динамика клинических показателей. В октябре 2020 г. у пациентки Ц. развилась «новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, осложненная вирусной пневмонией», в связи с чем инъекции дупилумаба 300 мг приостановлены.

Обострение АтД в период приостановления терапии незначительно, купировано местными гормональными средствами. После выздоровления от вирусного заболевания биологическая терапия АтД и БА продолжена. При очередных введениях дупилумаба 300 мг 21.11.2020, 27.01.2021 и 25.02.2021 зарегистрировано преходящее повышение уровня эозинофилов в крови от 1026 до 2058 кл/мкл, что связано с механизмом действия препарата и согласуется с гипотезой о том, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани за счет ингибирования продукции эотаксинов вследствие блокирования ИЛ-4, 13, но не влияет на продукцию эозинофилов или выход эозинофилов из костного мозга [6]. В последующем значения эозинофилии достигли нормальных значений. Далее 14.05.2021 введена очередная доза препарата. По результатам наблюдения кожные покровы очистились, приступов удушья не отмечалось (рис. 3). Шкала SCORAD соответствовала 10,6 балла, АСТ-тест – 23 балла, показатели ФВД соответствовали

Рис. 3. Состояние пациентки Ц. в конце лечения (14.09.2021).

нормальным значениям. Улучшение ОФВ₁ у девочки-подростка было быстрым и устойчивым на протяжении всего 52-недельного периода наблюдения. Индекс SCORAD через 9 мес снизился в среднем на 80 баллов.

Заключение

Появление биологических препаратов, направленных на основные цитокины, участвующие в формировании Т2-воспаления при АтД и БА, открыло новые возможности достижения контроля заболеваний.

Терапия дупилумабом у подростков с тяжелым АтД приводит к клинически значимому улучшению признаков и симптомов АтД, снижению зуда и повышению качества жизни, а также значимому сокращению обострений БА, улучшению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных глюкокортикостероидов.

Таргетный биологический препарат дупилумаб способен прицельно воздействовать на ключевые звенья патогенеза АтД и БА и снижать бремя тяжелого заболевания. Следовательно, применение дупилумаба при АтД и БА способствует достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни пациента.

От родителей пациента не получено письменного информированного согласия на публикацию его истории болезни и изображений в медицинском журнале по причине отсутствия связи. Представленные данные обезличены.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Выражаем признательность Территориальному фонду ОМС КБР за возможность лечения пациента таргетным препаратом дупилумаб, а также ООО «Центр диагностики аллергии» за спонсорское участие на диагностическом этапе ведения пациента и сотруднику ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Е.Л. Муждабаевой за помощь в сборе данных и обработке информации.

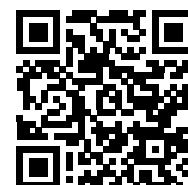
Thanks. We express our gratitude to the Territorial Fund of the KBR for the possibility of treating the patient with the targeted drug dupilumab, as well as to the Allergy Diagnostic Center LLC for sponsorship at the diagnostic stage of patient management, and to the employee of the State Medical Institution "Center of Allergology and Immunology" E.L. Muzhdabayeva for assistance in data collection and information processing.

Литература/References

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483-94.
2. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50.
3. Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии. *Медицинский алфавит. Дерматология.* 2019;1(7):29-32 [Kruglova LS, Gensler EM. Atopicheskiy dermatit: novyye gorizonty terapii. *Meditsinskii alfavit. Dermatologiya.* 2019;1(7):29-32 (in Russian)].
4. Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Руднева Н.С. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021;9:39-3 [Kruglova LS, Shatokhina EA, Rudneva NC. Effektivnost' i bezopasnost' dupilumaba v kompleksnom lechenii patsientov s tiazhelym atopicheskim dermatitom. *Meditsinskii alfavit.* 2021;9:39-3 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-9-39-43
5. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html. Ссылка активна на 09.08.2021 [Atopic dermatitis. Clinical guidelines. 2020. Available at: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html. Accessed: 09.08.2021].
6. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Острые состояния в дерматологии: токсические реакции и их терапия

Л.Р. Сакания^{1,2}, К.Т. Плиева², Е.В. Денисова^{1,2}, И.М. Корсунская^{✉1,2}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Особую сложность в дерматологической практике представляют острые тяжелые состояния, вызванные применением разных лекарственных средств. В группу токсикодермических реакций входят такие состояния, как DRESS-синдром, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез и эритродермии разного генеза. Опасность представляет не только кожный процесс, но и развитие токсических реакций внутренних органов, что в свою очередь без надлежащей терапии уже может привести к летальному исходу. Препаратами 1-го выбора при подобных реакциях становятся системные глюкокортикостероиды, в частности производные бетаметазона. Собственный опыт и многочисленные исследования подтверждают эффективность таких препаратов. Однако стоит помнить, что бесконтрольное или длительное применение системных глюкокортикостероидов может усугубить состояние пациента и повлечь за собой нежелательные побочные реакции.

Ключевые слова: токсидермия, эритродермия, лекарственные реакции, системные глюкокортикостероиды, бетаметазон

Для цитирования: Сакания Л.Р., Плиева К.Т., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Острые состояния в дерматологии: токсические реакции и их терапия. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 668–671. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201180

REVIEW

Acute conditions in dermatology: toxic reactions and their treatment

Luiza R. Sakaniya^{1,2}, Kristina T. Plieva², Elena V. Denisova^{1,2}, Irina M. Korsunskaya^{✉1,2}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Abstract

Acute severe conditions caused by the use of various drugs are of particular difficulty in dermatological practice. Toxicodermic reactions include DRESS syndrome, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis and erythroderma of various origins. These disorders are characterized not only by skin lesions, but also toxic reactions in internal organs, which if untreated properly can be life-threatening. The first choice drugs for such reactions are systemic glucocorticosteroids, in particular betamethasone derivatives. Our own experience and numerous studies confirm the effectiveness of such drugs. However, it should be remembered that uncontrolled or prolonged use of systemic glucocorticosteroids can aggravate the patient's condition and lead to unwanted adverse reactions.

Key words: toxidermia, erythroderma, drug reactions, systemic glucocorticosteroids, betamethasone

For citation: Sakaniya LR, Plieva KT, Denisova EV, Korsunskaya IM. Acute conditions in dermatology: toxic reactions and their treatment. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 668–671. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201180

В настоящее время реакции на лекарственные препараты – достаточно актуальная проблема. Есть несколько механизмов, которые объясняют вариабельность реакций на лекарства. Такие реакции можно разделить на две основные категории: иммунологические и неиммунологические [1]. Большинство (75–80%) побочных реакций на лекарства вторичны по отношению к предсказуемым, неиммунологическим эффектам, тогда как остаточные (20–25%) побочные реакции вызваны непредсказуемыми

эффектами, некоторые из которых могут быть иммуноопосредованными [2]. Только 5–10% всех побочных реакций на лекарства являются иммуноопосредованными [3]. Иммуноопосредованные реакции чаще всего состоят из немедленных или отсроченных иммунологических механизмов, опосредованных клеточными или гуморальными иммунными ответами.

Большинство препаратов системного действия служит потенциальными причинами кожных побочных реакций.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ, вед. науч. сотр. ГБУЗ МНПЦДК.
E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

✉ **Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Сакания Луиза Руслановна – врач-дерматолог ФГБУН ЦТП ФХФ, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК.
ORCID: 0000-0003-2027-5987

Luiza R. Sakaniya – dermatologist, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
ORCID: 0000-0003-2027-5987

Плиева Кристина Тимуровна – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК.
ORCID: 0000-0001-9351-1034

Kristina T. Plieva – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
ORCID: 0000-0001-9351-1034

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК.
ORCID: 0000-0002-4887-284X

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
ORCID: 0000-0002-4887-284X

Контрастные средства и определенные классы лекарств, такие как антибиотики, противосудорожные, противоопухолевые, нестероидные противовоспалительные препараты и аллопуринол, как известно, являются частыми причинами аллергических реакций. При лечении антибиотиками и противосудорожными препаратами осложнения токсидермией развиваются в 1–5% случаев [4, 5].

Тяжелые реакции (токсидермии), включая буллезные реакции (синдром Стивенса–Джонсона – ССД, токсический эпидермальный некролиз – ТЭН), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), составляют 2% нежелательных кожных реакций на лекарства [6, 7]. Эти реакции необходимо быстро идентифицировать, чтобы скорректировать лечение и снизить смертность.

Есть несколько типов токсидермий, которые различаются по причине их уникальных клинических проявлений [8–10].

ТЭН, также известный как синдром Лайелла, и ССД являются наиболее серьезными проявлениями токсидермии, на них приходится 25% смертности. Существует разделение между ССД и ТЭН, которые различаются по степени поражения кожи (<10% при ССД, >30% при ТЭН, от 10 до 30% при сочетании ССД–ТЭН). Симптомы появляются через 21 день после начала приема лекарств, вызывающих реакцию. С момента появления сыпи прогрессирование кожных поражений занимает от нескольких часов до нескольких дней. Поражения кожи обычно представляют собой темно-красную или пурпурную макулярную сыпь, объединяющуюся в участки отслаивающейся кожи и эрозии. Высыпания часто начинаются на лице, а затем постепенно симметрично распространяются на все тело. Специфическим индикатором ССД или ТЭН служит наличие положительного симптома

Никольского. Этот симптом клинически проявляется как отслоение эпидермиса от подлежащей дермы под действием силы сдвига. Еще один признак ССД или ТЭН – болезненные эрозии слизистых оболочек, затрагивающие как минимум две анатомические области (конъюнктиву, нос, рот, анальную или генитальную область). Общее состояние здоровья пациента серьезно ухудшается из-за высокой температуры, быстрого обезвоживания и суперинфекции кожных высыпаний. Ухудшение дыхательной функции с тахипноэ и гипоксией может быть признаком основного некроза бронхиального дерева, который коррелирует с неблагоприятным клиническим прогнозом.

DRESS-синдром, также известный как синдром лекарственной гиперчувствительности, характеризуется поздним началом кожной сыпи через 2–6 нед после начала приема лекарства. Высыпания неспецифичны и обычно проявляются в виде зудящей макулопапулезной экзантемы или фебрильной эритродермии; 30% случаев связано с инфильтрированным отеком лица. Редко могут появиться небольшие пустулы, пурпура или многоформная эритема. DRESS-синдром отличается от других медикаментозных высыпаний своей ассоциацией с обширными аденопатиями в нескольких лимфатических узлах и поражением внутренних органов. Общие поражения органов включают печень (гепатит), почки (интерстициальный нефрит), легкие, сердце и поджелудочную железу. Клиническая картина DRESS-синдрома дополняется эозинофилией и синдромом, подобным мононуклеозу. Висцеральные последствия DRESS-синдрома могут сохраняться в течение нескольких недель и проявляться после появления кожной сыпи. Кроме того, на начальной стадии заболевания может отсутствовать эозинофилия. Точный патогенез неизвестен. Пациенты, страдающие тяжелыми кожными проявлениями DRESS-синдрома, должны

быть госпитализированы и пройти тщательное клиническое наблюдение после госпитализации.

ОГЭП представляет собой скарлатиноподобную эритематозную сыпь с пустулами, преимущественно в крупных складках (подмышечные, паховые). Пустулы могут сливаться и впоследствии приводить к шелушению поверхности кожи. Поражение слизистой оболочки возможно, но ограничено. Обычно ОГЭП вызывается антибиотиками, чаще всего аминопенициллинами и макролидами. Эти высыпания, как правило, появляются внезапно, в период от 24 ч до 4 дней после начала приема лекарств. Наиболее частые симптомы – жжение и кожный зуд. Высыпания обычно проходят через 10 дней. Диагноз ОГЭП устанавливается на основании анамнеза, клинических проявлений и лабораторных данных. Генерализованный пустулезный псориаз похож на дерматологическую патологию, которую следует дифференцировать с ОГЭП. Пациенты с генерализованным пустулезным псориазом часто имеют в анамнезе псориаз, и эти поражения клинически не развиваются в такой степени. Кроме того, две патологии обладают противоположными гистологическими данными. Точный диагноз ОГЭП важен ввиду его потенциально тяжелого прогноза и 5% смертности.

Термин «эритродермия» (эксфолиативный дерматит) впервые ввел Фон Хебра в 1868 г. Эритродермия проявляется диффузной эритемой и шелушением более 90% поверхности тела. Это реакция и кожное проявление множества основных заболеваний, включая псориаз и экзему, или реакция на прием определенных лекарств. Хотя некоторые эксперты считают, что эритродермия не представляет значительного риска смерти, она является потенциально опасным для жизни состоянием, требующим надлежащей диагностики, определения основной этиологии и лечения [11, 12].

Ряд факторов считается триггерами эритродермии, эти факторы могут быть сгруппированы в несколько общих категорий, включая уже существующие дерматозы, лекарства и злокачественные новообразования, в то время как некоторые случаи эритродермии являются идиопатическими или врожденными [13, 14].

Наиболее распространенная причина эритродермии – уже существующие кожные заболевания, и многочисленные исследования указывают на псориаз как особенно частый причинный дерматоз, на который приходится примерно 1/2 случаев эритродермии [11, 13, 15, 16]. Экзематозные дерматозы – также хорошо известная причина эритродермии [11–13].

Всего 1% пациентов с эритродермией имеют злокачественное новообразование [11]. Некоторые злокачественные новообразования также сильно связаны с эритродермией, включая, помимо прочего, кожную Т-клеточную лимфому, грибовидный микоз и синдром Сезари, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз и злокачественные новообразования внутренних органов [11, 13, 15].

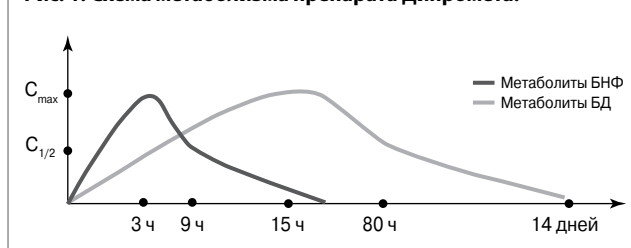
Эритродермия чаще встречается у мужчин, средний возраст дебюта – от 40 до 60 лет [17].

Эритродермия может быть тяжелой и опасной для жизни и потребовать госпитализации [18, 19]. Лечение эритродермии преимущественно включает мониторинг и обеспечение метаболической и гемодинамической стабильности [11].

Основными препаратами для купирования острых тяжелых проявлений токсидермий являются системные глюкокортикостероиды (ГКС). Наиболее широко в повседневной практике применяются бетаметазон и его производные. Особый интерес представляет суспензия для инъекций Дипромета, состоящая из комбинации бетаметазона дипропионата (БД) и бетаметазона натрия фосфата (БНФ), выпускающаяся в преднаполненном шприце и в комплекте с иглой для внутримышечного введения.

БНФ и БД – синтезированные ГКС, которые способны снижать выработку медиаторов воспаления [20, 21]. БНФ

Рис. 1. Схема метаболизма препарата Дипромета.



хорошо растворим в воде и после внутримышечного введения быстро подвергается гидролизу и практически сразу абсорбируется в месте введения, что обеспечивает скорое начало терапевтического действия [22, 23]. Гидролиз БНФ происходит настолько быстро, что концентрация в плазме крови не определяется, однако его основной метаболит достигает максимальной концентрации через $2,8 \pm 1,7$ ч. Терапевтический эффект от БНФ сохраняется в течение $9,6 \pm 3,6$ ч [24], и данный метаболит бетаметазона практически полностью выводится в течение 1 дня после введения.

БД в месте инъекции образует депо, которое медленно высвобождает бетаметазон и отвечает за продление активности лекарства, тем самым контролируя симптомы в течение более длительного периода времени. Максимальная концентрация БД в плазме достигается через 15 ± 9 ч, а период полувыведения занимает $80,8 \pm 22,7$ ч [24, 25]. Схематично фармакокинетика препарата Дипромета показана на рис. 1. Бетаметазон хорошо связывается с белками плазмы (62,5%). Метаболизируется в печени с образованием преимущественно неактивных метаболитов. Выводится главным образом почками. После однократной инъекции бетаметазон обнаруживается в крови даже спустя 14 дней [26].

Показаниями к применению препарата Дипромета являются лекарственная аллергия, дерматологические заболевания, такие как атопический и контактный дерматит, фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, псориаз, обыкновенная пузырчатка и другие, а также системные заболевания соединительной ткани (склеродермия, системная красная волчанка и др.).

Препарат в форме преднаполненного шприца весьма удобен в применении, поскольку имеет в комплекте атравматическую иглу и точно дозирован (1 мл раствора). При необходимости препарат можно вводить прямо в очаг поражения внутривожно. Важно также отметить, что препарат Дипромета следует назначать короткими курсами – 1–2 инъекции с интервалом не менее 10–14 дней.

Наш собственный опыт применения комбинации БНФ и БД у пациентов с токсидермией, эритродермией и хронической крапивницей показывает, что для снятия остроты процесса достаточно однократного применения препарата в дозе 1–2 мл (в зависимости от массы тела пациента и выраженности кожного процесса) в комплексе с дезинтоксикационной терапией с последующим переходом на использование антигистаминных препаратов и топических ГКС.

Терапия острых тяжелых лекарственных реакций – сложная проблема на стыке специальностей. Системные ГКС выходят на первый план для купирования остроты процесса, но должны применяться с особой осторожностью, в строгом соответствии с инструкцией для предупреждения нежелательных реакций и ухудшения текущего состояния пациента. Бесконтрольное применение данной группы препаратов влечет за собой множество тяжелых последствий для организма. Однако рациональное применение системных производных бетаметазона позволяет получить быстрый клинический эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol.* 2008;53(1):2-8.
2. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(6 Pt. 3):665-700.
3. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA.* 1997;278(22):1895-906.
4. Niebel D, Wenzel J. Immunopathology of cutaneous drug eruptions. *Pathologe.* 2018;39(6):563-70.
5. Graudins LV, Trubiano JA, Zubrinich CM, et al. Medication-related anaphylaxis treated in hospital: Agents implicated, patient outcomes, and management lessons. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2018;27(9):1029-33.
6. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(7):681-95.
7. Aung AK, Tang MJ, Adler NR, et al. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(10):1332-9.
8. Allegaert K, Smits A, van den Anker JN. Drug evaluation studies in neonates: how to overcome the current limitations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(4):387-96.
9. Van Schandevyl G, Bauters T. Thiopeta-induced cutaneous toxicity in pediatric patients: Case report and implementation of preventive care guidelines. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(3):689-93.
10. Amsler E, Soria A. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev Med Interne.* 2017;38(11):737-48.
11. Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, et al. Erythroderma: review of a potentially life-threatening dermatosis. *Indian J Dermatol.* 2009;54(1):1-6. DOI:10.4103/0019-5154.48976
12. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol.* 2005;5:5. DOI:10.1186/1471-5945-5-5
13. César A, Cruz M, Mota A, Azevedo F. Erythroderma. A clinical and etiological study of 103 patients. *J Dermatol Case Rep.* 2016;10(1):1-9. DOI:10.3315/jdcr.2016.1222
14. Rice AS, Crane JS. Epidermolytic Hyperkeratosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
15. Tan GF, Kong YL, Tan AS, Tey HL. Causes and features of erythroderma. *Ann Acad Med Singap.* 2014;43(8):391-4.
16. Banerjee S, Ghosh S, Mandal RK. A Study of Correlation Between Clinical and Histopathological Findings of Erythroderma in North Bengal Population. *Indian J Dermatol.* 2015;60(6):549-55. DOI:10.4103/0019-5154.169124
17. Sehgal VN, Srivastava G. Exfoliative dermatitis. A prospective study of 80 patients. *Dermatologica.* 1986;173(6):278-84.
18. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care.* 2015;28(5):228-36; quiz 237-8. DOI:10.1097/01.ASW.0000463573.40637.73
19. Karakayli G, Beckham G, Orengo I, Rosen T. Exfoliative dermatitis. *Am Fam Physician.* 1999;59(3):625-30.
20. Daudén E, Bewley J, Lambert J, et al. Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(Suppl. 2):22-32. DOI:10.1111/jdv.12443
21. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61-98. DOI:10.2165/00003088-200544010-00003
22. He C, Fan H, Tan J, et al. Pharmacokinetics of betamethasone and betamethasone 17-monopropionate in Chinese healthy volunteers after intramuscular injection of betamethasone phosphate/betamethasone dipropionate. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(7):417-20. DOI:10.1055/s-0031-1296220
23. Salem II, Najib NM. Pharmacokinetics of betamethasone after single-dose intramuscular administration of betamethasone phosphate and betamethasone acetate to healthy subjects. *Clin Ther.* 2012;34(1):214-20. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.11.022
24. Simon A, de Almeida Borges VR, Cabral LM, de Sousa VP. Development and validation of a discriminative dissolution test for betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate intramuscular injectable suspension. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(1):425-34. DOI:10.1208/s12249-012-9920-2
25. Zou JJ, Dai L, Ding L, et al. Determination of betamethasone and betamethasone 17-monopropionate in human plasma by liquid chromatography-positive/negative electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008;873(2):159-64.
26. Jobe AH, Milad MA, Peppard T, Jusko WJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intramuscular and Oral Betamethasone and Dexamethasone in Reproductive Age Women in India. *Clin Transl Sci.* 2020;13(2):391-9. DOI:10.1111/cts.12724

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Основные генетические и биологические маркеры псориаза

О.О. Мельниченко^{✉1}, Е.В. Денисова^{1,2}, О.В. Жукова^{1,3}, Н.Н. Потекаев^{1,4}

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Псориаз – это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся чрезмерно aberrантной гиперпролиферацией кератиноцитов. Патогенез псориаза сложен, и точный механизм, несмотря на многочисленные исследования, до сих пор остается неясным. Сложные генетические связи играют важную роль в патогенезе этого дерматологического заболевания. В развитии псориаза задействовано большое количество генов, также ассоциированных с другими заболеваниями. Широкий спектр наблюдаемых у пациентов с псориазом коморбидных состояний зачастую весьма затрудняет терапию дерматоза. Понимание роли некоторых генов в патогенезе псориаза позволит разработать более эффективное целевое лечение, направленное на блокирование соответствующих воспалительных сигнальных путей и молекул.

Цель. Проанализировать и систематизировать основные генетические и биологические маркеры псориаза.

Материалы и методы. В исследование включены исследовательские статьи, посвященные генетическому анализу псориаза. Использовались реферативные базы ResNet, PubMed и eLibrary.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного детального анализа литературных источников, посвященных псориазической болезни, определен круг основных генетических и биологических маркеров. Уделено внимание роли и влиянию однонуклеотидных полиморфизмов, которые позволяют установить четкую ассоциацию ряда генов, задействованных в развитии псориаза. Отдельно рассматривались гены с измененной экспрессией при псориазическом процессе.

Заключение. Выявленные биомаркеры могут применяться в направленной биологической терапии псориаза с использованием биологических модуляторов, которые блокируют передачу сигналов.

Ключевые слова: псориаз, генетические маркеры, биомаркеры

Для цитирования: Мельниченко О.О., Денисова Е.В., Жукова О.В., Потекаев Н.Н. Основные генетические и биологические маркеры псориаза. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 672–675. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201188

ORIGINAL ARTICLE

Basic genetic and biological markers of psoriasis

Olga O. Melnichenko^{✉1}, Elena V. Denisova^{1,2}, Olga V. Zhukova^{1,3}, Nikolay N. Potekaev^{1,4}

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Psoriasis is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by an excessively aberrant hyperproliferation of keratinocytes. The pathogenesis of psoriasis is complex, and the exact mechanism, despite numerous studies, is still unclear. Complex genetic relationships play an important role in the pathogenesis of this skin disease. A large number of genes that are also associated with other diseases are involved in the development of psoriasis. The variety of comorbidities in patients with psoriasis often present challenges to the treatment for dermatosis. Understanding the role of certain genes in the pathogenesis of psoriasis will contribute the development of more effective targeted therapy aimed at blocking the corresponding inflammatory signaling pathways and molecules.

Aim. To analyze and systematize the basic genetic and biological markers of psoriasis.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мельниченко Ольга Олеговна** – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: dr.melnichenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0522-3225

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Жукова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ МНПЦДК, зав. каф. кожных и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: klinderma@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-5723-6573

Потекаев Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ МНПЦДК, зав. каф. кожных болезней и косметологии ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», президент Национального альянса дерматологов и косметологов. E-mail: klinderma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9578-5490

✉ **Olga O. Melnichenko** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. E-mail: dr.melnichenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0522-3225

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Olga V. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: klinderma@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-5723-6573

Nikolay N. Potekaev – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: klinderma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9578-5490

Materials and methods. The study included research articles on the genetic analysis of psoriasis. The ResNet, PubMed and eLibrary databases were used.

Results and discussion. Basic genetic and biological markers were identified by analysis of literature sources devoted to psoriasis. Attention is paid to the role and effects of single nucleotide polymorphisms, which make it possible to establish a clear association of a number of genes involved in the development of psoriasis. Genes with altered expression in the psoriatic process were considered separately.

Conclusion. The identified biomarkers can be used in targeted biological therapy of psoriasis using biological modulators that block signaling.

Keywords: psoriasis, genetic markers, biomarkers

For citation: Melnichenko OO, Denisova EV, Zhukova OV, Potekaev NN. Basic genetic and biological markers of psoriasis. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 672–675. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201188

Введение

Псориаз, как и большинство аутоиммунных заболеваний, представляет собой иммуноопосредованный дерматоз, находящийся под влиянием генетических и эпигенетических модификаций, которые могут быть вызваны факторами окружающей среды [1]. Псориаз – очень распространенное заболевание, которым страдает около 3% населения мира [2]. Псориаз может иметь различные клинические проявления и не имеет определенного генетического маркера заболевания, из-за чего бывают сложности в диагностике. В результате псориаз по-прежнему остается клиническим диагнозом, который определяется морфологическими данными и внешними проявлениями.

Для псориаза характерны нарушения дифференцировки и пролиферации кератиноцитов, обусловленные аутоиммунной реакцией Т-лимфоцитов и макрофагов против клеток кожи. ДНК распадающихся кератиноцитов является антигеном, который вызывает воспаление, ангиогенез и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Дермальные дендритные клетки презентуют антиген Т-хелперам (Th0)-лимфоцитам и стимулируют пролиферацию Т-киллеров и Т-хелперов 1-го типа, секретирующих разные химические сигналы-цитокины: фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкины (ИЛ)-1 β , 6, интерферон (ИФН)- γ и ИЛ-17, которые вызывают воспаление, ИЛ-22, вызывающий усиленную пролиферацию кератиноцитов и нарушение их нормального созревания и дифференцировки. Реагируя на эти цитокины, кератиноциты продуцируют ИЛ-1, 6 и ФНО- α , которые вызывают хемотаксис новых иммунных клеток в месте воспаления, их повышенную пролиферацию, дальнейшее развитие и усиление воспалительной реакции [3–5].

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, позволили выявить множество генетических маркеров развития псориаза. В статье будут рассмотрены наиболее важные маркеры, которые широко используются в направленной биологической терапии псориаза.

Генетические маркеры

Роль генетики является важнейшим фактором риска развития псориаза. Популяционные исследования показали, что заболеваемость псориазом выше среди родственников пациентов 1 и 2-й степени родства, чем у остального населения. Исследования конкордантности заболеваний среди близнецов показали, что риск псориаза среди монозиготных близнецов в 2–3 раза выше, чем среди дизиготных [6]. Все эти факты указывают на генетический компонент в патогенезе псориаза.

Роль генетики изучалась с помощью семейных и близнецовых исследований и полногеномных ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS). Псориаз не передается по менделевской модели, однако наблюдается семейная предрасположенность [7]. Положительный семейный анамнез значительно увеличивает риск заболеваемости среди родственников пациентов 1 и 2-й степени родства по сравнению с населением в целом [6]. Генетические исследования показали, что аллель *HLA-Cw6* гена *HLA-C* (Human Leukocyte Antigen C) объясняет большую часть известной наследственности псориаза [8, 9]. GWAS успешно применены для исследования генетической архитектуры псориаза, идентифицировано более 15 раз-

личных локусов восприимчивости к псориазу (PSORS) в результате генетического анализа семей, пораженных псориазом [10].

Широкое изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) позволило установить четкую ассоциацию ряда генов с развитием псориаза. Выявлены значимая ассоциация с риском развития псориаза генов семейства поздних ороговевших конвертов *LCE3B/3C* [11], которые участвуют в формировании эпидермальных клеток и кожного барьера и высоко представлены в псориазических поражениях, и гены *NO*-синтаз *NOS1*, *NOS2* и *NOS3* [12–15], которые влияют на поддержание воспалительного процесса в пораженной коже и являются регулятором роста и дифференцировки кератиноцитов. Совсем недавно обнаружена ассоциация генов [*COMT* (rs4680), *DBH* (rs141116007), *CCKAR* (rs1800857) и *CCKBR* (rs1805002)], отвечающих за психоэмоциональные расстройства, с псориазом [16–20]. Эти результаты впервые на генетическом уровне подтвердили, что в развитии заболевания в качестве факторов предрасположенности участвуют психические расстройства, а также подтверждены данные по корреляции дерматологических заболеваний с патологической тревожностью и стрессом [21]. Накопилось множество данных о важной роли генетических вариантов *IL-23R* и *23A* в патогенезе псориаза. Помимо ингибирующих вариантов обнаружен вариант гена *IL23R* R381Q, который не ингибирует напрямую активность клеток Th17, но оказывает защитный эффект за счет избирательного ослабления индуцированных ИЛ-23 клеток Th17, что существенно отличается от предыдущих мутаций *IL-23R* [22, 23]. Все чаще обнаруживается, что однонуклеотидные замены в микроРНК, например *MIR22*, также вносят вклад в патогенез псориаза [24].

Биомаркеры псориаза

Значительный вклад в понимание патогенеза внесли работы по изучению транскрипционной активности генов. Продемонстрировано, что уровни матричной РНК и белка ИЛ-17 повышаются в крови или биоптатах пораженной псориазом кожи человека [25, 26]. ИЛ-17 в основном продуцируется клетками Th17, но недавно обнаружено, что клетки врожденного иммунитета, включая $\gamma\delta$ -клетки, нейтрофилы и тучные клетки, участвуют в секреции ИЛ-17 при псориазе [27]. ИЛ-17 напрямую участвует в усилении пролиферации кератиноцитов и ингибировании дифференцировки кератиноцитов через медиатор *REG3A*, белок с антимикробными функциями, участвующий в заживлении ран [28]. ИЛ-17A стимулирует выработку кератиноцитами хемокинов и антимикробных пептидов, таких как *S100*-белки. Существенное повышение экспрессии *S100A7*, *S100A8* и *S100A9* в пораженной псориазом коже связано с высокими уровнями ИЛ-17 [29–31], что в свою очередь способствует привлечению клеток Th17 и продуцированию еще больше ИЛ-17, а это приводит к возникновению петли положительной обратной связи, которая поддерживает воспалительную реакцию псориаза [32]. Фактически ИЛ-17 участвует как в развитии многих аутоиммунных заболеваний, включая псориаз, так и в иммунной защите. Так, ИЛ-17 оказывает защитное влияние на развитие заболевания, подавляя ФНО- α -индуцированную продукцию *CCL27* за счет индукции *COX-2* в кератиноцитах человека,

что в конечном итоге снижает дисфункцию кератиноцитов при псориазе [33].

ИЛ-23 способствует гиперпролиферации кератиноцитов и таким образом участвует в развитии псориаза. Дендритные клетки и макрофаги являются основными источниками ИЛ-23, уровни которого повышены при псориазе. Уровни матричной РНК и белка ИЛ-23 в псориазных поражениях кожи намного выше, чем в неповрежденной коже. Приведенные данные о высокой экспрессии гена и белка наряду с данными по полиморфизму одиночных нуклеотидов указывают на то, что ИЛ-23 является критическим цитокином в патогенезе заболевания [34].

Высокие уровни ИФН- γ и ФНО- α действуют на кератиноциты и эндотелиальные клетки, приводя к активации, пролиферации и продукции антимикробных пептидов. Продemonстрировано, что ИФН- γ более актуален на ранних стадиях заболевания, где он индуцирует перекрестное фосфорилирование киназ JAK2 и JAK3, что приводит к последующей активации STAT3. Последующая активация факторов STAT важна для роста клеток и способна регулировать многие гены, экспрессируемые в псориазных поражениях кожи [35]. Сверхэкспрессия гена STAT3 показана в пораженной псориазом коже, где она существенно снижалась после терапии [36].

ИФН- γ способствует высвобождению цитокинов (ИЛ-23, ИЛ-1), хемокинов (CXCL10, CXCL11) и молекул адгезии из дендритных клеток. Исследования показывают, что ИФН- γ может быть полезен в качестве биомаркера активности псориаза из-за его положительной корреляции с PASI [37, 38].

ФНО- α регулирует антигенпрезентирующую способность дендритных клеток и помогает инфильтрации Т-клеток. Этот цитокин также обладает провоспалительными свойствами и при псориазе может способствовать выработке ИЛ-23 дендритными клетками [39].

Повышенный уровень ИЛ-22 при псориазе индуцирует опосредованную ИЛ-23 гиперпролиферацию кератиноцитов *in vivo* и *in vitro* посредством передачи сигналов STAT3 [40]. Комбинация ИЛ-22 и ИЛ-17 подавляет дифференцировку кератиноцитов и увеличивает их пролиферацию и подвижность, что приводит к задержке ядер в роговом слое, эпидермальной гиперплазии и удлинению эпидермальных сетчатых гребней, которые являются отличительным признаком кожных псориазных бляшек [41].

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors – PPARs) представляют собой новую группу рецепторов, которые играют важную роль в физиологической системе млекопитающих и функционируют как транскрипционный фактор [42]. Известны три изоформы PPAR – PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ , которые обладают значительной гомологией последовательностей и структур, но демонстрируют разное тканевое распределение, селективность и чувствительность к лигандам, что приводит к регуляции разных наборов генов разными рецепторами [43, 44]. PPAR γ – наиболее исследуемый подтип PPAR, который экспрессируется преимущественно в жировой ткани, сердце, толстой кишке, почках, селезенке, кишечнике, скелетных мышцах, печени, макрофагах и коже. PPAR γ может действовать напрямую, отрицательно регулируя экспрессию провоспалительных генов лигандзависимым образом, противодействуя активности транскрипционных факторов. Продemonстрировано, что специфические лиганды PPAR γ ингибируют продукцию многих медиаторов воспаления и цитокинов в различных типах клеток, включая моноциты, лимфоциты и эпителиальные клетки [45, 46]. Зная, что псориаз представляет собой воспалительное заболевание кожи, характеризующееся гиперпролиферацией эпидермиса и аномальной дифференцировкой кератиноцитов, PPAR γ может рассматриваться как новая потенциальная мишень для лечения [47].

Заключение

Все приведенные выше биомаркеры широко используются в направленной биологической терапии псориаза с применением биологических модуляторов, которые блокируют передачу сигналов. Как правило, эти новые методы лечения с использованием биологических модуляторов подразделяются на несколько широких групп: ингибиторы ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб и онерцепт), ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб, нетакимаб), ингибиторы ИЛ-23 (устекинумаб), ингибиторы активации и передачи сигналов Т-клеток (алефацепт) и др. [48]. Однако генетика – это только часть патогенеза, и не стоит забывать про традиционные методы лечения псориаза, которые включают кортикостероиды, аналоги витамина D, фототерапию и системные методы терапии [49, 50]. Применение биомаркеров является новым шагом на пути к оптимизации лечения псориаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

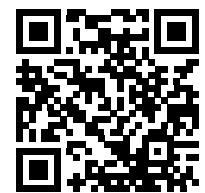
Литература/References

- Seldin MF. The Genetics of Human Autoimmune Disease: A Perspective on Progress in the Field and Future Directions. *J Autoimmun.* 2015;64:1-12. DOI:10.1016/j.jaut.2015.08.015
- Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, et al. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction. *J Rheumatol.* 2008;35:1449-53. PMID: 18609743
- Nesterova AP, Klimov EA, Zharkova M, et al. Diseases of the skin and subcutaneous tissue. In *Disease Pathways.* Elsevier, 2020; p. 493-532. DOI:10.1016/B978-0-12-817086-1.00011-7
- Nesterova AP, Yuryeva A, Klimov EA, et al. Disease Pathways: An atlas of human disease signaling pathways. 1st ed. Elsevier: Waltham, 2019. DOI:10.1016/C2018-0-00586-1
- Sobolev VV, Mezentsev AV, Ziganshin RH, et al. LC-MS/MS Analysis of Lesional and Normally Looking Psoriatic Skin Reveals Significant Changes in Protein Metabolism and RNA Processing. *PLoS One.* 2021;16:e0240956. DOI:10.1371/journal.pone.0240956
- Farber EM, Nall L. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatology.* 1974;148:1-18. DOI:10.1159/000251595
- Allione A, Marcon F, Fiorito G, et al. Novel Epigenetic Changes Unveiled by Monozygotic Twins Discordant for Smoking Habits. *PLoS One.* 2015;10:e0128265. DOI:10.1371/journal.pone.0128265
- Park J-H, Wacholder S, Gail MH, et al. Estimation of Effect Size Distribution from Genome-Wide Association Studies and Implications for Future Discoveries. *Nat Genet.* 2010;42:570-5. DOI:10.1038/ng.610
- Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78:827-51. DOI:10.1086/503821
- Hiz MM, Kiliç S, Oymak S, et al. Psoriasis and Genetics. *IntechOpen: Rijeka,* 2017. DOI:10.5772/intechopen.68344
- De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PLJM, et al. Deletion of the Late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41:211-5. DOI:10.1038/ng.313
- Coto-Segura P, Coto E, Mas-Vidal A, et al. Influence of Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphisms in Psoriasis Risk. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:445-9. DOI:10.1007/s00403-011-1129-9
- Fu L, Zhao Y, Lu J, et al. Functional Single Nucleotide Polymorphism-1026C/A of Inducible Nitric Oxide Synthase Gene with Increased YY1-Binding Affinity Is Associated with Hypertension in a Chinese Han Population. *J Hypertens.* 2009;27:991-1000. DOI:10.1097/hjh.0b013e3283294bec
- Klimov EA, Tretiakov AV, Gapanovich ES, et al. Evaluation of the role of polymorphic variants of no-synthases genes in pathogenesis of psoriasis. *Mol Meditsina Mol Med.* 2018;16. DOI:10.29296/24999490-2018-04-11
- Klimov E, Tretiakov A, Gapanovich E, et al. Assessment of the role of NO synthase genes polymorphisms in the pathogenesis of psoriasis. *J Adv Med Med Res.* 2018;26:1-6. DOI:10.9734/JAMMR/2018/41039
- Sobolev V, Sakaniya L, Tretiakov A, et al. Association of GA Genotype of SNP Rs4680 in COMT Gene with Psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2019;311:309-15. DOI:10.1007/s00403-019-01904-1
- Sakaniya LR, Tretiakov AV, Shevtsova AA, et al. DBH gene polymorphism in psoriasis patients. *Mol Meditsina Mol Med.* 2019;17. DOI:10.29296/24999490-2019-04-09
- Klimov E, Tretiakov A, Rudko O, et al. Psychodermatology: a molecular link between psoriasis and anxiety disorder. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27. DOI:10.15570/actaapa.2018.38
- Sobolev V, Klimov E, Tretiakov A, et al. 218 polymorphism of dopamine related genes in the light of psychodermatology: association with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017;137:S230. DOI:10.1016/j.jid.2017.07.215

20. Соболев В.В., Третьяков А.В., Рудько О.И., и др. Психодерматология: молекулярная общность псориаза и тревожного расстройства. *Эффективная фармакология*. 2017;15:10-5 [Sobolev VV, Tretiakov AV, Rud'ko OI, et al. Psichodermatologija: molekuliarnaia obshchnost' psoriaza i trevozhnogo rasstrojstva. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2017;15:10-5 (in Russian)].
21. Данилин И.Е., Невозинская З.А., Третьяков А.В., и др. Анализ взаимосвязи кожных и эмоциональных расстройств у больных псориазом. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020;11 [Danilin IE, Niewozinska ZA, Tretiakov AV, et al. Analysis of the relationship between skin and emotional disorders in patients with psoriasis. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;11 (in Russian)]. DOI: 10.33920/med-01-2011-02
22. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-Wide Scan Reveals Association of Psoriasis with IL-23 and NF-KappaB Pathways. *Nat Genet*. 2009;41:199-204. DOI:10.1038/ng.311
23. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, et al. The IL23R R381Q Gene Variant Protects against Immune-Mediated Diseases by Impairing IL-23-Induced Th17 Effector Response in Humans. *PLoS ONE*. 2011;6:e17160. DOI: 10.1371/journal.pone.0017160
24. Соболев В.В., Третьяков А.В., Шевцова А.А., и др. Связь между однонуклеотидной заменой Т>С в гене MIR22 и развитием псориаза. *Эффективная фармакология*. 2018;34:18-20 [Sobolev VV, Tretiakov AV, Shevtsova AA, et al. Sviaz' mezhdru odnonukleotidnoi zamenoi T>C v gene MIR22 i razvitiem psoriaza. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2018;34:18-20 (in Russian)].
25. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the Interleukin-17 Isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009;160:319-24. DOI:10.1111/j.1365-2133.2008.08902.x
26. Sobolev VV, Sautin ME, Piruzian ES, et al. IL-17 gene expression levels in atherosclerosis and psoriasis. *Prime*. 2015;5:34-8. Available at: <https://www.prime-journal.com/il-17-gene-expression-levels-in-atherosclerosis-and-psoriasis/> Accessed: 13.08.2021.
27. Isailovic N, Daigo K, Mantovan A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun*. 2015;60:1-11. DOI:10.1016/j.jaut.2015.04.006
28. Lai Y, Li D, Li C, et al. The Antimicrobial protein REG3A regulates keratinocyte proliferation and differentiation after skin injury. *Immunity*. 2012;37:74-84. DOI:10.1016/j.immuni.2012.04.010
29. Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена S100A8 под воздействием лазерного излучения низкой интенсивности у больных псориазом. *Эффективная фармакология*. 2021;17:14-6 [Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Izmenenie ekspressii gena S100A8 pod vozdeistviem lazernogo izlucheniia nizkoi intensivnosti u bolnykh psoriazom. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2021;17:14-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-1-14-16
30. Ильина С.А., Золотаренко А.Д., Пирузян А.Л., и др. Экспрессия генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазом кожей. *Технологии живых систем*. 2010;7:45-51 [Il'ina SA, Zolotareno AD, Piruzian AL, et al. Ekspressiia genov S100A8 i S100A9 v porazhennoi psoriaticeskim protsessom kozhe. *Tekhnologii zhivykh sistem*. 2010;7:45-51 (in Russian)].
31. Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, et al. IL-17C Regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol*. 2011;12:1159-66. DOI:10.1038/ni.2156
32. Kanda N, Koike S, Watanabe S. IL-17 Suppresses TNF-Alpha-Induced CCL27 Production through Induction of COX-2 in Human Keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1144-50. DOI:10.1016/j.jaci.2005.08.014
33. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007;80:273-90. DOI:10.1086/511051
34. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Pierson KC, et al. A single intradermal injection of IFN-γ induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1177-87. DOI:10.1038/jid.2011.458
35. Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2020;12:71-4 [Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Alteration of STAT3 gene expression in psoriasis treatment. *Medical Council*. 2020;12:71-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-12-71-74
36. Madonna S, Scarponi C, Sestito R, et al. The IFN-gamma-dependent suppressor of cytokine signaling 1 promoter activity is positively regulated by IFN regulatory factor-1 and Sp1 but repressed by growth factor independence-1b and krüppel-like factor-4, and it is dysregulated in psoriatic keratinocytes. *J Immunol*. 2010;185:2467-81. DOI:10.4049/jimmunol.1001426
37. Abdallah MA, Abdel-Hamid MF, Kotb AM, Mabrouk EA. Serum interferon-gamma is a psoriasis severity and prognostic marker. *Cutis*. 2009;84:163-8. PMID: 19842576
38. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007;204:3183-94. DOI:10.1084/jem.20071094
39. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007;445:648-51. DOI:10.1038/nature05505
40. Becher B, Pantelyushin S. Hiding under the skin: interleukin-17-producing γδ T cells go under the skin? *Nat Med*. 2012;18:1748-50. DOI:10.1038/nm.3016
41. Schmutz M, Moosbrugger-Martinz V, Blunder S, Dubrac S. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841:463-73. DOI:10.1016/j.bbaplp.2013.11.012
42. Sher T, Yi HF, McBride OW, Gonzalez FJ. CDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry*. 1993;32:598-604. DOI:10.1021/bi00072a015
43. Sertznig P, Reichrath J. Peroxisome Proliferator-activated receptors (PPARs) in dermatology: challenge and promise. *Dermatoendocrinol*. 2011;3:130-5. DOI:10.4161/derm.3.3.15025
44. Henson P. Suppression of macrophage inflammatory responses by PPARs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:6295-6. DOI:10.1073/pnas.1232410100
45. Marx N, Kehrl B, Kohlhammer K, et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*. 2002;90:703-10. DOI:10.1161/01.res.0000014225.20727.8f
46. Sobolev V, Nesterova A, Soboleva A, et al. The model of PPARγ-downregulated signaling in psoriasis. *PPAR Res*. 2020;2020:1-11. DOI:10.1155/2020/6529057
47. Chighizola CB, Favalli EG, Meroni PL. Novel mechanisms of action of the biologicals in rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47:6-16. DOI:10.1007/s12016-013-8359-x
48. Денисова Е.В., Дениева М.И., Дворянкова Е.В., и др. К вопросу гепатотоксичности препаратов, применяемых в дерматологии. *Врач*. 2020;31:52-7 [Denisova EV, Denieva MI, Dvoryankova EV, et al. On hepatotoxicity of drugs used in dermatology. *Vrach (Doctor)*. 2020;31:52-7 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2020-09-09
49. Пирузян А., Денисова Е., Дворянкова Е., и др. Комплексная патогенетическая терапия псориаза: купирование воспаления и коррекция метаболических нарушений. *Врач*. 2019;10:31-4 [Piruzyan A, Denisova E, Dvoryankova E, et al. Combination pathogenetic therapy for psoriasis: relief of inflammation and correction of metabolic disorders. *Vrach*. 2019;10:30-4 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2019-10-06
50. Денисова Е., Дворянкова Е., Дениева М., и др. Обоснование применения гепатопротекторов при псориазе. *Врач*. 2018;9:85-8 [Denisova E, Dvoryankova E, Denieva M, et al. Rationale for the use of hepatoprotective agents in the treatment of psoriasis. *Vrach*. 2018;9:85-8 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2018-09-20

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Сравнительная оценка терапевтической эффективности и безопасности препаратов Тетрадерм® крем и Тридерм® крем у пациентов с аллергодерматозами, осложненными вторичной инфекцией

Е.В. Касаткин^{✉1}, С.Е. Гивировский¹, В.В. Писарев², М.Е. Меркулов², К.В. Сторожева³, О.В. Федотова⁴, Н.А. Доцук⁴

¹ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер №8», Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Пробиотек», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁴АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Аллергодерматозы зачастую осложняются вторичной инфекцией. Основными возбудителями гнойничковых инфекций кожи являются грамположительные кокки. Целями наружной терапии являются устранение воспалительной реакции и субъективных ощущений, вторичной бактериальной и грибковой инфекции, уменьшение сухости кожи и защита от неблагоприятных факторов внешней среды. Эффективность местной терапии обеспечивается правильно подобранными лекарственными формами препаратов. Цель исследования – проведение сравнительной оценки терапевтической эффективности и безопасности препаратов: крем комбинированный для наружного применения, содержащий гентамицина сульфат, декспантенол, мометазона фураат, эконазола нитрат, Тетрадерм® и крем комбинированный для наружного применения, содержащий бетаметазона дипропионат, клотримазол, гентамицина сульфат, Тридерм® у пациентов с дерматозами воспалительного генеза с сопутствующей бактериальной и микотической инфекцией. В исследовании приняли участие 128 пациентов, в зависимости от используемого препарата разделенные на 2 группы. Эффективность оценивали по относительному числу пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом (по индексу EASI), относительному числу пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом по шкале общей клинической оценки врача, относительному числу пациентов (%) с достигнутым улучшением по изменению дерматологического индекса качества жизни – DLQI, а также по данным объективных методов исследования. Безопасность оценивали на основании мониторинга и регистрации нежелательных явлений, данных клинических лабораторных анализов. Оба препарата продемонстрировали сходную терапевтическую эффективность и не отличались между собой ни по одному из критериев эффективности, как в ITT-популяции, так и в PP-популяции, а также оказались одинаково безопасными.

Ключевые слова: вторично инфицированные аллергодерматозы, atopический дерматит, экзема, топическая терапия, комбинированный препарат

Для цитирования: Касаткин Е.В., Гивировский С.Е., Писарев В.В., Меркулов М.Е., Сторожева К.В., Федотова О.В., Доцук Н.А. Сравнительная оценка терапевтической эффективности и безопасности препаратов Тетрадерм® крем и Тридерм® крем у пациентов с аллергодерматозами, осложненными вторичной инфекцией. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 676–681. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201087

ORIGINAL ARTICLE

Comparative evaluation of the therapeutic efficacy and the safety of the Tetraderm® cream in comparison with the Triderm® cream in patients with allergic dermatoses, complicated by secondary infection

Evgenii V. Kasatkin^{✉1}, Stanislav E. Givirovskiy¹, Vladimir V. Pisarev², Mikhail E. Merkulov², Kseniia V. Storozheva³, Olga V. Fedotova⁴, Nikita A. Doshchuk⁴

¹Dermatovenerologic Dispensary №8, Saint Petersburg, Russia;

²“Probiotech” LLC, Moscow, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴JSC “WERTEKS”, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Often allergic dermatoses complicated by a secondary infection. The main causative agents of pustular skin infections are gram-positive cocci. The goals of external therapy are to eliminate the inflammatory reaction and subjective sensations, eliminate secondary bacterial and fungal infections,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Касаткин Евгений Владимирович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ КВД №8. E-mail: kasatkine@mail.ru

Гивировский Станислав Евгеньевич – врач-дерматовенеролог ГБУЗ КВД №8. E-mail: stanislav_givirovskiy@mail.ru

Писарев Владимир Викторович – канд. хим. наук, ген. дир. ООО «Пробиотек». E-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru; ORCID: 0000-0003-3212-4369

Меркулов Михаил Евгеньевич – специалист ООО «Пробиотек». E-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru; ORCID: 0000-0002-1987-992X

[✉]Evgenii V. Kasatkin – Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologic Dispensary №8. E-mail: kasatkine@mail.ru

Stanislav E. Givirovskiy – dermatovenerologist, Dispensary №8. E-mail: stanislav_givirovskiy@mail.ru

Vladimir V. Pisarev – Cand. Sci. (Chem.), “Probiotech” LLC. E-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru; ORCID: 0000-0003-3212-4369

Mikhail E. Merkulov – specialist, “Probiotech” LLC. E-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru; ORCID: 0000-0002-1987-992X

reduce dry skin and protect against adverse environmental factors. The effectiveness of local therapy is ensured by properly selected dosage forms of drugs. The aim of this study was to conduct a comparative assessment of the therapeutic efficacy and safety of Tetraderm® cream and Triderm® cream in patients with inflammatory dermatoses with concomitant bacterial and mycotic infections. The study involved 128 patients, depending on the drug used, the patients were divided into 2 groups. Efficacy was assessed by the relative number of patients (%) with the achieved therapeutic success (by index EASI), the relative number of patients (%) with the achieved therapeutic success on the scale of total clinical judgment of a physician relative number of patients (%) with the achieved improvement in the change in dermatology life quality index – DLQI, as well as according to the objective methods of investigation. Safety was evaluated on the basis of monitoring and registration of adverse events, data from clinical laboratory tests. Both drugs demonstrated similar therapeutic efficacy and did not differ in any of the efficacy criteria, both in the ITT population and in the PP population, and also proved to be equally safe.

Keywords: secondarily infected allergodermatoses, atopic dermatitis, eczema, topical therapy, combined drug

For citation: Kasatkin EV, Givirovskiy SE, Pisarev VV, Merkulov ME, Storozheva KV, Fedotova OV, Doshchuk NA. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy and the safety of the Tetraderm® cream in comparison with the Triderm® cream in patients with allergic dermatoses, complicated by secondary infection. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 676–681. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201087

Введение

Зудящие дерматозы, такие как атопический дерматит (АтД), экзема, простые и аллергические дерматиты и др., зачастую осложняются вторичной инфекцией. Зуд, характерный для этих заболеваний, способствует появлению многочисленных экскориаций, являющихся входными воротами для внедрения патогенных микроорганизмов. Основными возбудителями гнойничковых инфекций кожи являются грамположительные кокки: в 80–90% случаев стафилококки (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), в 10–15% – стрептококки (*Streptococcus pyogenes*). В последнее время в посевах с очагов поражения кожи зачастую обнаруживаются оба эти возбудителя [1]. Реже в развитии гнойного воспаления в коже принимают участие грамотрицательные микроорганизмы: синегнойная и кишечная палочки, вульгарный протей и другие микробы. В большинстве случаев пиодермии развиваются вследствие трансформации сапрофитных кокков в патогенные, в связи с чем большинство случаев неконтагиозны. Патогенные стафилококки выделяют ряд патогенных токсинов и ферментов, расслаивающих слои эпидермиса и вызывающих коагуляцию, гемолиз и некротизацию всех слоев кожи [2].

Кожа обладает естественной резистентностью к гнойным коккам, которая обусловлена целостностью рогового слоя, кислой средой на поверхности кожи, постоянным слущиванием верхних слоев эпидермиса, что надежно защищает ее от проникновения патогенных микробов [3]. При неблагоприятных воздействиях окружающей среды в виде высокой или низкой температуры, повышенной влажности, приводящей к мацерации кожи, повышенном загрязнении, микротравматизациях (уколы, порезы, потертости), сухости и истончении рогового слоя происходит ослабление естественной резистентности кожи и развитие патологического процесса [4].

При АтД одним из факторов, вызывающих и поддерживающих воспаление, могут быть микроорганизмы, живущие на поверхности кожи. *Candida albicans* обнаруживаются на коже 12% здоровых детей и 50–77% больных АтД, а *S. aureus* – 28 и 43–60% соответственно [5].

Целями наружной терапии являются устранение воспалительной реакции и субъективных ощущений (зуда, боли, жжения), купирование вторичной бактериальной и грибковой инфекции, уменьшение сухости кожи и защита от неблагоприятных факторов внешней среды [6]. В большинстве случаев эффективность местной терапии кожных заболеваний обеспечивается удачно подобранными в зависимости от патологии и стадии воспаления лекарственными

ми формами препаратов [7]. Наиболее часто для лечения заболеваний кожи, сопровождаемых или обусловленных бактериальной и грибковой инфекцией, используют комбинированную терапию, включающую назначение антибактериальных и противогрибковых препаратов в комбинации с местными глюкокортикостероидами (ГКС) [8].

Одним из современных лекарственных препаратов для наружного применения, совмещающим в себе противовоспалительное, противогрибковое, противомикробное и регенерирующее действия, является препарат Тетрадерм®. Входящий в его состав мометазона фураат является эффективным местным ГКС с высоким профилем безопасности, поскольку не содержит в молекуле атома фтора, гентамицин обладает широким спектром антибактериального действия, наиболее выраженного в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes*, эконазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие и активен в отношении дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибов. Четвертый компонент, декспантенол, является одним из традиционных средств, способствующих регенерации кожных покровов. Декспантенол переходит в организме в пантотеновую кислоту, которая является составной частью коэнзима А и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, в синтезе ацетилхолина, ГКС, порфиринов, стимулирует регенерацию кожи, слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон.

Цель исследования – проведение сравнительной оценки терапевтической эффективности и безопасности препаратов Тетрадерм® крем и Тридерм® крем у пациентов с дерматозами воспалительного генеза с сопутствующей бактериальной и микотической инфекцией или при высокой вероятности ее наложения, такими как АтД, истинная экзема, в том числе осложненные присоединением бактериальной и/или грибковой инфекции.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с разрешением на проведение клинических исследований №710 от 13.11.2013, выданным Минздравом России, и этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, директивами ICH-GCP (Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических средств для использования у человека), Надлежащей клинической практикой, а также требованиями ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» 2010 г., включая положения GCP.

Сторожева Ксения Васильевна – клин. ординатор ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: kvstorozheva@mail.ru

Федотова Ольга Владиславовна – медицинский советник АО «ВЕРТЕКС». E-mail: ofedotova@vertex.spb.ru; ORCID: 0000-0002-6409-1250

Дошук Никита Андреевич – медицинский советник АО «ВЕРТЕКС». E-mail: ndoshchuk@vertex.spb.ru; ORCID: 0000-0003-3351-0229

Kseniia V. Storozheva – Clinical Resident, Saint Petersburg State University. E-mail: kvstorozheva@mail.ru

Olga V. Fedotova – Medical Advisor, JSC “WERTEKS”. E-mail: ofedotova@vertex.spb.ru; ORCID: 0000-0002-6409-1250

Nikita A. Doshchuk – Medical Advisor, JSC “WERTEKS”. E-mail: ndoshchuk@vertex.spb.ru; ORCID: 0000-0003-3351-0229



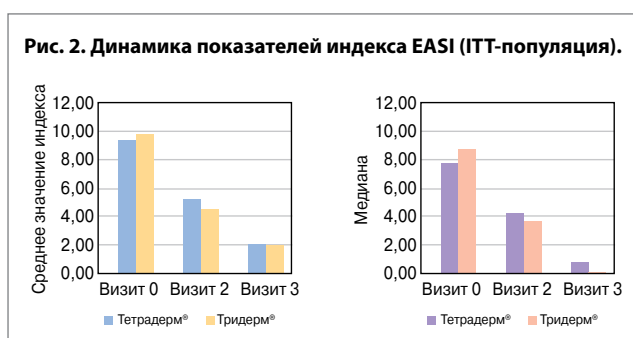
В исследовании приняли участие 128 пациентов, соответствующих критериям включения, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии со схемой рандомизации пациенты разделены на 2 равные группы. Из них в группе 1 (опытная группа, Тетрадерм®) были 64 пациента (20 мужчин и 44 женщины), в группе 2 (группа сравнения, Тридерм®) также были 64 пациента (18 мужчин и 46 женщин). Средний возраст пациентов ($M \pm SD$) в группе 1 составил $31,12 \pm 10,59$ года (от 18 до 55 лет), в группе 2 – $30,64 \pm 10,17$ года (от 18 до 55 лет). На визите 3 один пациент выбыл из исследования по собственному желанию (группа 2), и 27 пациентов исключены из анализа эффективности по причине использования запрещенной терапии (15 пациентов от группы опытного препарата Тетрадерм® и 12 пациентов из группы сравнения Тридерм®). Распределение пациентов представлено на рис. 1.

Таким образом, ITT-популяцию (популяцию всех включенных пациентов – Intention-to-treat) составляли 128 пациентов, PP-популяцию (Per Protocol – пациенты, полностью закончившие исследование без существенных отклонений от протокола) – 100 пациентов (49 пациентов в группе 1 и 51 пациент в группе 2). Исключение пациентов из анализа эффективности не повлияло на потерю статистической мощности (выбранной на уровне 80%); см. рис. 1.

Критериями включения в исследование стали следующие: мужской и женский пол и возраст от 18 до 55 лет, подписание информированного согласия на участие в исследовании, установленный на основании клинического обследования диагноз: АТД, истинная экзема легкой и средней тяжести, с поражением не более 30% кожных покровов (исключая локализацию элементов на лице), в том числе осложненные присоединением вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции, готовность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Все пациенты получали топическую терапию: в группе 1 препарат Тетрадерм® наносился тонким слоем на пораженную поверхность кожи и окружающие участки 2 раза в день – утром и на ночь в течение 21 дня, в группе 2 препарат сравнения Тридерм® наносился тонким слоем на пораженную поверхность кожи и окружающие участки 2 раза в день – утром и на ночь в течение 21 дня.

Оценка эффективности включала оценку клинических симптомов, оценку тяжести заболевания (индекс EASI), оценку качества жизни (индекс DLQI), специальные методы исследования (общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, тест на



беременность у женщин), а также микробиологическое исследование (посев с очагов поражения кожи).

Эффективность оценивали по относительному числу пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом (на основании изменения баллов по индексу EASI), относительному числу пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом по шкале общей клинической оценки врача, относительному числу пациентов (%) с достигнутым улучшением по изменению дерматологического индекса качества жизни – DLQI, в также по данным объективных методов исследования (оценка площади поражения кожи, объективных признаков воспаления, жалоб пациента, общая оценка эффективности терапии пациентом, микробиологическая эффективность).

Безопасность оценивали на основании мониторинга и регистрации нежелательных явлений (НЯ), данных клинических лабораторных анализов (общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи), показателей жизненно важных функций (артериальное давление и частота пульса) и осмотра.

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, проводилась в пакете статистических программ Statistica (Statsoft, USA). Для количественных показателей рассчитывались стандартные описательные статистики в исследуемых группах: среднее, стандартное отклонение, ошибка среднего, 95% доверительный интервал, медиана, квартили 25% и 75%, для бинарных – частотные характеристики. Для количественных переменных проводилась оценка нормальности распределения показателей (по критерию Шапиро–Уилкса). Продемонстрировано отсутствие нормальности распределения количественных переменных, поэтому для сравнения использовались непараметрические критерии: критерий Манна–Уитни для межгрупповых сравнений; сравнение частот бинарных признаков проводили с использованием критерия Хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$ (условие отклонения нулевой гипотезы).

Результаты

Согласно полученным результатам относительное число пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом на уровне регресса по шкале EASI от 50 до 74% составило в популяции ITT 6,25 и 14,28%, а в популяции PP – 6,12 и 13,72% пациентов в группах Тетрадерм® и Тридерм® соответственно. Относительное число пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом на уровне 75–99% в популяции ITT составило 26,56 и 14,28%, а в PP-популяции – 26,53 и 13,72% пациентов в группах Тетрадерм® и Тридерм® соответственно. Относительное число пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом на уровне 100% в популяции ITT составило 46,87 и 53,96%, а в PP-популяции – 40,81 и 50,98% пациентов в группах Тетрадерм® и Тридерм® соответственно. Таким образом, сравниваемые препараты продемонстрировали сходную терапевтическую эффективность по основному критерию эффективности – относительное число пациентов (%) с достигнутым

Рис. 3. Динамика показателей индекса EASI (PP-популяция).

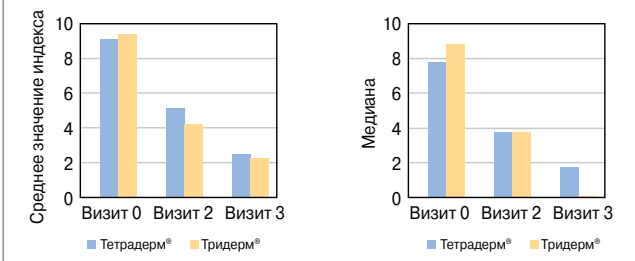
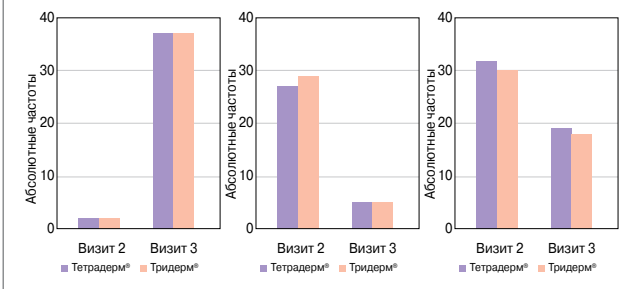


Рис. 4. Сравнительные данные показателей по шкале «Общая клиническая оценка врача» (ИТТ-популяция).



терапевтическим успехом на основании изменения баллов по индексу EASI (рис. 2, 3).

Общая оценка эффективности терапии врачом проводилась на визитах 2 и 3. Все наблюдения врача распределились между оценками: «клиническое разрешение», «значительное улучшение» и «улучшение» (остальные критерии не приводятся, так как по ним не было оценок).

Согласно полученным результатам относительное число пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом по шкале общей клинической оценки врача распределилось следующим образом. Исследование ИТТ-популяции показало следующее. В группе 1 критерий «клиническое разрешение» наблюдался на визите 2 у 4,69%, на визите 3 – у 59,38% пациентов. В группе 2 эти значения составили 4,69 и 60,32% соответственно. «Значительное улучшение» в группе 1 продемонстрировано уже у 43,75% пациентов на визите 2, к визиту 3 – у 9,38% пациентов. В группе 2 эти значения составили 46,88 и 9,52% соответственно. Критерий «улучшение» отмечен в группе 1 у 51,56% пациентов на визите 2, на визите 3 – у 31,25% пациентов. В группе 2 эти значения составили 48,44 и 30,16% соответственно. При сравнении относительных частот по каждому из указанных критериев оценки между группами статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). Суммарный процент относительного числа пациентов с достигнутым терапевтическим успехом по шкале общей клинической оценки врача при исследовании ИТТ-популяции составил 100% в обеих сравниваемых группах (рис. 4).

При исследовании PP-популяции результаты были следующими. В группе 1 критерий «клиническое разрешение» наблюдался на визите 2 у 6,12%, на визите 3 – у 46,93% пациентов. В группе 2 эти значения составили 5,77 и 52,94% соответственно. «Значительное улучшение» в группе 1 продемонстрировано уже у 38,77% пациентов на визите 2, к визиту 3 – у 12,24% пациентов. В группе 2 эти значения составили 50 и 9,8% соответственно. Критерий «улучшение» отмечен в группе 1 у 55,1% пациентов на визите 2, на визите 3 – у 40,81% пациентов. В группе 2 эти значения составили 44,23 и 37,25% соответственно. При сравнении относительных частот по каждому из указанных критериев оценки между группами статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). Суммарный процент относительного числа пациентов с достигнутым терапевтическим успехом по шкале общей клинической оценки врача при исследова-

Рис. 5. Сравнительные данные показателей по шкале «Общая клиническая оценка врача» (PP-популяция).

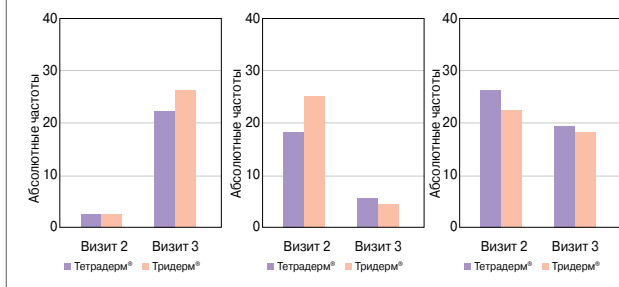


Рис. 6. Динамика показателей индекса DLQI (ИТТ-популяция).

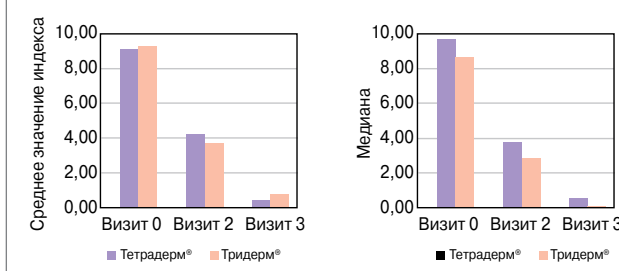
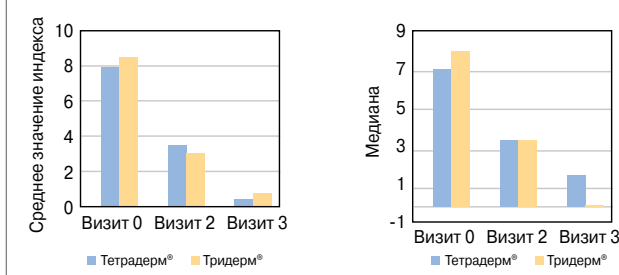


Рис. 7. Динамика показателей индекса DLQI (PP-популяция).



нии PP-популяции составил 100% в обеих сравниваемых группах (рис. 5).

Для оценки показателей качества жизни у больных в группах до и после лечения, а также между группами использовалась стандартная медико-социологическая анкета DLQI (Dermatological Life Quality Index). Согласно полученным результатам относительное число пациентов с достигнутым улучшением по шкале DLQI на уровне регресса в 50–74% в популяции ИТТ составило 15,62 и 7,93% пациентов, в PP-популяции – 18,36 и 9,8% в группах Тетрадерм® и Тридерм® соответственно. Относительное число пациентов с достигнутым улучшением по шкале DLQI на уровне регресса в 75–99% в популяции ИТТ составило 32,81 и 36,5% пациентов, а в PP-популяции – 30,61 и 31,37% в группах Тетрадерм® и Тридерм® соответственно. Относительное число пациентов с достигнутым улучшением на уровне 100% в популяции ИТТ составило 50 и 50,79%, а в PP-популяции – 48,98 и 52,94% в группах Тетрадерм® и Тридерм® соответственно. Таким образом, по указанному признаку – относительному числу пациентов (%) с достигнутым улучшением по шкале DLQI – сравниваемые группы не различались и обладали сходными эффектами ($p > 0,05$); рис. 6, 7.

В качестве дополнительных критериев эффективности проводили оценку объективных признаков воспаления (эритема, отек/инфильтрация, эксфолиация, корки/мокнутые, лихенификация, сухость кожи, шелушение) по следующим градациям интенсивности: отсутствие признака, слабая, умеренная, сильная.

Результаты распределились следующим образом (табл. 1). Сравнение групп по указанным признакам воспаления не выявило статистически значимых различий между

Таблица 1. Абсолютные частоты объективных признаков воспаления от применения сравниваемых препаратов по визитам (отсутствие признака/слабая/умеренная/сильная) для ИТТ- и РР-популяций

Признаки воспаления	ИТТ			РР		
	Визит 0	Визит 2	Визит 3	Визит 0	Визит 2	Визит 3
Группа 1						
	n=64	n=64	n=64	n=49	n=49	n=49
Эритема	0/12/35/17	7/42/15/0	48/14/2/0	0/12/30/7	7/34/8/0	34/13/2/0
Отек/инфильтрация	4/18/38/4	29/30/5/0	56/8/0/0	3/14/30/2	22/23/4/0	41/8/0/0
Экскориация	29/17/17/1	54/10/0/0	64/0/0/0	24/11/14/0	42/7/0/0	49/0/0/0
Корки/мокнутые	18/27/18/1	44/19/1/0	64/0/0/0	18/20/11/0	39/10/0/0	49/0/0/0
Лихенификация	31/20/10/3	37/23/4/0	42/22/0/0	18/18/10/3	28/18/3/0	32/17/0/0
Сухость кожи	24/22/16/2	26/29/8/1	38/25/1/0	10/21/16/2	16/25/7/1	25/23/1/0
Шелушение	20/24/20/0	21/36/7/0	39/24/1/0	13/17/19/0	19/27/3/0	32/17/0/0
Группа 2						
	n=64	n=64	n=63	n=52	n=52	n=51
Эритема	0/10/40/14	5/44/15/0	45/16/2/0	0/10/35/7	5/38/9/0	34/15/2/0
Отек/инфильтрация	4/20/36/4	31/27/6/0	56/6/1/0	2/14/32/4	22/24/6/0	44/6/1/0
Экскориация	22/18/20/4	54/7/3/0	61/2/0/0	20/16/14/2	45/4/3/0	49/2/0/0
Корки/мокнутые	16/22/24/2	44/18/2/0	62/1/0/0	16/18/18/0	42/10/0/0	50/1/0/0
Лихенификация	30/20/13/1	35/26/3/0	42/21/0/0	22/17/12/1	28/21/3/0	34/17/0/0
Сухость кожи	23/18/22/1	22/37/5/0	39/24/0/0	15/16/20/1	15/32/5/0	31/20/0/0
Шелушение	24/20/20/0	12/45/7/0	44/19/0/0	19/15/18/0	10/37/5/0	35/16/0/0

Таблица 2. Абсолютные частоты жалоб от применения сравниваемых препаратов по визитам (отсутствие признака/слабая/умеренная/сильная) для ИТТ- и РР-популяций

Жалобы	ИТТ				РР			
	Визит 0	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 0	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Группа 1								
	n=64	n=64	n=64	n=64	n=49	n=49	n=49	n=49
Патологические элементы на коже	0/14/42/8	9/43/12/0	28/34/2/0	37/25/2/0	0/14/31/4	9/32/8/0	22/25/2/0	26/21/2/0
Зуд кожных покровов	1/15/40/8	18/38/8/0	45/17/2/0	48/16/0/0	1/12/32/4	15/27/7/0	32/15/2/0	33/16/0/0
Болезненность	51/9/4/0	62/2/0/0	64/0/0/0	63/1/0/0	40/6/3/0	47/2/0/0	49/0/0/0	48/1/0/0
Жжение	32/13/19/0	57/6/1/0	63/1/0/0	64/0/0/0	26/10/13/0	44/4/1/0	48/1/0/0	49/0/0/0
Группа 2								
	n=64	n=64	n=63	n=63	n=52	n=52	n=51	n=51
Патологические элементы на коже	0/9/43/12	4/47/13/0	29/33/1/0	38/25/0/0	0/9/34/9	4/38/10/0	24/26/1/0	28/23/0/0
Зуд кожных покровов	2/17/32/13	18/31/15/0	46/16/1/0	46/16/1/0	2/16/26/8	18/23/11/0	34/16/1/0	34/16/1/0
Болезненность	42/13/9/0	60/4/0/0	61/2/0/0	62/1/0/0	35/9/8/0	48/4/0/0	49/2/0/0	50/1/0/0
Жжение	29/23/8/4	58/6/0/0	61/2/0/0	61/2/0/0	25/17/8/2	46/6/0/0	49/2/0/0	49/2/0/0

ними. Согласно полученным данным сравниваемые группы по наличию признаков воспаления статистически не отличались между собой ($p>0,05$).

Оценка жалоб пациента проводилась на всех визитах по следующим параметрам: патологические элементы на коже, зуд кожных покровов, болезненность, жжение по следующим градациям интенсивности: отсутствие признака, слабая, умеренная, сильная. Результаты распределились следующим образом (табл. 2).

Сравнение групп по указанным признакам не выявило статистически значимых различий.

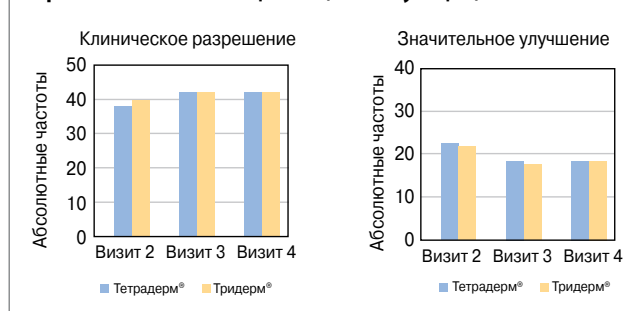
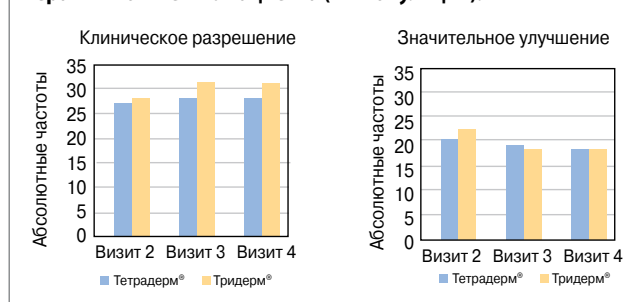
Общая оценка эффективности терапии пациентом проводилась на визитах 2, 3 и 4 по следующим параметрам: клиническое разрешение, значительное улучшение, улучшение, без изменения, ухудшение. Все ответы пациента распределились между оценками: клиническое разрешение, значительное улучшение.

Суммарная оценка достигнутых улучшений, по мнению пациента, получена как сумма по оценкам, характеризую-

щим достигнутые улучшения (в данном случае – только по 2 оценкам из всех измеренных, а именно: клиническое разрешение и значительное улучшение; остальные оценки не отмечены пациентами). Согласно полученным данным различия в сравниваемых группах по критериям: клиническое разрешение, значительное улучшение были статистически незначимы ($p>0,05$).

Таким образом, сравниваемые препараты по критериям оценки эффективности терапии пациентом не различались. В обеих сравниваемых группах достигнутая терапевтическая эффективность составила 100% (рис. 8, 9).

В работе проводилось микробиологическое исследование. В ИТТ-популяции в группе 1 у 23 пациентов на визите 0 микробиологическое исследование установило наличие патогенной микрофлоры, а у 41 посев роста не дал. Результаты к визиту 3 были следующими: у 1 пациента изменилась микрофлора, у 2 пациентов данные на визите 3 отсутствовали, у остальных (61 пациент) посев роста не дал. В группе 2 у 22 пациентов на визите 0 выявлен рост

Рис. 8. Сравнительные диаграммы оценки эффективности терапии по мнению пациента (ИТТ-популяция).**Рис. 9. Сравнительные диаграммы оценки эффективности терапии по мнению пациента (РР-популяция).**

колоний, у 1 пациента отсутствовали данные на визите 0. У всех остальных (41) больных посев роста не дал. На визите 3 один пациент выбыл из исследования, у 59 пациентов посев роста не дал, у остальных (4) нет данных. Микроскопия соскоба не выявила мицелия или клеток грибов на визите 3 в обеих группах. Полученные результаты продемонстрировали сходную высокую микробиологическую эффективность обоих изучаемых препаратов.

Оценка безопасности проводилась в группах ИТТ-популяции. Случаев развития НЯ и серьезных НЯ, связанных с исследуемой терапией, не зарегистрировано. Случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ или серьезных НЯ также не зарегистрировано.

Обсуждение

Сравниваемые препараты продемонстрировали сходную терапевтическую эффективность по основному критерию эффективности – относительному числу пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом на основании изменения баллов по индексу EASI ($p > 0,05$). Кроме того, суммарный процент относительного числа пациентов с до-

стигнутым терапевтическим успехом по шкале общей клинической оценки врача при исследовании РР-популяции составил 100% в обеих сравниваемых группах. По относительному числу пациентов (%) с достигнутым улучшением по шкале DLQI сравниваемые группы статистически не различались ($p > 0,05$). Статистически значимых различий между группами по показателю «площадь поражения», по наличию признаков воспаления не выявлено ($p > 0,05$). По критериям оценки эффективности терапии пациентом сравниваемые препараты также не различались. В обеих сравниваемых группах достигнутая терапевтическая эффективность составила 100%. Микробиологическая эффективность оказалась высокой у обоих изучаемых препаратов. Согласно полученным результатам оба сравниваемых препарата не вызывали НЯ и не отличались между собой по показателям безопасности.

Заключение

Таким образом, суммируя результаты сравнения по всем параметрам эффективности, следует сделать вывод, что оба сравниваемых препарата, Тетрадерм®, крем для наружного применения (ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия) и Тридерм®, крем для наружного применения («Шеринг-Плау», США) продемонстрировали сходную терапевтическую эффективность и не отличались между собой ни по одному из критериев эффективности, как в ИТТ-, так и в РР-популяции, а также оказались одинаково безопасными.

Конфликт интересов. Исследование проводилось при финансовой поддержке АО «ВЕРТЕКС».

Conflict of interests. Was carried out with the financial support of JSC «WERTEKS».

Литература/References

- Chen Y, Wang X, Zhang C, Shi W. Detection and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in chronic hand eczema: a multicenter study. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(6):565-7.
- Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):680-7.
- Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature.* 2018;553(7689):427-36.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-55.
- Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3-12.
- Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology.* 2017;233(5):333-43.
- Chong M, Fonacier L. Treatment of Eczema: Corticosteroids and Beyond. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):249-62.
- Mayba JN, Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3):227-36.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU