

ДЕРМАТОЛОГИЯ. ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Коморбидные состояния у больных буллезным эпидермолизом; коррекция инволюционных изменений кожи и лечение отсроченных осложнений после применения инъекционного наполнителя на основе полимолочной кислоты; рекомбинантный ангиогенин для борьбы с акне вульгарис

ОБЗОРЫ

Молекулярно-генетические теории механизма патогенеза витилиго; нейромедиаторы как маркеры обострения атопического дерматита; антисептические препараты в косметологии

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Нейродермит: дифференцированный подход к лечению; фототоксическая реакция на фоне фототерапии розацеа



КЛОВЕЙТ®

клубетазола пропионат 0,5 мг

ультраактивный ГКС для лечения
неинфицированных дерматозов, включая
резистентные к другим ГКС дерматозы^{1,2}



2 УДОБНЫЕ ФОРМЫ ВЫПУСКА:

Крем¹ – при дерматозах
с мокнутием

Мазь² – при сухости,
гиперкератозе,
утолщению кожи



Помогает купировать
выраженный зуд и воспаление
на старте дерматоза или при
невосприимчивости к менее
сильным ГКС



Короткий курс лечения



Наиболее доступный по стоимости
клубетазол европейского
производства на российском рынке³

ГКС – глюкокортикостероид

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кловейт® крем для наружного применения, РУ ЛП-№(003519)-(РГ-РУ).

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кловейт® мазь для наружного применения, РУ ЛП-№(003831)-(РГ-РУ).

3. По данным аналитической системы АльфаРМ 11.2023.

Фармзавод Ельфа А.О., Польша, ООО «Бауш Хелс»:
Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5
Тел./факс: +7 (495) 510-2879; office.ru@bauschhealth.com

RUS-DRM-CLV-CLV-01-2024-3340

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

BAUSCH Health

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ, ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Ливзан М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чурюкина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостак Н.А., д.м.н., профессор каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMЖ

№ 7, 2024

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

О.Ю. Агапова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

О.Б. Терушкина

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 20 000 экз. Заказ № 349762

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2022 – 0,870

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

26.07.2024

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Диспансерное ведение и лечение коморбидных состояний у больных буллезным эпидермолизом
К.М. Гаджимурадова, И.Е. Торшина, М.Н. Гаджимурадов, М.Г. Магомедов, Г.Д. Мамашева 3

Безопасность применения фотодинамической терапии для коррекции инволюционных изменений у лиц с базальноклеточной карциномой и актиническим кератозом в анамнезе
В.В. Петунина, Б.В. Шилов, М.А. Бейманова 12

Рекомбинантный ангиогенин в составе уходовой косметики для борьбы с акне: проспективное интервенционное многоцентровое исследование
Е.А. Флегонтова, Р.М. Загртдинова, Н.Ю. Бычкова, Н.Б. Серезникова, А.В. Игрункова 18

Эстетическая коррекция инволютивных изменений кожи: сочетанное применение препаратов гиалуроновой кислоты, модифицированной магнием, и полинуклеотидов для интрадермального введения
А.В. Карпова, Д.И. Знатдинов 26

Отсроченные гранулемы кожи после введения инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты: предложение по протоколу лечения
С.Л. Первых, Е.И. Карпова 31

Эффективность и безопасность применения инъекционного имплантата на основе коллагена для лечения инволюционных изменений кожи
О.Б. Борзых, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, М.А. Затолокина, И.А. Демьяненко, С.В. Данилова 34

ОБЗОРЫ

Молекулярно-генетические теории механизма патогенеза витилиго
В.В. Петунина, О.П. Паршина, Э.Р. Рахимова, Б.В. Шилов 41

Нейрогуморальные нарушения при atopическом дерматите: роль нейромедиаторов в патогенезе заболевания
Д.А. Мухачева, К.И. Разнатовский, А.В. Соболев, М.Д. Гулордава 46

Местные антисептические препараты в косметологии
Ю.С. Ковалева, Я.М. Лукьянова 51

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Нейродермит — забытое прошлое или объективная реальность?
А.В. Чаплыгин, Н.В. Чаплыгина, Н.В. Шперлинг, М.И. Шперлинг 56

Фотодинамическая терапия в лечении фототоксической реакции на фоне фототерапии розацеа (клиническое наблюдение)
Ю.А. Галлямова, Д.А. Искужина 61

Диспансерное ведение и лечение коморбидных состояний у больных буллезным эпидермолизом

К.М. Гаджимурадова¹, д.м.н. И.Е. Торшина², д.м.н. М.Н. Гаджимурадов¹, профессор М.Г. Магомедов¹, Г.Д. Мамашева¹

¹ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

²ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

РЕЗЮМЕ

Введение: врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) является гетерогенным мультисистемным генодерматозом. В его клиническом наблюдении велика роль многопрофильной команды. В то же время в региональных популяциях есть существенные различия. Это определяет специфический подход к диагностике и лечению каждой региональной популяции больных ВБЭ.

Цель исследования: изучить коморбидность у пациентов с ВБЭ и подходы к диспансерному ведению пациентов с данной патологией в Республике Дагестан.

Материал и методы: изучены подходы к диспансерному ведению всей популяции больных ВБЭ (n=131). Исследование коморбидной патологии проводили у 18 пациентов, страдающих ВБЭ. Проведен сравнительный анализ результатов диспансерного наблюдения больных ВБЭ в зависимости от курирующего специалиста. Нами изучено изменение Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score, BEBS) на фоне диспансерного лечения группы наблюдения (n=18). Оценивалось также влияние экологической обстановки на течение заболевания.

Результаты исследования: профилактический мониторинг и лечение полиорганной патологии у больных ВБЭ в Республике Дагестан не проводятся. Мобильные пациенты с легкой и средней степенью тяжести заболевания преимущественно обращались в медицинские учреждения первичного звена, получая лечение у невропатолога, пульмонолога, травматолога и ортопеда. Значительной части больных консультативная помощь профильных специалистов не была оказана. Больные с тяжелой степенью поражения выезжали за пределы республики в федеральные медицинские центры либо обращались за помощью в благотворительные фонды. Оказание медицинской помощи при участии профильных специалистов-экспертов у 15 (88,24±7,81%) из 17 пациентов привело к существенному снижению BEBS.

Заключение: привлечение экспертов к ведению пациентов с ВБЭ стабилизировало кожный процесс и существенно снизило BEBS. Рекомендуется для диспансерного наблюдения больных ВБЭ привлекать профильных специалистов с использованием дистанционных телемедицинских технологий. При рецессивном дистрофическом ВБЭ результат симптоматической терапии существенно зависел от экологической обстановки в месте проживания пациента.

Ключевые слова: экология, коморбидность, врожденный буллезный эпидермолиз, генодерматоз, телемедицинские технологии, тритерпеновые соединения коры березы, бетулин.

Для цитирования: Гаджимурадова К.М., Торшина И.Е., Гаджимурадов М.Н., Магомедов М.Г., Мамашева Г.Д. Диспансерное ведение и лечение коморбидных состояний у больных буллезным эпидермолизом. РМЖ. 2024;7:3–11.

ABSTRACT

Follow-up and treatment of comorbid conditions in patients with epidermolysis bullosa

K.M. Gadzhimuradova¹, I.E. Torshina², M.N. Gadzhimuradov¹, M.G. Magomedov¹, G.D. Mamasheva¹

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala

²Saratov State Medical University, Smolensk

Background: inherited epidermolysis bullosa (IEB) is a heterogeneous multisystem genodermatosis. A multidisciplinary team plays a great role in its clinical follow-up. At the same time, there are significant differences in regional populations. This determines a specific approach to the diagnosis and treatment of each regional patient population with IEB.

Aim: to study comorbidity in patients with IEB and methods for the patient follow-up in the Republic of Dagestan.

Patients and Methods: methods for the follow-up of the entire patient population with IEB (n=131) were studied. The analysis of comorbid pathology was conducted in 18 patients suffering from IEB, as well as a comparative study of patient follow-up results with IEB, depending on the supervising specialist, was performed. We studied the change in the Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score (BEBS) in the setting of the follow-up in the study group (n=18). The environmental situation impact on the disease course was also assessed.

Results: preventive monitoring and treatment of multiple organ pathology is not conducted in patients with IEB in the Republic of Dagestan. Mobile patients with mild to moderate severity mainly applied to primary care facilities, receiving treatment from a neurologist, pulmonologist, traumatologist and orthopedist. A significant part of the patients did not receive counseling from dedicated specialists. Patients with severe lesions traveled outside the republic to federal medical centers or sought help from charitable funds. The provision of medical care with the participation of dedicated specialists in 15/17 (88,24±7,81%) patients led to a significant decrease in BEBS.

Conclusion: the involvement of experts in the patient management with IEB stabilized the skin process and significantly reduced BEBS. It is recommended to involve specialists using remote telemedicine technologies for the follow-up of patients with IEB. In recessive dystrophic epidermolysis bullosa, the result of symptomatic therapy significantly depended on the environmental situation in the patient's place of residence.

Keywords: ecology, comorbidity, inherited epidermolysis bullosa, genodermatosis, telemedicine technologies, birch-bark triterpenoids, betulin.

For citation: Gadzhimuradova K.M., Torshina I.E., Gadzhimuradov M.N., Magomedov M.G., Mamasheva G.D. Follow-up and treatment of comorbid conditions in patients with epidermolysis bullosa. *RMJ*. 2024;7:3–11.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это гетерогенный мультисистемный генодерматоз. Его прогноз и возможность профилактики осложнений обусловлены своевременной верификацией его типа/субтипа, а также выявлением и лечением сопутствующей полиорганной патологии в ранние годы жизни. Важное значение имеет ведение пациента многопрофильной командой врачей, при этом определяющим является сотрудничество дерматолога и педиатра/терапевта, что отражается на продолжительности жизни пациента [1–3]. В нашей стране около 57,8% больных ВБЭ являются инвалидами по причине тяжелых внекожных осложнений [3]. В группе из 160 больных ВБЭ, обследованных в детской клинике г. Рима, установлены преимущественно: снижение всасывания питательных веществ в желудочно-кишечном тракте, стеноз пищевода, анемия, авитаминоз, кахексия и кариез [1]. С различной частотой наблюдаются у больных ВБЭ также задержка развития, поражение органа зрения, истончение волос, деформация кистей и ногтей [4]. Сотрудничество медицинского персонала с членами семьи больного, общественными организациями также имеет большое значение в лечении заболевания [1].

Британская ассоциация дерматологов, основываясь на своем клиническом опыте, рекомендует мультидисциплинарной команде высококвалифицированных специалистов сфокусироваться на организации неонатального ухода за больными ВБЭ, который должен включать: мониторинг состояния здоровья, уход за раной, купирование болевого синдрома, просвещение в вопросах безопасной среды проживания [5]. Пациентам с ВБЭ также требуется тщательный уход на дому, психологическая и социальная поддержка [6]. Знание особенностей персонализированного ухода и паллиативной медицинской помощи позволяет уменьшить страдания и повысить качество жизни людей с ВБЭ [7, 8]. Должны быть решены приоритетные для больных ВБЭ задачи: достижение и развитие двигательной активности в безопасной окружающей среде, физическая выносливость, доступ к медицинским услугам (физиопроцедурам), коммуникация с обществом [9].

Как правило, дерматолог является куратором, который осуществляет постоянное ведение пациентов с ВБЭ, координируя работу мультидисциплинарной команды, в состав которой входят: педиатр/терапевт, эндокринолог, психолог, стоматолог, хирург, гинеколог, диетолог и медицинская сестра. Другие врачи привлекаются по мере необходимости, но обязательно должно проводиться поддерживающее лечение кожных покровов и систем организма [10, 11].

Каждый тип/субтип ВБЭ ассоциируется с определенными патологическими изменениями мягких/твердых тканей полости рта, которые стоматологу должны учитывать при реализации персонализированных профилактических и лечебных мероприятий [11]. В то же время при оказании услуг по лечению и протезированию полости рта требуются высокая квалификация специа-

листа и техническое оснащение, которое включает компьютерное планирование, проектирование несъемных протезов с полной дугой [12, 13].

Учитывая, что ВБЭ — это пожизненная проблема, для каждого больного и его семьи необходимо разработать комплексные персонализированные мероприятия на период динамического наблюдения. Члены семьи должны быть обучены проводить щадящие перевязки, обеспечивать безопасную среду проживания. Также необходимо генетическое консультирование самих больных и их родственников первой степени родства при планировании беременности [14].

Следует отметить, что пациенты, их семьи, а также врачи-кураторы эмоционально уязвимы и нуждаются в помощи, поскольку ведение пациентов с ВБЭ вызывает эмоционально тяжелые переживания у всех участников лечения [15]. Медицинские работники испытывают чувство сострадания и депрессию при уходе за этим контингентом больных и общении с их семьями [16]. Необходима подготовка и поддержка врачей первичного звена в приобретении необходимых компетенций, в осуществлении непрерывного медицинского образования [15].

В Новой Зеландии в качестве психологической реабилитации для больных тяжелой формой ВБЭ организовали 5-дневный отдых в специализированном лагере с квалифицированными медицинскими сестрами и инструкторами, обученными оказанию помощи людям с ограниченными возможностями. Пациентам ежедневно меняли одежду и помогали в физических занятиях: катании на лыжах, рафтинге и рыбалке [17].

Слаженная работа многопрофильной команды с пациентом и его семьей должна быть направлена на снижение психолого-социального бремени заболевания, формирование адаптивного поведения, ведь качество жизни больных ВБЭ страдает в том числе в связи с трудностями, которые они испытывают при приеме пищи, купании и физических упражнениях. Они постоянно испытывают чувство тревоги и депрессию, это влияет на отношения в семье, общение с друзьями [18, 19].

Таким образом, ВБЭ оказывает крайне негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей [20, 21]. Проведенный в США опрос пациентов с ВБЭ (n=63) и лиц, осуществляющих за ними уход (n=93), продемонстрировал, что ускорение заживления кожных ран и уменьшение их количества, сокращение продолжительности боли, связанной со сменой повязок, являются ключевыми неудовлетворенными медицинскими потребностями [21]. В настоящее время для улучшения заживления кожных ран у пациентов с ВБЭ используют разнообразные средства наружной терапии [22], которые позволяют ускорить заживление ран и улучшить качество жизни пациентов [23].

В 2022 г. Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA)¹ и в 2023 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

¹ European Medicines Agency. Filsuvez gel (birch bark extract): EU prescribing information. 2022. (Electronic resource.) URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/filsuvez> (access date: 11.05.24).

и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA)² был зарегистрирован препарат Filsuvez (Фильсувез) для лечения кожных ран с повреждением эпидермиса и/или дермы при дистрофическом и пограничном ВБЭ у пациентов в возрасте от 6 мес. и старше. Данный препарат содержит три-терпеновые соединения коры березы (бетулин, бетулиновую кислоту, олеанолеву кислоту, лупеол и эритродиоол) и подсолнечное масло, образующие гель. В исследованиях *in vitro* было показано, что бетулин оказывает модулирующее действие на медиаторы воспаления и способствует активации внутриклеточных путей, которые, как известно, участвуют в процессах дифференцировки и миграции кератиноцитов, а также в заживлении ран [23].

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Фильсувез были изучены в рамках международного мультицентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования III фазы EASE (NCT03068780), в котором приняли участие 49 исследовательских центров в 26 странах и рандомизировано 223 пациента. Препарат продемонстрировал ускоренное заживление кожных ран (первичная конечная точка была достигнута, выявлено статистически значимое различие показателя эффективности в группе исследуемого препарата по сравнению с группой контрольного геля к 45-му дню ($p=0,013$)) и благоприятный профиль безопасности (нежелательные явления наблюдались с одинаковой частотой в группе исследуемого препарата по сравнению с контрольной группой, имели преимущественно легкую или умеренную интенсивность) [24]. При этом в качестве препарата контроля использовался гель с активными вспомогательными веществами (масло семян подсолнуха, желтый воск и карнаубский воск) [24]. Следует также отметить, что Фильсувез в рамках клинического исследования EASE продемонстрировал уменьшение потребности в смене повязок у пациентов. Так, к 90-му дню в группе исследуемого препарата потребность в смене повязок уменьшалась на одну каждые 2 нед. ($p=0,001$) [24]. Post-hoc-анализ подгруппы пациентов в исследовании EASE, которым исходно требовалась ежедневная смена повязок, выявил, что в группе исследуемого препарата значимо больше число пациентов не требовалась ежедневная смена повязок (к 45-му дню исследования зарегистрировали статистически значимое различие между группами сравнения, $p=0,005$) и произошло уменьшение примерно на 3 смены повязок каждые 2 нед. Кроме того, продемонстрировано сокращение продолжительности смены повязок пациентами и лицами, осуществляющими уход. Так, в группе исследуемого препарата расчетное время, сэкономленное на смене повязок в неделю, составило 10,9 ч по сравнению с 4,0 ч в группе контрольного геля [25, 26]. В свою очередь, ускорение заживления кожных ран в группе препарата Фильсувез привело к уменьшению общих затрат на лечение пациента [26].

У больных ВБЭ, объединенных по этногеографическому признаку, имеются специфические корреляции между фенотипом и генотипом [27], которые определяют тяжесть заболевания и его прогрессирование. Изучение связанных с подтипом ВБЭ осложнений в популяции [10] способствует более ранней постановке клинического диагноза, своевременному оказанию медицинской помощи и определяет подходы к профилактике осложнений и лечению [28].

В то же время в региональных популяциях есть существенные различия. Так, в европейских популяциях традиционно наблюдается корреляция генотипа и фенотипа, а у больных на Ближнем Востоке такого не удалось обнаружить. Таким образом, эпидемиология генетических мутаций в Ближневосточном регионе имеет существенное отличие от обнаруженной в Европе и США. Это определяет специфический подход к диагностике и лечению в каждой региональной популяции [29]. Для решения этой задачи актуальным является предварительное изучение сопутствующих заболеваний в той или иной популяции больных ВБЭ [30].

Цель исследования: изучить коморбидность у пациентов с ВБЭ и подходы к диспансерному ведению пациентов с данной патологией в Республике Дагестан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы изучены подходы к диспансерному ведению всей популяции (131 человек) больных ВБЭ: проведены анализ амбулаторных карт, беседы с пациентом и лечащим врачом амбулаторно-поликлинического звена. Исследование осложнений и коморбидности ВБЭ проводили у 18 пациентов (предоставлено согласие на публикацию их данных в обезличенном виде). При подборе группы пациентов учитывались необходимость в высокотехнологичной медицинской помощи, желание и возможность выезда за пределы региона. Было изучено изменение Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score, BEBS) у пациентов на фоне диспансерного лечения специалистами амбулаторно-поликлинического звена и экспертами медицинского университета. Проведен анализ выписок из истории болезни стационарного больного, амбулаторных карт диспансерного наблюдения больных, анкет-опросников и результатов клинического осмотра пациентов. Также наблюдали результаты симптоматической терапии в зависимости от экологической обстановки в месте проживания. Оценивали экологические факторы среды проживания, которые влияли на характер течения заболевания: качество питьевой воды, загазованность воздуха и загрязнение почвы тяжелыми металлами, наличие промышленных предприятий и очистных сооружений, использование агрохимических соединений в районе проживания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа диспансерного ведения больных ВБЭ на уровне амбулаторно-поликлинического звена в течение двух лет отражены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, манифестация ВБЭ в популяции больных Республики Дагестан произошла в 1-й год жизни у 94,6±1,96% (это число является средним и взаимосвязано у всех типов ВБЭ: дистрофический — 97,14±2,8%, пограничный — 90,0±9,49% и простой — 94,19±2,52%). В то же время идентифицирован ВБЭ в 1-й год жизни только у 94 (71,76±3,93%) из 131 пациента: сложности зафиксированы у больных с пограничным и простым типом. Лишь в группе с дистрофической формой верификация ВБЭ у всех пациентов происходила в период проявления заболевания, что обусловлено тяже-

² Food and Drug Administration. Filsuvez (birch triterpenes) topical gel: US prescribing information. 2023. (Electronic resource.) URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215064s000lbl.pdf (access date: 11.05.24).

Таблица 1. Диспансерное ведение больных буллезным эпидермолизом в Республике Дагестан

Характеристика	Дистрофический ВБЭ (n=35)	Пограничный ВБЭ (n=10)	Простой ВБЭ (n=86)	Всего (n=131)
Манифестация заболевания	34 (97,14±2,81%) / 1 (2,86±2,81%) / 0	9 (90,0±9,49%) / 1 (10,0±9,49%) / 0	81 (94,19±2,52%) / 4 (4,65±2,27%) / 1 (1,16±1,15%)	124 (94,66±1,96%) / 6 (4,58±1,83%) / 1 (0,76±0,76%)
Верификация заболевания установлен ВБЭ	34 (97,14±2,81%) / 1 (2,86±2,81%) / 0	4 (40,0±15,49%) / 3 (30,0±14,49%) / 3 (30,0±14,49%)	56 (65,12±5,14%) / 14 (16,28±3,98%) / 16 (18,6±4,2%)	94 (71,76±3,93%) / 18 (13,74±3,0%) / 19 (14,5±3,08%)
установлен тип/субтип	5 (14,29±5,92%) / 7 (20,0±6,76%) / 23 (65,71±8,02%)	1 (10,0±9,49%) / 3 (30,0±14,49%) / 6 (60,0±15,49%)	5 (5,81±2,52%) / 17 (19,77±4,29%) / 64 (74,42±4,7%)	11 (8,4±2,42%) / 27 (20,61±3,53%) / 93 (70,99±3,96%)
Специалист первичного звена, осуществлявший диспансерное наблюдение				
педиатр/терапевт	21 (60,0±8,28%)	8 (80,0±2,65%)	65 (75,58±4,63%)	93 (70,99±3,96%)
дерматовенеролог	18 (51,43±8,45%)	7 (70,0±14,49%)	27 (31,4±5,0%)	52 (39,69±4,27%)
из них совместно	4 (11,43±5,38%)	5 (50,0±15,81%)	10 (11,63±3,46%)	19 (14,5±3,08%)
не проводилось	-	-	4 (4,65±2,27%)	4 (3,05±1,5%)
смежные специалисты	-	4 (40,0±15,49%)	1 (1,16±1,15%)	5 (3,82±1,67%)

Примечание. Через косую представлены показатели для возрастных периодов: 1-й год жизни / с 1 года до 7 лет / 7 лет и старше

лой и типичной для этого типа клиникой. Однако уточнение типа дистрофического ВБЭ у 23 респондентов произошло только после 7 лет жизни.

Также поздние сроки идентификации типа/субтипа заболевания были в группах пограничного и простого ВБЭ. При этом пациенты находились как в подростковом, юношеском, так и в зрелом возрасте. Отмечалось самообращение либо привлечение больного к специалисту экспертного республиканского (кафедра медицинского университета) или федерального (при госпитализации в федеральный медицинский центр) уровня. Подобная практика не позволяла своевременно прогнозировать развитие заболевания и сопутствующей смежной патологии, характерной для того или иного подтипа ВБЭ и, как следствие, проводить ее профилактику и лечение. Это чревато высокой летальностью в ранние годы жизни при дистрофическом типе ВБЭ, протекающем с множественной коморбидной патологией.

Фактически пациенты, страдающие дистрофическим ВБЭ, в подавляющем большинстве проживали в столице республики и городе-спутнике (г. Каспийск), потому что именно там в короткие сроки они могли получить квалифицированную патогенетическую терапию, что позволяло избежать летального исхода (пациенты, проживавшие в местах, где квалифицированное лечение не было доступно, умирали). Качество жизни пациентов с ВБЭ было низким. Этому контингенту больных целесообразно проводить не только патогенетическую терапию, но и профилактику осложнений. Статистика летальных исходов при дистрофическом ВБЭ в республике не ведется.

Нами установлено, что к профильным смежным специалистам больные ВБЭ обращаются самостоятельно при возникновении явных клинических симптомов патологии органов и систем. Профилактические осмотры смежными специалистами у данного контингента не организованы. Лишь 5 (3,82±1,67%) пациентов из 131 проходили медицинский осмотр и состояли на учете у профильных специалистов. Причем этот процесс не налажен именно в городах, но организован в районных ЦРБ (ГБУ РД «Ботлихская ЦРБ», ГБУ РД «Цунтинская ЦРБ», ГБУ РД «Кизлярская ЦРБ» и ГБУ РД «Хунзахская ЦРБ»), где все врачи района трудятся в одной медицинской организации. Таким образом, профи-

лактический мониторинг и лечение полиорганной патологии не проводятся у больных ВБЭ Республики Дагестан, что требует внесения кардинальных изменений в процесс диспансерного контроля и лечения данного контингента больных.

В различных центральных районных и городских больницах пациенты с ВБЭ состоят на учете у дерматовенеролога или педиатра/терапевта. Из 131 больного 93 (70,99±3,96%) наблюдались педиатром/терапевтом, а 52 (39,69±4,27%) — дерматовенерологом. Причем из них 19 (14,5±3,08%) человек состояли на диспансерном учете у обоих вышеуказанных специалистов одновременно. В то же время регулярное наблюдение за динамикой состояния заболевания, а также междисциплинарную курацию пациента врачи указанных специальностей не осуществляли. Следует отметить, что 4 (4,65±2,27%) из 86 больных простой формой ВБЭ вообще не состояли на учете в медицинской организации первого уровня.

Персонализированное динамическое наблюдение пациента возможно после исследования сопутствующей патологии, что позволяет разработать адекватные подходы к диспансерному ведению больных. В группу оценки коморбидности вошли 18 человек: 16 — с дистрофическим ВБЭ и 2 — с простым ВБЭ (Доулинг — Меара и генерализованный Кебнера). Одна пациентка с дистрофическим ВБЭ прошла комплексное обследование в ГБУ РД «ДРКБ им. Н.М. Кураева», вторая — с простым герпетическим ВБЭ Доулинг — Меара — в КГБУЗ Краевая клиническая больница (г. Барнаул) и третья — с дистрофическим ВБЭ — в ГБУ РД «Кизлярская ЦГБ». Остальные пациенты были госпитализированы в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Им после разностороннего обследования мультидисциплинарной командой специалистов были даны подробные, специально разработанные рекомендации динамического наблюдения по месту жительства с указанием сроков и методов обследования, а также лечения полиорганной патологии.

Амбулаторное наблюдение этих пациентов по месту жительства в течение последующего года отражено в таблице 2. Как видно из таблицы, большая часть (88,89±7,41%) больных были на приеме у дерматовенеролога. Однако, как отмечают пациенты, посещение дерматовенеролога обусловлено необходимостью заполнения заявки на обеспечение изделия-

Таблица 2. Амбулаторное ведение больных ВБЭ (n=18) после обследования и консультаций мультидисциплинарной команды специалистов, n (%)

Консультация специалиста / Процедура	Легкая и средняя степень ВЕBS (до 25 баллов) (n=2)		Тяжелая степень ВЕBS (25,1-45 баллов) (n=10)		Очень тяжелая степень ВЕBS (45,1 балла и выше) (n=6)		Итого			
	рекомендовано	выполнено	рекомендовано	выполнено	рекомендовано	выполнено	выполнено	количество посещений		
								одно	два	три
Дерматовенеролог	2 (11,11±7,41)	2 (11,11±7,41)	8 (44,44±11,71)	8 (44,44±11,71)	6 (33,33±11,11)	6 (33,33±11,11)	16 (88,89±7,41)	15 (83,33±8,78)	1 (5,56±5,4)	-
Педиатр	2 (11,11±7,41)	2 (11,11±7,41)	6 (33,33±11,11)	4 (22,22±9,8)	7 (38,89±11,49)	6 (33,33±11,11)	15 (83,33±8,78)	6 (33,33±11,11)	4 (22,22±9,8)	2 (11,11±7,41)
Терапевт	-	-	2 (11,11±7,41)	2 (11,11±7,41)	1 (5,56±5,4)	1 (5,56±5,4)	3 (16,67±8,78)	3 (16,67±8,78)	-	-
Невропатолог	1 (5,56±5,4)	1 (5,56±5,4)	2 (11,11±7,41)	-	2 (11,11±7,41)	-	5 (27,78±10,56)	1 (5,56±5,4)	-	4 (22,22±9,8)
Гастроэнтеролог	1 (5,56±5,4)	-	6 (33,33±11,11)	2 (11,11±7,41)	6 (33,33±11,11)	2 (11,11±7,41)	13 (72,22±10,56)	4 (22,22±9,8)	-	-
Стоматолог	1 (5,56±5,4)	-	6 (33,33±11,11)	3 (16,67±8,78)	8 (44,44±11,71)	2 (11,11±7,41)	15 (83,33±8,78)	3 (16,67±8,78)	2 (11,11±7,41)	-
Офтальмолог	1 (5,56±5,4)	-	5 (27,78±10,56)	1 (5,56±5,4)	5 (27,78±10,56)	1 (5,56±5,4)	11 (61,11±11,49)	2 (11,11±7,41)	-	-
Эндокринолог	-	-	2 (11,11±7,41)	1 (5,56±5,4)	3 (16,67±8,78)	1 (5,56±5,4)	5 (27,78±10,56)	2 (11,11±7,41)	-	-
Гепатолог	-	-	2 (11,11±7,41)	-	1 (5,56±5,4)	-	3 (16,67±8,78)	-	-	-
Ревматолог	-	-	-	-	1 (5,56±5,4)	-	1 (5,56±5,4)	-	-	-
Психолог	-	-	-	-	1 (5,56±5,4)	-	1 (5,56±5,4)	-	-	-
Диетолог	1 (5,56±5,4)	-	5 (27,78±10,56)	-	4 (22,22±9,8)	1 (5,56±5,4)	10 (55,56±11,71)	1 (5,56±5,4)	-	-
Дефектолог	-	-	-	-	1 (5,56±5,4)	1 (5,56±5,4)	2 (11,11±7,41)	1 (5,56±5,4)	-	-
Пульмонолог	-	-	2 (11,11±7,41)	1 (5,56±5,4)	1 (5,56±5,4)	1 (5,56±5,4)	3 (16,67±8,78)	2 (11,11±7,41)	-	-
Кардиолог	1 (5,56±5,4)	-	-	-	1 (5,56±5,4)	-	2 (11,11±7,41)	-	-	-
Травматолог	-	-	2 (11,11±7,41)	1 (5,56±5,4)	1 (5,56±5,4)	-	3 (16,67±8,78)	1 (5,56±5,4)	-	-
Ортопед	-	-	1 (5,56±5,4)	-	4 (22,22±9,8)	1 (5,56±5,4)	5 (27,78±10,56)	1 (5,56±5,4)	-	-
ЛОР	-	-	-	-	2 (11,11±7,41)	-	2 (11,11±7,41)	-	-	-
Физиотерапевт	-	-	-	-	1 (5,56±5,4)	-	1 (5,56±5,4)	-	-	-
Рентгенологическое исследование	1 (5,56±5,4)	-	-	-	-	-	1 (5,56±5,4)	-	-	-
Контроль показателей крови	-	-	2 (11,11±7,41)	-	1 (5,56±5,4)	-	-	-	-	-
Очистительные клизмы	-	-	1 (5,56±5,4)	-	-	-	1 (5,56±5,4)	-	-	-

ми медицинского назначения и лекарственными препаратами. По этой причине 15 (83,33±8,78%) человек лишь однократно обратились к этому специалисту. В то же время педиатра 4 пациента посетили 2 раза и 2 пациента — 3 раза. Услуги педиатра и терапевта востребованы больными ВБЭ, и их спектр традиционно известен и понятен пациентам, а вот рекомендации ряда профильных специалистов (гепатолог, ревматолог, психолог, кардиолог, оториноларинголог и физиотерапевт) не выполнены в 100% случаев, так как пациенты к ним не обращались. Части пациентов необходимо было по месту жительства проводить контроль физиологических показателей крови, выполнять рентгенологические исследования, ставить очистительные клизмы. Эти предписания также не выполнены амбулаторно-поликлиническими учреждениями. По данным таблицы 2 видно, что диетолог и ортопед приняли лишь по 1 больному с очень тяжелой степенью течения ВБЭ при рекомендации 10 и 5 человек соответственно. Столько же пациентов обследовано неврологом при имеющейся необходимости такого обследования у 5 больных ВБЭ.

В услугах стоматолога, гастроэнтеролога и офтальмолога нуждалась большая часть пациентов из группы наблюдения: 83,33±8,78%, 72,22±10,5%, 61,11±11,49% соответственно, а получили 27,78±10,56%, 22,22±9,8% и 11,11±7,41% соответственно. Несмотря на предписание, диспансерное лечение узкими специалистами первичного звена проводилось лишь единичным больным ВБЭ. При диспансерном ведении вышеуказанных пациентов необходим куратор, который разъясняет и контролирует выполнение назначений, организует взаимодействие со смежными специалистами. Эти функции никто из врачей первичного звена на себя не взял.

В то же время пациенты отмечали ряд объективных факторов (порой несколько у одного пациента), которые препятствовали реализации рекомендаций диспансерного наблюдения. Проблемой для первичного звена является отсутствие компетенций у стоматолога при обслуживании данного контингента, что отметили 8 (4,44±11,71%) больных ВБЭ. Суженное ротовое отверстие затрудняет доступ к полости рта, а при манипуляциях отмечают отслаивание слизистой оболочки, боль, в результате чего пациенты обращаются за услугами стоматолога в федеральные центры, где лечение не несет рисков для здоровья пациента, а при необходимости манипуляции проводятся стоматологом в условиях общей анестезии. В амбулаторно-поликлинических учреждениях отсутствуют некоторые специалисты: психолог, дефектолог, эндокринолог, диетолог, ревматолог, гепатолог, нефролог. Пациенты отдаленных районов испытывают стресс при транспортировке на консультацию к этим специалистам в столицу республики, поэтому следует привлекать профильных специалистов к ведению пациентов с ВБЭ посредством телемедицинских технологий. Одна пациентка не могла выполнять предписания, так как ее мать отказывалась применять выданный, но ранее не использованный перевязочный материал, а доводом в отказе от посещения врачей у родителей другого пациента являлся ранее перенесенный ребенком стресс при лечении в стационаре. Родители вышеуказанных пациентов нуждались в разъяснительной беседе со стороны куратора и психолога, которая, однако, проведена не была.

Одной из проблем больных ВБЭ является потребность в консультативной помощи при пребывании на отдыхе в родовых селах или домах отдыха, где персонал медицинской организации порой не обладает должной квалифи-

кацией для лечения подобного заболевания, так как ранее не сталкивался с такими случаями. Решением вышеуказанной проблемы является дистанционное ведение больного и коррекция терапии.

Хроническое тяжелое состояние пациента, отсутствие положительной динамики вызывают моральную усталость, депрессию и апатию у него и у ухаживающих за ним родственников. По этой причине 4 (22,22±9,8%) больных не выполняли предписания и избегали посещения врача, так как качество жизни не улучшалось на фоне длительно проводимого лечения и они потеряли веру в положительную динамику заболевания. Из них двое были из одной семьи (один нетранспортабельный), и их мать испытывала моральное и физическое утомление. Этим пациентам необходимо дистанционное диспансерное ведение с использованием телемедицины. Один больной с легкой степенью поражения не выполнял предписания, так как считал, что нет необходимости в их выполнении. В то же время 5 (27,78±10,56%) пациентов среди причин, препятствующих выполнению врачебных рекомендаций, указали, что «не знали о таких рекомендациях», 3 (16,67±8,78%) — «не знали, куда обратиться». Например, не проводились очистительные клизмы при запорах, потому что ухаживающие родственники не умели их делать и не знали, куда обратиться за помощью. Помочь в решении описанных проблем должен врач-куратор. Однако специалиста с функций куратора у изучаемой группы пациентов не было. Поэтому выполнение предписаний диспансерного ведения больных ВБЭ фактически определяет ухаживающий за пациентом, и уровень предоставленных медицинских услуг зависит от его осведомленности, сознательности и активности. Если родители пациентов не проявляли активности, то такие дети лишь 1 раз в год попадали на прием к дерматовенерологу, так как его вызывали для формирования заявки обеспечения бесплатными лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения. Услуги врачей другого профиля они не получали. Двух больных активные родственники, в связи с неудовлетворенностью республиканским уровнем практического здравоохранения, вывозили ежегодно на консультацию к дерматовенерологу в федеральные центры.

Услугами педиатра по месту жительства воспользовались 11 (61,11±11,49%) пациентов, по одному (5,56±5,4%) регулярно обращались в столичные медицинские учреждения страны к педиатру и терапевту на очный прием, и одного пациента терапевт ведет дистанционно (см. рисунок). Профильным специалистам Республики Дагестан необходимо приобрести компетенции в работе с больными дистрофическим ВБЭ. Отсутствие у специалистов необходимых знаний вынуждает пациентов ежегодно выезжать на очную консультацию и лечение в Москву и Санкт-Петербург. Так, 2 (11,11±7,41%) пациентов очно консультирует гастроэнтеролог федерального медицинского центра, 1 (5,56±5,4%) пациент находится под наблюдением дистанционно. Мы отметили, что мобильные пациенты с легкой и средней степенью тяжести преимущественно обращались в медицинские учреждения на уровне первичного звена и, как видно из рисунка 2, их вели невропатолог, пульмонолог, травматолог и ортопед.

Больные с тяжелой степенью поражения выезжали за пределы республики в федеральные медицинские центры либо обращались в благотворительные фонды, где были проконсультированы эндокринологом, диетологом, дефек-

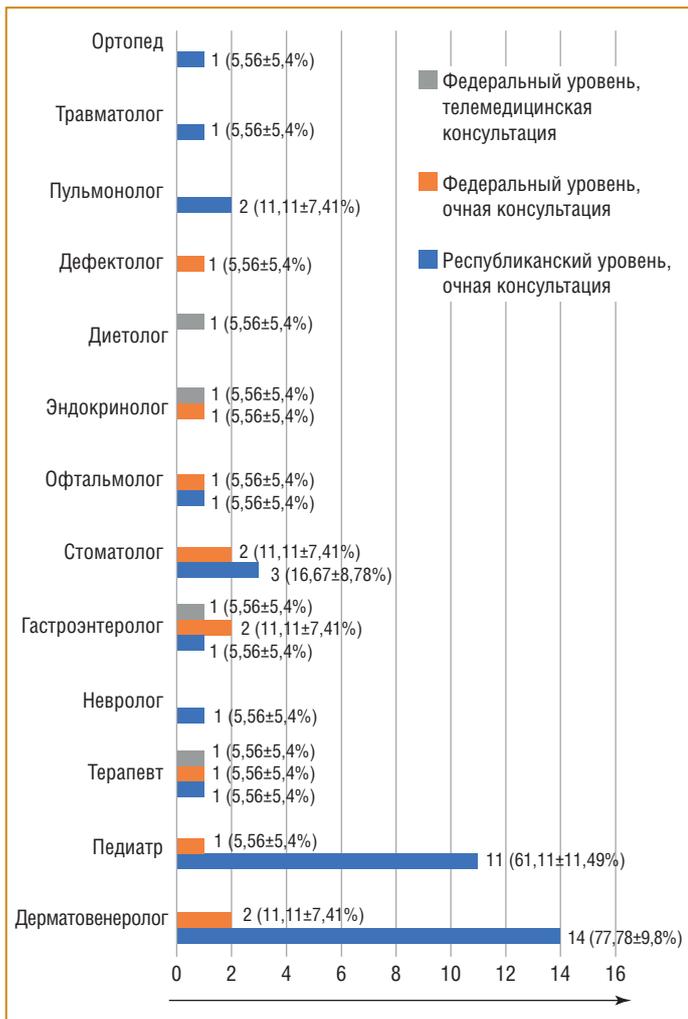


Рисунок. Уровень медицинской организации, специальности которой предоставили услуги в период диспансерного наблюдения пациентам с ВБЭ (n=18)

тологом и офтальмологом. Однако очный прием требует транспортировки больного за тысячи километров, необходимости изыскивать ежегодно квоту на госпитализацию, что создает моральные и физические нагрузки на пациента и ухаживающих лиц. Целесообразно организовать для них на дому телемедицинское консультирование в режиме «врач — пациент».

Два (11,11±7,47%) пациента с легкой степенью поражения (без рубцовых изменений в периоральной области) провели лечение у стоматолога по месту жительства, а 3 (16,67±8,78%) — в столичном регионе страны. Последние имели сужение ротовой щели, которое затрудняло доступ в ротовую полость.

Из вышеизложенного нами сделан вывод, что значительной части больных консультативная помощь узких специалистов не оказана либо предоставлена за пределами Республики Дагестан.

Было изучено изменение на фоне диспансерного лечения ряда параметров BEBS: площадь поражения кожи, поражение полости рта и пищевода, псевдосиндактилия и контрактура пальцев, а также недостаточность питания / кахексия. Было установлено, что BEBS вырос на 1–6 баллов у 13 (72,22±10,50%) пациентов по одному либо нескольким параметрам. У 11 (61,11±11,49%) больных усугубилась недостаточность питания / кахексия, и диетологу необхо-

димо подобрать им пищу, которая может беспрепятственно продвигаться через суженный пищевод, компенсирует потерю белка, восстановит баланс микроэлементов и витаминов. Пять (27,78±10,38%) пациентов жаловались на прогрессирование контрактуры пальцев кистей, псевдосиндактилию. Всем им регулярно выполнялись перевязки кистей, проводилось местное симптоматическое лечение: в 2 случаях это осуществляли самостоятельно матери больных, в 1 случае — под контролем дерматовенеролога республиканского благотворительного фонда, 2 пациента выполняли рекомендации врача федерального центра. Однако у всех этих респондентов деформирующая патология кистей прогрессировала. В то же время мы отмечаем, что выезд двух из них в экологически благополучный район на непродолжительный период (1 мес.) привел к стабилизации процесса и в период пребывания там у них не отмечалось усугубления вышеуказанной патологии. У 10 (55,56±11,71%) больных за период диспансерного наблюдения увеличивались площадь и тяжесть поражения кожи. Три (16,67±8,78%) пациента жаловались на вовлечение/прогрессирование поражения полости рта и ротового отверстия, что затрудняло их питание, а также работу стоматолога. У 2 (11,11±7,41%) пациентов из группы наблюдения нарастало сужение пищевода, что требовало кардинального изменения ассортимента продуктов питания. Необходимая коррекция питания и местной симптоматической терапии не была проведена.

Таким образом, мы установили, что в данной группе больных требовалось изменить подход диспансерного лечения и наблюдения. Поэтому в процесс диспансерного наблюдения за больными ВБЭ были привлечены ведущие специалисты медицинского университета (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России) в форме телемедицинского консультирования. Куратором пациентов стал дерматовенеролог кафедры кожных и венерических болезней, который в формате «врач — врач» проводил анализ состояния больных, данных им рекомендаций и разрабатывал индивидуальный алгоритм обследования, диспансерного наблюдения и лечения. В столице Республики Дагестан эффективным является формат «врач-куратор — пациент», в других городах и районах республики «врач-куратор — врач первичного звена». Больные ВБЭ, проживающие в городе Махачкале, направлялись к смежным специалистам в поликлиническое учреждение по месту жительства. Предоставленные медицинские услуги на уровне первичного звена столицы оказаны достаточно квалифицированно, так как имеются традиционно налаженные горизонтальные связи со специалистами медицинского университета. По этой причине члены комиссии, за исключением дерматовенеролога, не были задействованы. С одной пациенткой, отказавшейся применять неизвестный для нее перевязочный материал, дерматовенеролог провел разъяснительную беседу, в другом случае рекомендовал полностью сменить грубую обувь на мягкую. Куратором проведено несколько бесед с родителями, потерявшими веру в улучшение качества жизни больного ребенка.

Вышеизложенный подход к симптоматической терапии отражен в таблице 3. Болевой симптом при обширных эрозивно-язвенных элементах у 5 (29,41±11,05%) пациентов удалось купировать анальгетиками, а у стольких же — искусственно восполнить недостаток витаминов и микроэлементов. При регулярных запорах слабительные средства назначены 2 (11,76±7,81%) больным ВБЭ, а 4 (23,53±10,29%) пациентам компенсировали недостаток пищеварительных ферментов.

В наружной терапии у всего контингента присутствовали антисептики, дезинфицирующие средства, а также ранозаживляющие препараты. Энтеральное питание было назначено 16 пациентам. У 10 пациентов отмечалось осложнение — гнойное воспаление эрозивно-язвенных элементов кожных покровов, им подключены наружные антибактериальные средства (см. табл. 3). В хирургическом вмешательстве нуждались 5 (29,41±11,05%) больных, лечение было проведено в федеральных медицинских центрах.

Нами проведен сравнительный анализ результатов диспансерного наблюдения больных ВБЭ в зависимости от куратора: до и после подключения специалиста-эксперта (табл. 4).

Куратором для всех пациентов выступал дерматовенеролог комиссии, а одного больного вели совместно дерматовенеролог с педиатром амбулаторной поликлиники. Согласно рекомендациям федерального медицинского центра куратор привлекал к диспансерному наблюдению и лечению смежных специалистов университета и первичного звена, в то время как курирующие врачи по месту жительства (педиатр — у 50,0±11,79% больных, дерматовенеролог — у 38,89±11,49%) предоставляли медицинские услуги только при самообращении пациента, а привлечение смежных специалистов ими не проводилось. Это обусловлено загруженностью врачей амбулаторно-поликлинического звена, что в итоге привело к росту BEBS у 13 больных и лишь у 2 больных к снижению. Медицинская помощь, оказанная при участии специалистов-экспертов, в 15 случаях привела к снижению BEBS. Но и при этом уменьшение площади поражения кожи отмечалось лишь у 3 больных. Этот аспект стойкого сохранения площади поражения кожи на фоне квалифицированной комплексной терапии мы связываем с влиянием экологически напряженной среды проживания. При наблюдении врачами первичного звена по месту жительства был зафиксирован рост площади поражения кожных покровов у 12 больных. Основными показателями, свидетельствующими об улучшении качества жизни, являлись как эпителизация вторичных элементов кожи, так и рост массы тела, устранение стриктуры пищевода.

Квалифицированная симптоматическая терапия больных ВБЭ, проживающих в условиях экологической напряженности, как видно из таблицы 4, позволяет не допустить прогрессирования поражения кожи у 14 человек с рецессивным дистрофическим ВБЭ. Регресса патологического процесса кожных покровов удалось достичь у 2 больных с простой формой ВБЭ и только у 1 пациента с рецессивным подтипом, который проживал в экологически благополучной местности.

Таким образом, для стабильной положительной динамики патологического процесса и повышения качества жизни пациентам, страдающим ВБЭ, необходимо на длительный период (до 6 мес.) выезжать в местность с благополучной экологией под дистанционным контролем состояния здоровья со стороны куратора из университета. Пациента необходимо ознакомить с рекомендациями эколога университета. Вопросом организации и финансового обеспечения проживания пациента в условиях санатория необходимо заняться государственным учреждениям здравоохранения и социальной опеки.

Персонализированный анализ динамики BEBS и площади поражения кожи каждого пациента из группы наблюдения представлен в таблице 5. Симптоматическая терапия врачами первичного звена привела к снижению/стаби-

Таблица 3. Симптоматическая терапия больных ВБЭ (n=17) в период диспансерного наблюдения специалистами-экспертами

Назначение	Количество пациентов, n (%)
Системная терапия	
Витамины	5 (29,41±11,05)
Микро- и макроэлементы	5 (29,41±11,05)
Слабительные	2 (11,76±7,81)
Пищеварительные ферментные средства	4 (23,53±10,29)
Анальгетики	5 (29,41±11,05)
Наружная терапия	
Антибиотики	10 (58,82±11,94)
Регенеративные средства	17 (100)
Антисептики и дезинфицирующие средства	17 (100)
Диета, энтеральное питание	16 (94,12±5,71)
Хирургические вмешательства	
Дилатация пищевода	4 (23,53±10,29)
Хирургическое лечение псевдосиндактилии	1 (5,88±5,71)

Таблица 4. Результаты диспансерного наблюдения больных ВБЭ в зависимости от курирующего специалиста

Параметр	Курация врачом первичного звена по месту жительства (n=18)	Курация специалистом-экспертом (n=17)
Пациенты, получившие помощь специалиста, n (%)		
Наблюдение педиатром	9 (50,0±11,79)	-
Наблюдение терапевтом	-	-
Наблюдение дерматовенерологом	7 (38,89±11,49)	16 (94,12±5,71)
Совместное наблюдение педиатром и дерматовенерологом	2 (11,11±7,41)	1 (5,88±5,71)
Динамика BEBS, n (%)		
Увеличение	13 (72,22±10,5)	-
Снижение	2 (11,11±7,41)	15 (88,24±7,81)
Отсутствие изменений	3 (16,67±8,78)	2 (11,76±7,81)
Изменение площади поражения кожи, n (%)		
Увеличение	12 (66,67±11,11)	-
Снижение	2 (11,11±7,41)	3 (17,65±9,25)
Отсутствие изменений	4 (22,22±9,8)	14 (82,35±9,25)

лизации BEBS у 5 пациентов. При этом у пациентов № 8 и № 11 ухаживающие активно проводили наружные перевязки и водили их к смежным специалистам, а пациент № 12 находился под дистанционным диспансерным наблюдением специалистов федерального медицинского центра. Надо отметить, что пациент № 13 проживал в Хунзахском районе с благополучной экологией и на этом фоне проводимая адекватная терапия имела положительный эффект, наблюдалась стабильная динамика эпителизации кожных покровов (см. табл. 5).

Таблица 5. Динамика BEBS и поражения кожи пациентов с ВБЭ на фоне диспансерного наблюдения специалистами первичного звена и специалистами-экспертами (индивидуальные данные)

№ п/п	Диагноз / место жительства	Состояние после лечения в федеральном центре		Состояние после 1-2 лет диспансерного наблюдения по месту жительства		Состояние после 1 года диспансерного наблюдения специалистами-экспертами	
		BEBS, баллы	площадь поражения кожи (в баллах BEBS)	BEBS, баллы	площадь поражения кожи (в баллах BEBS)	BEBS, баллы	площадь поражения кожи (в баллах BEBS)
1	ДРВБЭ/Махачкала	65,5	36,5	68,5	38,5	68,5	38,5
2	ДРВБЭ/Каспийск	32,5	11,5	32,5	12,5	31,5	12,5
3	ДРВБЭ/Махачкала	70,0	40,0	75,0	43,0	73,0	43,0
4	ДРВБЭ/Махачкала	75,5	44,5	77,5	46,5	75,5	46,5
5	ДРВБЭ/Кизлярский район, с. Цветковка	30,5	24,0	31,5	26,0	Летальный исход	-
6	ДРВБЭ/Махачкала	38,25	16,75	42,25	17,75	41,00	17,75
7	Простой локализованный Вебера – Кокейна ВБЭ / Каспийск	4,0	4,0	4,5	4,0	3,5	3,5
8	ДРВБЭ/Каспийск	31,5	19,5	31,5	19,5	29,5	19,5
9	ДРВБЭ/Каспийск	35,5	19,5	39,0	22,0	37,0	22,0
10	ДРВБЭ/Каспийск	63,0	40,0	69,0	42,0	67,0	42,0
11	Простой герпетиформный ВБЭ Доулинга – Меара / Каспийск	41,13	14,25	41,11	14,23	34,5	10,25
12	ДРВБЭ/Махачкала	68,5	37,5	68,5	37,5	68,5	37,5
13	ДРВБЭ / Хунзахский район	18,5	15,0	15,5	13,0	14,5	12,0
14	ДРВБЭ/Махачкала	56,0	35,0	57,0	35,0	51,0	35,0
15	ДРВБЭ/Махачкала	72,0	45,0	76,0	46,0	74,0	46,0
16	ДРВБЭ/Махачкала	35,0	22,0	38,0	24,0	36,0	24,0
17	ДРВБЭ/Махачкала	37,0	16,75	38,0	17,75	36,0	17,75
18	ДРВБЭ/Махачкала	82,0	50,0	84,0	51,0	82,0	51,0

Примечание. ДРВБЭ — дистрофический рецессивный ВБЭ.

Диспансерное наблюдение и лечение являются основополагающим способом поддержания качества жизни больных ВБЭ. Неудовлетворенные потребности пациентов с ВБЭ и лиц, осуществляющих за ними уход, обуславливают необходимость дополнить перечень средств наружной терапии пациентов с пограничной и дистрофической формой ВБЭ современными опциями терапии. Особое значение имеют биогенные стимуляторы заживления, которые при рациональном применении повышают качество жизни пациентов. Применение препарата тритерпенов коры березы может ускорить заживление кожных ран у пациентов с пограничным и дистрофическим ВБЭ, что, в свою очередь, может сократить количество необходимых перевязок и продолжительность боли, связанной со сменой повязок; уменьшить общие затраты, связанные с лечением кожных ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз является тяжелым орфанным заболеванием, требующим высокой квалификации врачей и привлечения мультидисциплинарной команды специалистов, поэтому и была неэффективна терапия и профилактика осложнений, проводимая силами амбулаторно-поликлинического звена. При этом в силу загруженности не было возможности у куратора первичного звена вести пациента со смежными специалистами и определять алгоритм маршрутизации. Привлечение специали-

стов экспертного уровня к динамическому ведению стабилизировало кожный процесс и существенно снизило BEBS у подавляющего числа больных из группы наблюдения. При рецессивном дистрофическом ВБЭ результат симптоматической терапии существенно зависел от экологии среды проживания. Таким образом, в результате проведенного наблюдения можно рекомендовать практическому здравоохранению для диспансерного наблюдения больных ВБЭ привлекать специалистов экспертного уровня с использованием дистанционных телемедицинских технологий. Пациентам с ВБЭ желательно проживать или продолжительно отдыхать в районах с благополучной экологической обстановкой и биономикой, что способствует эпителизации язвенных элементов и уменьшению количества участков пораженной кожи.

Литература

1. Marchili M.R., Spina G., Roversi M. et al. Epidermolysis Bullosa in children: the central role of the pediatrician. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):147. DOI: 10.1186/s13023-021-02144-1.
2. Chan J.M., Weisman A., King A. et al. Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):129. DOI: 10.1186/s13023-019-1059-8.
3. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В. и др. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. *Вестник РАМН.* 2018;73(6):420–430. [Kubanov A.A., Karamova A.E., Chikin V.V. et al. Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73(6):420–430 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn980.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Безопасность применения фотодинамической терапии для коррекции инволюционных изменений у лиц с базальноклеточной карциномой и актиническим кератозом в анамнезе

К.м.н. В.В. Петунина¹, к.м.н. Б.В. Шилов¹, М.А. Бейманова²

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка частоты рецидивирования или образования *de novo* немеланоцитарного рака кожи (НМРК) в периоде 2 лет после проведения фотодинамической терапии (ФДТ). Также в ходе исследования проводилось сопоставление нового метода оценки коррекции инволюционных изменений при помощи программы ImageJ с результатами УЗИ кожи.

Материал и методы: под наблюдением находилось 90 пациенток с НМРК в анамнезе (базальноклеточная карцинома (БКК), актинический кератоз (АК)) старше 50 лет, которым проводили коррекцию инволюционных изменений при помощи ФДТ. Были оценены рецидивы основного заболевания или развитие заболевания *de novo* через 1 год после проведения терапии и через 2 года с применением дерматоскопического осмотра. В качестве группы сравнения в динамике 2 лет наблюдались 15 пациенток с БКК и 15 пациенток с АК, прошедших хирургическое лечение без ФДТ. Также проводилось сопоставление оценки инволюционных изменений по программе ImageJ с результатами УЗИ.

Результаты исследования: у пациенток с БКК, которым проводили ФДТ, было 11/38 (29%) случаев рецидивирования или образования *de novo*, а в группе сравнения — 5/15 (33%) ($p=0,75$). У пациенток с АК, проходивших курс ФДТ, рецидив наблюдали в 11/52 (21%) случаях, у пациенток, которые ФДТ не проходили, — в 5/15 (33%) случаях ($p=0,33$). Применение ФДТ с целью коррекции инволюционных изменений привело к существенному увеличению доли пациенток без признаков БКК и АК или случаев *de novo* при контрольных осмотрах. При сопоставлении разных методов оценки инволюционных изменений показано, что оценка изображений дермальных заломов при помощи программы ImageJ коррелирует с данными УЗИ кожи.

Заключение: на момент начала ФДТ на коже лица пациенток имелись выраженные инволюционные изменения, которые сопоставимо отражали данные УЗИ кожи и анализ изображения кожи при помощи программы ImageJ. ФДТ оказала положительное влияние в виде тенденции к уменьшению числа рецидивов БКК и АК и статистически значимого повышения доли пациенток, у которых не был выявлен рецидив или случай *de novo* БКК или АК в двухлетнем катамнезе.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, коррекция инволюционных изменений кожи лица, катамнез, немеланоцитарные новообразования кожи.

Для цитирования: Петунина В.В., Шилов Б.В., Бейманова М.А. Безопасность применения фотодинамической терапии для коррекции инволюционных изменений у лиц с базальноклеточной карциномой и актиническим кератозом в анамнезе. РМЖ. 2024;7:12–17.

ABSTRACT

Photodynamic therapy safety for the correction of involutinal skin changes in female patients with the history of basal cell carcinoma and actinic keratosis

V.V. Petunina¹, B.V. Shilov¹, M.A. Beimanova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

Aim: to assess the recurrence rate or *de novo* tumor of non-melanoma skin cancer (NMSC) in the period of 2 years after photodynamic therapy (PDT). The study also included a comparison of a new method for evaluating the correction of involutinal skin changes using the ImageJ program with the ultrasound results.

Patients and Methods: 90 female patients with a history of NMSC (basal cell carcinoma [BCC], actinic keratosis [AK]) over 50 years were monitored, who underwent correction of involutinal skin changes using PDT. Relapses of the underlying disease or *de novo* tumor were assessed 1 year after therapy and 2 years later, with the use of a dermoscopy. As a comparison group, 15 patients with BCC and 15 patients with AK who underwent surgical treatment without PDT were included in the follow-up for two years. The involutinal changes evaluation using the ImageJ program was also compared with the ultrasound results.

Results: in female patients with BCC who underwent PDT, there were 11/38 (29%) cases of recurrence or *de novo* tumor, while in the comparison group — 5/15 (33%) ($p=0.75$). In female patients with AK who underwent PDT, relapse was observed in 11/52 (21%) cases, while in those who did not undergo PDT — 5/15 (33%) ($p=0.33$). The PDT use to correct involutinal changes led to a significant increase in the proportion of patients without signs of BCC and AK or *de novo* cases during control examinations. When comparing different methods for assessing involution changes, it was shown that the evaluation of dermal crease images using the ImageJ program correlated with skin ultrasound data.

Conclusion: at the time of PDT initiation, there were significant involutinal changes on the facial skin of female patients, which comparably reflected the data of skin ultrasound and skin image analysis using the ImageJ program. PDT had a positive effect reflecting in a tendency to

decrease the number of BCC and AK relapses and led to a statistically significant increase in the proportion of patients who did not have the BCC or AK relapse or de novo case in a two-year catamnesis.

Keywords: photodynamic therapy, correction of involutinal skin changes, catamnesis, non-melanoma skin cancer.

For citation: Petunina V.V., Shilov B.V., Beimanova M.A. Photodynamic therapy safety for the correction of involutinal skin changes in female patients with the history of basal cell carcinoma and actinic keratosis. *RMJ*. 2024;7:12–17.

ВВЕДЕНИЕ

В аспекте роста показателей среднего возраста населения нельзя не отметить рост числа пациентов с кожными предраковыми и онкологическими заболеваниями. Возрастные изменения в работе иммунной системы, в частности, могут быть связаны с более частым развитием онкологических заболеваний у пожилых людей [1]. Вместе с тем нельзя не отметить улучшение прогнозов выживаемости у лиц с онкологической патологией, в том числе и по причине роста диагностических возможностей [2]. После преодоления основного заболевания эти же пациенты, как и лица с неотягощенным онкологическим анамнезом, все чаще обращаются к врачу-косметологу за коррекцией инволюционных изменений кожи. В ряде случаев для этих целей может быть рекомендована фотодинамическая терапия (ФДТ), которую непосредственно применяют для лечения немеланоцитарного рака кожи (НМРК) [3, 4]. Когорта пациентов с НМРК в анамнезе после ФДТ представляет интерес в плане посттерапевтического наблюдения, поскольку в доступной литературе подчеркивается, что данные о рецидивах после удаления опухоли скудны, поэтому такие пациенты нуждаются в более тщательном катамнестическом наблюдении [5].

Как указывается в литературе, наблюдение за пациентами с НМРК является значительным бременем для амбулаторных учреждений. Лишь в нескольких исследованиях изучались мнения пациентов при наблюдении в периоде, следующем за удалением новообразования. Между тем до 97% пациентов считают последующее наблюдение полезным и для них важна врачебная преемственность [6].

Таким образом, необходимо накопление данных катамнеза для оценки влияния ФДТ, проводимой для коррекции инволюционных изменений, на частоту рецидивов или повторное развитие заболеваний.

Целью исследования стала оценка частоты рецидивов или образования НМРК *de novo* в периоде 2 лет после ФДТ. Также в ходе исследования проводилось сопоставление нового метода оценки коррекции инволюционных изменений при помощи программы ImageJ с результатами УЗИ кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования соответствовал открытому проспективному когортному исследованию в динамике в параллельных группах. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и дали добровольное согласие на обработку персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».

В исследование было включено 90 пациенток с НМРК (базальноклеточная карцинома (БКК), актинический кератоз (АК)) в анамнезе, которым проводили коррекцию инволюционных изменений при помощи ФДТ, они составили 2 группы — БКК+ФДТ (n=38) и АК+ФДТ (n=52) соответ-

ственно, ранее эти пациентки получили лечение по поводу НМРК — иссечение электрокоагулятором и криодеструкцию соответственно. В качестве групп сравнения в течение 2 лет наблюдались 15 пациенток с БКК, которым проводили только хирургическое иссечение электрокоагулятором (группа БКК), и 15 пациенток с АК, которым проводили только криодеструкцию (группа АК).

Курс ФДТ состоял из 8 сеансов на аппарате с LED-лампой излучением 660 нм. В группах БКК+ФДТ и АК+ФДТ часть пациенток в межпроцедурном периоде применяли крем с фотосенсибилизатором (ФС) на основе Хлорина Е6.

Разделение на группы по возрасту пациенток, которым проводили ФДТ, обосновано величиной медианы возраста, которая составила 60 лет (рис. 1).

Такая точка разделения по возрасту обусловлена тем, что женщины старше 60 лет, включенные в исследование, находились в менопаузе и не имели эстрогеновой протекции хронотарения [7, 8].

Были оценены рецидивы или развитие *de novo* основного заболевания через 1 год и через 2 года после терапии с применением дерматоскопического осмотра. Принимая во внимание величину групп, рецидив или образование *de novo* оценивали как бинарный признак в группах с единой нозологией в анамнезе. Оценивали факт рецидивов отдельно в подгруппах в зависимости от возраста и от метода коррекции инволюционных изменений.

Впервые для оценки состояния инволюционных изменений кожи была применена программа ImageJ. Проведена оценка сопоставимости ее данных с данными УЗИ кожи. Исследования проводили до процедур ФДТ, после 8 процедур и через 12 мес. после ФДТ. В качестве группы контроля для оценки инволюционных изменений в исследовании были включены 15 студентов в возрасте от 19 до 25 лет.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного разброса, качественные — в виде абсолютной и относительной частоты. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках использовали U-критерий Манна — Уитни, в связанных — критерий Уилкоксона (показатели каждой группы в динамике коррекции

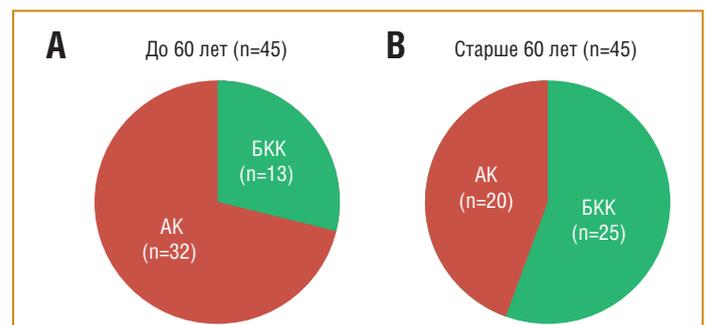


Рис. 1. Распределение нозологий в анамнезе у получавших ФДТ пациенток в зависимости от возраста

и через год). Достоверность различий качественных признаков проверяли при помощи критерия χ^2 . Разницу считали значимой при $p < 0,05$. Корреляцию показателей анализа кожи при помощи ультразвука и анализа в программе ImageJ рассчитывали с использованием непараметрического коэффициента корреляции R Спирмена, который считали значимым при $p < 0,05$ [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы сравнения были эквивалентны по основным медико-социальным критериям группам БКК+ФДТ и АК+ФДТ ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 1).

Сравнительный анализ данных пациенток с БКК в анамнезе показал, что в целом по выборке не было статистически значимых различий в частоте рецидивов или развития заболевания *de novo* через 2 года наблюдения: в группе БКК+ФДТ было 11/38 (29%) случаев, а в группе сравнения БКК без ФДТ — 5/15 (33%) ($p = 0,75$).

На фоне проводимой ФДТ сформировалась тенденция к снижению рецидивов БКК или развития заболевания *de novo*, более выраженная у пациенток в возрасте до 60 лет: в этой возрастной подгруппе в течение 1-го года было выявлено 2/13 (15%) случаев, в течение 2-го года — еще 1/13 (8%) случай, т. е. за 2 года — 3/13 (23%) случай. В подгруппе пациенток старше 60 лет в 1-й год было выявлено 5/25 (20%) случаев рецидивов, и затем во 2-й год — еще 3/25 (12%), т. е. за 2 года — 8/25 (32%). Видно, что частота рецидивов БКК без проведения ФДТ у всех пациенток и частота рецидивов у женщин старше 60 лет, в лечении которых использовали ФДТ, после 2 лет наблюдения была сопоставима.

Отсутствие существенных различий в частоте рецидивов за 2 года наблюдения позволило нам пренебречь возрастом при анализе влияния типа коррекционных процедур на возникновение рецидивов.

Анализ рецидивов АК позволил выявить тенденцию к снижению или развитию заболевания *de novo* по отношению к группе сравнения: в группе АК заболевание рецидивировало в 5/15 (33%) случаях, а в группе АК+ФДТ — в 11/52 (21%) ($p = 0,33$).

Распределение пациенток с рецидивом АК по возрасту в группы до 60 лет и старше 60 лет показало, что у более молодых женщин с АК в анамнезе наблюдается тенден-

ция к снижению частоты рецидивов или развитию заболевания *de novo*: в 1-й год после ФДТ таковых было 3/32 (9%), во 2-й — 2/32 (6%), разница с контролем оказалась незначимой: $p = 0,31$ и $p = 0,42$ в 1-й и во 2-й год соответственно. В более старшей возрастной группе частота рецидивов или развития заболевания *de novo* была в 1-й год 3/20 (15%) случаев и во второй — 3/20 (15%), что не отличалось статистически значимо от показателя в группе сравнения (АК без применения ФДТ, $p > 0,05$ в обоих случаях).

При включении крема с ФС в схему коррекции инволюционных изменений у пациенток с БКК и АК отметили тенденцию к снижению частоты рецидивов или развития заболевания *de novo*.

Была рассмотрена группа пациенток, которые не предъявили за 2 года наблюдения ни одной жалобы на рецидив или новый случай НМРК и на осмотре подтвердили удовлетворительное самочувствие. Отсутствие рецидивов и новых случаев было зафиксировано на приеме после осмотра. Среди пациенток, не проходивших курс ФДТ, таких наблюдений оказалось 5/15 (33%) в группе БКК и 6/15 (40%) в группе АК. Применение ФДТ с целью коррекции инволюционных изменений привело к статистически значимому увеличению доли пациенток без признаков БКР и АК, подтвердивших удовлетворительное самочувствие на контрольных осмотрах (рис. 2). В случае, когда ФДТ проводи-

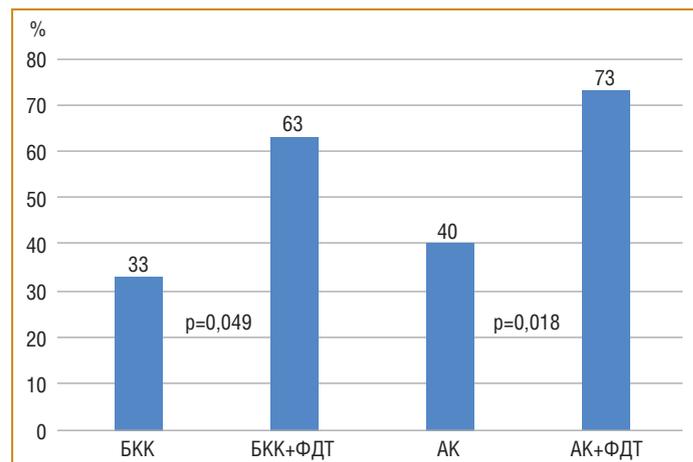


Рис. 2. Доля пациенток без рецидива или возникновения НМРК *de novo*, которые на осмотре подтвердили удовлетворительное самочувствие

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметр	Группа БКК		Группа АК	
	БКК+ФДТ (n=38)	БКК (n=15)	АК+ФДТ (n=52)	АК (n=15)
Возраст, годы, Ме [Q1-Q3]	69,5 [55,1-75,5]	69,3 [55,8-75,0]	56,5 [50,1-70,0]	57,2 [50,0-72,0]
Длительность онкологического анамнеза, мес., Ме [Q1-Q3]	4,5 [6-12]	4,5 [6-12]	4,5 [6-12]	4,5 [6-12]
Количество рецидивов онкозаболевания, Ме [Q1-Q3]	1 [1-3]	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-3]
Наличие в анамнезе, n (%):				
заболевания сердца и сосудов	18 (47)	7 (46)	17 (33)	6 (40)
заболевания мочеполовой системы	7 (18)	3 (20)	11 (21)	3 (20)
заболевания эндокринной системы	11 (29)	1 (7)	4 (8)	1 (7)
заболевания опорно-двигательной системы	6 (16)	3 (20)	4 (8)	2 (13)
заболевания пищеварительной системы и печени	9 (24)	5 (30)	19 (37)	4 (27)
глазные болезни	7 (18)	3 (20)	10 (19)	3 (20)
Отягощенный аллергоанамнез	11 (29)	4 (27)	8 (15)	3 (20)

лась у пациенток с БКК в анамнезе, доля таких женщин составила 24/38 (63%) ($p=0,049$), а проведение ФДТ на фоне АК в анамнезе увеличило долю таких пациенток в течение 2 лет до 38/52 (73%) ($p=0,018$).

Проведен анализ сопряженности возраста пациентки и рецидивов основного заболевания или развития случая *de novo* путем построения логит-регрессионных моделей. На рисунке 3 представлена модель ($\chi^2=4,24$, $p=0,026$, чувствительность 59%, специфичность 69%), показывающая, что вероятность развития рецидива возрастает по мере увеличения возраста пациентки. Точкой разделения (вероятность развития рецидива или возникновения НМРК *de novo* 50%) можно считать возраст 57 лет. При увеличении возраста до 75 и старше вероятность возрастает до 80%.

В случае включения в курс терапии топического средства с ФС модель ассоциации возраста пациентки и рецидива или возникновения *de novo* основного заболевания выглядела несколько иначе (рис. 3В). Построение логит-регрессионной модели ($\chi^2=20,4$, $p<0,001$, чувствительность 86%, специфичность 80%) подтвердило сохранение ассоциации между вероятностью развития рецидива или развития *de novo* основного заболевания и возрастом пациентки. Однако точка разделения (вероятность рецидива или возникновения *de novo* 50%) возросла до 66,5 года, тем не менее 80% вероятность развития рецидива возникла в возрасте также около 75 лет. Таким образом, пациенткам в возрасте 57 лет и старше должна быть рекомендована ФДТ в сочетании с кремом с ФС с целью повышения эффективности профилактики рецидива заболевания.

По результатам УЗИ до ФДТ кожа пациенток обладала признаками инволюционных изменений (дермальные заломы, диспигментация, нарушение четкости контуров и отечность). По данным УЗИ до начала коррекции показатели толщины дермы и эпидермиса отличались как от показателей группы сравнения, так и между собой у пациенток в возрасте до 60 лет включительно и старше 60 лет (табл. 2).

По данным анализа снимков дермальных заломов не во всех локациях удалось выявить статистически значимую разницу по возрасту у пациенток с НМРК. Однако они существенно отличались от показателей молодой группы сравнения (табл. 3).

Провели сопоставление показателей разных методов оценки инволюционных изменений при помощи корреляционного анализа. С увеличением возраста значение коэффициента корреляции Спирмена увеличивалось (табл. 4). Это говорит о сопоставимости результатов двух методов оценки и анализа инволюционных изменений кожи лица.

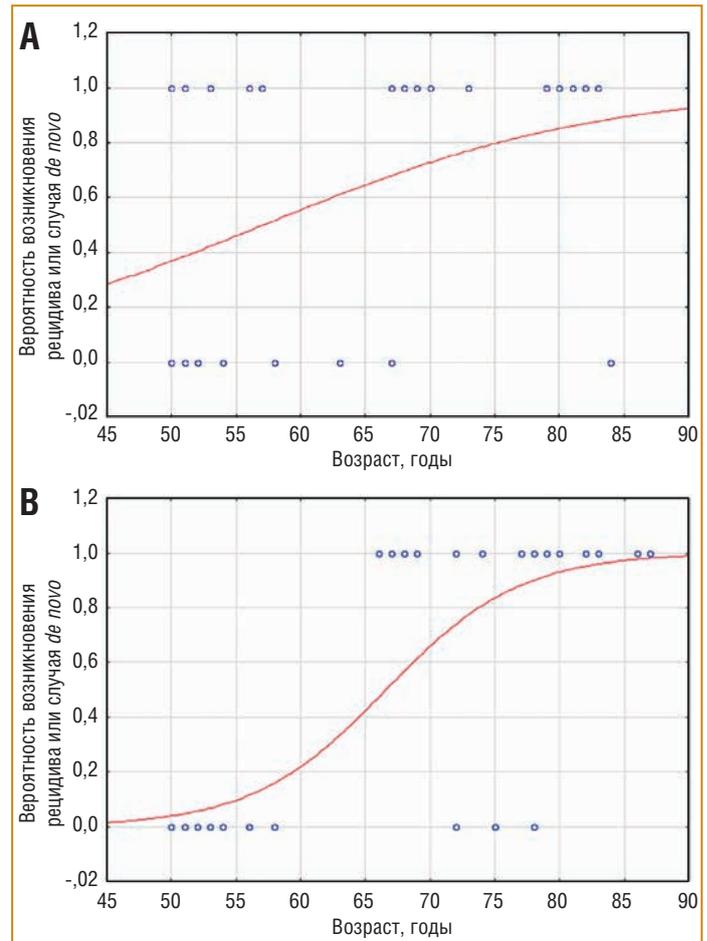


Рис. 3. Ассоциация возраста пациентки и вероятности рецидива или возникновения основного заболевания *de novo* через 2 года после лечения без применения (А) или с применением (В) топического средства с ФС

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существует достаточное количество как инвазивных, так и неинвазивных методов оценки состояния кожных покровов, и при локализации новообразований на лице немаловажно использование неинвазивных способов с целью сохранения целостности и эстетического вида. Морфологическую картину кожи можно оценить с помощью ультразвукового сканирования кожи, оптической когерентной томографии, лазерной сканирующей микроскопии, конфокальной микроскопии, дерматоскопии и множества других методов, определяющих структурные единицы [11]. Взгляды различных авторов и школ на классификацию могут отличаться. Нами впервые пред-

Таблица 2. Сравнительная характеристика кожи лица в зависимости от возраста пациенток с НМРК в анамнезе по данным УЗИ (датчик 22 мГц)

Критерий	До 60 лет (n=45) (1)	Старше 60 лет (n=45) (2)	Группа сравнения (n=15) (3)	Уровень значимости различий		
				1-2	1-3	2-3
Толщина эпидермиса, мкм, Ме [Q1-Q3]	117,3 [109,2-115,5]	79 [65-98]	129 [120,2-134,3]	0,019	<0,001	<0,001
Толщина дермы, мкм, Ме [Q1-Q3]	1003,2 [956,4-1008,1]	982,1 [969,3-990,8]	1147,5 [1138,8-1159,6]	0,024	<0,001	<0,001
Акустическая плотность дермы, ед, Ме [Q1-Q3]	22,3 [20,0-29,1]	18,2 [14,6-19,8]	46,8 [44,2-47,1]	0,034	<0,001	<0,001
Субэпидермальная полоса пониженной экзогенности (SLEB), n (%)	42 (93)	45 (100)	0	0,08	<0,001	<0,001

Таблица 3. Сравнительная характеристика анализа изображений кожи лица при помощи программы ImageJ в зависимости от возраста пациенток с НМРК в анамнезе, Me [Q1–Q3]

Показатель	До 60 лет (n=45) (1)	Старше 60 лет (n=45) (2)	Группа сравнения (n=15) (3)	Уровень значимости различий		
				1-2	1-3	2-3
Глубина изображения морщин в области лба, мм	0,44 [0,38–0,47]	0,62 [0,51–0,64]	0,07 [0,02–0,11]	0,015	<0,001	<0,001
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок», мм	0,23 [0,21–0,28]	0,25 [0,22–0,31]	0,09 [0,07–0,12]	0,59	<0,001	<0,001
Глубина изображения морщин в области носогубной складки, мм	0,72 [0,62–0,74]	0,73 [0,66–0,80]	0,11 [0,08–0,14]	0,55	<0,001	<0,001
Степень однородности цвета кожи лица, %	65,31 [62,57–69,31]	52,63 [39,59–55,53]	93,05 [89,2–95,5]	0,026	<0,001	<0,001

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между показателями УЗИ кожи лица и результатами анализа изображений кожи лица

Показатель	Толщина эпидермиса	Толщина дермы
19–25 лет		
Глубина изображения морщин в области лба	R=0,20 (p=0,021)	R=0,22 (p=0,08)
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок»	R=0,29 (p=0,09)	R=0,24 (p=0,05)
Глубина изображения морщин в области носогубной складки	R=0,18 (p=0,08)	R=0,15 (p=0,05)
50–60 лет		
Глубина изображения морщин в области лба	R=0,58 (p=0,009)	R=0,49 (p=0,006)
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок»	R=0,54 (p=0,003)	R=0,57 (p=0,005)
Глубина изображения морщин в области носогубной складки	R=0,61 (p=0,006)	R=0,52 (p=0,014)
Старше 60 лет		
Глубина изображения морщин в области лба	R=0,64 (p=0,001)	R=0,69 (p=0,011)
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок»	R=0,82 (p=0,001)	R=0,75 (p=0,002)
Глубина изображения морщин в области носогубной складки	R=0,84 (p=0,003)	R=0,77 (p=0,001)

принята оценка дермальных заломов при помощи программы для анализа изображений ImageJ. В настоящем исследовании показана корреляция между данными, полученными способом ультразвукового сканирования, и данными, полученными путем анализа изображения в среде ImageJ. В отношении названного программного обеспечения накоплен богатый опыт использования, а система открытого доступа помогает развивать этот вид анализа медицинского изображения с учетом потребности врачей различных специализаций [12].

Выявленная в настоящем исследовании зависимость корреляции показателей исследования инволюционных изменений от возраста пациенток согласуется с данными Ю.И. Пиголкина и соавт. [13], которые отмечали, что множественный коэффициент корреляции (R), равный 0,965, свидетельствует о достаточно тесной линейной связи между возрастом и совокупностью рассмотренных переменных, описывающих инволюционные изменения кожи лица. В упоминаемом исследовании так же, как и в нашем, «в различных возрастных группах сила связи исследуемых признаков с возрастом оказалась различной».

Говоря о возможностях среды ImageJ для анализа, следует отметить, что во многих областях медицины она признана стандартом, имеющим преимущество перед «ручными методами оценки изменения» объектов: гематом,

послеоперационных рубцов, очагов канцерогенеза [14]. Использовались возможности этой программы для оценки скорости реэпителизации острых ран кожи человека *in vivo*, для иммунофлуоресцентного анализа и перевода его данных в полуколичественное выражение при наблюдении пациентов с узловой БКК век. Было показано, что программы с открытым кодом не уступают коммерческим продуктам для решения задачи количественной оценки на примере количественного определения CD8⁺ Т-клеток в биоптатах кожи пациентов с псориазом [15–17]. В российской же практике эстетической медицины этот анализ был использован впервые.

Наблюдение пациенток с НМРК в анамнезе в период после ФДТ, проведенной с целью коррекции инволюционных изменений, показало, что рецидивы заболевания возникали с частотой 29% (БКК в анамнезе) и 33% (АК в анамнезе). Разница данных о частоте рецидивов, представленная в научной литературе, значительная: от 6,6 до 44% [18, 19]. Отмечается, что до 50% пациентов в пятилетнем катамнезе сталкиваются с развитием очага новообразования *de novo* [18]. Полученные нами данные о рецидивах согласуются с данными литературы и помогают пополнить знания о катамнестических показателях.

Выбор метода омоложения в настоящем исследовании также был обусловлен тем, что ФДТ уже является при-

знанным методом лечения онкологических заболеваний, в частности АК [20–22]. За последние 30 лет ФДТ исследовалась как метод лечения широкого спектра косметических, воспалительных и инфекционных состояний кожи с переменными и, часто, контрастирующими результатами. Часто затруднительна оценка эффектов такой терапии, поскольку используются разные сенсibilizatory, концентрации, составы, источники света и протоколы облучения. Кроме того, многие из этих исследований имеют некачественный дизайн и представляют собой отчеты о клинических примерах и неконтролируемые исследования. Тем не менее обзорное исследование данных начиная с 1990 г. свидетельствует: ФДТ часто применяется для лечения распространенных кожных заболеваний, таких как акне, бородавки, кондиломы, кожный лейшманиоз, а также для фотомоложения, т. е. для коррекции возрастных изменений и фотостарения кожи [23].

Отмечено, что включение в программу коррекции инволюционных изменений средства, содержащего ФС, в период между процедурами не только приводит к более выраженным изменениям кожных покровов [24], но и уменьшает частоту выявления рецидива или нового эпизода НМРК. В литературе встречаются упоминания об использовании альтернативных или дополнительных (таких, как средства для топического применения с ФС) возможностей для ФДТ. Было показано, что ФДТ с использованием дневного света в качестве альтернативного источника света (д-ФДТ) эффективна при лечении АК и других поражений кожи. Для этого типа терапевтических воздействий используется видимый свет с длиной волны от 380 до 700 нм. Его длина волны отличается от длины волны УФ-излучения (от 100 до 380 нм). Подчеркивается, что д-ФДТ более удобна, так как ее могут проводить сами пациенты в домашних условиях. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что пациенты были готовы выполнять д-ФДТ дома, при этом 82% были довольны или очень довольны процедурой благодаря минимальным побочным эффектам, высокой эффективности и косметическому результату [25, 26].

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, д-ФДТ в качестве дополнительной поддержки основного курса коррекции инволюционных изменений не повышала частоту рецидивов или образования *de novo* НМРК и положительно повлияла на показатели инволюционных изменений.

Учитывая скудность диагностических возможностей в арсенале практикующего врача-косметолога, следует признать, что положительная корреляция результатов применения уже хорошо зарекомендовавшего себя метода оценки инволюционных изменений кожи при помощи УЗ-сканирования и результатов применения программы ImageJ расширяет возможности количественной оценки возрастных изменений и позволяет широко применять результаты данной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФДТ оказала положительное влияние в виде тенденции к уменьшению числа рецидивов БКК и АК и существенного повышения доли пациенток, у которых не был выявлен рецидив или случай *de novo* БКК или АК и отсутствовали жалобы при двухлетнем катамнезе. На момент начала ФДТ на коже лица пациенток имелись выраженные инволюционные изменения, которые сопоставимо

фиксируются УЗ-сканированием и изображением кожи при помощи программы ImageJ. Считаем, что программа ImageJ может стать доступным методом оценки динамики инволюционных изменений при их коррекции.

Источник финансирования: статья подготовлена в рамках выполнения инициативной темы.

Литература

- Zanussi S., Serraino D., Dolcetti R. et al. Cancer, aging and immune reconstitution. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(9):1310–1324. DOI: 10.2174/18715206113136660348.
- Enninga E.A.L., Moser J.C., Weaver A.L. et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. *Cancer Med.* 2017;6(10):2203–2212. DOI: 10.1002/cam4.1152.
- Филошенко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2014;3(1):3–7. [Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic therapy and photodiagnosis.* 2014;3(1):3–7 (in Russ.).]
- Lucena S.R., Salazar N., Gracia-Cazaña T. et al. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25912–25933. DOI: 10.3390/ijms161025912.
- Lamberg A.L., Sølvsten H., Lei U. et al. The Danish Nonmelanoma Skin Cancer Dermatology Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:633–636. DOI: 10.2147/CLEP.S99464.
- Waalboer-Spuij R., Nijsten T.E. A review on quality of life in keratinocyte carcinoma patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013;148(3):249–254.
- Шепитко В.И., Ерошенко Г.А., Лисаченко О.Д. Возрастные аспекты строения кожи лица человека. *Мир медицины и биологии.* 2013;3:40. [Shepitzko V.I., Yeroshenko G.A., Lisachenko O.D. Age-related aspects of male facial skin structure. *World of Medicine and Biology.* 2013;3:40 (in Russ.).]
- Батыршина С.В. Кожа и женские половые гормоны. Влияние заместительной гормональной терапии на состояние кожи. *Практическая медицина.* 2015;1(86):11–15. [Batyreshina S.V. Skin and female sex hormones. Effect of hormonal replacement therapy on the skin. *Practical medicine.* 2015;1(86):11–15 (in Russ.).]
- Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis; 2003.
- Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. под ред. Леонова В.П. М.: Практическая медицина; 2010. [Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine: An annotated guide for authors, editors and reviewers. Translation from English. Leonov V.P., ed. M.: Prakticheskaya meditsina; 2010 (in Russ.).]
- Безуглый А.П., Жукова О.В., Петунина В.В. Современная диагностика кожи и доказательная косметология. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010;8(5):110–112. [Bezuglyi A.P., Zhukova O.V., Petunina V.V. Modern diagnostics of skin condition and evidence-based cosmetology. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2010;8(5):110–112 (in Russ.).]
- Шилов Б., Энглевский Н. ImageJ программа для изучения медико-биологических изображений: рук-во для исследователя. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2013. [Shilov B., Englevskiy N. ImageJ program for studying medical and biological images: a guide for researchers. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2013 (in Russ.).]
- Пиголкин Ю.И., Ткаченко С.Б., Золотенкова Г.В. и др. Комплексная оценка возрастных изменений кожи. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2018;61(3):15–18. [Pigolkin Yu.I., Tkachenko S.B., Zolotenkova G.V. et al. The comprehensive evaluation of the age-specific changes in the skin. *Forensic Medical Expertise.* 2018;61(3):15–18 (in Russ.).] DOI: 10.17116/sudmed201861315-18.
- Gómez Martín C., Martínez Grau G. Use of ImageJ as an image processing method for the assessment of post-surgical bruises. *Skin Res Technol.* 2021;27(5):655–667. DOI: 10.1111/srt.12997.
- Nicoletti G., Tresoldi M.M., Malovini A. et al. Correlation Between the Sites of Onset of Basal Cell Carcinoma and the Embryonic Fusion Planes in the Auricle. *Clin Med Insights Oncol.* 2018;12:1179554918817328. DOI: 10.1177/1179554918817328.
- Bladen J.C., Moosajee M., Tracey-White D. et al. Analysis of hedgehog signaling in periocular sebaceous carcinoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(4):853–860. DOI: 10.1007/s00417-018-3900-5.
- Coakley A., Orlowski T.J., Muhlbauer A. et al. A comparison of imaging software and conventional cell counting in determining melanocyte density in photodamaged control sample and melanoma in situ biopsies. *J Cutan Pathol.* 2020;47(8):675–680. DOI: 10.1111/cup.13681.
- Trakatelli M., Morton C., Nagore E. et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):312–329. DOI: 10.1684/ejd.2014.2271.
- Newlands C., Currie R., Memon A. et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S125–S132. DOI: 10.1017/S0022215116000554.
- Morton C.A., Szeimies R.M., Basset-Séguin N. et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications — field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):17–29. DOI: 10.1111/jdv.16044.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Рекомбинантный ангиогенин в составе уходовой косметики для борьбы с акне: проспективное интервенционное многоцентровое исследование

Е.А. Флегонтова¹, Р.М. Загртдинова², Н.Ю. Бычкова³, Н.Б. Сerezникова⁴, А.В. Игрункова⁴

¹ООО «Клиника Ангиофарм», Москва

²ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск

³ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: акне — хронический дерматоз, характеризующийся воспалением кожи из-за нарушения функции сальных желез.

Цель исследования: определить эффекты и механизмы действия препаратов, содержащих регуляторный пептид ангиогенин, у женщин 30–40 лет с поздним акне.

Материал и методы: проведено проспективное интервенционное многоцентровое неконтролируемое нерандомизированное исследование продолжительностью 3 мес. Дизайн работы включал клинический и гистологический анализ результатов. В исследовании приняли участие 30 женщин в возрасте 30–40 лет с инволюционными изменениями кожи на фоне хронического акне. Участницы исследования применяли уходовую косметику. Кроме того, 11 пациенткам проведена фракционная термокоагуляция дермы с помощью фракционной радиочастотной термостимуляции (RF) с препаратом стерильного ангиогенина с последующим забором панч-биоптатов и дальнейшим ежедневным уходом за кожей с использованием предоставленных косметических средств. Результаты оценивали через 2 нед. и 2,5 мес. после процедуры с помощью анкетирования участниц, шкалы Global Aesthetic Improvement Scale, дерматоскопии с цифровой обработкой.

Результаты исследования: применение косметики с ангиогенином оказывало благоприятное воздействие на состояние кожи пациенток с акне, уменьшая выраженность воспалительных изменений кожи, способствуя поддержанию ее здорового вида, нормализуя влажность, тургор тканей, секреторную активность сальных желез. Клинические результаты были подтверждены данными гистологического исследования.

Заключение: применение косметики, содержащей ангиогенин, рекомендуется для ежедневного базового ухода за кожей, в том числе пациентам с хроническим акне. Для более интенсивной коррекции проблем кожи и возрастных изменений рекомендуется периодически сочетать уходовую косметику с процедурой игольчатой RF и трансдермальной доставкой действующего вещества.

Ключевые слова: акне, рекомбинантный ангиогенин, уходовая косметика, дерматологические средства, гистологическое исследование.

Для цитирования: Флегонтова Е.А., Загртдинова Р.М., Бычкова Н.Ю., Сerezникова Н.Б., Игрункова А.В. Рекомбинантный ангиогенин в составе уходовой косметики для борьбы с акне: проспективное интервенционное многоцентровое исследование. РМЖ. 2024;7:18–24.

ABSTRACT

Recombinant angiogenin in the composition of acne care products: a prospective interventional multicenter study

E.A. Flegontova¹, R.M. Zagrtdinova², N.Yu. Bychkova³, N.B. Sereznikova⁴, A.V. Igrunkova⁴

¹Angiopharm Clinic LLC, Moscow

²Izhevsk State Medical University, Izhevsk

³Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Background: acne is a chronic dermatosis characterized by skin inflammation due to sebaceous glands function disorder.

Aim: to determine the effects and mechanisms of action in drugs containing the regulatory peptide angiogenin in women aged 30–40 years with late acne.

Materials and Methods: a prospective interventional multicenter uncontrolled non-randomized study lasting 3 months was conducted. This study included clinical and histological analysis of the results. The study involved 30 female patients aged 30–40 years with involutinal skin changes during chronic acne. The patients used skincare products. Also, 11 female patients underwent fractional thermocoagulation of the dermis using fractional radiofrequency (RF) thermal stimulation with a sterile preparation of angiogenin, followed by the collection of punch biopsies and further daily skincare with provided products. The results were evaluated 2 weeks and 2.5 months after the procedure using the questionnaire of participants, Global Aesthetic Improvement Scale and digital dermatoscopy.

Results: the use of skincare products with angiogenin had a beneficial effect on the skin condition of patients with acne, reducing the severity of inflammatory skin changes, contributing to maintaining its healthy appearance, normalizing moisture, skin turgor, secretory activity of the sebaceous glands. The clinical results were confirmed by histology data.

Conclusion: the use of skincare products containing angiogenin is recommended for daily basic skin care, including in patients with chronic acne. For more intensive correction of skin problems and age-related changes, a combination of skincare products with periodic use of radiofrequency microneedling and transdermal active substance delivery is recommended.

Keywords: acne, recombinant angiogenin, skincare products, dermatological agents, histology.

For citation: Flegontova E.A., Zagrtidnova R.M., Bychkova N.Yu., Serezhnikova N.B., Igrunkova A.V. Recombinant angiogenin in the composition of acne care products: a prospective interventional multicenter study. *RMJ*. 2024;7:18–24.

ВВЕДЕНИЕ

Акне — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, характеризующееся образованием комедонов, папул и пустул, а в тяжелых случаях — узлов и кист. Ранее считали, что акне характерно для подростков и людей молодого возраста ввиду выраженных гормональных колебаний, однако за последнее время накопилась информация о заболеваемости людей среднего возраста [1]. Согласно исследованию A. Perkins et al. [2] клинически акне проявляется у 45% женщин в возрасте от 21 года до 30 лет, у 26% — от 31 года до 40 лет и у 12% — от 41 года до 50 лет. При этом воспалительные изменения преобладают у юных девушек, в то время как комедональная форма заболевания отмечается у пациенток старше 30 лет. В то же время в отечественных клинических рекомендациях указывается, что для позднего акне не характерна комедональная форма; чаще регистрируются немногочисленные папулезные элементы, преобладают воспалительные элементы, в том числе узлы, в большей степени поражается U-зона (щеки, нижняя часть подбородка, кожа вокруг рта)¹.

Патогенез акне достаточно хорошо изучен. Считают, что увеличение концентрации андрогенов и/или повышенная чувствительность рецепторов себоцитов к производному тестостерона приводят к их гиперпролиферации, гиперплазии и гиперсекреции сальных желез [3]. Это обуславливает формирование инфундибулярного гиперкератоза, клинически проявляющегося образованием комедонов. Повышенная секреция липидов себоцитами стимулирует размножение бактерий *Cutibacterium acnes*, продукты жизнедеятельности которых дополнительно повреждают кожу и действуют как хемоаттрактанты для лимфоцитов [4]. В результате возникает локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-8) и повреждение клеток с развитием спонгиоза. По мере прогрессирования дистрофических изменений, гибели клеток и увеличения концентраций провоспалительных факторов к области повреждения мигрируют нейтрофилы и макрофаги, которые резорбируют некротизированные ткани и выделяют вещества с повреждающим действием (активные формы кислорода, цитокины) [5, 6]. Таким образом, в основе патогенеза акне можно выделить 4 фактора:

- ♦ гипертрофия сальных желез;
- ♦ фолликулярный гиперкератоз;
- ♦ инфицирование;
- ♦ воспаление.

Лечение акне направлено на коррекцию именно этих факторов [3, 7].

Современные стратегии лечения предусматривают [6, 7]:

- ♦ применение уходовых средств в домашних условиях для борьбы с комедонами;

- ♦ использование ретиноидов и антибактериальных препаратов для борьбы с воспалением;
- ♦ гормональную терапию для коррекции эндокринологических нарушений и уменьшения секреции кожного сала.

Ангиогенин — секретируемая рибонуклеаза, которая стимулирует транскрипцию рРНК, ангиогенез, оказывает противовоспалительное действие [8–10]. В эксперименте продемонстрирован выраженный прорегенераторный потенциал ангиогенина [8, 11, 12]. Предполагается, что применение уходовой косметики с высоким содержанием ангиогенина будет способствовать уменьшению выраженности воспалительных и дистрофических изменений кожи, что благоприятно отразится на течении акне.

Цель исследования: определить эффекты и механизмы действия препаратов, содержащих регуляторный пептид ангиогенин у женщин 30–40 лет с поздним акне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное интервенционное многоцентровое неконтролируемое нерандомизированное исследование продолжительностью 3 мес.

В исследовании приняли участие 30 женщин в возрасте 30–40 лет с инволюционными изменениями кожи на фоне хронического акне. На первом визите был собран анамнез, проведены комплексная диагностика и панч-биопсия кожи (n=14). Участницам выдан набор косметики, предоставленный ООО «Лаборатория Ангиофарм» (г. Новосибирск, Россия). В набор для домашнего ухода входили: сыворотка с ниацинамидом, содержащая ангиогенин, крем с азелаиновой кислотой, а также крем-комфорт с полиненасыщенными жирными кислотами Омега 3-6-9. Все средства рекомендовали наносить на предварительно очищенную кожу лица, шеи и области декольте 2 р/сут в течение всего периода исследования (3 мес.), а применение сыворотки прервать за 3 сут до проведения игольчатой фракционной радиочастотной термостимуляции (RF) и не применять в течение 3 сут после нее.

Через 2 нед. пациентки с помощью анкетирования оценивали количество и выраженность высыпаний, общее состояние кожи (увлажненность, чувство стянутости); участницы и лечащий врач определяли состояние кожи по шкале Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS); тон кожи, выраженность патологической пигментации, степень красноты, микрорельеф, глубину мелких морщин анализировали при дерматоскопии с цифровой обработкой на аппарате Antera 3D (Miravex, Ирландия).

Спустя 2 нед. от начала применения уходовой косметики 11 пациенткам провели фракционную термокоагуляцию дермы с помощью RF мощностью 526 Дж на 1,5 см²

¹ Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. 2015. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/e74/e74c488d017cd6029c87c4b38753a7bf.docx> (дата обращения: 15.04.2024).

на глубине 2 мм, нанося по всей поверхности лица и шеи 1 мл стерильного раствора ангиогенина (M.A.IN 1, ООО «Лаборатория Ангиофарм», Россия) за исключением зоны контроля. После высыхания препарата на кожу тонким слоем наносили регенерирующий гель с рекомбинантным ангиогенином. Всем участницам исследования рекомендовали использовать гель 2 р/сут на протяжении последующих двух недель наряду с уже используемыми средствами.

Через 1 мес. пациенток повторно осматривали, оценивали состояние кожи по шкале GAIS, проводили аппаратную диагностику и выполняли панч-биопсию (n=11) в зоне нанесения ангиогенина и зоне контроля. Через 3 мес. проводили итоговую диагностику состояния кожи и анкетирование всех участниц исследования.

Панч-биопсию выполняли в области нижнего полюса сосцевидного отростка, задней поверхности шеи и на границе роста волос с обеих сторон после предварительной анестезии кожи раствором артикаина для внутрикожного введения в объеме 1,2–1,5 мл панчем диаметром 2 мм, маркировали и передавали для морфологического анализа. Весь материал, полученный при панч-биопсиях за все время исследования, доставляли в лабораторию одномоментно, и патолог не имел доступа к информации о пациентах и сроках забора биоптатов (слепое исследование).

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Критерии включения в исследование: клинический диагноз комедональной формы хронического акне кожи лица в стадии ремиссии; наличие письменного информированного согласия на лечение, проведение исследования и публикацию его результатов.

Критерии невключения: беременность и период лактации, прием системных глюкокортикостероидов и цитостатиков как минимум за 3 мес. до начала исследования, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, сахарный диабет, гематологические заболевания (нарушения свертывающей системы крови, анемия), системные заболевания, злокачественные новообразования, инфекции, отягощенный аллергологический анамнез, склонность к формированию гипертрофических и келоидных рубцов, неоправданные ожидания пациента.

Исследование прерывалось в случаях отказа пациентки от дальнейшего участия, индивидуальной непереносимости компонентов исследуемых препаратов, нарушения рекомендованного режима лечения или несоблюдения плана обследования.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки результатов клинического исследования применяли:

- ♦ классификацию И.И. Кольгуненко для оценки типа возрастных изменений (1974 г.) [13];
- ♦ шкалу GAIS [14];
- ♦ программную диагностику методом аппаратной обработки дерматоскопии Antera 3D;
- ♦ анкету с 10-балльной аналоговой шкалой для самооценки состояния кожи по следующим параметрам: количество и выраженность высыпаний, увлажненность, чувство стянутости, тургор.

Кроме того, участницам исследования предлагалось оценить консистенцию, текстуру, равномерность распределения, плотность при нанесении, скорость впитывания

и смягчающее действие уходовой косметики по 10-балльной шкале.

Для проведения гистологического исследования образцы тканей фиксировали в нейтральном формалине, заливали в парафин, получали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином («Бiovитрум», Россия), орсеином («Бiovитрум», Россия), пикросириумом красным (Abcam, США). Препараты изучали методами светлостойкой, поляризационной и фазово-контрастной микроскопии в микроскопе Leica DM 4000 B LED (Leica Microsystems, Германия) с камерой Leica DFC 7000 (Leica Microsystems, Германия). В программе ImageJ (ImageJ v.1.52, США) на изображениях оценивали толщину эпидермиса, количество дистрофических эпителиальных клеток, число клеток воспаления в дерме.

Для иммуногистохимического исследования использовали первичные антитела к фактору роста эндотелия сосудов A (VEGF-A) (MAA143Hu24, Cloud-Clone Corp., China), ИЛ-1α (MAA071Hu22, Cloud-Clone Corp., China) и ИЛ-8 (MAA080Hu22, Cloud-Clone Corp., China). Срезы толщиной 4 мкм подготавливали стандартно. Результаты оценивали в пяти различных полях зрения при увеличении 400-кратным количеством методом согласно сумме баллов, выставленных по шкале, представленной в таблице 1 [15].

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека в качестве их субъекта» на основании разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (протокол № 764 от 24.10.2023).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Экспериментальные данные анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.00 (GraphPad Software, США). Параметры, измеренные с помощью аппарата Antera 3D и программы ImageJ, сравнивали с помощью однофакторного анализа ANOVA с тестом множественного сравнения Тьюки. Для сравнения данных, полученных в результате применения шкал, использовали непараметрический критерий Краскела —

Таблица. Шкала полуколичественной балльной оценки данных иммуногистохимического исследования

Критерий	Баллы
Распространенность окраски	
<25% клеток	0
25–49% клеток	1
50–74% клеток	2
≥75% клеток	3
Интенсивность окраски	
Окрашенные гранулы не определяются	0
Единичные положительно окрашенные гранулы	1
Умеренное содержание положительно окрашенных гранул	2
Высокое содержание гранул	3

Уоллиса с тестом множественного сравнения Данна. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Результаты статистического анализа представлены в виде гистограмм средних значений и ошибок среднего (параметрический критерий) или гистограмм медианных значений и интерквартильного интервала (непараметрический критерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные клинические и гистологические характеристики кожи

На момент обращения за медицинской помощью кожа большинства пациенток характеризовалась наличием жирного блеска, расширенных пор, открытых и закрытых комедонов, особенно в области щек, носа и подбородка. Женщины акцентировали внимание врача на неровности рельефа и шелушении кожи, сложности в нанесении макияжа. У 10 пациенток определялись пигментные пятна в зоне хронического воспаления, у 6 — очаговая эритема, мелкие рубцовые изменения кожи в области щек.

По результатам гистологического исследования образцов кожи, полученных до начала применения предложенной косметики, у всех пациенток, которые согласились на забор панч-биоптатов, наблюдались дистрофические изменения эпидермиса: вакуолярная дистрофия клеток, акантоз и атрофия. В 86% биоптатов архитектура коллагеновых волокон дермы была обычной, однако в них отмечалось неравномерное распределение эластических волокон ($n=6$) и/или их деструкция ($n=7$). В двух образцах встретились очаги разрыхления коллагеновых волокон. Воспалительные изменения отмечались в 79% случаев. Они проявлялись слабой диффузной и выраженной периваскулярной лимфомакрофагальной инфильтрацией, в части биоптатов ($n=3$) иммунные клетки формировали очаговые скопления в дерме.

Результаты клинического исследования

Через 2 нед. применения уходовой косметики врач отметил значительное улучшение состояния кожи у 7 (23,3%) пациенток, а у 23 (76,7%) положительные изменения были заметны, но менее выражены. Пациентки оценивали состояние своей кожи по шкале GAIS: заметное улучшение отметили 5 (17%) участниц исследования, а 4 (13%) не увидели эффекта от применения косметики.

Через 1 мес. оценки состояния кожи врачом и пациентками практически не отличались: хорошо выраженный положительный эффект наблюдался у 20 (66,6%) и у 18 (60%) участниц исследования, по мнению врача и пациента соответственно. Остались полностью удовлетворены результатами 5 (16,6%) опрошенных пациенток, специалисты считали эффект достаточным у 4 (13,3%) участниц. По мнению одной пациентки, состояние кожи ухудшилось после процедуры иглоочистой RF: специалистом оно было оценено как «нет изменений, состояние такое же, как и до процедуры» (0 баллов), в то время как участница отметила, что «состояние хуже, чем до процедуры» (-1 балл).

Через 3 мес. от начала исследования были полностью удовлетворены состоянием кожи 12 (40%) пациенток. Значительное улучшение и необходимость в продолжении корректирующих процедур отмечали 15 (50%) участниц, по мнению врача, данная тактика лечения была бы оптимальной для 14 (46%) пациенток.

На фоне применения уходовой косметики 21 (70%) пациентка отметила, что кожа становится увлажненной, улучшается ее тургор, 18 (60%) заявили об исчезновении стянутости и неприятных ощущений, более половины (19 (63,3%)) указали на отсутствие побочных эффектов. О быстром исчезновении высыпаний и их следов свидетельствовала 21 (70%) пациентка; 12 (40%) участниц с поствоспалительными элементами на щеках и шее отметили значительное уменьшение их числа и размера при применении азелаинового крема. Косметика очень понравилась 21 (70%) участнице исследования из 30, столько же пациенток отметили, что эффект увлажнения держится весь день.

После применения геля для умывания с аминокислотами шелка чувство комфорта и чистоты отметили 7 (23,3%) пациенток, изредка возникающее чувство стянутости было у 3 (10%) человек. По окончании исследования по 4 (13,3%) участницы отметили сохранение черных точек и признаков воспаления. Практически исчезло шелушение у 26 (86,7%) женщин, сухость перестала беспокоить полностью 18 (60%) участниц и стала появляться только после умывания водой и перепадов температуры у 5 (16,6%) пациенток.

После RF с трансдермальной доставкой стерильного раствора ангиогенина 8 женщин из 11 указали на более свежий и молодой вид кожи, 9 отметили уменьшение угревых высыпаний и выравнивание рельефа кожи лица, 10 — повышение ее упругости. У большинства ($n=7$) участниц эффект от применения крема Омега 3-6-9 после иглоочистой RF стал еще более выраженным. Также положительными эффектами участницы исследования сочли улучшение питания и увлажнение кожи, повышение устойчивости к погодным условиям, уменьшение пигментации и шелушения. Кроме того, декоративная косметика стала держаться в течение всего дня.

По результатам дерматоскопии на аппарате Antera 3D у большинства участниц уменьшалась выраженность покраснения кожи и пигментации, выравнивался микрорельеф кожи. У всех ($n=30$) обследованных через 2 нед. использования уходовой косметики отмечено очищение пор; у 54% они оставались открытыми, преимущественно в области щек; у остальных имели тенденцию к сужению. Через 3 мес. от начала исследования объем пор уменьшился относительно исходного состояния у 81% участниц.

Результаты гистологического исследования

После применения уходовой косметики в течение 2 нед. атрофия эпидермиса отсутствовала в 9 образцах, в 5 образцах уменьшалась выраженность акантоза и вакуолярной дистрофии. Абсолютное число дистрофически измененных клеток было достоверно меньше, чем в начале исследования (118 ± 40 и 198 ± 76 соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 1).

В ряде случаев ($n=6$) структура дермы была обычной; в других отмечалось ее уплотнение, формирование участков фиброобразования вокруг сальных желез и волосяных фолликулов (рис. 2). В двух образцах встретились участки разрыхления коллагеновых волокон. Во всех образцах сохранялась слабая или умеренная периваскулярная воспалительная инфильтрация, однако очаговая инфильтрация отсутствовала. Сосуды в шести случаях были не изменены, в остальных отмечался периваскулярный фиброз.

Через 1 мес. от начала исследования в большинстве образцов ($n=7$) почти полностью отсутствовала вакуолярная дистрофия, был слабо выражен акантоз эпидермиса, атрофия не определялась во всех образцах ($p=0,0001$), воспа-

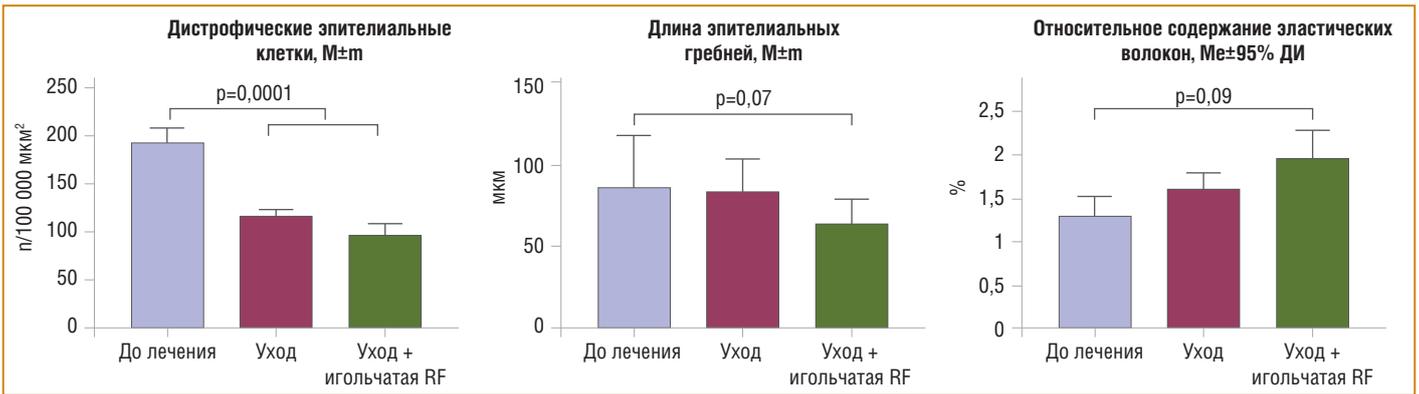


Рис. 1. Данные морфометрии

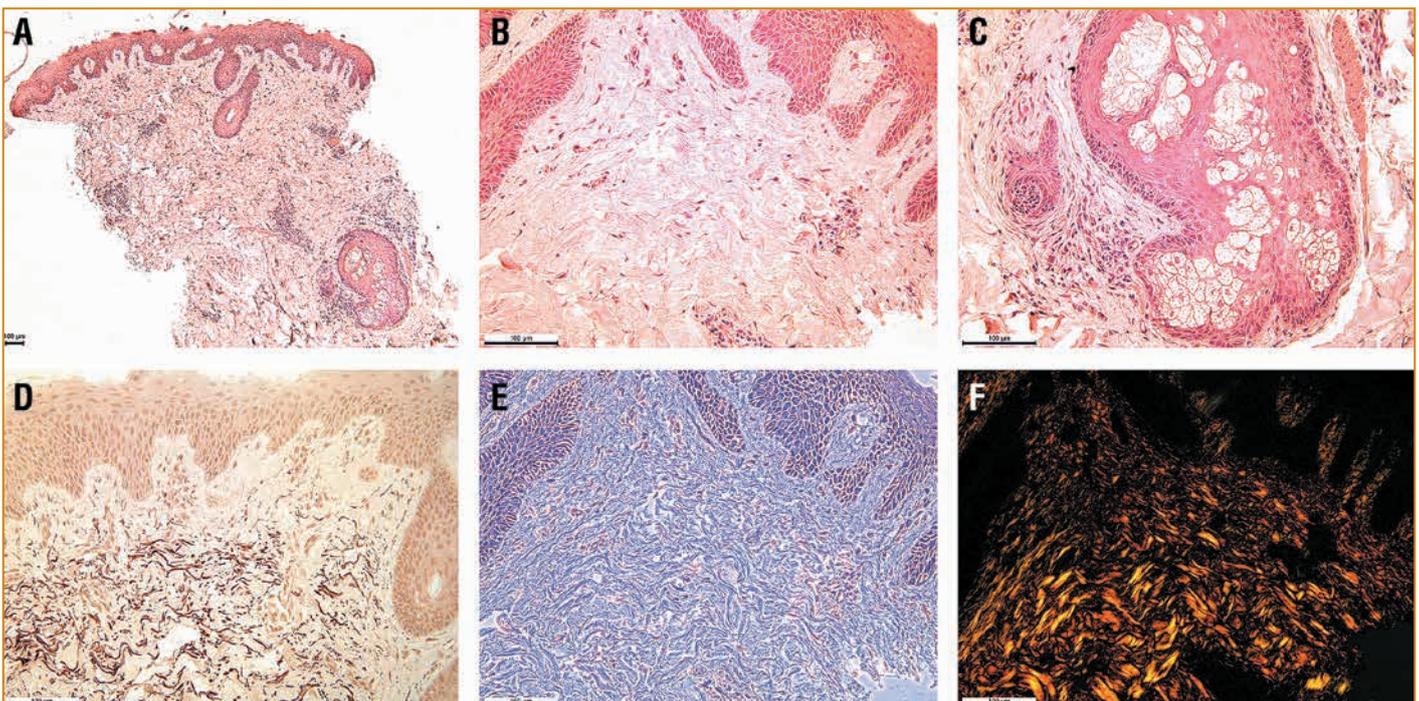


Рис. 2. Гистологическая структура кожи после применения уходовой косметики в течение 2-х недель.

А — общий вид эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы, светлополюсная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; В — слабые дистрофия и акантоз эпидермиса, нормальная структура сосочкового и сетчатого слоев дермы, светлополюсная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; С — нормальная структура сальной железы и волосяного фолликула, светлополюсная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; D — окрашенные в темно-коричневый цвет эластические волокна дермы, светлополюсная микроскопия, окраска орсеином, $\times 200$; E — плотная сеть коллагеновых волокон дермы, фазово-контрастная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; F — анизотропия пучков коллагеновых волокон дермы, поляризационная микроскопия, окраска пикросириусом красным, $\times 200$

лительная инфильтрация была минимальной (см. рис. 1, рис. 3). В 7 из 11 образцов архитектоника коллагеновых волокон дермы оказалась нормальной, в одном образце коллагеновые волокна были уплотнены, еще в одном были обнаружены очаги разрыхления. После процедуры RF и применения косметики с ангиогенином в течение 1 мес. при статистическом анализе выявлено увеличение содержания эластических волокон относительно данных, полученных в более ранние сроки ($p < 0,09$) (см. рис. 1).

По данным иммуногистохимического анализа через 2 нед. от начала применения уходовой косметики экспрессия ИЛ-1 α в кератиноцитах снижалась на 20%, а ИЛ-8 — на 33%. Этот эффект сохранялся на фоне применения предложенных косметических средств, а для ИЛ-8 нарастал после игольчатой RF ($p < 0,001$) (рис. 4). При статистическом анализе экспрессии VEGF-A мы не получили достоверных различий между образцами кожи из зоны ис-

пользования уходовой косметики и контрольных участков. Тем не менее до начала применения уходовой косметики у большинства участниц число VEGF-A-позитивных клеток было несколько выше нормы и маркер экспрессировался, помимо клеток эндотелия сосудов, также кератиноцитами и дермальными фибробластами. Однако уже после двух недель ежедневного использования уходовых средств у некоторых пациентов экспрессия VEGF-A снизилась, а после игольчатой RF с трансдермальной доставкой рекомбинантного ангиогенина она выявлялась только в клетках эндотелия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение уходовой косметики в домашних условиях с соблюдением рекомендаций через 14 дней способствовало регрессу воспалительного процесса, исчезновению

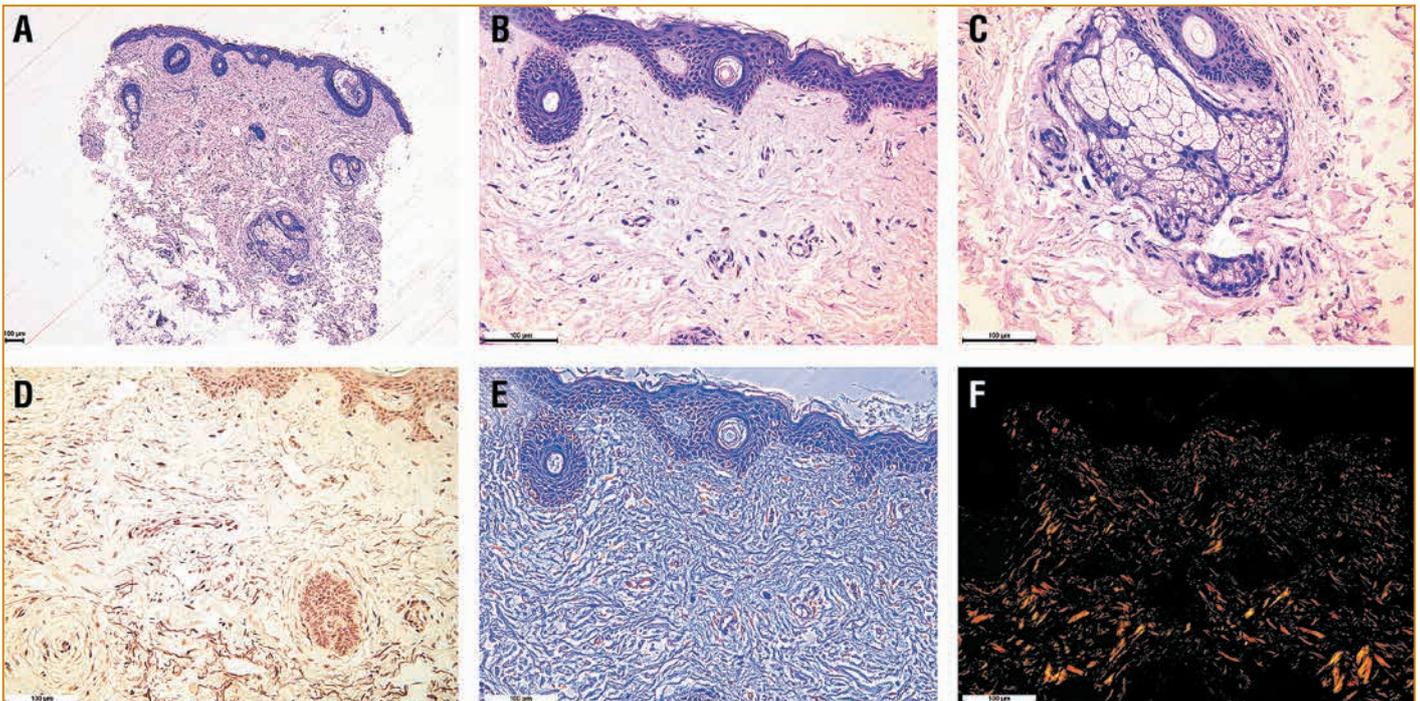


Рис. 3. Гистологическая структура кожи через 2 нед. после игольчатой RF на фоне применения уходовой косметики в течение месяца.

A — общий вид эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы, светлопольная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; B — нормальная структура эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы, минимальная периваскулярная лимфомакрофагальная инфильтрация, светлопольная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; C — нормальная структура сальной железы и волосяного фолликула, светлопольная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; D — окрашенные в темно-коричневый цвет эластические волокна дермы, светлопольная микроскопия, окраска орсеином, $\times 200$; E — нормальная структура коллагеновых волокон дермы, фазово-контрастная микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; F — анизотропия пучков коллагеновых волокон дермы, поляризационная микроскопия, окраска пикросириусом красным, $\times 200$

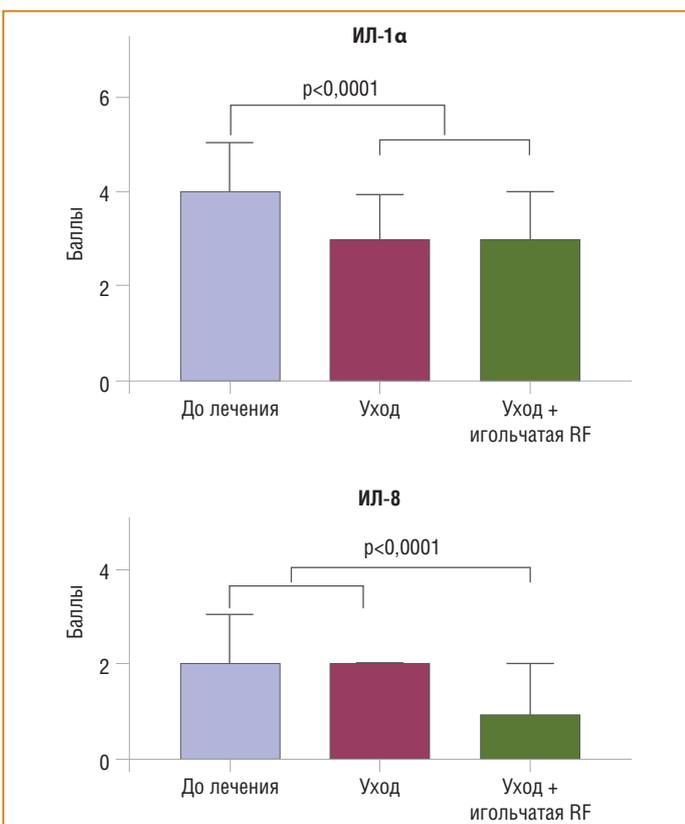


Рис. 4. Экспрессия ИЛ-1 α и ИЛ-8 (Ме \pm 95% ДИ, критерий Краскела — Уоллиса с тестом множественного сравнения Данна)

высыпаний и следов от них у большинства участников исследования; все женщины заметили повышение степени увлажненности и тургора кожи.

Сыворотка с ниацинамидом оказала положительное действие. Уменьшилась выраженность покраснений, раздражение кожи купировалось за счет редукции воспалительных изменений и улучшения кровоснабжения дермы под действием рекомбинантного ангиогенина и тетрапептида 33. Ангиогенин — естественный стимулятор роста капилляров, который за счет улучшения кровоснабжения и питания соединительной ткани увеличивает активность фибробластов и ускоряет естественный процесс обновления клеток, а тетрапептид 33 блокирует выработку воспалительных цитокинов [8, 12]. Эти данные подтверждаются результатами иммуногистохимического анализа, который показал достоверное снижение уровня экспрессии ИЛ-1 α и ИЛ-8.

Активация *Cutibacterium acnes* и выделение воспалительных медиаторов инициируют местный иммунный ответ, опосредованный ИЛ-1 α , что способствует уплотнению и слипанию корнеоцитов с образованием пленки. Эта пленка препятствует выделению секрета сальных желез и усугубляет фолликулярный гиперкератоз. Кроме того, активация Toll-like рецепторов 2 приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-8, которые обуславливают деструкцию фолликулярного эпителия, активацию процессов окисления и усиливают воспаление [16]. ИЛ-8 — хемокин, который играет важную роль в поддержании гиперплазии эпидермиса и фолликулярного гиперкератоза у пациентов с акне [17].

Крем, содержащий 20% азелаиновой кислоты, оказывает бактерицидное и противовоспалительное действие, регулирует работу сальных желез, уменьшает гиперкератоз [18]. Средство дает видимый результат при коррекции эпидермальной и смешанной форм гиперпигментации благодаря подавляющему воздействию на пролиферацию меланоцитов [19]. Сок алоэ вера в составе продукта обладает противовоспалительными свойствами, смягчает и увлажняет кожу. Полисахариды растительного происхождения усиливают врожденный иммунитет, оказывают увлажняющее действие в течение длительного времени, уменьшают чувствительность и восстанавливают микробиом кожи. Данные эффекты способствуют нормализации иммунного статуса кожи пациентов с акне, у которых, как известно, обычно наблюдается дисфункция иммунитета с преимущественной активацией Т-звена [20]. Бентонитовая глина обладает сорбирующим и себорегулирующим действием, очищает поры, осветляет и тонизирует кожу.

Крем-комфорт Омега 3-6-9 оказывает антиоксидантный эффект, нормализуя pH, поддерживает водный баланс кожи, способствует выработке коллагена и повышает сопротивляемость ультрафиолету [21, 22]. Последний эффект крайне важен для комплексного ухода за комедональной формой акне, поскольку известно, что воздействие ультрафиолетовых лучей спектра А и В способствует гиперплазии сальных желез, гиперкератинизации, стимулирует секрецию кожного сала и комедонообразование [20]. Улучшение гидролипидного баланса эпидермиса также способствует поддержанию метаболического статуса кожи и снижает выраженность возрастных изменений. Результаты гистологического исследования доказали снижение выраженности дистрофических изменений кожи.

Симптомокомплекс постакне беспокоит пациентов не меньше, чем активные проявления дерматоза. Он включает такие нарушения, как гиперпигментация, атеромы, милиумы и патологические рубцы. Фракционный термолиз — один из наиболее действенных подходов для коррекции данного синдрома: в коже формируются микрораны асептического воспаления, приводящего к ремоделированию дермы [23]. Рекомбинантный ангиогенин может усилить эти эффекты, он доказал свою эффективность в стимуляции регенерации и улучшении местного кровоснабжения тканей [8, 12, 24, 25]. Тем не менее диффузионная способность этого белка весьма ограничена за счет высокой молекулярной массы (около 14,5 кДа), именно поэтому его нанесение после процедуры игольчатой RF является перспективной стратегией по улучшению доставки вещества в глубокие слои дермы [26].

Комбинация компонентов регенерирующего геля, применявшегося после аппаратного воздействия и нанесения стерильного ангиогенина, оказывает высокоспецифическое влияние на восстановление местного кровоснабжения, улучшает трофику, создает благоприятные условия для ускоренной регенерации тканей. Он содержит 2 основных компонента: рекомбинантный ангиогенин и натуральный водный экстракт из меристематических клеток корней дуба. Ангиогенин участвует в реконструкции капиллярной сети, активации синтетической активности фибробластов и синтезе коллагена, стимулирует регенерацию в целом, а используемый экстракт снижает отек и воспаление, уменьшает болевой синдром, оказывает местное иммуномодулирующее действие [8, 12].

Фактор роста, активирующий рецепторы на эндотелиальных клетках и стимулирующий ангиогенез (VEGF-A), в нормальных условиях экспрессируется в коже очень слабо и только в эндотелии сосудов, но при развитии патологических изменений кератиноциты и фибробласты также начинают экспрессировать этот фактор, что способствует миграции макрофагов и увеличивает проницаемость капилляров [27]. В нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий по уровню экспрессии VEGF-A на исследуемых и контрольных участках, однако отметили нормализацию его распределения в клетках — локализацию его только в эндотелиоцитах. Это свидетельствует об улучшениях микросреды дермы.

Таким образом, благоприятное влияние на состояние кожи, отмеченное участниками исследования, обеспечивалось комплексным составом косметических средств, который включал в себя натуральные компоненты, воздействующие на все звенья патогенеза акне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Акне, оставаясь актуальной проблемой дерматологии и косметологии, требует тщательного подхода к подбору лечения и назначению комплексного ухода, бережно и эффективно воздействующего на основные звенья патогенеза заболевания. Комплексная терапия уходовой косметикой в сочетании с игольчатой RF и трансдермальной доставкой ангиогенина оказывает благоприятное воздействие на состояние кожи пациентов с акне, уменьшая выраженность возрастных и воспалительных изменений кожи, способствуя поддержанию ее здорового вида, нормализуя влажность, тургор тканей и секреторную активность сальных желез. Кроме клинического эффекта, улучшается гистологическая структура кожи за счет нормализации состояния клеток эпидермиса, сосудов, архитектоники коллагеновых и эластических волокон дермы, минимизации воспалительной инфильтрации.

Таким образом, применение косметики, содержащей ангиогенин, рекомендуется для ежедневного ухода, в том числе пациентам с хроническим акне. Для более интенсивной коррекции проблемной кожи и возрастных изменений рекомендуется сочетать уходовую косметику с игольчатой RF и трансдермальной доставкой ангиогенина.

Литература

1. Bagatin E., Freitas T.H.P., Rivitti-Machado M.C. et al. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):62–75. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20198203.
2. Perkins A.C., Maglione J., Hillebrand G.G. et al. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(2):223–230. DOI: 10.1089/jwh.2010.2722.
3. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсарова Ю.С. Акне — болезнь цивилизации. *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):6–12. [Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Grigorian O.R., Absatarova Yu.S. Acne is a disease of civilization. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):6–12 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro2020260116.
4. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2038–2047. DOI: 10.1111/jdv.13965.
5. Ковалева Ю.С., Кокина О.А., Шепилева Т.Н. Вопросы резистентности при акне: пути решения. *Медицинский совет.* 2023;17:76–82. [Kovaleva J.S., Kokina O.A., Shepileva T.N. Acne resistance issues: solutions. *Medical Council.* 2023;(2):76–82 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-040.
6. Туати Х., Тищенко А.Л., Горский В.С. Фармакотерапия акне: обзор современных средств терапии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(2):11–16. [Tuati H., Tishchenko A.L., Gorskiy V.S. Pharmacotherapy of acne: an overview of current therapies. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2018;17(2):11–16 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/klinderma201817211-16.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ANGIOPHARM

РЕКОМБИНАНТНЫЙ АНГИОГЕНИН

В СОСТАВЕ УХОДОВОЙ КОСМЕТИКИ ДЛЯ БОРЬБЫ
С АКНЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ
МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



СОБСТВЕННАЯ
РАЗРАБОТКА
КОМПАНИИ



ANGIOPHARM.PRO

В ОСНОВЕ ПРЕПАРАТОВ ANGIOPHARM — РЕКОМБИНАНТНЫЙ АНГИОГЕНИН

РЕКОМБИНАНТНЫЙ АНГИОГЕНИН — ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ БЕЛОК, ИГРАЮЩИЙ СУЩЕСТВЕННУЮ РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ ПОДДЕРЖАНИЯ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА

ЗАЛОГ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ В КОМПЛЕКСНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ

РЕКЛАМА



630559, НОВОСИБИРСКАЯ ОБЛ.,
Р.П. КОЛЬЦОВО, ПР. АКАДЕМИКА
САНДАХЧИЕВА, ЗД. 13, ОФ. 7



8 (962) 838-44-55



SALE@ANGIOPHARM.PRO

Эстетическая коррекция инволютивных изменений кожи: сочетанное применение препаратов гиалуроновой кислоты, модифицированной магнием, и полинуклеотидов для интрадермального введения

К.м.н. А.В. Карпова¹, Д.И. Знатдинов²

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²АНО «НИЦГК», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: качественные возраст-ассоциированные показатели кожи зависят главным образом от метаболизма трех основных образующих структуру межклеточного матрикса дермального слоя биополимерных молекул — гиалуроновой кислоты, коллагена и эластина. С целью коррекции возрастных изменений в эстетической медицине и косметологии наиболее широкое применение получили комбинированные инъекционные методики. Эффективность сочетанного применения гиалуроновой кислоты (ГК), модифицированной магнием (ГК-Мг), и полидезоксирибонуклеотидов (ПДРН) в рамках терапии возрастных изменений кожи требует подтверждения.

Цель исследования: оценить эффективность коррекции возрастных изменений кожи гидрогелем на основе ГК-Мг и препаратом на основе ПДРН по разработанной методике.

Материал и методы: под наблюдением находилось 20 женщин в возрасте 42–54 года с целью оценки репаративных способностей кожи в рамках подготовки к последующей блефаропластике. До проведения забора биоптатов 10 пациенток не проходили инъекционную терапию препаратами (контрольная группа). Второй (экспериментальной) группе (n=10, средний возраст 48 лет) в периорбитальную зону в шахматном порядке с одной стороны вводили гидрогель на основе ГК-Мг и препарат на основе ПДРН, с другой — гидрогель на основе ГК и ПДРН. Введение осуществляли в четыре сеанса (один раз с интервалом 10–14 дней). Забор биоптатов кожи выполняли через 65 дней после завершения курса биоревитализации в ходе блефаропластики. Выявляли особенности экспрессии коллагена I, III и IV типа с помощью иммуногистохимического метода исследования. Оценивали реакцию на 1 мм² по средней интенсивности окрашивания (в процентах).

Результаты исследования: установлено, что площадь экспрессии коллагена I, III, IV типа в интактной коже была примерно в 3 раза меньше, чем в образцах кожи после окончания комбинированной терапии гидрогелем на основе ГК-Мг и препаратом на основе ПДРН.

Заключение: предложенный протокол с использованием комбинированной терапии ГК-Мг и ПДРН активизирует в фибробластах выработку коллагена I, III, IV типа — основных белков дермально-эпидермальной зоны.

Ключевые слова: морфологическое исследование кожи, электронная микроскопия кожи, коллаген, гиалуроновая кислота, магний, полинуклеотиды.

Для цитирования: Карпова А.В., Знатдинов Д.И. Эстетическая коррекция инволютивных изменений кожи: сочетанное применение препаратов гиалуроновой кислоты, модифицированной магнием, и полинуклеотидов для интрадермального введения. РМЖ. 2024;7:26–30.

ABSTRACT

Aesthetic correction of involutinal skin changes: combined use of hyaluronic acid preparations modified with magnesium and polynucleotides for intradermal administration

A.V. Karpova¹, D.I. Znatdinov²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²Hyaluronic Acid Research Center, Moscow

Background: qualitative age-related skin indicators depend mainly on the metabolism of the three main biopolymer molecules forming the structure of the dermal intercellular matrix — hyaluronic acid, collagen and elastin. Commonly, combined injection techniques are used to correct age-related changes in aesthetic medicine and cosmetology. The efficacy concerning the combined use of hyaluronic acid (HA) modified with magnesium and polydeoxyribonucleotides (PDRN) in the treatment of age-related skin changes requires confirmation.

Aim: to evaluate the efficacy of age-related skin changes correction with a hydrogel based on magnesium-modified HA and a drug based on PDRN according to the developed methodology.

Patients and Methods: 20 female patients aged 42–54 years were monitored to assess the skin repair abilities in preparation for subsequent blepharoplasty. Prior to biopsy sampling, 10 female patients did not undergo injection therapy with drugs (group 1, control group). In group 2 (experimental) (n=10, mean age 48 y.o.), a hydrogel based on HA modified by magnesium and a drug based on PDRN were staggered into the peri-orbital zone on the one side, while on the other — a hydrogel based on HA and PDRN. The administration was conducted in four courses (once with an interval of 10–14 days). Skin biopsy samples were collected 65 days after completion of the biorevitalization course during

blepharoplasty. The expression patterns of type I, III and IV collagen were revealed using the immunohistochemistry. The reaction at 1 mm² was evaluated by the mean intensity of staining (as a percentage).

Results: it was established that the expression area of type I, III, and IV collagen in intact skin was approximately 3 times less than in skin samples after the end of combined therapy with the HA modified by magnesium and the drug based on PDRN.

Conclusion: the proposed protocol using a combination therapy of HA modified by magnesium and PDRN activates the production of type I, III, IV collagen in fibroblasts — the main proteins of the dermal-epidermal junction.

Keywords: skin tissue morphology, electron microscopy of the skin, collagen, hyaluronic acid, magnesium, polynucleotides.

For citation: Karpova A.V., Znatdinov D.I. Aesthetic correction of involutinal skin changes: combined use of hyaluronic acid preparations modified with magnesium and polynucleotides for intradermal administration. *RMJ*. 2024;7:26–30.

ВВЕДЕНИЕ

Возраст-ассоциированные изменения кожи являются важной эстетической и социально значимой проблемой, требующей современных подходов к терапии проявлений старения [1]. Большинство исследователей выделяют хронологическое старение и фотоиндуцированное старение [2]. В стареющей ткани происходит снижение синтеза, а также ускоренная биodeградация основных «игроков», отвечающих за поддержание структуры кожи: коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты (ГК) [3, 4]. Подобные возрастные изменения кожного покрова и их коррекция являются важной проблемой современной дерматологии и косметологии [5].

Термином «биоревитализация» обозначают метод восстановления и улучшения качественных эстетических характеристик кожи непосредственно в области введения композиций биополимеров на основе ГК [6]. Многолетний опыт применения нативной ГК сделал ее «золотым стандартом» терапии инволютивных изменений кожи [7]. Эффект от биоревитализации с применением ГК обусловлен, с одной стороны, ответной реакцией организма на механохимический стресс (инвазивное действие), а с другой — специфическим воздействием введенного препарата. Эффективность напрямую зависит от состава гидрогелевого материала на основе ГК [8]. Современные протоколы коррекции в эстетической косметологии подразумевают комбинированный подход, который призван значительно повысить удовлетворенность пациента и врача за счет взаимодополняемых техник [9]. Одной из перспективных терапевтических стратегий в клинической практике является комбинирование ГК, модифицированной магнием (ГК-Mg), с полидезоксирибонуклеотидами (ПДРН) [10].

ИНТРАДЕРМАЛЬНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНАНА В РАМКАХ ТЕРАПИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Гиалуроновая кислота представляет собой природный биополимер, высокомолекулярный гликозаминогликан, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина. На сегодняшний день в области косметологии и эстетической медицины используют ГК разной молекулярной массы и концентрации. Молекулы гиалуронана, как высокомолекулярного, среднемолекулярного, так и низкомолекулярного, воздействуют на разные клеточные регуляторные механизмы и реализуют различный по выраженности эстетический эффект [11]. Наиболее целесообразна в отношении использования в рамках биоревитализации высокомолекулярная ГК [12]. В работе В.Н. Хабарова [13] отмечено, что 1% (10 мг/мл) раствор ГК является предельным

по концентрации для препарата, используемого в целях биоревитализации. Связь фибробласта с гиалуронатом осуществляется через большое количество клеточных рецепторов, специфично реагирующих на определенные последовательности элементов межклеточного матрикса. Интегральный гликопротеин CD44 является наиболее распространенным рецептором ГК. Таким образом, интрадермальное введение ГК позволяет воздействовать на морфогенез ткани, способствует тканевой гидратации, ангиогенезу, клеточной дифференцировке, пролиферации и усилению миграционной подвижности [14, 15].

КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ГК И ПДРН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ТЕРАПИИ ИНВОЛЮТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Полидезоксирибонуклеотиды — биополимерные цепи, состоящие из дезоксирибонуклеотидных мономеров, которые, в свою очередь, состоят из азотистого основания, углеводного остатка и фосфатной группы. ПДРН для применения в косметологии в основном экстрагируют из зародышевых клеток рыб семейства лососевых, что минимизирует риск аллергической реакции [16]. Реализация роли ПДРН также зависит от молекулярной массы полимера. Среди исследованных образцов эффективнее всего себя проявила среднемолекулярная фракция ПДРН (50–1500 кДа) [17]. Область применения ПДРН довольно широка и связана с их ранаживляющим и противовоспалительным действием [18–22]. Добавление ГК даже в низкой концентрации (1 мг/мл) повышает эффективность ПДРН до 20% [23]. Комбинация ГК с ПДРН активно применяется в ревматологии [24], стоматологии [25], гинекологии [26] и косметологии [27, 28].

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГК-MG И ПДРН ДЛЯ БОЛЕЕ СТОЙКОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Совокупная комбинированная терапия в рамках антивозрастной коррекции демонстрирует более выраженный результат, чем простая сумма одиночных манипуляций [29, 30]. Наиболее актуально включение в курс процедур макро- и микроэлементов, жизненно необходимых для организма человека. Магний является кофактором более 600 ферментов, активно участвует в обмене белка и нуклеиновых кислот, регулирует продукцию ГК [31, 32]. ДНК-полимеразу считают холоферментом, поскольку для оптимального функционирования ей необходимо присутствие ионов магния в качестве кофактора [33]. Положительная регуляция стабильности клеток во всех фазах клеточного цикла осуществляется благода-

ря адекватному уровню внутриклеточного магния [34], при этом эффективнее проходит регенерация и обновление клеток тканей [35]. Тяжелый дефицит магния (гипомагниемия) встречается редко, но хронический латентный дефицит, по-видимому, широко распространен среди населения. Ряд авторов связывают хронический латентный дефицит магния с ускоренным прогрессированием всех ключевых процессов, связанных со старением [36]. Хотя нынешнее ежедневное потребление магния с пищей кажется относительно достаточным, чтобы избежать явных признаков гипомагниемии, у большинства населения его может не хватить для обеспечения оптимального состояния здоровья [37]. По данным исследования, проведенного на базе Научного центра здоровья детей, наличие низкой концентрации магния верифицировалось у 42,5% из 4300 пациентов [38]. Проведенные в РФ многоцентровые скрининговые исследования на базе многопрофильных больниц продемонстрировали, что из 2000 пациентов в возрасте 13 лет и старше 47,8% имели недостаток магния (ниже нормы) в организме, что показывает высокую распространенность дефицита этого макроэлемента [39]. В США латентный дефицит магния выявляется едва ли не у 75% населения либо его уровень соответствует нижней границе нормы [40].

С целью профилактики и лечения выраженных магниевых дефицитных состояний (гипомагниемия) стандартно используют препараты на основе органических солей магния — магния цитрат, магния оротат, магния глюконат, магния лактат. Данные соединения используются как биологически активные добавки или входят в состав лекарственных препаратов. Однако их использование в антивозрастной терапии в косметологии и эстетической медицине с целью локальной регенерации и обновления клеток дермально-эпидермальной зоны не представляется возможным [41] в связи с системным действием. Внутрикожное введение магния является альтернативным способом его доставки к тканям-мишеням. Широко используемый на рынке косметологии сульфат магния имеет относительно низкую биодоступность при интрадермальном введении, так как основной областью приложения данного соединения является внеклеточный матрикс, а преобладающая роль принадлежит именно внутриклеточной фракции катиона [42]. К тому же действие сульфата магния в межклеточном матриксе может носить негативный характер [43, 44], тем больший, чем большая доза используется.

В настоящее время рынок косметологии предлагает множество препаратов и методов для борьбы с признаками старения кожи. Однако, несмотря на разнообразие предложений, существует потребность в новых эффективных и безопасных решениях. В 2023 г. на рынке косметологии появился гибридный препарат для биоревитализации — Магнидерм® (РУ РЗН 2022/17237), имеющий в составе, помимо высокомолекулярной ГК, хелатный комплекс ГК и хлорида магния. В данном решении была реализована система с относительно высокой биодоступностью двухвалентного катиона по сравнению с существующими на рынке препаратами [8].

С учетом ведущей роли магния в синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов данная разработка логично привела к выработке новых протоколов с сочетанным использованием гидрогелевых систем на основе ГК-Mg и ПДРН для применения в антивозрастной терапии. Однако, несмотря на потенциальную эффективность и более стойкий терапевтический эффект, мы сочли необходимым провести пилотное исследование для подтверждения безопасности и эффективности препарата, так как вопросы изучения сочетанной методики применения ГК-Mg и ПДРН остаются недостаточно изученными в рамках косметологии.

Цель пилотной фазы исследования: оценить эффективность коррекции возрастных изменений кожи гидрогелем на основе ГК-Mg и препаратом на основе ПДРН по разработанной методике.

Пилотное исследование направлено на выявление тенденций влияния предложенной терапии на синтез коллагена и, следовательно, на улучшение состояния дермального слоя кожи. В более широком контексте это может привести к созданию более эффективных и персонализированных стратегий терапии возрастных изменений кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 20 женщин в возрасте 42–54 года с целью оценки уровня репарационных способностей кожи в рамках подготовки к последующей пластической операции — блефаропластике. Все пациентки были европеоидной расы с I–III фототипом кожи по Фитцпатрику и G2–G3 типом фотостарения по Глогау. Включение в исследование проводили после подписания информированного добровольного согласия пациента. Другим критерием включения являлось отсутствие процедур биоревитализации периорбитальной области в последние два года.

До проведения забора биоптатов 10 пациенток не проходили инъекционную терапию препаратами (контрольная группа). Во второй, экспериментальной, группе (n=10, средний возраст 48 лет) применяли предложенные протоколы работы: в периорбитальную зону по заранее отмеченным участкам (в шахматном порядке) с одной стороны (рис. 1А) вводили гиалуроновый гидрогель Магнидерм® 06¹ (ГК-Mg) и ПДРН (Плинест Фаст², СЗ 2011/10659), с другой (рис. 1В) — гиалуроновый гидрогель (ГК, Контургель-ХПМ³, ФСР 2007/00256) и ПДРН. Введение осуществляли в четыре сеанса (один раз с интервалом 10–14 дней) согласно стандартному протоколу в соответствии с инструкцией по применению препаратов. Инъекции проводили в поверхностной микропапульной технике интрадермально на глубину среза иглы (33G) срезом вверх (угол введения ≈15°). Объем папулы не более ≈1–2 мм, шаг между вколами ≈2–3 мм. Общий объем вводимых препаратов на периорбитальную область с двух сторон — не более 0,6–0,8 мл.

¹ Натриевая соль гиалуроновой кислоты — 6 мг/мл, натрия хлорид — 8,5 мг/мл, натрия гидрофосфат дигидрат — 3,5 мг/мл, натрия дигидрофосфат дигидрат — 0,4 мг/мл, магния хлорид гексагидрат — 0,015 мг/мл, вода для инъекций — до 1000 мг/мл.

² Полинуклеотиды 7,5 мг/мл, вода для инъекций, хлорид натрия, одноосновной дигидрат фосфата натрия, двухосновной додекагидрат фосфата натрия.

³ Натриевая соль гиалуроновой кислоты — 6 мг/мл, в качестве вспомогательных веществ присутствуют: натрия хлорид — 8,5 мг/мл, натрия гидрофосфат дигидрат — 3,5 мг/мл, натрия дигидрофосфат дигидрат — 0,4 мг/мл, вода для инъекций — до 1000 мг/мл.

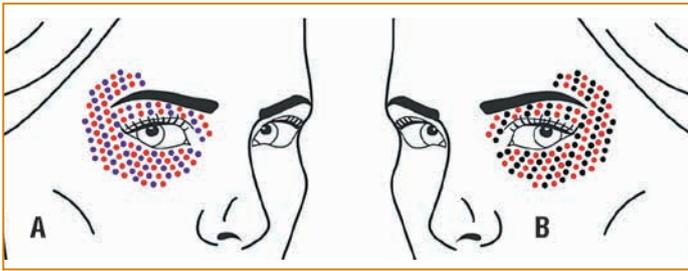


Рис. 1. Точки инъекций при проведении биоревитализирующих процедур периорбитальной области препаратами ГК-Mg (фиолетовый цвет) и ПДРН (оранжевый цвет) (А), ГК (черный цвет) и ПДРН (оранжевый цвет) (В)

Через 65 дней после завершения курса биоревитализации пациенткам была выполнена плановая пластическая операция по иссечению излишков кожи нижних и верхних век (блефаропластика) с забором биоптатов кожи, которые были изучены на предмет изменения активности белковых молекул, составляющих основу межклеточного матрикса дермы — коллагена I, III, IV типа.

Общая характеристика: строение кожи пациенток укладывалось в варианты возрастной нормы. Наблюдались возраст-ассоциированные изменения гистоархитектоники коллагеново-эластического каркаса дермального слоя и снижение его прорегенераторного потенциала. Для иммуногистохимического окрашивания были приготовлены депарафинизированные и дегидратированные гистологические серийные срезы толщиной 4–6 мкм с помощью авидин-биотинового иммунопероксидазного метода, которые помещались на предметные полилизинные стекла (Menzel, Германия). С целью верификации экспрессии использовали первичные антитела Anti-Collagen I antibody, Anti-Collagen III antibody, Anti-Collagen IV antibody в разведении 1:300 (Abcam, Великобритания).

Для оценки показателя экспрессии биомолекулярных маркеров коллагена I, III, IV типа использовали оценку реакции на 1 мм² по средней интенсивности окрашивания (в процентах), а также оценку содержания в гистологических структурах дермального слоя.

Статистический анализ результатов проводили в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 13.3. Для проверки соответствия распределения показателей нормальному применяли критерий Шапиро — Уилка (W-тест). В качестве непараметрического теста для проверки статистической однородности нескольких выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ (критерий Краскела — Уоллиса). Для выборок с выраженным разбросом параметров применяли U-критерий Манна — Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уменьшение упругости отражает ухудшение функционального состояния кожи и является одним из самых объективных маркеров биологического старения. В косметологии при физиологическом потенцировании увеличения упругости ткани среднестатистический процесс обновления волокон коллагена занимает 40–60 дней [45]. Результаты терапии спустя 65 дней показали, что площадь

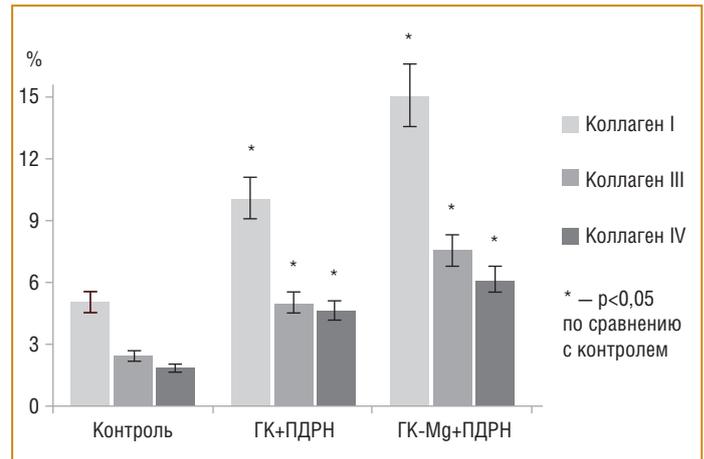


Рис. 2. Сравнение относительной площади экспрессии маркеров коллагена I, III, IV типа в образцах кожи после окончания биоревитализирующих процедур

экспрессии коллагена I, III, IV типа в интактной коже была в ~3 раза ниже, чем в образцах кожи после окончания биоревитализирующих процедур препаратами ГК-Mg и ПДРН, что согласуется с данными литературы [36, 46–48]. Рисунок 2 наглядно отражает изменение экспрессии генов коллагена I, III, IV типа в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемый протокол сочетанного применения препаратов активизирует синтез основных белков (коллаген I, III, IV типа) в пределах дермально-эпидермальной зоны и предположительно ведет к последующей регенерации межклеточного матрикса за счет активации способности синтезировать фибробластами компоненты экстрацеллюлярного матрикса в оптимальном количестве.

В соединительнотканых структурах кожи взрослого человека основу составляет интерстициальный фибриллярный коллаген I типа, располагающийся в сетчатом слое дермы. Коллаген III типа локализован в сосочковом слое, отличается меньшим диаметром, а также оплетает волокна коллагена I типа и активно синтезируется при регенерации. Коллаген IV типа участвует в формировании базальных мембран, где его макромолекулы формируют сетчатые структуры. Базальные мембраны участвуют в клеточной адгезии, обеспечивают взаимодействие клеток с микроокружением, а также дермально-эпидермальный контакт [45, 49, 50]. Из этого можно заключить, насколько важна биосинтетическая активность дермальных фибробластов человека для эстетически здорового вида кожных покровов.

Внеклеточный матрикс служит окружением для клеток, поддерживая их, что необходимо для формирования нормальной архитектуры ткани. В зависимости от биологической активности каждого компонента, внеклеточный матрикс может регулировать клеточную адгезию, выживание, пролиферацию, миграцию и дифференцировку [51]. В этом свете применение предложенного сочетанного протокола с добавлением хелатной формы магния в качестве поддержания качественных характеристик экстрацеллюлярного матрикса имеет ряд преимуществ по сравнению с известными протоколами комбинированных интрадермальных инъекций гелей на основе нативной ГК в сочетании с ПДРН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с возрастом происходят структурные изменения кожи, которые являются следствием изменений синтеза и/или распределения коллагена I, III, IV типа. Данные изменения на поверхности кожи выражаются в формах, характерных для стареющей кожи, а именно: нарушения микрорельефа, появление поверхностных складок и/или морщин. Результаты иммуногистохимического исследования, представленные в данной работе, подтвердили наше предположение об увеличении эффективности восстановления экспрессии ключевых белковых компонентов внеклеточного матрикса. Было показано, что предложенный протокол с использованием комбинированной терапии ГК-Мг и ПДРН активирует в фибробластах выработку коллагена I, III, IV типа — основных белков дермально-эпидермальной зоны. Результаты данного пилотного исследования продемонстрировали эффективность применения предложенного протокола коррекции для омоложения кожи, однако эти результаты требуют дальнейшего изучения. ▲

Благодарность

Авторы выражают благодарность директору научно-исследовательского центра АНО «НИЦГК» к.х.н. Хабарову Владимиру Николаевичу за оказанную помощь при проведении данного исследования и написании настоящей статьи.

Литература

- López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- Wong Q.Y.A., Chew F.T. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):22075. DOI: 10.1038/s41598-021-01573-z.
- Хабаров В.Н. Гиалуроновая кислота в инъекционной косметологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Khabarov V.N. Hyaluronic acid in injection cosmetology. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
- Хабаров В.Н. Коллаген в косметической дерматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Khabarov V.N. Collagen in cosmetic dermatology. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
- Li K., Meng F., Li Y.R. et al. Application of Nonsurgical Modalities in Improving Facial Aging. *Int J Dent*. 2022;2022:8332631. DOI: 10.1155/2022/8332631.
- Галеева А.Г. Локальные изменения метаболизма кожи при внутридермальном введении нестабилизированной высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в эксперименте: дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2017. [Galeeva A.G. Local changes in skin metabolism with intradermal injection of unstabilized high-molecular hyaluronic acid in an experiment: thesis. Ufa; 2017 (in Russ.).]
- Bukhari S.N.A., Roswandi N.L., Waqas M. et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutraceutical effects. *Int J Biol Macromol*. 2018;120(Pt B):1682–1695. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188.
- Хабаров В.Н. Коллаген, эластин, гиалуроновая кислота в молекулярной косметологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [Khabarov V.N. Collagen, elastin, hyaluronic acid in molecular cosmetology. M.: GEOTAR-Media; 2023 (in Russ.).]
- Бакина Е.В. Современные методы омоложения в эстетической косметологии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;4(46):74–76. [Bakina E.V. Modern methods of rejuvenation in aesthetic cosmetology. *International Research Journal*. 2016;4(46):74–76 (in Russ.).]
- Kim J.H., Kwon T.R., Lee S.E. et al. Comparative Evaluation of the Effectiveness of Novel Hyaluronic Acid-Polynucleotide Complex Dermal Filler. *Sci Rep*. 2020;10(1):5127. DOI: 10.1038/s41598-020-61952-w.
- Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*. 2021;11(10):1518. DOI: 10.3390/biom11101518.
- Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Чижова Н.А. и др. Значение параметра молекулярной массы гиалуроновой кислоты в препаратах для эстетической медицины. *Вестник эстетической медицины*. 2009;8(4):16–21. [Khabarov V.N., Bojkov P.Y., Chizhova N.A. et al. Hyaluronic acid molecular mass parameter value in aesthetic medicine preparations. *Vestnik esteticcheskoj meditsiny*. 2009;8(4):16–21 (in Russ.).]
- Хабаров В.Н. К вопросу о концентрации гиалуроновой кислоты в препаратах для биоревитализации. *Эстетическая медицина*. 2015;14(1):3–6. [Khabarov V.N. On the issue of the concentration of hyaluronic acid in preparations for biorevitalization. *Aesthetic medicine*. 2015;14(1):3–6 (in Russ.).]
- Liu D., Liu T., Li R., Sy M.S. Mechanisms regulating the binding activity of CD44 to hyaluronic acid. *Front Biosci*. 1998;3:d631–d636. DOI: 10.2741/a307.
- Keen M.A. Hyaluronic Acid in Dermatology. *Skinmed*. 2017;15(6):441–448. PMID: 29282181.
- Kim T-H., Heo S-Y., Oh G-W. et al. Applications of Marine Organism-Derived Polydeoxyribonucleotide: Its Potential in Biomedical Engineering. *Marine Drugs*. 2021;19(6):296. DOI: 10.3390/md19060296.
- Hwang K.H., Kim J.H., Park E.Y., Cha S.K. An effective range of polydeoxyribonucleotides is critical for wound healing quality. *Mol Med Rep*. 2018;18(6):5166–5172. DOI: 10.3892/mmr.2018.9539.
- Squadrito F., Bitto A., Irrera N. et al. Pharmacological Activity and Clinical Use of PDRN. *Front Pharmacol*. 2017;8:224. DOI: 10.3389/fphar.2017.00224.
- Colangelo M.T., Galli C., Guizzardi S. The effects of polydeoxyribonucleotide on wound healing and tissue regeneration: a systematic review of the literature. *Regen Med*. 2020 Aug 6. DOI: 10.2217/rme-2019-0118. Online ahead of print.
- Galeano M., Bitto A., Altavilla D. et al. Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Wound Repair Regen*. 2008;16(2):208–217. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00361.x.
- Noh T.K., Chung B.Y., Kim S.Y. Novel anti-melanogenesis properties of polydeoxyribonucleotide, a popular wound healing booster. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1448. DOI: 10.3390/ijms17091448.
- Kim Y.-J., Kim M.-J., Kweon D.-K. et al. Polydeoxyribonucleotide activates mitochondrial biogenesis but reduces MMP-1 activity and melanin biosynthesis in cultured skin cells. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019;191:540–554. DOI: 10.1007/s12010-019-03171-2.
- Guizzardi S., Uggeri J., Belletti S., Cattarini G. Hyaluronate Increases Polynucleotides Effect on Human Cultured Fibroblasts. *Journal of Dermatological Sciences and Applications*. 2013;3(1):124–128. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.31019.
- Kim T.W., Chang M.J., Shin C.Y. et al. A randomized controlled trial for comparing efficacy and safety between intraarticular polynucleotide and hyaluronic acid for knee osteoarthritis treatment. *Sci Rep*. 2023;13(1):9419. DOI: 10.1038/s41598-023-35982-z.
- Pilloni A., Rojas M.A., Trezza C. et al. Clinical effects of the adjunctive use of polynucleotide and hyaluronic acid-based gel in the subgingival re-instrumentation of residual periodontal pockets: A randomized, split-mouth clinical trial. *J Periodontol*. 2023;94(3):354–363. DOI: 10.1002/JPER.22-0225.
- Angelucci M., Frascani F., Franceschelli A. et al. Efficacy of intradermal hyaluronic acid plus polynucleotides in vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2022;25(5):490–496. DOI: 10.1080/13697137.2022.2052840.
- Kim J.H., Kwon T.R., Lee S.E. et al. Comparative Evaluation of the Effectiveness of Novel Hyaluronic Acid-Polynucleotide Complex Dermal Filler. *Sci Rep*. 2020;10(1):5127. DOI: 10.1038/s41598-020-61952-w.
- Araco A., Araco F., Raichi M. Clinical efficacy and safety of polynucleotides highly purified technology (PN-HPT[®]) and cross-linked hyaluronic acid for moderate to severe nasolabial folds: A prospective, randomized, exploratory study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):146–155. DOI: 10.1111/jocd.15064.
- Castillo-Quan J.I., Tain L.S., Kinghorn K.J. et al. A triple drug combination targeting components of the nutrient-sensing network maximizes longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(42):20817–20819. DOI: 10.1073/pnas.1913212116.
- Chen D., Li P.W., Goldstein B.A. et al. Germline signaling mediates the synergistically prolonged longevity produced by double mutations in *daf-2* and *rsk-1* in *C. elegans*. *Cell Rep*. 2013;5(6):1600–1610. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.11.018.
- Marunaka K., Shu S., Kobayashi M. et al. Elevation of Hyaluronan Synthesis by Magnesium Supplementation Mediated through the Activation of GSK3 and CREB in Human Keratinocyte-Derived HaCaT Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):71. DOI: 10.3390/ijms23010071.
- Pasternak K., Kocot J., Horecka A. Biochemistry of magnesium. *J Elem*. 2010;15:601–616. DOI: 10.5601/jelem.2010.15.3.601-616.
- Steitz T.A. DNA polymerases: structural diversity and common mechanisms. *J Biol Chem*. 1999;274(25):17395–17398. DOI: 10.1074/jbc.274.25.17395.
- Sgambato A., Wolf F.I., Faraglia B., Cittadini A. Magnesium depletion causes growth inhibition, reduced expression of cyclin D1, and increased expression of P27Kip1 in normal but not in transformed mammary epithelial cells. *J Cell Physiol*. 1999;180(2):245–254. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199908)180:2<245::AID-JCP12>3.0.CO;2-R.
- Killilea D.W., Ames B.N. Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(15):5768–5773. DOI: 10.1073/pnas.0712401105.
- Dominguez L.J., Veronese N., Barbagallo M. Magnesium and the Hallmarks of Aging. *Nutrients*. 2024;16(4):496. DOI: 10.3390/nu16040496.
- DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000668. Erratum in: *Open Heart*. 2018;5(1):e000668corr1.
- Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. и др. Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(5):17–25. [Karkashadze G.A., Namazova-Baranova L.S., Mamedyarov A.M. et al. Magnesium deficiency in child neurology: what should a paediatrician know? *Current Pediatrics*. 2014;13(5):17–25 (in Russ.).] DOI: 10.15690/vsp.v13i5.1145.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6(259):116–129. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Y. et al. Magnesium deficiency is a reliable risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. *Pharmateca*. 2013;6:116–129 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Отсроченные гранулемы кожи после введения инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты: предложение по протоколу лечения

С.Л. Первых^{1,2}, Д.М.Н. Е.И. Карпова^{1,3}

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ООО «ДОКМЕД», Москва

³ООО «Клиника Данищука», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: гранулема кожи после проведения эстетических манипуляций с применением инъекционных тканевых наполнителей (ИТН) на основе полимолочной кислоты является одной из разновидностей гранулем инородного тела, возникающих вследствие активной реакции макрофагально-моноцитарного звена соединительной ткани.

Цель исследования: разработка и изучение эффективности коррекции гранулемы как отсроченного осложнения при использовании ИТН на основе полимолочной кислоты с применением аутологичной плазмы крови человека (АПКЧ).

Материал и методы: в интервенционное продольное проспективное исследование включено 27 пациенток с отсроченным (не менее 4 нед.) осложнением — гранулемами кожи области шеи после эстетических процедур с введением ИТН на основе полимолочной кислоты. Всем пациенткам проводили инъекции АПКЧ подкожно по предложенному протоколу и схеме каждые 10 дней в течение 5 нед. Период наблюдения составил 6 мес. Основными конечными точками были количество недель ремиссии за период наблюдения, согласно количественной оценке, и доля участниц, достигших ремиссии на 4-й и 5-й неделе. В качестве условной контрольной группы выбрали противоположную сторону области шеи тех же пациенток, также имеющую отсроченное осложнение в виде гранулем.

Результаты исследования: применение АПКЧ привело к значительному уменьшению размеров и выраженности гранулем (64% по сравнению с контрольной группой). За 24-недельный период наблюдения у 87,3% пациенток отмечалась регрессия гранулем в группе с введением АПКЧ. За весь период наблюдения отсутствовали серьезные осложнения, связанные с выбранным методом и способом лечения отсроченных осложнений. Профиль безопасности АПКЧ был аналогичен тому, который указан в регламентирующих документах.

Заключение: предлагаемый протокол лечения является одним из вариантов выбора, когда речь заходит о лечении отсроченных осложнений после применения ИТН на основе полимолочной кислоты, с учетом высокого профиля их безопасности и продемонстрированной эффективности.

Ключевые слова: гранулема, узелки, инъекционные тканевые наполнители, филлеры, осложнения, лечение, инородное тело, полимолочная кислота, тканевая реакция, отсроченная реакция.

Для цитирования: Первых С.Л., Карпова Е.И. Отсроченные гранулемы кожи после введения инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты: предложение по протоколу лечения. РМЖ. 2024;7:31–33.

ABSTRACT

Delayed cutaneous granulomas after administration of an injectable dermal filler based on polylactic acid: a proposal for a treatment protocol

S.L. Pervykh^{1,2}, E.I. Karpova^{1,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²DOKMED LLC, Moscow

³Danishchuk Clinic LLC, Moscow

Background: cutaneous granuloma after aesthetic manipulations with the use of injectable dermal fillers based on polylactic acid is one of the varieties of foreign body granulomas that occur as a result of a macrophage-monocyte link active reaction in connective tissue.

Aim: to develop and study the efficacy of granuloma correction as a delayed complication when using injectable dermal fillers based on polylactic acid using autologous human plasma.

Patients and Methods: an interventional longitudinal prospective study included 27 patients with a delayed (at least 4 weeks) complication — cutaneous granulomas of the neck area after aesthetic procedures with the administration of injectable dermal fillers based on polylactic acid. All patients received injections of autologous human plasma administered subcutaneously according to the proposed protocol and regimen every 10 days for 5 weeks. The follow-up period was 6 months. The main endpoints were the week number of remission during the follow-up period (as quantified) and the proportion of patients who achieved remission at 4th and 5th weeks. As for a control group, the neck opposite side of the same patient was selected, which also had a delayed complication in the form of granulomas.

Results: treatment with autologous human plasma led to a significant decrease in the size and severity of granulomas (64% versus the control group). During the 24-week follow-up period, 87.3% of patients showed granulomas regression in the group with the administration of autologous human plasma. During the entire follow-up period, there were no serious complications associated with the chosen method and treatment approach of delayed complications. The safety profile of autologous human plasma was similar to that specified in regulatory documents.

Conclusion: the proposed treatment protocol is one of the options when it comes to the treatment of delayed complications after the injectable dermal fillers based on polylactic acid, taking into account its high safety profile and demonstrated efficacy.

Keywords: granuloma, nodules, injectable dermal fillers, fillers, complications, treatment, foreign body, polylactic acid, tissue reaction, delayed reaction.

For citation: Pervykh S.L., Karpova E.I. Delayed cutaneous granulomas after administration of an injectable dermal filler based on polylactic acid: a proposal for a treatment protocol. RMJ. 2024;7:31–33.

ВВЕДЕНИЕ

Коррекция отсроченных осложнений при введении инъекционных тканевых наполнителей (ИТН) в эстетической медицине не требует экстренного медицинского вмешательства, однако остается актуальной темой не только ввиду отсутствия принятых клинических протоколов и рекомендаций по лечению и устранению данных осложнений, но и в связи с постоянным обновлением каталога ИТН как уже известных химических групп, так и вновь изобретенных¹. В большей степени это связано с увеличением числа медицинских изделий из разряда тканевых наполнителей сложного состава, не имеющего полного биоидентичного аналога в матриксе соединительной ткани. Одной из таких групп дермальных ИТН являются наполнители на основе энантиомеров полимолочной кислоты, не имеющих прямой тождественности с элементами дермального матрикса [1]. Сложный многокомпонентный состав таких наполнителей представлен как преобладанием образца энантиомера одного типа (к примеру, L-форма полимолочной кислоты), так и рацемической смесью обоих вариантов стереоизомеров — L- и D-формы полимолочной кислоты. Несмотря на то, что продукты биodeградации данных субстанций, представленные многоступенчатым и многоэтапным переходом полимолочной кислоты в мономер молочной и к окончательным продуктам в виде углекислого газа и воды, являются аналоговыми и биосовместимыми с дермальными компонентами, тем не менее возникновение отсроченных осложнений в виде появления локальных узелков после проведения эстетических манипуляций с использованием ИТН остается малопрогнозируемым и малопрофилактируемым процессом [2].

Цель исследования: разработка и изучение эффективности коррекции гранулемы как отсроченного осложнения при использовании ИТН на основе полимолочной кислоты с применением аутологичной плазмы крови человека (АПКЧ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено интервенционное продольное проспективное исследование на клинической базе кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также в двух медицинских центрах г. Москвы (одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 224 от 19 декабря 2022 г.). После первичного скрининга (длительность от 1 до 10 нед.) были получены результаты ультразвукового исследования (аппарат для УЗИ Canon Aplio i800 (Canon, Япония), высокочастотный датчик: i24LX8 с частотным диапазоном 8,8–24,0 МГц) для фиксации изначальных размеров и количества гранулем.

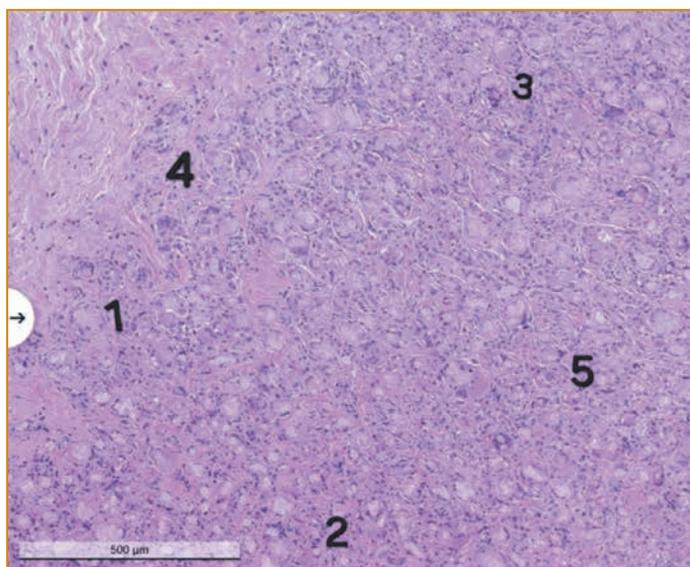


Рис. 1. Микропрепарат панч-биоптата образования кожи области шеи. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×40.

1 — гигантские клетки инородного тела; 2 — многоядерные клетки Пирогова — Лангханса; 3 — скопление макрофагов; 4 — лимфоциты; 5 — плазматические клетки

Далее было выполнено патоморфологическое исследование (рис. 1) с помощью панч-биопсии (DERMO PUNCH®, SteryLab, Италия), подтвердившее диагноз: гранулемы инородного тела кожи шеи (L92.3).

Исследование проводилось с 14 августа 2023 г. по 20 мая 2024 г., включая периоды отбора, скрининга, лечения (5 нед.) и последующего наблюдения в течение 24 нед. Двумя основными конечными точками были количество недель ремиссии за весь период наблюдения.

Участницы исследования (n=27), женщины в возрасте от 46 до 62 лет, были отобраны согласно следующим критериям включения:

- ♦ наличие введенного ИТН на основе полимолочной кислоты;
- ♦ отсутствие косметологических процедур (кроме введения изучаемого ИТН) в течение предшествующего года;
- ♦ отсутствие приема изотретионина в течение предшествующих 6 мес.;
- ♦ отсутствие резкого снижения массы тела (более 5 кг) в течение предшествующего года;
- ♦ подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- ♦ подписанное информированное согласие на фотодokumentацию области лица и шеи (рис. 2).

Предлагаемый протокол и схема (рис. 3) введения АПКЧ предполагают первичное введение в центральную часть каждой гранулемы 0,1 мл АПКЧ, а затем, вторым этапом,

¹ Aesthetic Fillers Market Size & Share Analysis — Growth Trends & Forecasts (2024–2029). Mordor Intelligence industry reports, 2024. (Electronic resource.) URL: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/aesthetic-filler-market> (access date: 20.03.2024).



Рис. 2. Множественные подкожные узелки в области шеи (обведены красной пунктирной линией)

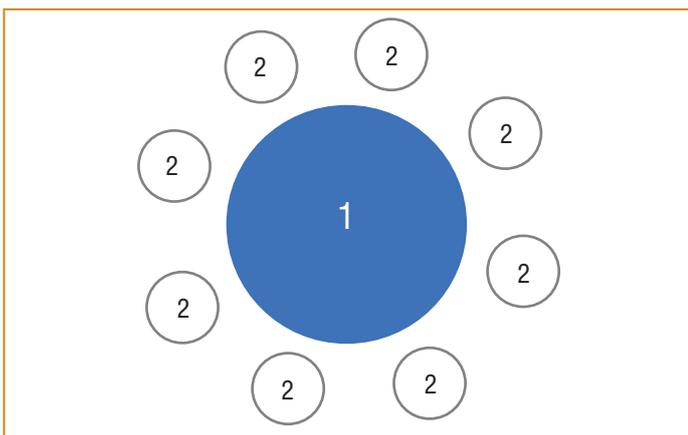


Рис. 3. Схема введения АПКЧ в область гранулемы кожи шеи после введения ИТН на основе полимолочной кислоты.

1 — первичное введение в центр гранулемы; 2 — широкое обкалывание границ гранулемы

широкое веероподобное обкалывание границ гранулемы с отступом 2–5 мм от ее пальпируемых границ с введением 0,1–0,2 мл АПКЧ на каждый вкол [3].

В связи с наличием публикаций о самопроизвольном разрешении гранулем, возникших после применения ИТН, было принято решение в качестве условной контрольной группы выбрать противоположную сторону области шеи тех же пациенток, также имеющую отсроченное осложнение в виде гранулем, однако не получающих терапию не только по предложенному протоколу и схеме, но и в какой-либо другой форме [4].

Результаты и обсуждение

Выбор метода лечения основывался на предположительном механизме позитивного изменения рН-показателей зоны скопления клеточных ростков, способных к фагоцитозу, за счет введения АПКЧ, что способствует разобщению плотных клеточных контактов внутри са-

мой гранулемы и, как следствие, уменьшению ее размеров и выраженности вплоть до полного регресса. Согласно дизайну исследования повтор процедуры лечения проводили каждые 10 дней в течение 5 нед. (3 инъекции).

Применение АПКЧ уже к 5-й неделе от начала лечения привело к значительному уменьшению размеров и выраженности гранулем (64% по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$), оцениваемых по результатам двух измерений (максимальные поперечный и продольный размеры) с помощью ультразвукового исследования. Доля пациенток, достигших частичного регресса гранулем к 4-й неделе, составила 32%, а к 25-й — 87,3%.

Хотя между группой с гранулемами, получающей лечение АПКЧ, и группой без лечения не было существенной разницы в процентном соотношении имеющихся нежелательных явлений (НЯ), в течение периода исследования наблюдался дисбаланс НЯ, связанных с инъекцией АПКЧ (у 32% в группе с лечением и у 0% в группе без лечения). В целом наиболее частыми НЯ, о которых сообщалось, были подкожные гематомы в местах инъекций (у 32% участниц в группе лечения), отек (у 18% пациенток в группе лечения). После первой инъекции 6 (22,2%) пациенток отмечали значительное уплотнение гранулем, но при этом увеличение их площади. Однако данное явление полностью проходило после повторного введения АПКЧ на следующем этапе лечения. Системных реакций во всех случаях отмечено не было.

Также стоит отметить, что на образование отсроченных осложнений (гранулемы) при использовании ИТН на основе полимолочной кислоты влияют многие факторы, такие как: химический состав ИТН, объем инъекции, примеси, присутствующие в наполнителях, физические свойства наполнителей, соблюдение протокола и слоя введения и др. [5, 6]. Несмотря на одинаковые химические свойства энантиомеров как таковых, у ИТН на основе полимолочной кислоты эти химические свойства будут сохраняться, только если остальные задействованные вещества (реагенты, катализатор, растворитель) имеют симметричные молекулы, что крайне редко встречается в суспензионной форме наполнителя. Возможно, это может послужить основой для уточнения разницы в частоте встречаемости НЯ различных по составу и разным производителям ИТН на основе полимолочной кислоты для дальнейшей оптимизации использования изложенного протокола лечения отсроченных НЯ в клинической практике.

Заключение

Количество проводимых косметологических процедур в эстетической медицине постоянно и неуклонно увеличивается. Разрабатываются новые препараты и методики, что приводит к разнообразным осложнениям и требует изыскания путей их предупреждения или устранения.

Основываясь на полученных в ходе нашего исследования фактических данных, полагаем, что предлагаемый протокол лечения может стать одним из вариантов выбора, когда речь заходит о лечении отсроченных осложнений после применения ИТН на основе полимолочной кислоты, с учетом высокого профиля их безопасности и продемонстрированной эффективности. Тем не менее вопрос предполагаемой оценки годовой частоты рецидивов, регресса и безопасности использования данного подхода остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Эффективность и безопасность применения инъекционного имплантата на основе коллагена для лечения инволюционных изменений кожи

Д.м.н. О.Б. Борзых¹, профессор М.М. Петрова², профессор Н.А. Шнайдер^{2,3}, профессор М.А. Затолокина⁴, к.б.н. И.А. Демьяненко⁵, к.м.н. С.В. Данилова⁶

¹Клиника пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт», Воронеж

²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

³ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

⁵ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

⁶ООО «Параллелепипед», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: в эстетической медицине коллагенотерапия используется уже более 40 лет, тем не менее работ, оценивающих безопасность и эффективность применения препаратов на основе ретикулированного коллагена, недостаточно.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения инъекционного имплантата на основе коллагена в коррекции возрастных изменений кожи лица.

Материал и методы: в исследовании участвовали 24 женщины в возрасте от 33 до 63 лет с инволюционными изменениями кожи. Было выделено 2 группы: 1-я группа — 12 женщин (инъекционный имплантат на основе коллагена); 2-я группа — 12 женщин (комбинация инъекционного имплантата на основе коллагена и имплантата внутридермального на основе коллагена). Инъекционный имплантат на основе коллагена всем пациенткам вводили для коррекции подглазничных борозд, среднещечной борозды, носогубной складки, морщин марионетки (в зависимости от показаний), а также для армирования средней и нижней трети лица — гиподермальное веерное введение имплантата из трех точек доступа. Проводили сбор анамнеза, визуальный осмотр, физикальное исследование, фотографирование. Для оценки результата процедуры применяли валидированные и невалидированные шкалы. Оценку выполняли до процедуры и через 1, 5, 3 и 6 мес. после процедуры.

Результаты исследования: в динамике наблюдения в обеих группах констатировали уменьшение выраженности инволюционных изменений кожи по данным опросников. При сравнении оценки качественных показателей у пациенток 2-й группы отмечен статистически значимо более существенный результат по таким параметрам, как увлажненность кожи, мягкость кожи, расширенные поры, тонус кожи, выраженность мелких морщин, овал лица. Оценка времени наступления максимального результата показала, что в 1-й группе максимальная удовлетворенность пациенток по качественным показателям кожи, согласно анкетированию, была чаще на 3–6-м месяце; во 2-й группе — через 1, 5 мес. Стандартные побочные эффекты после инъекционных процедур включали покраснение и болезненность кожи, отечность и гематомы. Все нежелательные явления не требовали вмешательства врача и разрешились самостоятельно.

Заключение: после проведенной процедуры у пациенток обеих групп отмечено уменьшение выраженности инволюционных изменений кожи, однако большая выраженность изменений некоторых параметров, а также более быстрый клинический результат отмечены в группе сочетанного применения инъекционного имплантата на основе коллагена и имплантата внутридермального на основе коллагена.

Ключевые слова: инволюционные изменения кожи, эстетическая медицина, омоложение, косметология, коллаген.

Для цитирования: Борзых О.Б., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Затолокина М.А., Демьяненко И.А., Данилова С.В. Эффективность и безопасность применения инъекционного имплантата на основе коллагена для лечения инволюционных изменений кожи. РМЖ. 2024;7:34–40.

ABSTRACT

Efficacy and safety of an injectable collagen implant for the treatment of involutational skin changes

O.B. Borzykh¹, M.M. Petrova², N.A. Schneider^{2,3}, M.A. Zatolokina⁴, I.A. Demyanenko⁵, S.V. Danilova⁶

¹Plastic Surgery and Cosmetology Clinic "Doctor Albrecht", Voronezh

²Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

³V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg

⁴Kursk State Medical University, Kursk

⁵N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Moscow

⁶Parallelepiped LLC, Moscow

Background: collagen therapy has been used in aesthetic medicine for more than 40 years, however, there are not enough studies evaluating the safety and efficacy of the drugs based on reticular collagen.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of an injectable collagen implant in the correction of age-related changes in the facial skin.

Patients and Methods: the study involved 24 female patients aged 33 to 63 years with involutational skin changes. 2 groups were identified: group 1 — 12 female patients using injectable collagen implant; group 2 — 12 female patients using a combination of injectable collagen implant and intradermal collagen implant. The injectable collagen implant was administered into all female patients to correct the infraorbital

grooves, the midcheek groove, nasolabial fold, marionette lines (depending on indications), as well as to strengthen the middle and lower third of the face — hypodermic fanning injection of the drug from three entry points. The patients underwent the history taking with visual and physical examination, and photographing. Validated and non-validated scales were used to evaluate the procedure result. The assessment was performed before the procedure and 1.5, 3 and 6 months after the procedure.

Results: during the follow-up in both groups, there was a decrease in the severity of involutinal skin changes according to the questionnaires. When comparing the assessment of changes in qualitative indicators in group 2, a statistically more significant result was noted in such parameters as skin hydration, skin softness, enlarged pores, skin tone, fine wrinkles severity and facial oval. Estimated time of achieving the maximum result showed that in group 1, the maximum patient satisfaction with skin quality indicators, according to the questionnaire, was more common at 3–6 months; in group 2 — after 1.5 months. Standard side effects after injection procedures included redness and skin tenderness, swelling and hematomas. All adverse events did not require the doctor's intervention and were resolved independently.

Conclusion: after the procedure, both groups showed a decrease in the severity of involutinal skin changes. However, a greater severity of changes in some parameters, as well as a faster clinical result, was noted in the group with combined use of the injectable collagen implant and the intradermal collagen implant.

Keywords: involutinal skin changes, aesthetic medicine, rejuvenation, cosmetology, collagen.

For citation: Borzykh O.B., Petrova M.M., Schneider N.A., Zatolokina M.A., Demyanenko I.A., Danilova S.V. Efficacy and safety of an injectable collagen implant for the treatment of involutinal skin changes. *RMJ*. 2024;7:34–40.

ВВЕДЕНИЕ

В эстетической медицине существует множество хирургических и нехирургических методов коррекции старения кожи. Коллагенотерапия применяется в эстетической медицине более 40 лет [1]. Коллагеновые препараты оказывают терапевтическое действие как напрямую, восполняя утраченный объем и механические функции дермы, подвергнутой инволюционным изменениям, так и опосредованно, за счет образования при их биодеградации матрикинов (короткие пептиды), обладающих сигнальным (стимулирующим) действием на синтетические процессы [1–9]. Срок полураспада молекулы коллагена составляет в среднем 28 дней. Для более длительного нахождения препарата в тканях используют ретикуляцию (сшивку молекулы). Препараты на основе сшитого (ретикулированного) коллагена возможно использовать для заполнения потерянного объема. Деградация ретикулированного коллагена происходит постепенно, в течение 12 мес., при этом новообразованные собственные коллагеновые волокна замещают введенный препарат [10].

Медицинское изделие MIRACOLL filler (ООО «БиоФАРМАХОЛДИНГ») представляет собой инъекционный имплантат на основе коллагена (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2021/14722). Данный имплантат состоит из волокнистых микрочастиц коллагена, стабилизированного водорастворимым карбодиимидом. Микрочастицы коллагена диспергированы в стерильном физиологическом растворе хлорида натрия. В настоящее время работ, оценивающих безопасность и эффективность применения препаратов на основе ретикулированного коллагена, недостаточно.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения инъекционного имплантата на основе коллагена в коррекции возрастных изменений кожи лица.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и клиники пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 119/2023 от 07.06.2023). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: женщины 33–63 лет, I–III фототип кожи, подписание информированного согласия на участие в исследовании и на фотодокументирование.

Критерии не включения/исключения: мужчины; IV–VI фототип кожи; выраженное фотостарение лица; проведение косметологических процедур в ходе исследования; участие в других исследованиях; беременность, период лактации; прием изотретиноина в течение предшествующих 6 мес.; склонность к формированию келоидных рубцов; нарушения свертываемости крови; онкологические заболевания, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы в стадии декомпенсации; острые инфекционные, соматические заболевания и психоневрологические расстройства, ВИЧ, гепатит В и С; хронические заболевания в стадии декомпенсации; дерматозы (дерматиты различной этиологии, экземы различной этиологии, псориаз и др.); системные и аутоиммунные заболевания соединительной ткани с поражением кожи и подкожной клетчатки (системная красная волчанка, гранулема кольцевидная, дискоидная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит и др.); моногенные (наследственные) дисплазии соединительной ткани, прием глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов и других лекарственных средств, влияющих на реактивность кожи; гиперчувствительность к компонентам изучаемых медицинских изделий; отказ от участия в исследовании или от выполнения полного протокола исследования.

В исследовании приняли участие 24 женщины, которые были случайно распределены в 2 группы. В 1-й группе (12 женщин в возрасте от 36 до 46 лет (медиана возраста 40,0 [36,0; 42,5] года) использовали только инъекционный имплантат на основе коллагена — медицинское изделие MIRACOLL filler. Во 2-й группе (12 женщин в возрасте от 33 до 63 лет (медиана возраста 42,0 [39,8; 45,3] года) пациентам дополнительно к MIRACOLL filler однократно внутридермально инъецировали Collost® micro (150 мг неретикулированного коллагена / 5 мл физиологического раствора).

Всем участницам исследования инъекционный имплантат на основе коллагена MIRACOLL filler вводили для коррекции подглазничных борозд, среднечечной борозды, носогубной складки, морщин марионетки (в зависимости от показаний), а также для армирования средней и нижней трети лица — гиподермальное веерное введение препарата из трех точек доступа.

Оценку выраженности эффекта процедуры (через 1,5, 3 и 6 мес.) проводили с использованием валидированных

Таблица 1. Оценка эффективности одной процедуры по глобальной шкале эстетического улучшения врачом (GAIS) и пациентом (PAIS)

Баллы	Оценка врачом (GAIS)	Баллы	Оценка пациентом (PAIS)
3	Оптимальный косметический результат для данного пациента	3	Полностью удовлетворен результатом
2	Значительное улучшение, но неполная коррекция	2	Удовлетворен результатом, но хотелось бы немного улучшить
1	Улучшение, но необходима дополнительная коррекция	1	Улучшение незначительное, желательна дополнительная коррекция
0	Нет изменений, состояние такое же, как до процедуры	0	Без изменений
-1	Ухудшение по сравнению с исходным состоянием	-1	Состояние хуже, чем до проведения процедуры

Таблица 2. Невалидированная шкала оценки изменения состояния кожи (по мнению пациента)

Характеристика	Нет изменений	Улучшение незначительное	Удовлетворен результатом, но хотелось бы лучше	Полностью удовлетворен результатом
Цвет кожи	0	1	2	3
Сияние кожи	0	1	2	3
Увлажненность кожи	0	1	2	3
Мягкость (приятная текстура)	0	1	2	3
Расширенные поры	0	1	2	3
Тонус кожи	0	1	2	3
Мелкие морщинки	0	1	2	3
Провалы под глазами	0	1	2	3
Носогубные складки	0	1	2	3
Уголки губ	0	1	2	3
Морщины под уголком губ	0	1	2	3
Овал лица	0	1	2	3

шкал PAIS (Patient Aesthetic Improvement Scale) и GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) (табл. 1) и невалидированной шкалы изменения состояния кожи (табл. 2) [11]. Невалидированная шкала изменения состояния кожи включена в настоящее исследование в связи с тем, что пациентки затруднялись поставить единую оценку результату по шкале PAIS.

Оценка эффективности процедуры также была проведена сравнением интегрального показателя фотостарения кожи по Гейниц — Alexades-Armenakas и дерматологического индекса качества кожи (ДИКЖ) до процедуры. Интегральный показатель фотостарения кожи по Гейниц — Alexades-Armenakas коррелирует с выраженностью клинических проявлений фотостарения кожи: чем выше показатель, тем более выраженное фотостарение кожи. ДИКЖ более часто применяется в дерматологии для оценки степени негативного воздействия дерматологического заболевания на различные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом. Индекс оценивает состояние пациента за последнюю неделю. В настоящем исследовании применяли индекс, адаптированный для эстетической медицины. Интерпретация индекса: 0–1 балл — заболевание не оказывает влияния на качество жизни пациента, 2–5 баллов — оказывает незначительное влияние, 6–10 баллов — умеренное влияние, 11–20 баллов — сильное влияние, 21–30 баллов — очень сильное влияние.

Оценку безопасности проводили путем регистрации нежелательных явлений, возникших на протяжении всего срока наблюдения после проведения процедуры.

Статистическая обработка данных проведена с помощью прикладной программы Jami (версия 2.3) (Australia). Ввиду небольшого объема выборки (24 пациентки) для межгруппового и внутригруппового сравнения показателей использовали методы непараметрической статистики (критерии Манна — Уитни, Уилкоксона, точный тест Фишера для качественных показателей). Представление данных с помощью числа валидных случаев, минимального и максимального значения, медианы, 1-го и 3-го квартиля (Me [Q1; Q3]).

Таблица 3. Динамика интегрального показателя фотостарения кожи пациенток, Me [Q1; Q3]

Срок наблюдения	1-я группа	2-я группа
Исходно	11,0 [8,75; 12,5]	14,5 [14,0; 17,0]
Через 1,5 мес.	5,00 [4,00; 7,00]	8,00 [6,75; 8,50]
Через 3 мес.	4,50 [3,00; 6,00]	9,00 [6,00; 9,25]
Через 6 мес.	5,00 [3,75; 7,75]	8,00 [7,00; 11,3]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценки эффективности процедуры. В ходе исследования отмечено статистически значимое снижение интегрального показателя фотостарения у пациенток обеих групп. Наибольшее снижение интегрального показателя фотостарения в 1-й группе отмечено через 3 мес. после проведения процедуры ($p=0,012$), однако статистически значимое снижение относительно исходных значений отмечено на всех этапах контроля ($p<0,05$) (табл. 3). Изменения интегрального показателя на сроках 1,5, 3 и 6 мес. оказались статистически незначимы ($p>0,05$). Во 2-й группе наибольшее снижение интегрального показателя фотостарения отмечено через 1,5 мес. после процедуры ($p<0,001$). Изменения интегрального показателя через 1,5, 3 и 6 мес. статистически незначимы ($p>0,05$).

Таким образом, у пациенток обеих групп отмечено статистически значимое снижение интегрального показателя после проведенной процедуры с сохранением результата до 6 мес.

Также установлено статистически значимое изменение ДИКЖ у пациенток обеих групп, наиболее выраженное через 1,5 мес. У пациенток 1-й группы на этапе скрининга наиболее часто констатировали умеренное влияние состояния кожи на качество жизни (табл. 4). После проведения проце-

Таблица 4. Динамика ДИКЖ, Ме [Q1; Q3] (min-max)

Срок наблюдения	1-я группа	2-я группа
Исходно	5,50 [2,75; 7,50] (1-14)	8,5 [7,0; 12,3] (3-21)
Через 1,5 мес.	2,00 [0,75; 3,25] (0-8)	1,5 [1,0; 4,0] (0-13)
Через 3 мес.	2,00 [0,75; 6,25] (0-10)	2,00 [0,75; 2,25] (0-18)
Через 6 мес.	3,00 [1,75; 6,25] (0-10)	1,50 [0; 3,25] (0-22)

дуры на всех сроках наблюдения отмечено незначительное влияние состояния кожи на качество жизни. Снижение показателя имеет выраженную тенденцию, однако без достижения уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Различия ДИКЖ через 1,5, 3 и 6 мес. также были статистически незначимы ($p > 0,05$).

У пациенток 2-й группы на этапе скрининга отмечено умеренное и сильное влияние состояния кожи на качество жизни. После проведения процедуры через 1,5, 3 и 6 мес. отмечено незначительное влияние состояния кожи на качество жизни. Наиболее выраженное изменение отмечено через 1,5 мес. (в сравнении с результатами скрининга) ($p = 0,013$). Изменения ДИКЖ через 1,5, 3 и 6 мес. не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациенток обеих групп констатировали снижение ДИКЖ (снижение влияния состояния кожи на качество жизни), наиболее выраженное у пациенток 2-й группы.

Результаты оценки эффективности процедур по шкалам PAIS и GAIS показали высокую клиническую эффективность у пациенток обеих групп в отсутствие статистически значимых межгрупповых различий (табл. 5).

Можно отметить следующие тенденции клинической эффективности без достижения уровня статистической значимости:

Таблица 5. Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения в различные сроки после процедуры в группах наблюдения, Ме [Q1; Q3]

Шкала	1-я группа	2-я группа	p (критерий Манна – Уитни)
PAIS, баллы			
через 1,5 мес.	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,894
через 3 мес.	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,894
через 6 мес.	2 [1; 3]	2 [1,75; 2,00]	0,734
GAIS, баллы			
через 1,5 мес.	3 [2; 3]	3 [2,75; 3,00]	0,417
через 3 мес.	3 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0,437
через 6 мес.	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,610

- ♦ более высокая оценка клинической эффективности врачом у пациенток 2-й группы через 1,5 мес.;

- ♦ более выраженное снижение клинической эффективности во 2-й группе через 6 мес. по оценке врачом и пациентками.

При сравнении изменений качественных показателей у пациенток обеих групп через 1,5 мес. отмечен статистически значимо лучший результат во 2-й группе по таким параметрам, как увлажненность и мягкость кожи, расширенные поры, тонус кожи, выраженность мелких морщин, овал лица ($p < 0,05$) (табл. 6).

При сравнении изменений качественных показателей у пациенток обеих групп через 3 мес. во 2-й группе отмечено более выраженное улучшение увлажненности кожи, мягкости кожи, сужение расширенных пор, повышение тонуса кожи, улучшение овала лица ($p < 0,05$) (см. табл. 6). У пациенток обеих групп отмечено сохранение результата

Таблица 6. Результаты анкетирования пациенток по шкале изменения состояния кожи через 1,5, 3 и 6 мес. после процедуры, баллы (Ме [Q1; Q3])

Характеристика	Срок контроля	1-я группа	2-я группа	p (критерий Манна – Уитни)
Цвет кожи	1,5 мес.	2,50 [1,75; 3,00]	2,00 [1,75; 3,00]	0,723
	3 мес.	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,322
	6 мес.	1,00 [0; 2,25]	2 [1; 3]	0,019
Сияние кожи	1,5 мес.	2 [1; 3]	2,50 [1,75; 3,00]	0,490
	3 мес.	2 [1; 3]	2,00 [2,00; 2,25]	0,866
	6 мес.	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,003
Увлажненность кожи	1,5 мес.	1,50 [0,25; 3,00]	2,5 [2,0; 3,0]	0,022
	3 мес.	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,05
	6 мес.	1,5 [0; 2,0]	2,00 [1,75; 3,00]	0,004
Мягкость кожи	1,5 мес.	1,0 [0,5; 3,0]	3,00 [1,75; 3,00]	0,026
	3 мес.	2 [0; 3]	2 [2; 3]	0,038
	6 мес.	1,5 [1,0; 2,0]	2,50 [1,75; 3,00]	0,004
Расширенные поры	1,5 мес.	1,00 [0; 1,75]	2,5 [1,0; 3,0]	0,005
	3 мес.	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,05
	6 мес.	1,00 [0,75; 2,00]	2 [1; 3]	0,243
Тонус кожи	1,5 мес.	2,0 [1,5; 3,0]	2 [2; 2]	0,05
	3 мес.	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,049
	6 мес.	2,00 [1,00; 2,25]	2 [2; 2]	0,439

Характеристика	Срок контроля	1-я группа	2-я группа	p (критерий Манна – Уитни)
Мелкие морщинки	1,5 мес.	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,045
	3 мес.	2 [2; 3]	2 [1; 3]	0,247
	6 мес.	2 [0; 3]	2 [1; 2]	0,515
Провалы под глазами	1,5 мес.	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,811
	3 мес.	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,701
	6 мес.	2,50 [0,75; 3,00]	2,00 [2,00; 2,25]	0,669
Носогубные складки	1,5 мес.	2,5 [2,0; 3,0]	3 [2; 3]	0,26
	3 мес.	2,5 [2,0; 3,0]	3 [2; 3]	0,817
	6 мес.	2,00 [0,75; 3,00]	2 [2; 3]	0,239
Уголки губ	1,5 мес.	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	0,960
	3 мес.	3 [1; 3]	3 [1; 3]	0,217
	6 мес.	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,257
Морщины под углом губ	1,5 мес.	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,345
	3 мес.	3 [1; 3]	3 [2; 3]	0,735
	6 мес.	1 [1; 3]	2 [2; 2]	0,008
Овал лица	1,5 мес.	2,00 [1,75; 3,00]	2,5 [2,0; 3,0]	0,015
	3 мес.	2,00 [0,75; 3,00]	3 [2; 3]	0,030
	6 мес.	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,040

(в сравнении с оценкой через 1,5 мес. после проведения процедуры) ($p > 0,05$).

По результатам межгруппового сравнения качественных показателей через 6 мес. после процедуры во 2-й группе констатировали статистически значимо лучший результат по таким параметрам, как цвет, сияние, увлажненность и мягкость кожи, морщины марионетки (уменьшение), овал лица (улучшение) ($p < 0,05$) (см. табл. 6). У пациенток обеих групп отмечена тенденция к снижению результата (в сравнении с оценкой через 1,5 мес. после проведения процедуры), но без достижения статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

По результатам исследования отмечена тенденция по времени наступления максимального результата: в 1-й группе максимальная удовлетворенность пациенток качественными показателями кожи, согласно анкетированию, была чаще через 3 мес., во 2-й группе — через 1,5 мес. (рис. 1, 2).

В проведенном ранее исследовании *in vivo* [10] было показано, что наибольший объемный результат коррекции наблюдался через 1 мес. после инъекирования коллагенового имплантата. В настоящем исследовании максимальный эффект у пациенток обеих групп отмечен в разное

время после процедуры: через 1,5 мес. — у пациенток 2-й группы, через 3 мес. — у пациенток 1-й группы. Данная разница может быть обусловлена тем, что комбинированная процедура (MIRACOLL filler + Collost® micro) у пациенток 2-й группы оказывала одновременный эффект на состояние дермы и складок сразу после проведения процедуры. У пациенток 1-й группы введенный подкожно MIRACOLL filler оказывал опосредованное влияние на дерму и реализация эффекта на качественные характеристики кожи была отсрочена.

Оценка безопасности проведения процедуры. В течение всего исследования только у одной пациентки 1-й группы была отмечена отечность периорбитальной области через 1,5 мес. после введения MIRACOLL filler в подглазничную область. Отечность разрешилась самостоятельно в течение 30 дней после возникновения. Других нежелательных явлений не отмечено.

В реабилитационном периоде у пациенток отмечены: гематомы длительностью до 14 дней, болезненность зоны инъекций (от 4 ч до 7 дней), покраснение кожи в области проведения процедуры (от 2 ч до 1 сут) и отечность (от 1 до 7 дней). По особенностям социализации (возврат к социально активной жизни после проведения процеду-



Рис. 1. Пациентка Т. из 1-й группы, 39 лет, до проведения процедуры (А), через 1,5 мес. (В), 3 мес. (С) и 6 мес. (D) после процедуры



Рис. 2. Пациентка Е. из 2-й группы, 44 года, до проведения процедуры (А), через 1,5 мес. (В), 3 мес. (С) и 6 мес. (D) после процедуры

MIRACOLL – первый коллагеновый филлер на основе микрочастиц коллагена, стабилизированного по технологии «нулевой длины» CarboSafeCross®

MIRACOLL



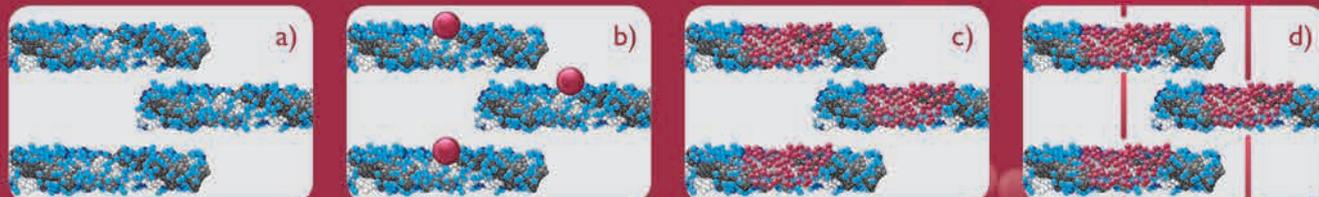
Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14722

Микроскопическое изображение микрочастиц стабилизированного коллагена в составе филлера

CarboSafeCross® (CSC) – запатентованная технология повышения устойчивости коллагена к биодegradации

Принцип технологии:

- Увеличение количества реакционноспособных групп в молекулах коллагена за счет превращения остатков глутамина и аспарагина в остатки глутаминовой и аспарагиновой кислот (а)
- Обработка полученного дезамидированного коллагена сшивающим агентом «нулевой длины», который не встраивается в состав готового продукта, но формирует ковалентные связи между молекулами белка (b-d)



Преимущества:

- Высокая устойчивость к упругим деформациям и полная биодegradация
- Полное отсутствие токсичности (сшивающий агент не встраивается в молекулы белка)
- Стимуляция синтеза собственного коллагена
- Прогнозируемый результат коррекции за счет интеграции материала в ткани

Показания к применению:

- Коррекция средних и глубоких морщин
- Коррекция овала лица
- Объемное моделирование области лица, тела, рук, ног

ПОДЧЕРКНИ СВОЮ ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ



БИОФАРМА
ХОЛДИНГ



+7 (495) 741-49-90



sales@bfholding.ru



www.miracoll.ru



miracoll_ru

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ры) половина пациенток 1-й группы считали, что после процедуры у них не было ограничений социализации (ограничение контактов или изменение образа жизни), во 2-й группе большая часть пациенток считали, что после процедуры испытывали ограничение в день процедуры (4 (33,3%) пациентки) или в течение первых суток (4 (33,3%) пациентки). Различия между группами по данному показателю статистически незначимы ($p=0,328$, точный тест Фишера).

Выводы

1. После проведенной процедуры у пациенток обеих групп отмечено уменьшение выраженности инволюционных изменений кожи, однако большая выраженность изменений некоторых параметров, а также более быстрый клинический результат отмечены в группе сочетанного применения.
2. Показана высокая клиническая эффективность применения инъекционного имплантата на основе коллагена (MIRACOLL filler) по оценке пациенток и врача, однако эффективность сочетанного применения была выше.
3. Отмечен высокий профиль безопасности применения медицинского изделия MIRACOLL filler: после проведения процедуры наблюдались стандартные побочные эффекты: покраснение и болезненность кожи, отечность и гематомы. Все нежелательные явления не требовали вмешательства врача и разрешились самостоятельно. ▲

Литература

1. Bonferoni M.C., Caramella C., Catenacci L. et al. Biomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration: A Focus on Italian Research in the Field. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1341. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091341.
2. Потекаев Н.Н., Борзыкх О.Б., Карпова Е.И. и др. Пациенты с преждевременным старением кожи. Тактика ведения и прогнозирование рисков. *РМЖ*. 2023;2:52–57. [Potekaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I. et al. Patients with premature skin aging. Management tactics and risk forecasting. *RMJ*. 2023;2:52–57 (in Russ.)].
3. Потекаев Н.Н., Борзыкх О.Б., Карпова Е.И. и др. Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи. *РМЖ*. 2022;8:48–54. [Potekaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I. et al. Pathogenetic aspects concerning the usage of the main methods in aesthetic medicine for involutional skin changes. *RMJ*. 2022;8:48–54 (in Russ.)].
4. Kanta J. Collagen matrix as a tool in studying fibroblastic cell behavior. *Cell Adh Migr*. 2015;9(4):308–316. DOI: 10.1080/19336918.2015.1005469.
5. Lombardi F., Palumbo P., Augello F.R. et al. Type I Collagen Suspension Induces Neocollagenesis and Myodifferentiation in Fibroblasts *In Vitro*. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6093974. DOI: 10.1155/2020/6093974.
6. Zague V., do Amaral J.B., Rezende Teixeira P. et al. Collagen peptides modulate the metabolism of extracellular matrix by human dermal fibroblasts derived from sun-protected and sun-exposed body sites. *Cell Biol Int*. 2018;42(1):95–104. DOI: 10.1002/cbin.10872.
7. Bagalad B.S., Mohan Kumar K.P., Puneeth H.K. Myofibroblasts: Master of disguise. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21(3):462–463. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_146_15.
8. Chang B.S., Choi Y.J., Kim J.H. Collagen complexes increase the efficiency of iPS cells generated using fibroblasts from adult mice. *J Reprod Dev*. 2015;61(2):145–153. DOI: 10.1262/jrd.2014-081.
9. Ito S., Nagata K. Biology of Hsp47 (Serpin H1), a collagen-specific molecular chaperone. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;62:142–151. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.11.005.
10. Демьяненко И.А., Шишкина А.В., Хац Ю.С., Калмыкова Н.В. Сравнительное исследование инъекционных имплантатов на основе микрочастиц различных биodeградируемых материалов в модели подкожной имплантации у мышей. *Биомедицина*. 2022;18(2):63–76. [Demyanenko I.A., Shishkina A.V., Hats Y.S., Kalmykova N.V. Comparative Study of Injectable Implants Based on Microparticles of Various Biodegradable Materials in a Murine Model of Subcutaneous Implantation. *Journal Biomed*. 2022;18(2):63–76 (in Russ.)]. DOI: 10.33647/2074-5982-18-2-63-76.
11. Carruthers A., Carruthers J. A validated facial grading scale: the future of facial ageing measurement tools? *J Cosmet Laser Ther*. 2010;12(5):235–241. DOI: 10.3109/14764172.2010.514920.

Молекулярно-генетические теории механизма патогенеза витилиго

К.м.н. В.В. Петунина, О.П. Паршина, Э.Р. Рахимова, к.м.н. Б.В. Шилов

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Витилиго — одно из заболеваний, влияющих на качество жизни в силу определенной стигматизации таких пациентов. До настоящего времени нет единого мнения о причинах, лежащих в основе заболевания, в том числе и о вкладе генетического фактора в его формирование. Вопрос генетических основ витилиго стал привлекать внимание особенно на фоне развития технологических возможностей. В статье представлен анализ публикаций, освещающих изучение и выявление генов, обуславливающих предрасположенность к данному заболеванию. Показано, что витилиго — полигенное заболевание. Гены, детерминирующие его развитие, условно можно разделить на три большие группы: ответственные за синтез и накопление меланина, связанные с апоптозом и/или метаболизмом активных форм кислорода и связанные с иммунной системой. Есть основания ассоциировать развитие витилиго с повышением экспрессии генов меланогенеза (возможно, вторичным и компенсаторным), снижением экспрессии генов сигналинга киназ, а также сигнальных молекул интерферон- γ -опосредованного иммунного ответа.

Ключевые слова: витилиго, патогенез, генетические маркеры, синтез меланина, гены меланогенеза, TYRP1, TYRP2, DCT, POMC, CD8+, PTPN22, NALP1, ROR γ t.

Для цитирования: Петунина В.В., Паршина О.П., Рахимова Э.Р., Шилов Б.В. Молекулярно-генетические теории механизма патогенеза витилиго. РМЖ. 2024;7:41–44.

ABSTRACT

Molecular genetic theories concerning the mechanism of vitiligo pathogenesis

V.V. Petunina, O.P. Parshina, E.R. Rakhimova, B.V. Shilov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Vitiligo is one of the diseases with an impact on the quality of life due to a certain stigmatization of such patients. Currently, there is no consensus on the underlying disease causes, including the contribution of the genetic factor to its occurrence. The issue of the vitiligo genesis began to attract attention especially during the development of technological capabilities.

The article presents an analysis of publications covering the study and identification of genes that cause susceptibility to this disease. It has been shown that vitiligo is a polygenic disease. The genes that determine its development can be conditionally divided into three large groups: group 1 — those responsible for the melanin synthesis and accumulation, group 2 — associated with apoptosis and/or metabolism of reactive oxygen species, and group 3 — associated with the immune system. There is reason to associate the vitiligo development with an increase in the expression of melanogenesis genes (possibly secondary and compensatory), a decrease in the expression of kinase signaling genes, as well as signaling molecules of IFN- γ -mediated immune response.

Keywords: vitiligo, pathogenesis, genetic markers, melanin synthesis, melanogenesis genes, TYRP1, TYRP2, DCT, POMC, CD8+, PTPN22, NALP1, ROR γ t.

For citation: Petunina V.V., Parshina O.P., Rakhimova E.R., Shilov B.V. Molecular genetic theories concerning the mechanism of vitiligo pathogenesis. RMJ. 2024;7:41–44.

ВВЕДЕНИЕ

Витилиго — это депигментирующее заболевание кожи, которое встречается примерно у 2% населения Земли. Заболевание проявляется появлением участков депигментации из-за гибели меланоцитов [1–4]. Патогенез заболевания на сегодняшний день не имеет единого объяснения, но известно, что важную роль в формировании патологии играют аутоиммунные механизмы, окислительный стресс и факторы окружающей среды, которые так или иначе приводят к деструкции меланоцитов [1, 5]. В отношении терапевтических подходов авторы подчеркивают «сиротский статус» витилиго, сопоставляя частоту появления лекарственных схем для его лечения с таковой у других кожных заболеваний [2–4, 6, 7]. Изучение генетических

вариантов, лежащих в основе наследственности витилиго, помогает выявить актуальные маркеры для прогнозирования течения заболевания, оценки клинического риска, ответа пациентов на лечение [8, 9].

Цель обзора: определить генетические факторы развития витилиго и оценить перспективу создания генетической панели для внедрения в рутинную диагностику заболевания.

Поиск публикаций осуществляли в базах открытого доступа: PubMed/Medline, Current Contents, Popline, EMBASE, eLibrary. В обзор включено 25 источников. Материалы статей были проанализированы, сопоставлены и обобщены.

На сегодняшний день общепринятой является классификация витилиго, утвержденная в 2011 г. The Vitiligo Global Issues Consensus Conference [1, 2, 10].

Таблица 1. Классификация витилиго

Форма заболевания	Подтип
Несегментарная	Очаговая Слизистая Акрофациальная Генерализованная Редкие варианты: <i>leukoderma punctata</i> , гипохромная форма и фолликулярная форма
Сегментарная	Очаговая Многосегментарная Би- и мультисегментарная форма
Смешанная	Различные сочетания несегментарной и сегментарной формы
Другие	Единый слизистый очаг Несегментарное мультифокальное асимметричное витилиго

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ

В зависимости от этнической принадлежности распространенность витилиго колеблется в популяциях от 0,5 до 2%. Сегментарная форма заболевания, по данным разных авторов, встречается с частотой 5–16%. Витилиго чаще развивается в детском и подростковом возрасте. Заболевание не наследуется в рамках классического менделевского распределения и поражает представителей обоих полов с одинаковой частотой [1, 2]. Некоторые исследователи также выделяют «простые» формы витилиго, которые не имеют отягощенного семейного анамнеза и чаще связаны с моногенными и/или частыми аллелями, и «сложные» — которые ассоциированы с аллелями более низкого риска и характеризуются отягощенным семейным анамнезом. При этом для «сложных» форм можно отметить закономерность: чем больше родственников пациента поражено заболеванием, тем выше вероятность его развития у пробы [11, 12]. Витилиго часто ассоциировано с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз и др. [1, 11].

Гены, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Проблема поиска генов, которые так или иначе связаны с развитием заболевания, очень актуальна. Однако очевидно, что витилиго — полигенное заболевание.

Гены, ассоциированные с витилиго, мы предлагаем разделять на три большие группы:

- ♦ ответственные за синтез и накопление меланина;
- ♦ связанные с апоптозом и/или метаболизмом активных форм кислорода (АФК);
- ♦ ассоциированные с иммунной системой.

Гены, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА СИНТЕЗ И НАКОПЛЕНИЕ МЕЛАНИНА

Среди генов, связанных с синтезом меланина, можно выделить *TYR*, *TYRP1* и *TYRP2*, которые кодируют тирозиназу и тирозин-связанные белки. Данные ферменты последовательно превращают L-тирозин в допахинон, который представляет собой молекулярный маркер основного этапа

синтеза меланина [12]. Часто именно тирозиназа выступает в роли аутоантигена при развитии витилиго [1], но возможна и мутация данного гена в меланоцитах [6, 13]. Мутации или недостаточная экспрессия *TYRP1* и *TYRP2* также могут быть причиной развития витилиго [6, 13, 14]. *TYRP2* (син.: *DCT*) — допахромтаутомераза — более активно экспрессируется в стволовых клетках меланоцитов, чем в меланоцитах [14]. Возможно, уровень экспрессии данного гена может быть прогностическим критерием: чем он выше, тем выше риск обратного развития репигментации [13, 15–17]. Кроме того, *TYRP1* имеет общий регулятор *FOXJ2* с *MC1R*, геном, кодирующим рецептор к меланокортину 1 [6].

Рецептор меланокортина — продукт гена *MC1R* — является регулятором меланогенеза, его экспрессия повышается у больных витилиго в неповрежденных болезнью участках кожи (возможно, по механизму отрицательной обратной связи). Кроме того, белок обладает противовоспалительным и иммунорегулирующим действием. В поврежденных участках он экспрессируется меньше, чем в контрольной группе с равномерной пигментацией кожных покровов [6, 11, 16]. Ген *MLANA*, он же *MART1*, кодирует антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками 1 (*melanoma antigen recognized by T-cells 1*). Это один из основных антигенных маркеров меланоцитов, который в норме участвует в формировании меланосом [14, 16, 18]. В коже больных витилиго его экспрессия снижена [6], а в крови обнаруживаются аутореактивные Т-киллеры с Т-клеточным рецептором к антигену *MART1* [18].

Среди значимых генов, связанных с синтезом меланина, также можно выделить *MYG1*, который ответственен за пролиферацию меланоцитов и является частью пути меланокортина. Экспрессия гена *MYG1* выше в коже больных витилиго, чем в контрольной группе (как в поврежденных, так и неповрежденных участках) [14, 19]. Экспрессия гена *POMC*, детерминирующего белок *PMEL*, который продуцируется только в пигментных клетках и связан с формированием амилоида, значимо меньше в поврежденной заболеванием коже [5, 6, 16, 20].

Витилиго ассоциируется со значительным снижением экспрессии *SOX10*, кодирующим транскрипционный фактор *SOX-10*, который при нормальной пигментации кожи контролирует пролиферацию меланоцитов [6, 14].

Гены, СВЯЗАННЫЕ С АПОПТОЗОМ И/ИЛИ МЕТАБОЛИЗМОМ АФК

По данным С. Bergqvist et al. [1], имеет смысл рассматривать указанные в названии раздела группы генов вместе, так как большинство белков, связанных с апоптозом, весьма чувствительны к АФК. Уровень *p53* повышается в меланоцитах под воздействием АФК, кроме того, для меланоцитов больных витилиго характерна аномальная структура митохондрий, а многие белки внутреннего пути активации апоптоза чувствительны к АФК [21]. При витилиго повышается экспрессия *p53*, *MUC1*, *S100A8*, *S100A9*. Белок *MUC1* блокирует BAX-белки, которые обладают проапоптотической функцией. Продукты генов *S100A8* и *S100A9* принадлежат к группе белков *S100*, которые подвергаются окислительной модификации АФК [14]. По данным исследований широкомасштабного поиска ассоциаций GWAS было выявлено, что гены *SOD2* (супероксиддисмутаза 2), *GSTP1* (глутатион-S-трансфераза), *RERE* (дипептидные повторы аргинин-глутаминовой кислоты), *XPB1* (ген

хеликазы-XPB1-подобного белка репарации ДНК) связаны с апоптозом меланоцитов [5].

Некоторые исследования сообщают о гене *GZMB* (гранзим В) [11, 12], который также связан с апоптозом и ассоциирован с витилиго. По данным проекта Vitiligo GWAS 123, с этим заболеванием найдены с разной частотой ассоциации следующих генов: *CASP7* (каспаза 7), *BCL2L11* (BCL2 like 11), *PLCB3* (фосфолипаза С β 3), *NEK6* (NIMA related kinase 6), *C1QTNF6* (C1q and TNF related 6) [12].

Белок SUOX (сульфит оксидаза) связан с метаболизмом серы и катализирует окисление сульфитов в сульфаты. Белок располагается в межмембранном пространстве митохондрий, и нарушение его функции может быть связано с окислительным стрессом и дисфункцией митохондрий, что впоследствии приводит к гибели меланоцитов.

Роль гена *RERE* значительна в период эмбрионального развития: он выполняет функцию транскрипционного репрессора. В постэмбриональном периоде он контролирует выживаемость клеток. Повышение уровня его экспрессии рекрутирует BAX-белок, что приводит к апоптозу через активацию каспазы 3 в ядре. У больных витилиго этот ген активно экспрессируется в клетках лимфоидной ткани [20]. Другой ген, связанный с апоптозом, — *NALP1* (NLR family pyrin domain containing 1). Белок, кодируемый этим геном, взаимодействует с каспазой 1, каспазой 5 и белком-адаптером ASC (Gene ID: 29108), формируя NALP1-инфламмасому, которая превращает про-IL-1β в IL-1β, запуская реакцию воспалительно-регуляторного каскада. При витилиго значительно повышается экспрессия *NALP1* в субпопуляции Т-хелперы-17 (Th-17) лимфоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) периферической крови [22].

Гены, ассоциированные с иммунной системой

Доказано, что экспрессия ряда генов в CD8⁺ Т-лимфоцитах периферической крови и поврежденных участках кожи различается. Уровень экспрессии генов *HIF-1α* (гипоксией индуцированный фактор 1α) и *PIK3CB* повышен у CD8⁺ Т-лимфоцитов и периферической крови, и пораженной кожи. Трипсиноподобный рецептор F2RL1 активнее экспрессировался только лимфоцитами периферической крови. *HIF-1α* играет важную роль в адаптации лимфоцитов к гипоксии, а также в механизмах врожденного и приобретенного иммунитета. Регулируя экспрессию IL-6, IL-17 и FOXP3, он регулирует активность Treg, Th-17, В-лимфоцитов, усиливает цитотоксичность CD8⁺ Т-лимфоцитов через перфорин-гранзимовый механизм. Кроме того, его экспрессия значительно повышается при таких аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит и псориаз.

Предположительно, через молекулу PIK3CB CD8⁺-клетки инициируют гибель меланоцитов. Эта сигнальная молекула отвечает за рост и развитие клетки, но ее точная роль в клетках иммунной системы неизвестна. У нейтрофилов PIK3CB связана с продукцией АФК. В ответ на окислительной стресс активированные кератиноциты могут синтезировать ИЛ-8 через увеличение экспрессии гена белка F2RL1, инициируя воспаление и привлекая Т-клетки. F2RL1 — белок, ассоциированный с внутриклеточным сигналингом через G-белок [23].

Кроме того, в CD8⁺-клетках активно экспрессируются гены, связанные с синтезом интерферона γ (IFNγ), а также NKG2D (killer cell lectin like receptor K1). Уровень PD-1 и CTLA-4 CD8⁺-клеток положительно коррелирует с ак-

тивностью витилиго, а в норме эти белки предотвращают развитие аутоиммунного воспаления в коже [5, 11]. Важную роль в развитии витилиго играют в том числе и клетки Th-17 и Treg. Клетки Th-17 поддерживают аутоиммунное воспаление, в то время как Treg подавляют активность CD4⁺- и CD8⁺-клеток, что препятствует распространению депигментации [22, 23]. Уровень NALP1 и RORγt, регуляторов синтеза IL-17 и IL-1β, повышается в Th-17 больных витилиго. Транскрипционные факторы Treg, EOS, HELIOS, FOXP3 у пациентов с витилиго снижены. Это свидетельствует о дисбалансе различных популяций лимфоцитов у больных витилиго [22].

Следует отдельно отметить, что и эпигенетический фактор, такой как метилирование ДНК, изменяющее экспрессию гена, может играть роль в развитии витилиго [23]. Примером может служить белок, экспрессия которого изменяется при витилиго, — HBD-1 (бета-1-дефенсин), который кодируется геном *DEFB1* [24]. Дефенсины — это семейство микробицидных и цитотоксических пептидов, вырабатываемых нейтрофилами. Бета-1-дефенсин — антимикробный пептид, участвующий в формировании устойчивости эпителиальных поверхностей к микробной колонизации. Экспрессия *DEFB1* значительно снижена у больных витилиго, причем чем выраженнее симптомы витилиго, тем ниже уровень экспрессии гена *DEFB1* [24].

Некоторые аллели гена *PTPN22* тесно коррелируют с развитием генерализованной формы витилиго, однако его роль в развитии данного заболевания не ясна. PTPN22 регулирует IFNγ-опосредованный иммунный ответ, снижает активность Treg на периферии, повышает выживаемость аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, способствует передаче сигналов киназы JAK-STAT в миелоидных клетках и оказывает множество других эффектов на звенья врожденного и приобретенного иммунитета. Полиморфизмы этого гена обнаруживают ассоциацию не только с витилиго, также выявлена четкая связь между мутациями этого гена и развитием таких заболеваний, как ревматоидный артрит и идиопатический ювенильный артрит [20, 25].

Таблица 2. Гены, изменение экспрессии которых связано с развитием витилиго

Тип клеток / ткань	Снижение экспрессии	Повышение экспрессии
Поврежденный участок кожи	<i>TYRP1, TYRP, POMC</i>	<i>MYG1</i>
Неповрежденный участок кожи	-	<i>MC1R, MYG1</i>
Меланоциты	-	<i>MUC1, S100A8, S100A9</i>
Th-17 лимфоциты	-	<i>NALP1, RORγt</i>
CD8 ⁺ Т-лимфоциты, кровь	-	<i>HIF-1α, PIK3CB, F2RL1, NKG2D</i>
CD8 ⁺ Т-лимфоциты, поврежденный участок кожи	-	<i>HIF-1α, PIK3CB, NKG2D</i>
Т-регуляторные лимфоциты	<i>EOS, HELIOS, FOXP3</i>	-
Локализация изменения экспрессии не указана	<i>MART-1 (MLANA), PMEL, SOX10, DEFB1</i>	-

На основании данных публикаций научных групп R.A. Spritz и L.A. Ochoa-Ramirez были систематизированы данные об изменении экспрессии ряда генов при витилиго и других заболеваниях с доказанным аутоиммунным компонентом [11, 12, 24]. В таблице 2, резюмирующей эти и другие упомянутые в настоящей статье исследования, показано: экспрессия генов тирозинкиназ снижается в поврежденных участках кожи, в различных тканях повышается экспрессия проапоптотической группы генов, а также генов, предположительно связанных с запуском гибели меланоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспектива исследования вновь выявленных молекулярных маркеров витилиго в различных тканях, с одной стороны, заключается в выявлении способов эпигенетической модификации экспрессии генов, ассоциированных с витилиго, с целью разработки достоверных способов профилактики заболевания. С другой стороны, накопление и обобщение информации об изменении генной экспрессии — один из шагов в разработке персонализированного подхода к фармакотерапевтическому лечению этого заболевания.

Литература

1. Bergqvist C., Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571–592. DOI: 10.1159/000506103.
2. Relke N., Gooderham M. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Vitiligo: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(3):298–306. DOI: 10.1177/1203475419833609.
3. Qi F., Liu F., Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review. *Front Immunol*. 2021;12:790125. DOI: 10.3389/fimmu.2021.790125.
4. Zubair R., Hamzavi I.H. Phototherapy for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2020;38(1):55–62. DOI: 10.1016/j.det.2019.08.005.
5. Katz E.L., HarrisMarch J.E. Translational Research in Vitiligo. *Front Immunol*. 2021;12:624517. DOI: 10.3389/fimmu.2021.624517.
6. Yuan X., Meng D., Cao P. et al. Identification of pathogenic genes and transcription factors in vitiligo. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13025. DOI: 10.1111/dth.13025.
7. Lu H., Xu J., Xie B. et al. The multi-target mechanism of Cyclosporin A in the treatment of vitiligo based on network pharmacology. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e15023. DOI: 10.1111/dth.15023.
8. Searle T., Al-Niaimi F., Ali F.R. Vitiligo: an update on systemic treatments. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(2):248–258. DOI: 10.1111/ced.14435.
9. Wang Y., Li S., Li C. Clinical Features, Immunopathogenesis, and Therapeutic Strategies in Vitiligo. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2021;61:299–323. DOI: 10.1007/s12016-021-08868-z.
10. Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T. et al.; Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3):E1–13. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.
11. Spritz R.A., Santorico S.A. The Genetic Basis of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2021;141(2):265–273. DOI: 10.1016/j.jid.2020.06.004.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



НАЦИОНАЛЬНЫЙ АЛЬЯНС
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

14

Всероссийский Форум
Национального Альянса
дерматовенерологов
и косметологов

«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
И КОСМЕТОЛОГИЯ:
СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

Москва

15–16 октября 2024



Врожденный буллезный эпидермолиз

гетерогенная группа редких генетических заболеваний кожи, характеризующаяся образованием пузырей на коже и слизистых оболочках после незначительного механического воздействия¹

Неудовлетворенные потребности пациентов — перспективы для улучшения терапии пациентов с ВБЭ^{2*}



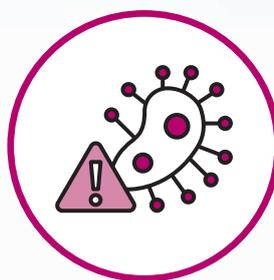
Ускорение заживления ран



Уменьшение боли и зуда



Уменьшение стресса и затрат времени, связанных со сменой повязок



Уменьшение риска развития инфекций



Уменьшение количества ран

*Опрос: 156 ответов получено от пациентов с ВБЭ (n = 63) и лиц, осуществляющих уход (n = 93).

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз.

1. Has C et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020 Oct;183(4):614-627. 2. Bruckner AL et al. Orphanet J Rare Dis 2020;15:1. 2. Mellerio JE et al. JAAD Int. 2023 Mar 29;11:224-232.

Нейрогуморальные нарушения при атопическом дерматите: роль нейромедиаторов в патогенезе заболевания

Д.А. Мухачева, профессор К.И. Разнатовский, профессор А.В. Соболев, М.Д. Гулордава

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое генетически детерминированное заболевание, проявляющееся интенсивным зудом при воспалении кожи и нарушении эпидермального барьера. К развитию АтД приводит сочетание функциональных дефектов кожных покровов с генетической предрасположенностью и нарушением иммунной регуляции. Генетические факторы развития заболевания включают мутации гена филаггрина и аллергические заболевания в семейном анамнезе. В результате активации нервных окончаний в коже различными медиаторами воспаления, нейротрансммиттерами и нейропептидами возникает зуд, при этом передача сигнала происходит от нервных окончаний в коже через спинной мозг и таламус к коре головного мозга. Наиболее важным источником одного из нейромедиаторов — серотонина, — ответственного за взаимодействия кожи, нейроэндокринной и иммунной систем, служат энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта.

В настоящем обзоре литературы освещены исследования изменений уровней серотонина, его предшественников (триптофан, 5-гидрокситриптофан) и метаболита (5-гидроксииндолуксусная кислота), предшественника дофамина (тирозин) и его метаболита (гомованилиновая кислота) как маркеров обострения АтД. Кроме того, рассмотрены работы по изучению содержания нейромедиаторов в крови пациентов при применении анксиолитиков, седативных средств, иммуносупрессоров, генно-инженерной биологической терапии и эффективности физиотерапии при АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, микробиом, серотонин, биомаркеры, нейромедиаторы, филаггрин, дупилумаб, ПУВА.

Для цитирования: Мухачева Д.А., Разнатовский К.И., Соболев А.В., Гулордава М.Д. Нейрогуморальные нарушения при атопическом дерматите: роль нейромедиаторов в патогенезе заболевания. РМЖ. 2024;7:46–50.

ABSTRACT

Neurohumoral disorders in atopic dermatitis: the role of neurotransmitters in the disease pathogenesis

D.A. Mukhacheva, K.I. Raznatovsky, A.V. Sobolev, M.D. Gulordava

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Atopic dermatitis (AtD) is a chronic genetic disorder, manifested by intense itching with skin inflammation and epidermal barrier disorder. AtD development is caused by a combination of the skin functional defects with a genetic predisposition and an immune regulatory disorder. Genetic factors of the disease progression include filaggrin gene mutations and a family history of allergic diseases. As a result of nerve endings activation in the skin by various inflammatory mediators, neurotransmitters and neuropeptides, itching manifests, while signal transmission occurs from nerve endings in the skin through the spinal cord and thalamus to the cerebral cortex. GIT enterochromaffin cells are the most important source of one of the neurotransmitters — serotonin, responsible for the interaction of the skin, neuroendocrine and immune systems.

This literature review highlights studies of changes in the serotonin levels, its precursors (tryptophan, 5-hydroxytryptophan) and metabolite (5-hydroxyindolacetic acid), dopamine precursor (tyrosine) and its metabolite (homovanilic acid) as markers of atopic dermatitis exacerbation. Besides, the review considers the studies on the neurotransmitters content in the blood of patients with the use of anxiolytics, sedatives, immunosuppressants, genetically engineered biological therapy and the efficacy of physiotherapy in AtD.

Keywords: atopic dermatitis, microbiome, serotonin, biomarkers, neurotransmitters, filaggrin, dupilumab, PUVA.

For citation: Mukhacheva D.A., Raznatovsky K.I., Sobolev A.V., Gulordava M.D. Neurohumoral disorders in atopic dermatitis: the role of neurotransmitters in the disease pathogenesis. RMJ. 2024;7:46–50.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное рецидивирующее мультифакторное заболевание кожи, сопровождающееся выраженным зудом. Обострение заболевания связано с влиянием различных триггерных факторов, таких как аллергены, инфекции, сезонные и климатические изменения или психологический стресс. АтД значительно ухудшает качество жизни пациентов. Учитывая полиэтиологичность заболевания, научные исследования в настоящее время направлены на изучение разнообразных

клеточных и молекулярных механизмов его развития и разработку терапевтических подходов к лечению.

В настоящее время АтД — одно из самых распространенных заболеваний кожи во всем мире с частотой встречаемости до 20% среди детей и до 5% среди взрослых. Почти половину случаев АтД диагностируют у детей в возрасте до 1 года, и более чем у трети пациентов заболевание сохраняется на протяжении всей жизни [1, 2].

Этиология АтД до настоящего времени остается предметом изучения. Первоначально его рассматривали как ал-

лергическое заболевание кожи. В настоящее время считают, что сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью к изменению эпидермального барьера и/или состава липидов и воздействием триггерных факторов окружающей среды лежит в основе развития АтД [3].

Более 40 генов с локализацией на 1, 3, 4, 5, 6, 10 и 14-й хромосомах участвуют в развитии АтД: гены интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-18, ИЛ-25, ИЛ-33, тимусного стромального лимфопоэза (TSLP), филаггрина (FLG), ингибитора сериновых протеаз (SPINK5), образраспознающих рецепторов (TLR1, TLR2, TLR6, TLR10, NOD1 и NOD2) и др. [4]. Нулевые мутации гена, кодирующего филаггрина, который после гидролиза отвечает за поддержание рН, увлажнение и защиту кожи от микробных агентов, в значительной степени способствуют развитию дефицита эпидермального барьера и являются наиболее известными генетическими факторами риска АтД [4]. С дефицитом филаггрина связаны повышение рН поверхности кожи, снижение ее гидратации, упрощение проникновения аллергена.

Наибольшие изменения, связанные с АтД, возникают в роговом слое кожи. Поверхностные липиды, с одной стороны, обеспечивают пленкообразующую функцию, с другой — контролируют избирательную проницаемость эпидермиса. Ведущая роль в патогенезе АтД принадлежит разрушению защитного липидного барьера кожи. Воздействие агрессивных факторов окружающей среды, инфекции, раздражающие кожу синтетические моющие средства, а также непродолжительное грудное вскармливание и замена его искусственным — все это может способствовать развитию АтД. Кроме того, развитию заболевания способствуют нарушения иммунологической реактивности организма со сдвигом баланса между Т-хелперами 1-го типа (Th1) и Th2 в сторону увеличения количества последних и повышением продукции соответствующих цитокинов Th2. Несбалансированное соотношение Th приводит к увеличению продукции IgE. Именно поэтому патогенетическая терапия при АтД направлена на коррекцию защитного барьера кожи и подавление патологических Th2-клеточных реакций [6]. В то же время развитие и течение иммунных реакций в коже зависят от функционального состояния периферической нервной системы. В патогенезе хронических воспалительных дерматозов важную роль играют чувствительные нервные С-волокна, окончания которых воспринимают действие пруритогенных стимулов и, следовательно, участвуют в формировании чувства зуда. В последние годы у пациентов с хроническим зудом его наличие оценивают в качестве ключевой конечной точки. Установлено, что эффекторный цитокин, такие как ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-31, могут напрямую стимулировать сенсорные нейроны у больных АтД, вызывая сильное ощущение зуда [7]. Длительное раздражение кожи обуславливает инфильтрацию эозинофилами, воспалительными дендритными клетками и макрофагами, которые вызывают сдвиг в сторону Th1-зависимого иммунного ответа и продукции интерферона γ на хронической стадии АтД.

Микроорганизмы, которые колонизируют кожу, влияют на состояние врожденного иммунного ответа. Преобладание *Staphylococcus aureus* при обострении АтД может усугубить кожное воспаление или способствовать его персистенции за счет секреции токсинов с антигенными свойствами. При этом активируются Т-лимфоциты и другие иммунные клетки. В коже пациентов с АтД были обнару-

жены специфические IgE, направленные против токсинов. Кроме того, базофилы при воздействии токсина высвобождают гистамин, а стафилококковые суперантигены после проникновения через эпидермальный барьер могут вызывать дегрануляцию тучных клеток, что приводит к усилению зуда и развитию острого воспаления кожи [8]. Таким образом, основные механизмы патогенеза АтД связаны с нарушением микробиома кожи, измененным иммунным ответом, влиянием окружающей среды и генетическими факторами, а также нарушением целостности эпидермального барьера. Существует множество нейрофармакологических медиаторов — нейропептиды (адренкортикотропный гормон (АКТГ), нейропептид Y (NPY), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), субстанция P (SP), кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP)), нейротрансмиттеры (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, гистамин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), глутаминовая кислота), гормоны (адреналин) и глюкокортикостероиды (ГКС), — участвующих в модуляции нейрональных рецепторов, что приводит к развитию воспаления при АтД [9].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АТД

С помощью иммуоцитохимических и других методов современного анализа в коже человека обнаружены нейромедиаторы и гормоны (АКТГ, CGRP, гастрин-рилизинг-гормон, меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), эндорфины, энкефалины, галанин, нейрокинин А (НКА), нейрокинин В (НКВ), NPY, нейротензин (NT), пролактин, паратгормон (PTH), соматостатин (HGH), SP, VIP), а также другие биологически активные вещества (ацетилхолин, ангиотензин, дигидроксифенилаланин, дофамин (DA), гистамин, норадреналин (NE), оксид азота (NO), серотонин (5-НТ)). Большинство этих веществ, в том числе нейропептиды и гормоны (пролактин, МСГ, АКТГ), выступают одновременно в роли как нейромедиаторов, так и гуморальных факторов и служат основным химическим субстратом, обеспечивающим взаимодействие кожи, нейроэндокринной и иммунной систем [10].

Состав и соотношение 77 метаболитов (аминокислоты, биогенные амины, ацилкарнитины, сфингомиелины или фосфатидилхолины) были проанализированы в поврежденной и неповрежденной коже при АтД, а также в коже пациентов контрольной группы. Наиболее существенно в сравниваемых группах отличались концентрации путресцина, сфингомиелина C26.0 (SM.C26.0) и сфингомиелина C26.1 (SM.C26.1) [10].

Идентификация биохимических биомаркеров позволила определять риск развития АтД, а также прогнозировать его прогрессирование, отслеживать активность заболевания и клинический ответ на терапию. Так, триптофан (Trp), одна из незаменимых аминокислот, участвует в регуляции иммунных реакций в желудочно-кишечном тракте. Конечные продукты переработки Trp кишечной микробиотой включают индол и его производные, такие как индол-3-акриловая кислота (IA), 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ИНАА/5-ГИУК), индол-3-молочная кислота (ILA), индол-3-пропионовая кислота (IPA) и индол-3-карбальдегид (I3C). Все они служат лигандами для рецептора ароматических углеводов (AhR). Среди групп природных и синтетических лигандов AhR выделяют метаболиты Trp, к которым относятся кинуренин, кинурениновая кислота и 6-формилиндола[3,2-b]карбазол (FICZ).

Кроме того, производные Тгр могут также влиять на регуляцию различных сигнальных путей. AhR и его лиганды играют важную роль в профилактике, патогенезе и прогрессировании кожных заболеваний за счет их широкого присутствия и постоянного воздействия на кожу их биологических эффектов. Таким образом, оценка влияния этих веществ на физиологические и патологические процессы в коже является очень перспективным направлением исследований [11].

В своем исследовании J. Yu et al. [12] выявили значительные изменения как разнообразия и состава, так и выполняемых функций микробиоты кожи пациентов с АтД. При этом метаболический путь Тгр особенно изменен в микробиоте кожи пациентов с АтД. Основные микробные метаболиты Тгр были обнаружены на поверхности кожи здоровых людей, тогда как в поврежденной и неповрежденной коже пациентов с АтД уровень индол-3-альдегида (IAld), индольного производного катаболизма Тгр, был значительно ниже, чем у здоровых лиц. Показано, что IAld значительно ослабляет развитие воспаления кожи. Кроме того, обнаружено, что IAld *in vivo* и *in vitro* ингибирует MC903-индуцированную экспрессию стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP) в кератиноцитах, опосредованную связыванием AhR с промотором TSLP [12]. Данные других исследований подтвердили, что у пациентов с АтД метаболизм Тгр снижен и пероральное введение агониста AhR I3C, продуцируемого *Bifidobacterium longum* CCFM1029, активирует связывание TSLP с AhR E2 и AhR E4 в промоторной области для подавления aberrантных иммунных реакций Th2-типа. Можно предположить, что метаболиты Тгр микробного происхождения обладают потенциалом для облегчения клинических симптомов АтД и могут применяться для лечения аллергических заболеваний. Было продемонстрировано действие штаммов *B. longum* на симптомы АтД [13, 14]. Однако механизм этого действия, приводящего к ослаблению выраженности симптомов АтД, еще предстоит выяснить. В работе F. Zhifeng et al. [14], представляющей комбинированный анализ метагеномного секвенирования и целевого метаболизма Тгр, в экспериментах на животных и клинических вмешательствах были показаны взаимодействия между *B. longum* CCFM1029 и кишечной микробиотой. В исследовании приняли участие 102 пациента, которые ежедневно в течение 8 нед. принимали лиофилизированный порошок *B. longum* CCFM1029 (10^9 КОЕ/2 г). Установлено, что лечение с использованием штамма *B. longum* CCFM1029 повышало уровень Тгр, который воздействует на сигнальный путь AhR для улучшения клинических симптомов при АтД. В исследовании A. Zinkevičienė et al. [15] было выявлено положительное изменение системных биохимических сдвигов, связанных с АтД, в двух метаболических путях: Тгр — кинуренин и фенилаланин — тирозин. И хотя ведущие механизмы остаются невыясненными, эти результаты позволяют предположить, что фаза ремиссии АтД связана с метаболизмом Тгр через кинурениновый и фенилаланин-тирозиновый пути.

В развитии АтД важную роль играют рецепторные тирозинкиназы (ТК), представляющие собой большое семейство рецепторов, распознающих различные гормоны, цитокины и факторы роста. Они образуют димерные комбинации при связывании лиганда, что приводит к ауто- и трансфосфорилированию, а также рекрутированию и активации эффекторов, содержащих SH₂- и фосфотириозинсвязывающие домены, обуславливая множественную передачу сигналов.

Нерецепторные ТК представляют собой внутриклеточные ТК, не играющие непосредственной роли в восприятии внеклеточных сигналов. Тем не менее эти ТК часто связаны с различными рецепторами клеточной поверхности и тесно вовлечены в передачу внеклеточных сигналов нижестоящим внутриклеточным сигнальным путям и клеточным эффекторным функциям. ТК передают сигналы от различных антигенных рецепторов лейкоцитов, Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов цитокинов и, следовательно, могут опосредовать рекрутирование и активацию различных популяций лейкоцитов. Нерецепторные ТК семейств Jak, Src, Syk и Btk играют важную роль в различных иммуноопосредованных расстройствах, а низкомолекулярные ингибиторы ТК рассматриваются в качестве новых терапевтических средств при дерматологических заболеваниях [16].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) — один из ведущих медиаторов двунаправленных взаимодействий между нейроэндокринной системой и кожей. Основным источником 5-НТ в коже — тромбоциты, которые при агрегации выделяют этот биогенный амин. Более того, эпидермис и дерма экспрессируют ферменты, необходимые для превращения Тгр в 5-НТ, а некоторые клетки кожи, в особенности меланоциты, продуцируют 5-НТ. Клетки кожи экспрессируют функционально активные мембраносвязанные рецепторы 5-НТ, а также белки, транспортирующие его. Взаимодействия 5-НТ с этими белками определяют характер, величину и продолжительность серотонинергических реакций. Иммунная и сосудистая системы кожи представляют собой традиционные мишени для биорегуляции с помощью 5-НТ [17]. Поскольку 5-НТ синтезируется в коже, его роли в регуляции воспалительных процессов при АтД уделяется все больше внимания. Содержание 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА), используемой в качестве косвенного показателя для измерения уровня 5-НТ, важно учитывать из-за возможных системных эффектов серотонина и их прогностической значимости.

Синтез Тгр представляет собой лимитирующую стадию биосинтеза серотонина (5-НТ) и мелатонина [18]. С помощью фермента триптофангидроксилазы (ТРН), имеющей две изоформы — ТРН1 и ТРН2, — из Тгр производится L-5-гидрокситриптофан (5-НТР). Последний представляет собой как естественный компонент некоторых пищевых добавок, так и форму лекарственного средства. При декарбоксилировании 5-НТР синтезируется 5-НТ, который далее трансформируется в мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин). 5-НТР играет важную роль в развитии неврологических и метаболических заболеваний, оказывая свое действие через 21 рецептор, среди которых хорошо изучены рецепторы 5-НТ1А и 5-НТ2А. При этом было показано, что иммунореактивность рецептора 5-НТ1А у пациентов с АтД значительно выше в апикальном эпидермисе и тучных клетках дермы, а рецептора 5-НТ2А — в апикальном эпидермисе и кровеносных сосудах. Установлено, что стресс и тревога могут значительно ухудшить течение АтД через воздействие на серотониновую систему [19]. При АтД существует двусторонний контакт между нейроэндокринной и иммунной системами. В то время как при остром стрессе включается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГПН) оси, вегетативной нервной системы и нейропептидов, при хроническом стрессе происходят еще более сложные реакции. Было показано, что стресс через механизм, опосредованный центральной нервной системой (ЦНС), усугубляет периферические кож-

ные проявления АтД. Различные медиаторы ответственны за это взаимодействие между нейроэндокринной системой и кожей. Наиболее важным медиатором служит 5-НТ [20]. Добавление 5-НТР ингибирует серотонилирование эндотелия, рекрутирование лейкоцитов и аллергическое воспаление [21]. Эти данные определяют потенциальные мишени для разработки методов лечения АтД в будущем.

В наибольшей степени на психологический стресс реагирует ГН-ось. В ответ на постоянное воздействие стрессоров окружающей среды в коже формируется периферическая ГН-ось, аналогичная центральной оси. Сообщалось, что все регуляторные элементы центральной ГН-оси были экспрессированы в коже, включая кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), пептиды, полученные из проопиомеланокортина, ГКС, и родственные пептиды, а также их соответствующие функциональные рецепторы, рецепторы КРГ, рецептор меланокортина 2-го типа (MCR2), классический адренорептильный рецептор и GC-рецептор NR3C1 [22]. Периферическая ГН-ось действует с помощью аутокринных или паракринных механизмов, модифицируя реакцию кожи на стресс. Кератиноциты способны продуцировать не только гормоны, такие как КРГ, АКГГ и кортизол, но и нейротрансмиттеры (адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин, ацетилхолин), а также нейропептиды (например, SP), которые также реагируют на стресс. Дофамин — нейротрансмиттер, представляющий собой катехоламин, который вместе с норэпинефрином и адреналином регулирует функции нервной, нейроэндокринной и иммунной систем. Дофамин может повышать активность кератиноцитов, которые играют роль в высвобождении цитокинов и хемокинов. По данным некоторых исследований можно сделать вывод, что клетки иммунной системы могут быть активированы дофамином. Агонисты дофамина стимулируют продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8, играющих роль в пролиферации и дифференцировке клеток эпидермиса. Кроме того, ИЛ-8 также стимулирует хемотаксис нейтрофилов и способствует развитию острого воспаления. У пациентов с АтД высокий уровень экспрессии ИЛ-8 в кератиноцитах, а также дофаминовых рецепторов сыворотки, что может привести к аутоиммунным реакциям [22]. Из всего многообразия метаболитов дофамина особого внимания заслуживает дезаминированный и о-метилированный метаболит — гомованилиновая кислота (ГВК), периферическое содержание которой часто используют в качестве индикатора дофаминергической активности ЦНС, которая связана с нарушением обмена биогенных аминов.

Влияние микроорганизмов на течение АтД

Известно, что микроорганизмы являются триггерами в патогенезе АтД. Зуд, характерный для АтД, приводит к расчесыванию кожи, что способствует нарушению целостности эпидермиса и развитию вторичной бактериальной инфекции. При микробиологическом анализе поражений кожи при АтД выявляется повышенная по сравнению с непораженными областями колонизация *S. aureus*. При этом преобладают штаммы *S. aureus*, продуцирующие токсины, что влияет на тяжесть заболевания [23]. Предполагается, что нарушение целостности кожи, изменение метаболизма сфинголипидов и экспрессия противомикробных пептидов способствуют колонизации *S. aureus* и микромицетам. Массивные платформы для секвенирования позволили проанализировать роль микробиоты в патогенезе АтД.

Основываясь на подходах секвенирования следующего поколения, было показано низкое разнообразие микробиоты у пациентов с АтД с увеличением количества *S. aureus* и сокращением родов *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Propionibacterium* и *Streptococcus* [24]. Установлено, что психологический стресс ингибирует выработку антимикробного пептида, повышая риск развития тяжелой кожной инфекции [25].

Изменение уровней нейромедиаторов в сыворотке крови пациентов с АтД на фоне лечения

Многочисленные усилия исследователей были направлены на разработку наиболее простой и эффективной стратегии лечения АтД, характеризующегося разнообразными и повторяющимися симптомами. Целью лечения АтД в настоящее время является контроль течения заболевания, в том числе предотвращение влияния возможных триггеров, повышение гидратации и уменьшение воспаления кожи.

Местное лечение АтД включает применение препаратов в зависимости от выраженности обострения, в том числе кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина.

Пациенты с тяжелым течением заболевания, рефрактерным к традиционной терапии, требуют особого внимания. Для определения параметров содержания нейромедиаторов и метаболитов в сыворотке крови (5-НТ, 5-Н1АА, Трп) было обследовано 37 пациентов с тяжелым течением АтД. Выявлено, что у больных АтД в острый период заболевания уровень серотонина в сыворотке крови значительно выше ($104,7 \pm 36,8$ нг/мл против 94,0 нг/мл), чем в фазе ремиссии. Показатели уровней тирозина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и Трп в сыворотке крови у пациентов в зависимости от стадии обострения находились в пределах референтных интервалов [26].

Пациентам с тяжелым течением АтД назначают системные препараты с разным уровнем доказательности, включая циклоспорин, азатиоприн, микофенолата мофетил и метотрексат (МТХ) [27]. МТХ, антагонист фолиевой кислоты, который, возможно, подавляет активность некоторых Т-клеток, используется длительно в качестве иммунодепрессанта при различных дерматологических заболеваниях [27]. Все приведенные группы препаратов обладают доказанным эффектом при лечении воспалительных заболеваний кожи, в том числе АтД. В случае тяжелого течения АтД для быстрого и эффективного облегчения симптомов прибегают к использованию короткого курса инъекций или перорального приема ГКС. Важно учитывать, что длительное использование ГКС может привести к кожным и системным побочным эффектам.

При лечении тревоги или депрессии, которые утяжеляют течение АтД, назначают антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), атипичные нейрорептиктики и ингибиторы моноаминоксидазы. Показано, что некоторые антидепрессанты обладают антимикробным и иммуномодулирующим действием, что может влиять на ось микробиота — кишечник — мозг. Исследования продемонстрировали, что СИОЗС обладают антимикробной активностью как *in vivo*, так и *in vitro*, воздействуя на бактерии и ингибируя биопленку. Было показано, что эти препараты блокируют обратный захват 5-НТ в синаптической щели. Таким обра-

зом СИОЗС могут влиять на микробиоту. С другой стороны, микробиота может быть связана с функциональным состоянием ЦНС главным образом через нейроиммунную и нейроэндокринную системы. Было показано также, что при применении СИОЗС, включая пароксетин и флувоксамин, значительно уменьшается зуд у пациентов с АтД. Как противозудные, так и побочные эффекты СИОЗС коррелируют с усилением серотонинергической нейротрансмиссии, воздействующей на постсинаптические рецепторы. Известны случаи, когда повышенный уровень 5-НТ усугублял зуд, но реакция у этих пациентов может быть связана с высокой активностью серотонинергической системы в дерме и эпидермо-дермальном соединении. Кроме того, было показано, что лечение флуоксетином изменяет секрецию цитокинов, включая ингибирование аллерген-индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-13 [28]. В придачу ко всему флуоксетин значительно снижает пролиферацию лимфоцитов в результате усиления центральной нейротрансмиссии 5-НТ и активации центральных 5-НТ₂-рецепторов. Таким образом, хотя механизм облегчения течения АтД с помощью флуоксетина остается неясным, основной механизм его действия может быть связан со снижением уровня сывороточного IgE и цитокинов Th2. Также возможно, что противовоспалительные и прямые иммунодепрессивные эффекты флуоксетина, такие как ингибирование активации и пролиферации Т-клеток, секреции цитокинов и индукции апоптоза, наблюдаемые *in vitro* и *in vivo*, могут быть связаны с уменьшением выраженности симптомов АтД [29]. К.М. Aberg et al. [25] сообщили, что психологический стресс увеличивает тяжесть течения кожной инфекции за счет снижения уровней двух важных антимикробных пептидов (АМП) (cathelin-related anti-microbial peptide и beta-defensin 3) в эпидермисе, тем самым уменьшая их доставку в ламеллярные тельца. Это может быть связано с повышенной продукцией эндогенных ГКС в ответ на стресс. Более того, было показано, что ингибирование кортикотропин-рилизинг-гормона и глюкокортикоида снижает тяжесть инфекции при повышении АМП до исходных уровней. Системные ГКС оказывают свое действие через активацию цитоплазматических рецепторов ГКС (ГКР), тем самым создавая комплекс ГКС/ГКР, который действует как фактор транскрипции. Они модулируют цитокины, хемокины и липидные медиаторы (PLA₂, простаноиды и лейкотриены), а также оксид азота и пути передачи сигнала, такие как ядерный фактор каппа В (NF-κB). Применение системных ГКС приводит к уменьшению отека, миграции лейкоцитов и фагоцитоза [30].

Другой перспективный и эффективный подход к лечению АтД заключается в направленном ингибировании фермента фосфодиэстеразы 4, вызывающем увеличение внутриклеточного цАМФ, что приводит к снижению продукции нескольких провоспалительных медиаторов и улучшению состояния пациента с АтД. Поскольку повышение внутриклеточного уровня цАМФ оказывает более широкий спектр благоприятных эффектов по сравнению с селективным ингибированием интерлейкинов, таким как ингибирование высвобождения гистамина, то этот стратегический подход может быть эффективнее для облегчения зуда, связанного с АтД, по сравнению с терапией более специфическими молекулярными препаратами [31].

За стимулирование дифференцировки Th2 и, следовательно, за вторичную продукцию ИЛ-4 и ИЛ-13, мощных

стимуляторов продукции IgE В-лимфоцитами отвечает ИЛ-4. Хорошо известно наличие преимущественного фенотипического ответа Th2 в острой фазе АтД. Дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против α-субъединицы рецептора ИЛ-4. Учитывая, что эта субъединица является общей с рецептором ИЛ-13, оба пути будут ингибироваться. В настоящее время этот препарат представляет собой одно из наиболее перспективных терапевтических средств для лечения АтД, особенно при его тяжелом течении. Эффективность дупилумаба подтвердила центральную роль Th2 в патогенезе АтД [32]. Кроме того, ингибирование нейроиммунных взаимодействий — один из новых терапевтических подходов, которые одобрены или находятся в стадии разработки для лечения АтД [33].

Эффективность применения ультрафиолетового (УФ) облучения (УФ-терапия, длинноволновая УФ-терапия (УФА, УФА1), широкополосная и узкополосная средневолновая УФ-терапия (УФВ), узкополосная УФ-терапия (УФБ), с пероральным приемом фотосенсибилизаторов (ПУВА)) для лечения хронического зуда различного происхождения подтверждена в многочисленных исследованиях. Воздействие такой терапии обусловлено ингибированием провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α, или высвобождением противовоспалительных нейропептидов [34]. УФ-терапию назначают с последующим применением иммунодепрессантов, таких как системные ГКС, циклоспорин и топические ингибиторы кальциневрина. Одна из распространенных форм фотохимиотерапии — ПУВА с псораленом, это процедура, во время которой УФ-облучение сочетается с введением псоралена в качестве фотосенсибилизатора. Механизмы действия различных фототерапевтических вариантов лечения различаются, но обладают противовоспалительными, антипролиферативными и иммунодепрессивными эффектами, которые оказывают лечебное действие при комплексной терапии различных заболеваний [35]. При лечении АтД важны противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты назначаемых препаратов. Возможно, перспективной может быть адьювантная терапия, которая и станет основным направлением дальнейших исследований. При этом необходимо динамическое наблюдение пациентов, включающее оценку изменений содержания нейромедиаторов в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрогуморальные нарушения играют важную роль в течении АтД. В связи с этим целесообразно при планировании лечения АтД принимать во внимание особенности его патогенеза, степень тяжести заболевания, уровень маркеров его активности. Очень важно учитывать содержание нейромедиаторов, их метаболитов и предшественников как маркеров обострения АтД (серотонин, Тгр, 5-гидрокситриптофан, 5-гидроксииндолуксусная кислота, предшественник дофамина (тирозин) и метаболита дофамина ГВК) в крови у пациентов с тяжелым течением АтД при применении различных иммунотропных препаратов (МТХ, азатиоприн, циклоспорин, дупилумаб и пр.). Такой подход представляет собой чрезвычайно актуальное направление в клинической аллергологии и иммунологии для определения не только прогноза заболеваний кожи, но и терапевтических мишеней в будущем.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Местные антисептические препараты в косметологии

Д.м.н. Ю.С. Ковалева, Я.М. Лукьянова

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

РЕЗЮМЕ

В современном мире активно развивается косметология, и потребность среди населения в ее услугах непрерывно увеличивается. Многие манипуляции в этой сфере связаны с намеренным повреждением кожных покровов, а также введением под кожу различных препаратов. Осложнения инвазивных манипуляций могут быть не только инфекционными, но и аллергическими, смешанной природы, однако неуклонный рост числа штаммов микроорганизмов, характеризующихся полирезистентностью к антибактериальным препаратам, а также способность бактерий формировать биопленки делают инфекционные осложнения актуальной проблемой. В статье представлены данные литературы о наиболее частых инфекционных осложнениях в косметологии, причинах и возможных методах профилактики и лечения. На фармацевтическом рынке представлен ряд препаратов с антисептическим действием, способных предотвратить инфицирование раневой поверхности, — местные антибиотики, антисептики, репаратанты, микробные пептиды. Местное применение антисептиков в косметологии и дерматологии имеет ряд преимуществ: предотвращение системных побочных эффектов, снижение индукции бактериальной резистентности и высокая концентрация антибактериального агента в очаге инфекции. В статье описаны местные антисептические препараты, чаще всего применяемые в косметологии, механизмы их действия. Подробно описан антисептический аэрозольный препарат, основу которого составляет бензилдиметил-миристоламино-пропиламмоний: его фармакологические свойства, спектр антимикробной активности и механизм действия.

Ключевые слова: кожа, татуаж, контурная пластика, инъекции, инфицирование, микробиота, антисептики, регенерация.

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Лукьянова Я.М. Местные антисептические препараты в косметологии. РМЖ. 2024;7:51–54.

ABSTRACT

Topical antiseptic drugs in cosmetology

Yu.S. Kovaleva, Y.M. Lukyanova

Altai State Medical University, Barnaul

In the contemporary world, cosmetology is rapidly advancing, and the demand for its services among the population is continuously increasing. Many procedures in this field involve intentional disruption of the integument, as well as the subcutaneous administration of various agents. Complications arising from invasive procedures can be not only infectious but also allergic or of mixed nature. However, the steady increase in the number of microorganism strains characterized by multidrug resistance to antibacterial agents, as well as the ability of bacteria to form biofilms, makes infectious complications a significant concern. The article presents literature data on the most common infectious complications in cosmetology, their causes, and potential methods for prevention and treatment. The pharmaceutical market offers a range of antiseptic agents capable of preventing wound surface infection, including topical antibiotics, antiseptics, reparants, and microbial peptides. Topical application of antiseptics in cosmetology and dermatology offers several benefits: prevention of systemic side effects, reduction in the induction of bacterial resistance, and high local concentration of the antibacterial agent at the infection site. The article describes topical antiseptic agents most commonly used in cosmetology and their mechanisms of action. The antiseptic aerosol, based on benzyldimethyl-myristoylamino-propylammonium, is described in detail, including its pharmacological properties, antimicrobial spectrum, and mechanism of action.

Keywords: skin, tattoo, contour plastic surgery, injections, infection, microbiota, antiseptics, regeneration.

For citation: Kovaleva Yu.S., Lukyanova Y.M. Topical antiseptic drugs in cosmetology. RMJ. 2024;7:51–54.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность применения антисептических средств в косметологии не вызывает сомнений ввиду большого количества инвазивных манипуляций в рутинной практике врача-косметолога. Инъекционное введение лекарственных и косметологических препаратов, татуаж, мануальное очищение и фракционная лазерная обработка кожи — все это ведет к механическому повреждению кожи, что является потенциальными входными воротами для инфекции. В пятерку лидирующих малоинвазивных процедур, имеющих потенциальный риск инфицирования, входят: коррекция ботулинотоксина, аугментация мягких тканей, химический пилинг, лазерная терапия и др.

КОЖА И ЕЕ ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ

Кожа — орган, выполняющий множество функций, важнейшей из которых является защитная. Реализует защитную функцию кожи многослойный эпителий, клетки которого связаны между собой тесными межклеточными десмосомальными контактами, а клетки наружного (рогового) слоя кожи накладываются друг на друга как черепица, обеспечивая тем самым очень плотный защитный механический каркас. Вто-

рым немаловажным защитным фактором служит полноценно функционирующий липидный барьер кожи, основной компонент которого — липидный матрикс — состоит из керамидов — важнейших липидов рогового слоя эпидермиса, содержание которых обратно пропорционально зрелости эпидермального барьера. К функциям керамидов относятся транскутанная регуляция потери воды, контроль темпа десквамации, а также воздействие на дифференцировку кератиноцитов путем синтеза филагрина — структурного белка кожи [1].

Важную роль в реализации защитной функции выполняет микробиота кожи. Н.Л. Lee et al. [2] показали, что микробиота необходима для обеспечения целостности и полноценного функционирования эпидермального барьера. Эти функции опосредуются ариловодородным рецептором (AHR) кератиноцитов. Установлено, что у мышей, лишенных AHR, легче повреждается кожа и они более уязвимы к воздействию инфекции. Микроорганизмы в случае повреждения эпидермиса вырабатывают метаболиты, которые активируют AHR, способствуя дифференцировке клеток эпидермиса и тем самым поддерживая его целостность [2]. Очевидно, что при любом нарушении целостности кожи (фракционная лазерная обработ-

ка, татуаж, мануальная или аппаратная комедоноэкстракция и т. д.) повышается ее проницаемость и для микроорганизмов.

ИНФЕКЦИИ КОЖИ

Основными возбудителями поверхностных инфекций кожи являются постоянно персистирующие на ней *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [3]. Кроме того, инфекционно-воспалительные процессы во всех слоях кожи могут вызывать *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и другие энтеробактерии [4]. Далеко не всегда возможно выделить единственного возбудителя, выступающего причиной воспалительно-инфекционного осложнения. В некоторых случаях возбудителями инфекций кожи становятся колонии микроорганизмов, способные образовывать биопленки, что в настоящее время является серьезной проблемой мирового здравоохранения [5]. Биопленка — это сообщество бактерий, которое плотно зафиксировано на субстрате и погружено во внеклеточный полисахаридный матрикс. Бактериальное сообщество тесно связано между собой системой *quorum sensing* — особым видом коммуникации бактерий, который координирует экспрессию генов. Сила и активность этой связи зависят от популяционной плотности сообщества бактерий [5]. Коммуникация микроорганизмов осуществляется благодаря сигнальным молекулам. Микроорганизмы в биопленке способны противостоять действию антибактериальных препаратов за счет «дремлющих» бактерий, а также ферментов, которые способны инактивировать антибактериальные препараты (наиболее часто встречается выработка β-лактамаз, разрушающих β-лактамно кольцо пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов путем катализа гидролиза амидной связи в β-лактамно кольцо), способствуя развитию резистентности макроорганизма [6].

Осложнения, связанные с присоединением вторичной инфекции, опасны и тем, что при высокой активности воспалительного процесса, а также при несвоевременной постановке диагноза и нерациональном ведении такого пациента они могут привести к более серьезным структурным изменениям кожи в более глубоких слоях, некрозу тканей и, впоследствии, образованию грубых рубцов [7].

В зависимости от локализации инфекционного процесса можно выделить 4 вида инфекционного поражения кожи [8]:

- ♦ поражение собственно эпидермиса. На этом уровне не повреждается базальная мембрана, благодаря чему заживление раны происходит без образования рубца;
- ♦ поражение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК);
- ♦ поражение поверхностной фасции;
- ♦ поражение глубоких фасциальных структур и мышц.

При поражениях второго и третьего вида повреждается базальная мембрана, что увеличивает впоследствии риск образования рубца [8].

В зависимости от причины повреждения кожи выделяют раны: *операционные* (в том числе наносимые во время электро-, лазеро-, криопроцедур, шлифовок, пилингов и т. д.), которые при соблюдении принципов асептики и антисептики являются стерильными; *случайные*, которые получают в бытовых, производственных, боевых условиях, а также возникающие на фоне существующих дерматозов. Большинство случайных ран являются первично бактериально инфицированными.

Под бактериальным (микробным) инфицированием, или «обсеменением», раны понимают инфицирование раны в момент ее возникновения (первичное бактериальное загрязне-

ние) или в процессе терапии при нарушении правил асептики и антисептики (вторичное бактериальное загрязнение).

По степени бактериального инфицирования выделяют асептические, загрязненные и инфицированные раны [9].

В зависимости от времени возникновения инфекции кожи могут быть: *острые*, которые дебютируют в течение первых трех дней после проведения процедуры в виде эритематозно-пустулезных, акнеформных высыпаний, вплоть до формирования абсцессов; *хронические*, которые развиваются через 2 нед. и более после процедуры за счет окклюзии лимфатических сосудов и формирования биопленок в основном в местах с тонкой и подвижной кожей [9].

В косметологии преимущественно встречаются поражения собственно кожи и ПЖК, в тяжелых случаях в воспалительный процесс могут вовлекаться и глубокие фасциальные и мышечные структуры. Также нередки сосудистые осложнения, возникающие на фоне проведения инвазивных процедур. По данным [10], общая частота сосудистых нежелательных явлений при введении гиалуроновой кислоты составляет 1%, с учетом того, что в 2018 г. в США было проведено 2,7 млн инъекций. Среди осложнений, возникающих на фоне этой процедуры, наиболее тяжелыми являются локальная ишемия и некроз кожи, вызванные сосудистыми осложнениями, а также слепота и нарушение мозгового кровообращения [10].

В структуре причин инфекционно-воспалительных осложнений в косметологии можно выделить 3 категории:

1. Нарушение целостности кожных покровов во время проведения косметологических манипуляций, что увеличивает риск присоединения бактериальной инфекции.
2. Нарушение технологии проведения процедуры и несоблюдение асептики и антисептики (см. рисунок, А).
3. Некорректное донесение пациенту информации по уходу за кожей после процедуры доктором или несоблюдение пациентом рекомендаций врача (см. рисунок, В).

Выполнение ряда процедур (например, мезотерапии и пилингов) неквалифицированными работниками ассоциируется со значительным увеличением риска осложнений — от пиодермий до некроза, изъязвления тканей с последующим формированием рубца [11].

Перечень нежелательных явлений, регистрируемых в косметологии, безусловно, не ограничивается осложнениями только инфекционной природы. Это могут быть различные по объему кровоизлияния, отеки, реакции гиперчувствительности, аллергические реакции разной степени выраженности. Однако вопрос профилактики воспалительно-инфекционных заболеваний кожи после косметологических процедур стоит довольно остро. Решение проблемы осложняется появлением резистентных к антибиотикам форм микроорганизмов, что обуславливает активный поиск альтернативных методов терапии [3].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ КОЖИ

Методами профилактики развития инфекционных осложнений после любых инвазивных процедур в косметологии являются:

- тщательный сбор анамнеза. В группе риска по формированию инфекционных осложнений кожи находятся больные с хроническими соматическими заболеваниями (кардиоваскулярные, заболевания дыхательной системы, сахарный диабет), а также с отягощенным аллергологическим анамнезом;
- соблюдение правил асептики и антисептики во время проведения процедуры;



Рисунок. Инфекционные осложнения в косметологии: инфицирование после проведения инвазивной процедуры (установка нитей) (А); вторичное инфицирование на фоне аллергического дерматита после мезотерапии при несоблюдении назначений врача (нарушение правил домашнего ухода за кожей) (В)

- подробное инструктирование и обучение пациента всем аспектам ухода за кожей после выполнения различных манипуляций;
- применение топических антибактериальных препаратов при появлении воспалительно-инфекционных элементов на коже.

При распространенном и тяжелом процессе возможно также назначение системных антибактериальных препаратов. Системная антибиотикотерапия имеет определенные ограничения к назначению, поскольку неоправданное широкое применение антибактериальных препаратов из различных фармакологических групп может привести к формированию устойчивой флоры, что в дальнейшем существенно осложняет выбор эффективного лечения. Показаниями к системному применению антибактериальных препаратов в косметологии являются: тяжелое течение гнойного процесса, общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, слабость), глубокие формы пиодермии с локализацией на лице и шее, регионарные осложнения (лимфаденит, лимфангит и т. п.), а также хроническое течение пиодермий с частыми рецидивами [7].

Сравнительно новой методикой лечения кожных инфекций являются антимикробные пептиды. Интерес к антимикробным пептидам в лечении дерматозов особенно вырос, когда было обнаружено высвобождение антимикробных пептидов: кателицидинов во время репарации ран, а также наличие β -дефензинов в чешуйках кожи при псориазе [12]. Антимикробные пептиды и белки (АМПБ) — это эндогенные соединения, напрямую воздействующие на бактерии, грибы и вирусы. АМПБ являются основным компонентом врожденного иммунитета, вырабатываются как эпителиальными клетками кожи, дыхательных путей, кишечника, мочевыводящих и половых путей, так и клетками иммунной системы, а также содержатся в секреторных жидкостях человека. Механизм действия АМПБ заключается в подавлении метаболических процессов микробной клетки, в результате чего нарушается целостность клеточной мембраны и, как следствие, наступает гибель микробной клетки. Кроме того, АМПБ могут выполнять роль хемоаттрактантов иммунокомпетентных клеток (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты, дендритные клетки) в очаге воспаления. Они оказывают влияние также на антигенпрезентирующие клетки, модулируя адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [13]. На данный момент изучается применение АМПБ в урологии, пульмонологии, стоматологии, а также дерматовенерологии и косметологии [13].

И все же осложнения в косметологии в основном носят поверхностный, локальный характер, это так называемые «малые раны», не требующие хирургического вмешательства и системной антибактериальной терапии. В таких

случаях совместно с местными антисептиками возможно назначить и препараты, позволяющие ускорить процессы регенерации тканей — репаранты. В основе фармакологической регуляции процесса регенерации кожи лежат различные механизмы: стимуляция белкового синтеза, активация защитных свойств, противовоспалительное и антисептическое действие фармацевтических препаратов [9].

МЕСТНЫЕ АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Местное применение антисептиков по сравнению с системным антибактериальным лечением имеет ряд преимуществ: отсутствие системных побочных эффектов, минимальный риск формирования бактериальной резистентности и более высокая концентрация антибактериального агента в очаге инфекции [14, 15]. А.Н. Герке [16] отмечает возможность антисептиков дезактивировать резистентные штаммы патогенов в очаге воспаления.

Антисептики также входят в число препаратов, которые используются для предотвращения инфекционно-воспалительного процесса после проведения инвазивных процедур.

К наиболее часто используемым антисептикам в косметологии относят:

Хлоргексидин — двухвалентный катионный бигуанидный биоцид с широким спектром антибактериальной активности. За счет своего положительного заряда он связывается с отрицательно заряженными микробными мембранами и разрушает их.

Триклозан — бисфенол, который обладает широким спектром действия. Триклозан устойчив к биоразложению и может оставаться в окружающей среде более 10 лет [16]. Это делает его токсичным для микробиоты, растений и рыб, а также может формировать перекрестную устойчивость к антибиотикам.

Бензалкония хлорид — относится к группе четвертичных соединений аммония, обладает широким антимикробным действием. Длинная алкиловая цепь хлорида бензалкония пронизывает мембрану микроорганизмов, а заряженный азот остается на внешней поверхности. Это меняет заряд мембраны и приводит к денатурации мембранного белка, разрушая структуру микробной клетки.

Декаметоксин — относится к группе бис-кватернарных соединений аммония. Его действие заключается в его накоплении в цитоплазматической мембране и дальнейшем связывании с фосфатными группами мембранных липидов. За счет этого нарушается проницаемость мембран микробных клеток.

Диоксидин — проявляет свою активность в анаэробных условиях из-за увеличения высвобождения из его молекулы активного кислорода.

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (БМП) — относится к группе катионных антисептиков, поверхностно-активных веществ (четвертичные аммониевые соединения), оказывает противомикробное, противовоспалительное и местное действие. Обладает свойствами катионного детергента, гидрофобно взаимодействует с липидным бислоем мембран бактерий и других микроорганизмов, увеличивает проницаемость их клеточных стенок и цитоплазматических мембран и индуцирует цитолиз [16, 17].

Все вышеперечисленные антисептические препараты имеют жидкую форму (растворы). При этом именно в косметологии преимущественно применяются бесконтактные методы нанесения антисептических препаратов.

На российском фармацевтическом рынке появился новый препарат Митрасептин®-ПРО с активным действующим веществом в составе — БМП. Преимуществом данного

препарата по сравнению с другими местными антисептиками является аэрозольная форма выпуска¹, обеспечивающая мелкодисперсное распыление и воздействие на обширную зону в отличие от спреев и растворов, наносится 2–3 раза в сутки в течение 3–5 дней².

Антисептический топический препарат Митрасептин®-ПРО в форме аэрозоля относится к классу химических препаратов (противомикробных агентов), который оказывает бактерицидное действие, а также воздействует на вирусы, грибы [17]. Действующее вещество препарата Митрасептин®-ПРО — БМП — проявляет бактерицидный эффект в отношении аэробных и анаэробных бактерий, включая штаммы с полирезистентностью к антибактериальным препаратам. По данным А. Osmanov et al. [17], после 18-часового воздействия на штаммы бактерий 0,01% раствора БМП только 9,3% изолятов (в основном стафилококки) остались жизнеспособными. Грамотрицательные кокки погибали через 6 ч, а стрептококки — через 1 ч после местного воздействия БМП. Местное лечение ран в среднем в течение 14 дней препятствовало увеличению размеров очагов воспаления [17].

Бактерицидное действие реализуется за счет взаимодействия с фосфатными группами мембранных липидов, что нарушает осмотическое равновесие в клетке, тем самым приводя к гибели микроорганизма. Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых как в виде монокультур, так и в виде микробных ассоциаций, включая полирезистентные госпитальные штаммы [17, 18].

Противовирусное и противогрибковое действие заключается во взаимодействии положительного заряда БМП с отрицательно заряженным суперкапсидом вируса и клеточной стенкой грибов. БМП эффективен в отношении аскомицет рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевых (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis glabrata*) и дрожжеподобных (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*)) грибов, дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*) в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим лекарственным средствам. Также он потенцирует действие антибактериальных средств. Как было отмечено выше, в основе действия БМП — прямое влияние на мембраны клеток микроорганизмов. Гидрофобное взаимодействие его молекулы с липидными мембранами приводит к фрагментации и разрушению микробной оболочки. При этом часть молекулы препарата погружается в гидрофобный участок мембраны микробной клетки, разрушает надмембранный слой, разрыхляет мембрану и повышает ее проницаемость для крупномолекулярных веществ¹. БМП, помимо всего вышеперечисленного:

- ♦ участвует в регенерации тканей и заживлении раны;
- ♦ обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего способствует купированию раневого и перифокального воспаления;

- ♦ абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа;
- ♦ не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи;
- ♦ не угнетает краевую эпителизацию;
- ♦ не обладает местнораздражающим действием и аллергизирующими свойствами [19].

Еще одна функция БМП — иммуностимулирующая — обусловлена активацией поглотительной функции фагоцитов и моноцитарно-макрофагальной системы в целом [17].

Микробиологические исследования демонстрируют воздействие препарата Митрасептин®-ПРО не только на планктонные формы бактерий, но и на микробные биопленки.

Способность бактерий образовывать биопленки является одним из факторов развития антибиотикорезистентности [5]. Проведенные исследования показывают, что Митрасептин®-ПРО способен ингибировать образование биопленок и подавляет рост уже сформированных биопленок бактерий. Митрасептин®-ПРО особенно эффективен для сформированных биопленок микроорганизмов: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* [17].

Таким образом, БМП (Митрасептин®-ПРО) оказывает противомикробное действие на многие бактерии, грибы и вирусы, а также обладает иммуностимулирующим действием, активируя моноцитарно-макрофагальную систему, способствует регенерации тканей.

Учитывая широкий спектр антимикробной и противогрибковой активности, Митрасептин®-ПРО можно использовать в терапии различных пиодермий, как поверхностных, например при стрепто-стафилодермиях, возникающих как осложнение после пилингов, мезотерапии, татуажа, эпиляции, пирсинга, так и в составе комплексной терапии глубоких пиодермий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная косметология, как и все здравоохранение, ищет оптимальные методы профилактики и лечения инфекционных осложнений. Рациональная терапия инфицированных осложнений в косметологии складывается из назначения местной и системной антибиотикотерапии. Как оптимальное местное антисептическое средство в арсенале специалиста, работающего в инвазивной косметологии, может рассматриваться БМП в форме аэрозоля, обеспечивающего мелкодисперсное распыление препарата, обладающего бактерицидным, иммуностимулирующим и репаративным действием. Врачам-косметологам необходимо учитывать постоянно меняющуюся роль патогенов в развитии инфекций кожи и мягких тканей, теперь это не только условно-патогенная микробная флора кожи и слизистых, но и атипичные микобактерии, грибы, вирусная инфекция, приводящие к быстрому, возможно, атипичному развитию пиодермий и формированию осложнений. Новые технологии и подходы в борьбе с резистентными микроорганизмами, а также индивидуальный подход, технологичное соблюдение процедур в косметологии, грамотное информирование пациентов должны быть в приоритете при решении эстетических проблем в медицине. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Митрасептин®-ПРО. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7acfcf8-a507-4de3-a49a-614bf061efe8 (дата обращения: 10.07.2024).

² Фармакопоя.рф. ОФС.1.4.1.0002.15 Аэрозоли и спреи. (Электронный ресурс.) URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aeroloji-i-sprei/?ysclid=lbzqbz0j7102250917> (дата обращения: 10.07.2024).

МИТРАСЕПТИН-ПРО®

Антисептик широкого спектра действия

- 1 Активизирует процессы **РЕГЕНЕРАЦИИ***
- 2 Эффективно **ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФИЦИРОВАНИЕ РАН***
- 3 **КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ*** (раневое и перифокальное)
- 4 **МЕЛКОДИСПЕРСНОЕ РАСПЫЛЕНИЕ***** мягкого облака
- 5 **МЯГКО ВОЗДЕЙСТВУЕТ**
Не содержит спирт* и не сушит кожу

ЕДИНСТВЕННЫЙ
В КАТЕГОРИИ В ФОРМЕ
АЭРОЗОЛЯ**

ШИРОКИЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ*:

-  Бактерицидное
-  Противовирусное
-  Противогрибковое



Подходит для профилактики
нагноений в домашних условиях
даже для чувствительной кожи



WWW.MITRASEPTIN.RU

*Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Митрасептин-ПРО

**По состоянию на 15.07.2024 с МНН Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний

***Государственная Фармакопея РФ XIV изд. ОФС.1.4.1.0002.15 Аэрозоли и спреи

Реклама

Нейродермит — забытое прошлое или объективная реальность?

К.м.н. А.В. Чаплыгин¹⁻³, Н.В. Чаплыгина², д.м.н. Н.В. Шперлинг⁴, М.И. Шперлинг⁵

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «ЛенЛаб», Санкт-Петербург

³ЧОУВО «СПБМСИ», Санкт-Петербург

⁴Университет «Реавиз», Санкт-Петербург

⁵ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается нейродермит как хронический дерматоз нейроаллергического генеза. Описаны современные подходы к классификации нейродермита в зависимости от морфологии и распространенности кожного процесса. Особое внимание уделено различиям механизмов развития нейродермита, в связи с которыми он может представлять собой как самостоятельное заболевание (простой хронический лишай), так и частную форму atopического дерматита. Подробно описаны симптомы и признаки нейродермита, а также базовые аспекты лечения, в основе которого лежит топическая противовоспалительная терапия. Подчеркивается важность комплексного подхода к терапии нейродермита, основанного на принципах соблюдения баланса эффективности и безопасности применения препаратов. Представлено два клинических наблюдения (женщины и мужчины) с нейродермитом, демонстрирующих эффективность лечения различными топическими препаратами. Показано, что применение короткого курса препарата из группы сильнодействующих топических глюкокортикостероидов (ТГКС) (клобетазола пропионат 0,05%) эффективно при ограниченных формах нейродермита, плохо поддающихся лечению более слабыми ТГКС. Также продемонстрирована эффективность комбинированного препарата (бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1%) при лечении нейродермита, осложненного присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Ключевые слова: нейродермит, нейродерматит, atopический дерматит, простой хронический лишай, топические глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Чаплыгин А.В., Чаплыгина Н.В., Шперлинг Н.В., Шперлинг М.И. Нейродермит — забытое прошлое или объективная реальность? РМЖ. 2024;7:56–60.

ABSTRACT

Neurodermatitis — a forgotten past or an objective reality?

A.V. Chaplygin¹⁻³, N.V. Chaplygina², N.V. Shperling⁴, M.I. Shperling⁵

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

²LenLab LLC, St. Petersburg

³St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg

⁴"Reaviz" University, St. Petersburg

⁵National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

The article considers neurodermatitis as a chronic dermatosis of neuroallergic origin. Besides, it describes the modern methods for the classification of neurodermatitis depending on the morphology and skin process prevalence. Special attention is paid to the differences in the pathogenetic mechanisms of neurodermatitis, in connection with which the latter can be both an independent disease (lichen simplex chronicus) and a particular form of atopical dermatitis. The symptoms and signs of neurodermatitis are shown in detail, as well as the basic aspects of treatment based on topical anti-inflammatory therapy. In particular, the importance of an integrated approach to the neurodermatitis treatment, based on the principles of maintaining a balance between the drug efficacy and safety, is emphasized. Two case studies of a female patient and a male patient with neurodermatitis are presented, demonstrating the treatment efficacy with various topical medications. It has been shown that the use of a short treatment course with a drug from the potent topical glucocorticoids (TGC) group (clobetazole propionate 0.05%) is effective in the treatment of limited neurodermatitis that are poorly treatable with weaker TGC. The efficacy of the combined drug (betamethasone dipropionate 0.05%, gentamicin sulfate 0.1%) in the treatment of neurodermatitis complicated by the secondary bacterial infection has also been demonstrated.

Keywords: neurodermatitis, atopic dermatitis, lichen simplex chronicus, topical glucocorticoids.

For citation: Chaplygin A.V., Chaplygina N.V., Shperling N.V., Shperling M.I. Neurodermatitis — a forgotten past or an objective reality? RMJ. 2024;7:56–60.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродермит (син.: нейродерматит) представляет собой хронический дерматоз нейроаллергического генеза, протекающий с частыми обострениями, существенно

снижающими качество жизни пациентов. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением, причем периоды ремиссии нередко сопровождаются полным отсутствием симптомов заболевания [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОДЕРМИТА

На сегодняшний день единая общепринятая классификация нейродермита отсутствует. Во многом это связано со значительными различиями в формулировках диагноза и отсутствием рекомендательных документов по данному заболеванию.

По характеру изменений кожи в пораженных очагах выделяют следующие разновидности ограниченного нейродермита:

- ♦ псориазиформный (с очагами шелушения);
- ♦ белый (с очагами депигментации);
- ♦ декальвирующий (с поражением волосистой части головы и развитием алопеции);
- ♦ бородавчатый, или гипертрофический (с опухолевидными изменениями кожи);
- ♦ линейный (с кожными проявлениями в виде линейных полос);
- ♦ фолликулярный (с образованием остроконечных папул в зоне волосяного покрова).

В зависимости от площади поражения кожного покрова нейродермит подразделяют на 3 формы:

- ♦ ограниченный — захватывает отдельные участки кожи;
- ♦ диссеминированный — представляет собой несколько очагов ограниченного нейродермита;
- ♦ диффузный — множественное (разлитое) поражение кожного покрова [2, 3].

Следует отметить, что между формами в зависимости от локализации процесса имеются также и значительные этиопатогенетические отличия.

ПРОСТОЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИШАЙ

Нейродермит может представлять собой как самостоятельный процесс, так и клиническую форму атопического дерматита (АтД). В первом случае нейродермит принято называть простым хроническим лишаем (*lichen simplex chronicus*, лишай Видаля). Данное заболевание представляет собой приобретенный сильнозудящий хронический дерматоз с ограниченными (реже — распространенными) лихенифицированными очагами, которые возникают вследствие растирания и расчесывания нормальной на вид кожи [4, 5]. В МКБ-10 простой хронический лишай указан под кодом L28.0. Основным механизмом развития заболевания принято считать воздействие психоэмоциональных факторов. Хотя простой хронический лишай, как правило, не представляет угрозы для жизни, частый зуд может привести к инфицированию, изменениям в способах деления и роста кератиноцитов и последующей, хотя и редко наблюдаемой, злокачественной трансформации пораженных эпителиальных тканей [6].

Нервный стресс и психовегетативные нарушения приводят к бессознательной привычке растирать и постоянно расчесывать кожу, в результате чего кожа утолщается, кожные линии акцентируются и образуются бляшки. Наиболее часто нейродермит локализуется на доступных для расчесывания участках тела, таких как волосяная часть головы, шея, кисти, предплечья и гениталии [7, 8]. Эмоциональный стресс, вызывающий раздражение и желание почесать кожу, часто носит циклический

характер и, с каждым разом усиливаясь, в результате приводит к хронизации зуда, формированию бляшек на коже, изменению пигментации и увеличению пораженных участков [9].

НЕЙРОДЕРМИТ КАК ФОРМА АТД

Согласно современным Клиническим рекомендациям по лечению и диагностике АтД одним из вариантов течения данной патологии является нейродермит. АтД представляет собой системное многофакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом и хроническим рецидивирующим течением¹. При этом в рекомендациях ETFAD/EADV по лечению АтД (2020 г.) термины «нейродермит» и «нейродерматит» определены как синонимы АтД [10]. В МКБ-10 нейродермит как форма АтД обозначен кодом L20.8. При этом следует отметить, что топические проявления при АтД разнообразны и значительно отличаются в зависимости от периода течения заболевания: на этапе еще не поврежденной кожи могут появиться зуд и выраженная сухость (ксероз). В стадии обострения заболевание протекает в виде экземы, что проявляется зудом, гиперемией, ксерозом, мокнутием и эксфолиациями. В случае хронизации атопического процесса проявления АтД дополняются выраженной лихенификацией. Именно хронический кожный процесс характерен для нейродермита как частной формы АтД [11, 12]. При АтД нейродермит может иметь как ограниченный, так и диффузный вариант течения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОДЕРМИТА

В основе кожных проявлений нейродермита лежит, как было указано выше, процесс лихенификации. Лихенификация — это состояние кожи, которое характеризуется усилением кожного рисунка. В основе процесса лежат утолщение эпидермиса (в основном за счет шиповатого слоя (акантоз)) и разрастание сосочков дермы (папилломатоз). Лихенификация возникает на фоне хронических воспалительных инфильтратов (нейродермит, экзема) или образуется вследствие слияния плоских папул (например, при красном плоском лишае, псориазе).

В клинической картине диффузного нейродермита доминирует инфильтрация кожи с лихенификацией на фоне эритемы при слабовыраженном воспалительном процессе. Определяются эпидермальные папулы бледно-розового цвета, местами сливающиеся в участки единой инфильтрации, отмечаются ксероз и шелушение. Кожа в очагах поражения может быть гиперпигментирована, в результате выраженного зуда появляются многочисленные эксфолиации. В области естественных складок нередко визуализируются линейные трещины. Течение диффузного нейродермита характеризуется периодами стойкой ремиссии и затянувшихся обострений.

Ограниченная форма нейродермита развивается на определенном участке кожи, но при этом сопровождается крайне выраженным зудом. В типичных случаях ограниченного нейродермита в очаге можно выделить три зоны: центральную — лихенификация, утолщение кожи, резко выраженный дермографизм; среднюю — изолированные бледно-розовые папулы; периферическую — гиперпигментация [13, 14].

¹ Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2#doc_a1 (дата обращения: 04.07.2024).

Лечение

Несмотря на этиопатогенетическое разнообразие различных форм нейродермита, подходы к лечению заболевания на сегодняшний день унифицированы и во многом определяются принципами терапии при АтД. Согласно национальным клиническим рекомендациям, а также рекомендациям EТFAD/EADV по лечению АтД (2020 г.) базисная терапия нейродермита предусматривает использование местных увлажняющих и стабилизирующих препаратов, а также предотвращение воздействия специфических и неспецифических провоцирующих факторов¹ [10].

Лечение видимых повреждений кожи заключается в применении противовоспалительных местных средств, таких как топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и ингибиторы кальциневрина (такролимус и пимекролимус) [15, 16]. Важно помнить, что высокоэффективные препараты можно использовать в течение 3 нед. при более толстых бляшках/поражениях. Менее активные формы данных групп препаратов могут быть использованы в целях превентивной терапии, которая определяется как долгосрочная периодическая противовоспалительная терапия часто рецидивирующих участков кожи [17]. В более тяжелых случаях применяется системная противовоспалительная или иммуносупрессивная терапия, что, однако, требует тщательного мониторинга состояния пациентов. Пероральные кортикостероиды имеют в значительной степени неблагоприятное соотношение пользы и риска [18]. Дополнительно могут применяться фототерапия с использованием UVA- и/или UVB-облучения, а также фотохимиотерапия, за исключением поражения половых органов [19]. Наличие признаков инфицирования очагов поражения может привести к обострению заболевания и определяет необходимость дополнительного местного использования противомикробных средств. Важным также является добавление к базисной терапии местных увлажняющих средств [20].

Системные антигистаминные препараты (H₁-блокаторы) оказывают лишь ограниченное воздействие на зуд и экзему, связанные с действием медиаторов аллергии. Диетические рекомендации должны быть индивидуальными для каждого пациента, а элиминационные диеты следует рекомендовать только в случае доказанной пищевой аллергии [21]. Особую роль в лечении нейродермита играет устранение психоэмоциональных факторов как одних из ведущих в этиопатогенезе этого заболевания. Однако на сегодняшний день сведения об эффективности применения психотерапевтических методов лечения при АтД противоречивы, что не позволяет однозначно рекомендовать данный подход [22, 23].

Как и прочие воспалительные дерматозы, нейродермит является стероидчувствительным заболеванием, в основе лечения которого лежит, как уже было сказано, использование ТГКС. При этом важно помнить, что основным принципом активной терапии выраженных проявлений АтД является кратковременное применение более сильных ТГКС с последующим переходом, при необходимости, на менее активные формы. Топические ингибиторы кальциневрина используются как средства проактивной терапии (длительное назначение в интермиттирующем режиме) для поддер-

жания длительной ремиссии заболевания. Таким образом, оптимальным вариантом топической терапии нейродермита является использование сильных и очень сильных ТГКС (в соответствии с Европейской классификацией, учитывающей степень активности ТГКС, согласно которой выделяют 4 класса препаратов: слабые, умеренные, сильные и очень сильные [2]).

Наиболее сильные препараты представлены IV классом ТГКС. Одним из основных представителей класса является клобетазола пропионат 0,05% в форме крема или мази (Кловейт®). Фармакодинамика препарата отличается выраженным снижением воспалительной экссудации, уменьшением инфильтрации и торможением миграции макрофагов. Препарат оказывает выраженный местный противовоспалительный, противозудный, противоаллергический и антиэкссудативный эффект [24]. Преимуществами препарата являются возможность применения у детей старше 1 года, наличие двух форм выпуска (крем — при дерматозах с мокнутием, мазь — при сухости, гиперкератозе и утолщениях кожи), а также короткий курс лечения (1–2 нед.).

Клобетазола пропионат используется для краткосрочного лечения симптомов воспаления и кожного зуда при стероидчувствительных дерматозах и при невосприимчивости к менее сильным ТГКС. Препарат наносят тонким слоем на кожу и слегка втирают. Взрослым показано применение 1–2 р/сут в минимальных количествах до улучшения состояния с переходом в последующем на менее активные ТГКС во избежание подавления функции коры надпочечников [25]. Суммарная доза препарата не должна превышать 50 г/нед. У детей кратность приема — 1 р/сут и только на небольших участках кожи и под контролем врача, продолжительность лечения — до 5 дней (при избегании нанесения на кожу лица)².

В ряде исследований было показано, что применение клобетазола пропионата 0,05% коротким курсом в фазе обострения и прогрессирования различных форм воспалительных дерматозов (в том числе АтД) эффективно и безопасно [26–28].

Топические ГКС III класса также занимают важное место в терапии воспалительных дерматозов. Если к применению препаратов IV класса ведущим показанием являются тяжелые резистентные дерматозы, то ТГКС III класса имеют более универсальный спектр применения, особенно в сочетании с наружными антибактериальными средствами. Так, препарат Бетадерм® (бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1%) представляет собой комбинацию противовоспалительного и антимикробного препарата, что позволяет применять его в том числе при инфицированных кожных поражениях. Гентамицина сульфат относится к группе аминогликозидов широкого спектра действия и влияет преимущественно на грамотрицательные и ряд грамположительных бактерий. Бетадерм® в виде мази применяется при сухих воспалительных дерматозах, осложненных присоединением вторичной бактериальной инфекции. Ведущими показаниями являются заболевания кожи, сопровождающиеся гиперкератозом и зудом: АтД (в том числе нейродермит), простой хронический лишай, экзема, псориаз, красный плоский лишай, а также контактный, аллергический, себорейный дерма-

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кловейт®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b39dcd29-31c5-4789-b87e-35ec90525396 (дата обращения: 01.07.2024).

титы³. Препарат также доступен для применения у детей старше 1 года в режиме 1–2 р/сут с продолжительностью курса 1–2 нед. (максимально до 3 нед.).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Женщина, 48 лет. Обратилась с жалобами на шелушение, покраснение и уплотнение кожи ладоней, выраженный мучительный зуд в очагах поражения. Из анамнеза известно, что пациентка болеет АтД с детства, спонтанная ремиссия с подросткового возраста. Аллергологический анамнез без особенностей, наследственность неотягощена. В 37 лет на фоне выраженного стресса и перенесенной ОРВИ вновь появились эритематозно-сквамозные высыпания, преимущественно в области кистей, локтевых и коленных сгибов, боковой поверхности туловища и тыла стоп, выраженный зуд. В дальнейшем заболевание стало протекать с частыми рецидивами. Отмечалось ухудшение после контакта с моющими средствами, в осенне-зимний период с частичным регрессом высыпаний летом, особенно после пляжно-санаторного отдыха. Со временем (со слов, около 5 лет) на ладонных поверхностях кистей сформировались очаги лихенификации с выраженным зудом, которые не подвергались спонтанному регрессу. Периодически самостоятельно применяла ТГКС (крем мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат) с временным нестойким эффектом. Последнее обострение продолжается около 1 мес.

Объективно пациентка соматически здорова, нормального питания. На коже в области ладонных поверхностей обеих кистей отмечаются ограниченные высыпания в виде эритематозно-сквамозных очагов с выраженной инфильтрацией с переходом на боковые поверхности обеих кистей и формированием очаговой лихенификации в области тенара и гипотенара (рис. 1А). Стойкий белый дермографизм. На боковых поверхностях кистей по краям очагов визуализируются воспалительные папулы. Установлен диагноз: очаговый нейродермит, обострение. Назначена терапия: местно крем клобетазола пропионат 0,05% (Кловейт®) 2 р/сут тонким слоем на очаги поражения сроком 14 дней; в связи со значимым разрешением кожного процесса далее крем применялся 1 р/сут утром в течение 7 дней; системно — левецетиризин в дозе 5 мг внутрь 1 р/сут сроком 21 день.

Отмечалось разрешение очагов поражения на 21-й день (рис. 1В). За период проводимой терапии пациентка не отмечала появления каких-либо нежелательных эффектов от препарата.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Мужчина, 45 лет. Предъявляет жалобы на высыпания в области тыла кистей, лучезапястных суставов, голени и тыла стоп, сопровождающиеся выраженным зудом. Из анамнеза известно, что пациент страдает АтД с детства, характерны сезонные обострения в осенне-зимний период. Аллергологический анамнез без особенностей, наследственность отягощена — у матери хронической экзема кистей и стоп. Около года назад на фоне расчесов в области передних поверхностей голени появились гнойничковые

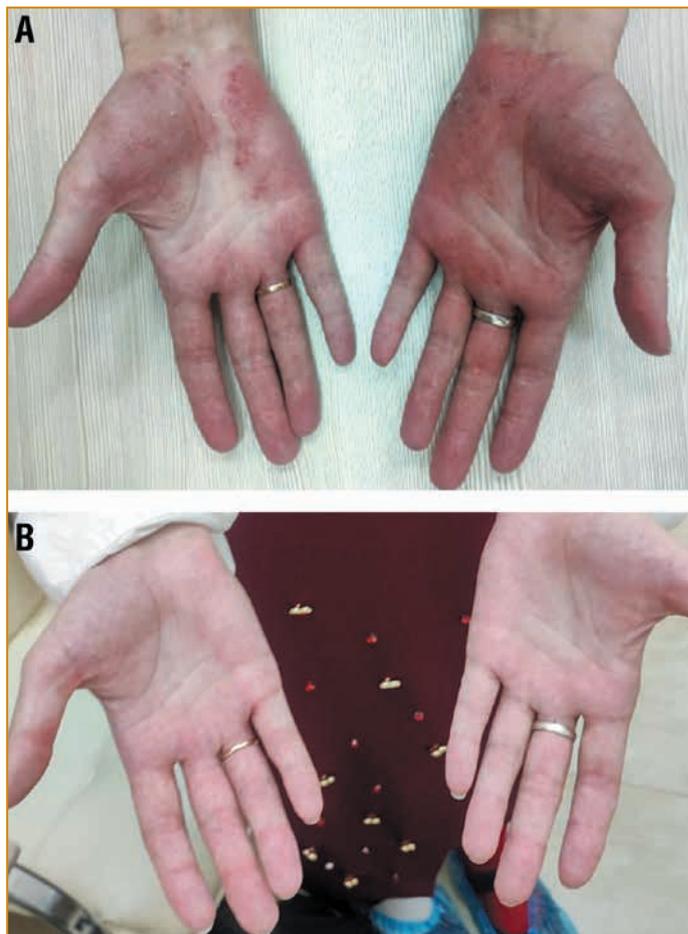


Рис. 1. Женщина, 48 лет, с ограниченным нейродермитом до (А) и через 21 день после (В) начала лечения

элементы, эрозии с серозно-гнойным отделяемым, в связи с чем пациент обратился за медицинской помощью в кожно-венерологический диспансер (КВД) по месту жительства. Был установлен диагноз: atopический дерматит, осложненный вторичной пиодермией. Назначен комбинированный препарат (в виде крема дважды в сутки на основе мометазона (гентамицин 1,0 мг + декспантенол 50 мг + мометазон 0,5 мг + эконазол 10,0 мг на 1 г крема) курсом 12 дней, раствор фукоцицина 1%. Далее применялся крем метилпреднизолона ацепонат 1 р/сут в течение 3 нед. Одновременно назначен антигистаминный препарат (цетиризин). На фоне проводимой терапии отмечалось временное улучшение, однако продолжалась травматизация кожи голени за счет расчесов, периодически появлялись воспалительные элементы, гнойнички. Лечение проводилось спорадически, не системно, с периодическими обращениями в КВД по месту жительства, полноценной стойкой ремиссии достигнуто не было. Постепенно на передней и боковых поверхностях обеих голени сформировалась выраженная лихенификация, местами с инфильтрацией кожи в виде узлов воспалительного характера с выраженным зудом. Отмечалось ухудшение после контакта с водой, гелями для душа, без связи с сезонностью. Последнее обострение отмечает на протяжении последнего месяца.

Объективно пациент соматически здоров, нормального питания. Процесс на коже носит ограниченный характер

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бегадерм®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb30ed78-1707-4617-8642-4441478c8b16 (дата обращения: 01.07.2024).

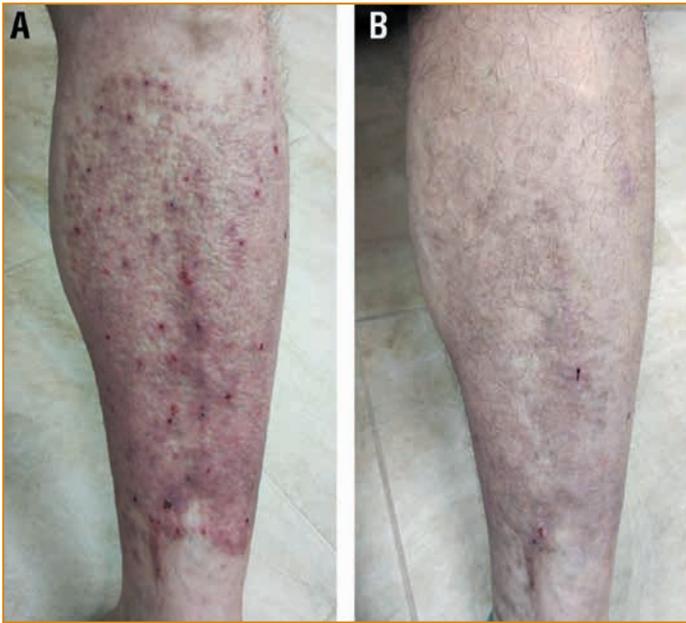


Рис. 2. Мужчина, 45 лет, с ограниченным нейродермитом, осложненным вторичной пиодермией, до (А) и через 27 дней после (В) начала лечения

с локализацией в области передней и боковых поверхностей обеих голеней, где локализованы эритематозно-сквамозные очаги с выраженной лихенификацией и инфильтрацией кожи, местами в виде узлов воспалительного характера, на поверхности очагов имеются эскориации и папулы воспалительного генеза, единичные гнойнички, геморрагические и серозно-гнойные корочки (рис. 2А). Стойкий белый дермографизм. Установлен диагноз: ограниченный нейродермит, осложненный вторичной пиодермией. Назначена местная терапия: мазь бетаметазона дипропионат 0,05% + гентамицина сульфат 0,1% (Бетадерм®) 2 р/сут на очаги поражения в течение 14 сут. Достигнуто улучшение — частичный регресс высыпаний, полный регресс признаков вторичной пиодермии (гнойничков, серозно-гнойных корочек, эпителизация эрозий). В связи с сохранением лихенификации терапия продолжена мазью клобетазола пропионат 0,05% (Кловейт®) 2 р/сут на протяжении 14 сут до разрешения кожного процесса. Дополнительно в течение всего периода лечения назначалась адьювантная терапия эмолентами и антигистаминным препаратом (левоцетиризин в дозе 5 мг внутрь 1 р/сут) с целью купирования зуда. Спустя 27 дней от начала терапии отмечалось разрешение очагов поражения, отсутствие зуда при отсутствии нежелательных эффектов (рис. 2В).

Обсуждение

Несмотря на трудности в классификации и различия в терминологических подходах, на сегодняшний день нейродермит можно рассматривать как самостоятельную форму дерматоза с многообразными этиопатогенетическими механизмами. Для заболевания характерны хронизация, типичные морфологические изменения в виде лихенизации, выраженный зуд и частое присоединение вторичной инфекции. Современная стратегия терапии нейродермита включает устранение причинно значимых факторов (аллергенных, инфекционных, гормональных, психогенных), приводящих к обострению заболевания; наружное местное

лечение (противовоспалительные и увлажняющие средства); системное лечение. При этом подходы к местному лечению заболевания основаны на базовых принципах терапии воспалительных стероидчувствительных заболеваний кожи. С учетом специфики клинической картины нейродермита, особенно ограниченных форм, оптимальным выбором для стартовой местной терапии являются очень сильные и сильные ТГКС, такие как клобетазола пропионат и бетаметазона дипропионат. В случае вторичного инфицирования оправдано сочетание ТГКС с топическими антибиотиками, в том числе в виде фиксированной официальной комбинации [1–3, 7].

Заключение

В приведенных клинических наблюдениях продемонстрирована эффективность применения ТГКС различных классов при ограниченном нейродермите различной локализации и течения. Клобетазола пропионат можно использовать как в качестве средства стартовой терапии нейродермита, так и при переходе на более эффективную терапию в случае нейродермита, плохо поддающегося лечению другими ТГКС. В лечении нейродермита, осложненного вторичной пиодермией, эффективна этапная, последовательная местная терапия, предусматривающая в качестве стартовой терапии применение комбинированного препарата бетаметазона дипропионата и гентамицина с последующим переходом на клобетазола пропионат. ▲

Литература

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Dermatovenerology. National guide. Short ed. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L., eds. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).]
2. Чеботарев В.В., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В., Одинец А.В. Дерматовенерология: учебник для студентов вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Chebotarev V.V., Tamrazova O.B., Chebotareva N.V., Odinets A.V. Dermatovenerology: textbook. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).]
3. Павлов С.Т., Шапошников О.К., Самцов В.И., Ильин И.И. Кожные и венерические болезни. Под ред. О.К. Шапошникова. М.: Медицина; 1985. [Pavlov S.T., Shaposhnikov O.K., Samtsov V.I., Il'in I.I. Skin and venereal diseases. Shaposhnikov O.K., ed. M.: Medicina; 1985 (in Russ.).]
4. Boozalis E., Grossberg A.L., Püttgen K.B. et al. Itching at night: A review on reducing nocturnal pruritus in children. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(5):560–565. DOI: 10.1111/pde.13562.
5. Savas J.A., Pichardo R.O. Female Genital Itch. *Dermatol Clin.* 2018;36(3):225–243. DOI: 10.1016/j.det.2018.02.006.
6. Borghi A., Virgili A., Corazza M. Dermoscopy of Inflammatory Genital Diseases: Practical Insights. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):451–461. DOI: 10.1016/j.det.2018.05.013.
7. Muylaert B.P.B., Borges M.T., Michalany A.O., Scuotto C.R.C. Lichen simplex chronicus on the scalp: exuberant clinical, dermoscopic, and histopathological findings. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):108–110. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186493.
8. Voicu C., Tebeica T., Zanardelli M. et al. Lichen Simplex Chronicus as an Essential Part of the Dermatologic Masquerade. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(4):556–557. DOI: 10.3889/oamjms.2017.133.
9. Charifa A., Badri T., Harris B.W. Lichen Simplex Chronicus. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed June 22, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499991/>.
10. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(12):2717–2744. DOI: 10.1111/jdv.16892.
11. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–351. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
12. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
13. Кошкин С.В., Дрожжина М.Б. Атопический дерматит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Koshkin S.V., Drozhzhina M.B. Atopic dermatitis. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).]
14. Chibnall R. Vulvar Pruritus and Lichen Simplex Chronicus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(3):379–388. DOI: 10.1016/j.ogc.2017.04.003.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Фотодинамическая терапия в лечении фототоксической реакции на фоне фототерапии розацеа (клиническое наблюдение)

Д.м.н. Ю.А. Галлямова¹, Д.А. Искужина²

¹ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза
²ООО «ЦИДК», Москва

РЕЗЮМЕ

В современной медицине часто применяются сочетанные методы лечения: физические факторы и лекарственные препараты. Лечение телеангиэктатической формы розацеа в последнее время не представляет трудностей, так как широко стали применяться лазерные методы лечения. Наиболее безопасным методом является интенсивный импульсный свет (IPL-процедуры), который позволяет добиться хороших результатов в терапии розацеа. Однако данные процедуры также могут дать непредсказуемые побочные реакции. В статье представлено клиническое наблюдение развития фототоксической реакции у пациентки 43 лет с розацеа, получавшей одновременно фототерапию и наружную терапию различными лекарственными средствами. Решением проблемы стало использование комбинированной методики, включавшей фотодинамическую терапию и IPL-процедуры. Обсуждаются возможные механизмы развития фототоксических реакций.

Ключевые слова: фототерапия, фотодинамическая терапия, интенсивный импульсный свет, розацеа, фототоксические реакции, фотодерматит.

Для цитирования: Галлямова Ю.А., Искужина Д.А. Фотодинамическая терапия в лечении фототоксической реакции на фоне фототерапии розацеа (клиническое наблюдение). РМЖ. 2024;7:61–64.

ABSTRACT

Photodynamic therapy in the treatment of phototoxic reaction during rosacea light therapy (case report)

Yu.A. Gallyamova¹, D.A. Iskuzhina²

¹Penza Institute for Advanced Medical Studies — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza

²Central Institute of Dermatocosmetology LLC, Moscow

In modern medicine, combined treatment methods as physical factors and medications are commonly used. Recently, telangiectasia treatment in rosacea has presented no difficulties, since laser treatment methods have become widely used. The safest method is intense pulsed light (IPL), which allows to achieve good results in rosacea light therapy. However, these procedures can also give unpredictable side effects. The article presents a case study of a phototoxic reaction development in a 43-year-old female patient with rosacea who received both light therapy and external therapy with various medications. The problem solution was the use of a combined technique, which included photodynamic therapy and IPL treatment. Possible mechanisms of phototoxic reactions are also discussed.

Keywords: light therapy, photodynamic therapy, intense pulsed light, rosacea, phototoxic reactions, photodermatitis.

For citation: Gallyamova Yu.A., Iskuzhina D.A. Photodynamic therapy in the treatment of phototoxic reaction during rosacea light therapy (case report). RMJ. 2024;7:61–64.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «фотодерматозы» объединяет многочисленные и разнообразные заболевания кожи, которые возникают при воздействии солнечного света и в большинстве случаев не являются редкими заболеваниями. Поэтому в практике косметолога и дерматовенеролога такие заболевания встречаются довольно часто, например, ожидаемая реакция в виде фотодерматита возможна во время лечения акне ретиноидами. Практикующие врачи могут предотвратить данное явление, и при соблюдении пациентом всех рекомендаций фотодерматита можно избежать. Однако в данной статье мы бы хотели раскрыть тему непредсказуемых изоморфных реакций, возникающих в ответ на лечение с использованием лазерных методик, которые широко применяют косметологи в повседневной практике.

Фотосенситивные реакции труднопредсказуемы. Они могут возникать у людей любого возраста, но чаще

встречаются у взрослых, чем у детей, — возможно, потому, что взрослые чаще используют лекарственные препараты как системно, так и местно [1].

Лучистая энергия воздействует на организм рефлекторно через центральную нервную систему, которая определяет характер ответных реакций организма на действующий раздражитель. В одних случаях они проявляются в виде защитно-физиологических, в других — в виде патологических реакций, в частности в виде световых дерматозов.

Клиническая картина фототоксических реакций, вызванных ультрафиолетовым облучением, обычно напоминает проявления острого солнечного дерматита: на облученных участках тела появляются эритема, отек, реже — везикулы или пузыри, которые могут сопровождаться зудом, чувством жжения, покалывания или болезненностью кожи. Патологический процесс развивается через 24–48 ч после облучения кожи солнечным (ультрафиолетовым) светом.

Высыпания локализуются на открытых участках кожи, подвергшихся действию света, могут распространяться и на закрытые одеждой области тела. После разрешения воспалительных процессов появляется шелушение и/или стойкая гиперпигментация кожи [1].

Однако в современной медицине в связи с широким применением аппаратных технологий врач может столкнуться с новым видом фототоксических реакций, вызванных одновременным воздействием лазерных методик и лекарственных веществ.

Как известно, к основным физическим параметрам, определяющим особенности действия лазеров на биологические ткани, относятся:

- длина волны;
- плотность потока энергии (энергия и мощность);
- длительность импульса / время воздействия [2].

Врач индивидуально определяет параметры в зависимости от клинической картины и фототипа кожи. Сложной задачей в определении параметров является плотность потока энергии, поскольку врачу приходится балансировать между стремлением к эффективности и осторожностью в отношении побочных реакций. Однако, даже имея большой практический опыт и соблюдая методику процедуры, косметолог может столкнуться с изоморфными реакциями [1]. Объяснить данный феномен возможно повышенной чувствительностью кожи к физическим воздействиям, что происходит, как правило, у людей со II фототипом кожи по Фицпатрику.

Сущность фотодинамики как физического явления состоит в том, что молекулы некоторых сенсibilизаторов, находящиеся в тесном контакте с облученным биологическим объектом, приходят в возбужденное состояние, поглощая световую энергию волн такой длины, к которой субстрат не чувствителен. Приходя в возбужденное состояние, эти молекулы либо отдают свою избыточную энергию в виде тепла или флуоресценции, т. е. света, либо в виде механической энергии электронов, либо передают ее непосредственно молекулам субстрата, что ведет к химическим изменениям тканей. Измененная реактивность организма на свет сохраняется длительное время и при полном отсутствии фотодинамических веществ. Таким образом, наряду с фотодинамическими реакциями, в патогенезе дерматозов участвуют и фотоаллергические процессы, а иногда они переплетаются между собой [1].

Несмотря на то, что в современной научной литературе мы не нашли подтверждения фотодинамического взаимодействия лазерного излучения и лекарственной терапии, представленная ниже история болезни заслуживает внимания.

Хорошо известно, что розацеа — полиэтиологическое заболевание, в начальной стадии сопровождающееся транзиторной, а затем стойкой эритемой, телеангиэктазиями. Телеангиэктатический тип хорошо поддается фототерапии, поскольку в основе патогенеза лежит ангионевроз. Фототерапия позволяет неинвазивно коагулировать сосуды, таким образом предотвращая переход в более тяжелую папуло-пустулезную форму и возвращая лицу здоровый вид. Исследования показали, что интенсивный импульсный свет (Intense Pulsed Light, IPL), использованный в лечении пациентов на ранней стадии розацеа, дает эффект в 75–100% случаев после одной или двух процедур при наличии небольшого количества осложнений в виде пурпуры, рубцов и поствоспалительной гиперпигментации. Интенсивный импульсный свет (500–1200 нм) позволяет удалять как по-

верхностные, так и глубоко залегающие сосуды, что приводит к снижению степени выраженности эритемы и телеангиэктазий. Однако этот метод требует клинических знаний и практического опыта специалиста для того, чтобы правильно подобрать настройки для проведения процедуры и снизить риск осложнений [2].

Косметологи, использующие данный метод, предупреждают пациентов о возможных легких побочных реакциях (транзиторная эритема, отечность, шелушение) продолжительностью не более 2–3 дней.

Однако, как упоминалось выше, световая энергия может вызвать и более серьезные осложнения.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с розацеа, лечение которой осложнилось развитием фототоксической реакции.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

На прием в клинику ООО «ЦИДК» обратилась пациентка 43 лет с жалобами на отек и покраснение лица, сухость кожи и шелушение.

Ранее пациентка обращалась в другую клинику с жалобами на транзиторную эритему лица, преимущественно в его центральной части, и шелушение кожи. При первичном осмотре (около 6 мес. назад) в клинике врачом выставлен диагноз: розацеа. Со слов пациентки, назначено лечение: газожидкостный пилинг № 1, фототерапия 54–950 нм № 5 1 раз в 2 нед., лечение голубым светом № 8 2 р/нед., наружно: гель клиндамицина, гель метронидазола, гель диметилдена малеата, мазь 0,3% такролимуса, крем 1% пимекролимуса, гель бримонидина тартрата, которые назначались по 2–3 препарата одновременно.

После последней процедуры фототерапии произошло обострение процесса в виде яркой гиперемии и отека тканей. Через 10 дней сохранялись стойкая гиперемия и отек тканей лица, в связи с чем в той же клинике была проведена инъекция препарата бетаметазона натрия фосфат + бетаметазона дипропионат. Пациентка отметила временное улучшение в виде уменьшения эритемы.

Однако через 2 нед. после инъекции, со слов пациентки, началось сильное шелушение и покраснение лица, после чего она решила обратиться за помощью в нашу клинику.

Status localis на момент обращения. Ткани лица отечны и гиперемированы. Наблюдается стойкая эритема в центральной части лица с транзиторным усилением яркости цвета до багрово-красного. По всей поверхности кожи лица отмечается мелкопластинчатое шелушение, единичные папулы в области носа (рис. 1).

Установлен диагноз: ятрогенный фотодерматит. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип.

Учитывая острую фототоксическую реакцию, пациентке было назначено следующее лечение: отмена всех наружных средств; холодные примочки с риванолом 0,1%; крем гидрокортизона 1 р/сут 10 дней, далее через день в течение 1 нед., далее через 2 дня в течение 1 нед.; кетотифен по 1 таблетке вечером 10 дней.

Через 4 нед. на повторном осмотре отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности эритемы и отечности (рис. 2).

Учитывая сохраняющуюся эритему и воспаление, пациентке рекомендован домашний уход косметическими средствами для чувствительной кожи с розацеа и фотодинамическая терапия (ФДТ) REVIXAN курсом от 5 процедур 1 р/нед.



Рис. 1. Внешний вид пациентки Л., 43 года, при обращении



Рис. 2. Та же пациентка через 10 дней после назначенного лечения

Фотодинамическая терапия — это разновидность химиотерапии, основанная на тканевых эффектах активных форм кислорода (АФК), которые образуются вследствие активации молекул фотосенсибилизатора светом определенной длины волны. Особенности технологии обеспечивают специфической способностью геля-фотосенсибилизатора легко и глубоко проникать через кожу в ткани в местах его нанесения и накапливаться в межклеточном пространстве и на оболочках измененных, сенесцентных, клеток без взаимодействия с окружающими нормальными тканями. Фотосенсибилизаторы обладают особым свойством накапливаться в опухолях и других патологически измененных тканях с интенсивным метаболизмом в большей концентрации по сравнению с окружающими нормальными тканями. Основными повреждающими факторами ФДТ являются АФК, прежде всего синглетный кислород; причем его действие не выходит за пределы патологических клеток (в том числе опухолевых) и, таким образом, не повреждает окружающие здоровые ткани или не вызывает в них необратимых изменений. Данные научной литературы подтверждают эффективность этого метода у пациентов с розацеа [3, 4].

Наш опыт показывает, что ФДТ REVIXAN оказывает противовоспалительное действие при розацеа, не ограничивая лечение дерматоза в летний период, и сочетается с фото- и лазеротерапией.

Пациентке проведено 5 процедур ФДТ REVIXAN с интервалом 1 нед., далее 5 процедур с интервалом 2 нед. Положительная динамика на фоне терапии представлена на рисунке 3: уменьшение эритемы и отечности. Однако патологический процесс сохранялся в виде легкой спонтанной транзиторной эритемы в центральной части лица. Пациентке предложена комбинированная терапия, описанная N. Bao et al. [5]: сочетание процедур ФДТ и IPL. Авторы определили трехкратное проведение ФДТ с интервалом в 10 дней и последующие 3 IPL-процедуры с интервалом в 3–4 нед. как 1 сеанс. В нашем случае мы сле-



МЕТОДИКА REVIXAN – ЭТО:

-  Работа с осложнениями после аппаратных и инъекционных методик
-  Реабилитация после любых инвазивных процедур
-  Доказательная база для безопасной работы с предсказуемым результатом
-  Линейка фотосенсибилизаторов собственного производства под разные клинические задачи
-  Клиническая и техническая поддержка 24/7

РУ №РД-51932/65465 от 08.09.2022

Сканируйте QR код камерой телефона, чтобы пройти онлайн школу ФДТ и понять, как встроить методику в свою клиническую практику



Социальные сети, где можно посмотреть кейсы, почитать статьи и многое другое:

@revixan

 @revixanderma



Рис. 3. Та же пациентка после 5 процедур ФДТ

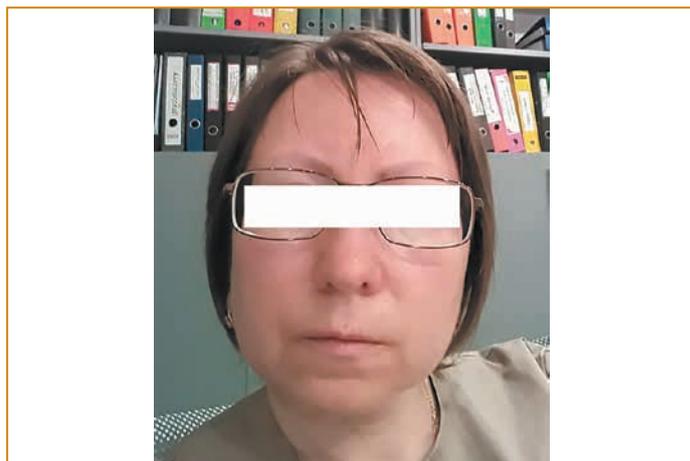


Рис. 4. Та же пациентка после курса процедур ФДТ и IPL

довали методике: хлорин Е6 (гель-фотосенсибилизатор REVIXAN DERMA), красный свет (60–100 мВт/см², 20 мин); IPL: 560/590/640 нм, режим двойного/тройного импульса, длительность импульса от 3,0 до 4,5 мс, время задержки 30–40 мс, разброс энергии 14–17 Дж/см² [5]. Эффективность сочетания данных методов в терапии розацеа также подтверждают другие исследователи [6].

Результат проведенной терапии представлен на рисунке 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует не только высокую эффективность световых методик в косметологии, но и отсутствие их абсолютной безопасности. На наш взгляд, ошибкой, приведшей к фототоксической реакции, стал небольшой период между процедурами (2 нед.) у пациентки со II фототипом кожи по Фитцпатрику и одновременное назначение разнообразных системных и топических препаратов, в то время как пациенты с чувствительной кожей и II фототипом нуждаются в снижении энергии на 10–20% и перекрытии импульсов не более 10%. Также рекомендуется снижать энергию лазерного воздействия в области костных выступов, отражающих лазерный луч. Особое внимание следует уделять постпроцедурному уходу: в первые сутки после процедуры холод на область воздействия (ледяной пакет, завернутый в салфетку) в течение 10–15 мин каждые 4 ч, рекомендуется спать на спине с приподнятой головой, не использовать интенсивную лекарственную терапию в день проведения процедуры и в течение 2–3 дней после нее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует обратить внимание на то, что по мере накопления положительного опыта лечения лазерными и световыми методиками также проявляются побочные эффекты терапии. История болезни пациентки демонстрирует возможность развития фототоксической реакции при совместном использовании фототерапии и лекарственных средств. В то же время поиск сочетанных световых методик открывает новые возможности в терапии розацеа. Представленное клиническое наблюдение показало высокую эффективность комбинированной терапии розацеа сочетанием процедур ФДТ и IPL даже у пациентки с чувствительной кожей и II фототипом по Фитцпатрику, имеющей в анамнезе фототоксическую реакцию. ▲

Литература

1. Федотов В.П. Фотодерматозы (клиническая лекция). *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015;3–4:143–157. [Fedotov V.P. Photodermatoses (a clinical lecture). *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*. 2015;3–4:143–157 (in Russ.)].
2. Лазеры в практике косметолога и дерматолога. Принципы работы и возможности использования. Под общей ред. Эрнандес Е.И., Раханской Е.М. М.: ИД «Косметика и медицина»; 2020. [Lasers in the practice of cosmetologist and dermatologist. Operating principles and possibilities of use. Hernandez E.I., Rakhanskaya E.M., eds. M.: Publishing House "Cosmetics and Medicine"; 2020 (in Russ.)].
3. Fan L, Yin R., Lan T., Hamblin M.R. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:82–87. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.005.
4. Kim W.S., Calderhead R.G. Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective? *Laser Ther*. 2011;20(3):205–215. DOI: 10.5978/islm.20.205.
5. Bao N., Gu T., Zeng J. et al. Combined therapy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and intense pulsed light for rosacea. *Lasers Med Sci*. 2022;38(1):17. DOI: 10.1007/s10103-022-03685-y.
6. Friedmann D.P., Goldman M.P., Fabi S.G., Guiha I. Multiple sequential light and laser sources to activate aminolevulinic acid for rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):407–412. DOI: 10.1111/jocd.12231.



Биорепарация Магнидерм® – серия гибридных биоревитализантов нового поколения на основе высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и хелатного соединения магния для более выраженного омоложения кожи на вне- и внутриклеточном уровне.

Магнидерм® 06
ГК 6 мг/мл (2 400 кДа), Магния хлорид 0.015 мг/мл (хелатная форма).

Магнидерм® 09
ГК 9 мг/мл (2 400 кДа), Магния хлорид 0.015 мг/мл (хелатная форма).



Номер регистрационного удостоверения:
РЗН 2022/17237 от 06.05.2022



Магнидерм® содержит гиалуроновую кислоту Bloomage Biotech прошедшую сертификацию в России, странах ЕС и одобренную FDA.



Этап получения комплекса с магнием осуществляется на базе Института синтетических полимерных материалов имени Н.С. Ениколопова РАН.



Единственный официальный представитель Магнидерм®.



2 патента РФ на изобретение:
№ 2710074 (2019), № 2780485 (2021).

magniderm.beauty



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА

XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ



17–20 сентября
2024 г.



Место проведения

г. Москва, Площадь Европы, д. 2
ОТЕЛЬ «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»



Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

www.rodv.ru

