

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 101, 2025, № 6
Vol. 101, 2025, No. 6



ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 101, № 6, 2025

УЧРЕДИТЕЛИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1924 году

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6,
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
Тел.: +7 (499) 785-20-96
E-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Менеджеры по рекламе

Волкова А.Р.
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru
Тел.: +7 (499) 785-20-42

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Издатель журнала: Общероссийская общественная организация
«Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6
Тел.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ru
www.rodv.ru

Тираж 4600 экз. Номер заказа 15979

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, д. 7а

Подписка

ООО «Агентство «Книга-Сервис». Подписной индекс — Е33098
ООО «Урал-Пресс Округ». Подписной индекс — 14074

Ответственный секретарь

Карамова А.Э., к.м.н. (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Научный редактор

Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Дворников А. С., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Припутневич Т. В., д.м.н., доцент, член-корреспондент РАН (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>
Рахматулина М. Р., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Сабиров У. Ю., д.м.н., профессор (Узбекистан)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8658-6337>
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Torello Lotti (Италия)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала www.vestnikdv.ru и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ),
в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal
V. 101, No. 6, 2025

FOUNDERS



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEREOLOGY
AND COSMETOLOGY, MINISTRY OF HEALTHCARE
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS"

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Medical Journal.
Established in 1924

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of
Communications, Information Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor)

Certificate of Mass Media Registration ПИ No. ФС77-60448 dated
December 30, 2014

Editorial Office

3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 785-20-96
E-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

Volkova A.R.
Tel.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Free price

Publisher Office of the Journal
All-Russian Public Organization
"Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists"
Address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ru www.rodv.ru

Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"
Address: 7a Krasnozvezdnaya street, 603104 Nizhny Novgorod, Russia

Subscription

BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

Executive Editor

Karamova A.E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Science Editor

Sokolovskiy E.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Editor-in-Chief

Kubanov A.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Deputy Editor-in-Chief

Samtsov A.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Editorial Board

Araviyskaia E.A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Bakulev A.L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Belousova I.E., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Dvornikov A.S., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>
Dubensky V.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Zaslavsky D.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Znamenskaya L.F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Martynov A.A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Olisova O.Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Plakhova X.I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Pripitnevich T.V., Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor,
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>
Rahmatulina M.R., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Ruksha T.G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Solomka V.S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Khairutdinov V.R., Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Sabirov U.Y., Dr. Sci. (Med.), Professor (Republic of Uzbekistan)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8658-6337>
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Torello Lotti (Italy)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website www.vestnikdv.ru.

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), in the database of the Russian Science Citation Index on Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВАСИЛЬЕВ Ю.А., ГАЛКИН В.Н., РАВОДИН Р.А.,
НАНОВА О.Г., САВИН Н.А., БЛОХИН И.А., МЫНКО О.И.,
ВЛАДИМИРСКИЙ А.В., ОМЕЛЯНСКАЯ О.В.

Применение методов искусственного интеллекта
в дерматологии: обзор предметного поля

ПЕТРУНИН Д.Д.

Мазь такролимуса: опыт применения
по незарегистрированным показаниям (off-label) за два
десятилетия. Применение при розацеа, себорейном
дерматите, папулосквамозных дерматозах, красной
волчанке, экзематозных дерматозах, алопеции и прочих
заболеваниях

САМЦОВ А.В., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., ГОРБУНОВ Ю.Г.

Эффективность противогрибковых препаратов
при дерматомикозах: систематический обзор с сетевым
анализом

БОРЗЫХ О.Б., КАРПОВА Е.И., ПЕТРОВА М.М.,
ШНАЙДЕР Н.А., ДАНИЛОВА С.В.

Гипертрофические рубцы: современные представления
о профилактике и лечении

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АРТАМОНОВА О.Г., КАРАМОВА А.Э., АУЛОВА К.М.

Значимые дерматоскопические паттерны грибовидного
микоза

КРАСНОСЕЛЬСКИХ Т.В., ШВЕД О.В., МАНАШЕВА Е.Б.,
ДАНИЛЮК М.И., ЧИРСКАЯ М.А., ВИНОГРАДОВА Т.Н.,
СОКОЛОВСКИЙ Е.В.

Результаты лечения сифилиса у пациентов
с коинфекцией ВИЧ: ретроспективное исследование

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПОНОМАРЕВ И.В., ТОПЧИЙ С.Б., КЛЮЧАРЕВА С.В.,
ПУШКАРЕВА А.Е.

лечение гипертрофических резистентных винных пятен
излучением лазера на парах меди на длине волны 578 нм

КОВАЛЕВА А.Д., СОКОЛОВА М.В., ПАТРУШЕВ А.В.,
БЕЛОУСОВА И.Э.

Случай окклюзионной кожной васкулопатии вследствие
мутации гена протромбина F2(20210)GA

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ХИСМАТУЛЛИНА З.Р., ГИНИЯТОВА И.В.,
КОРЕШКОВА К.М.

Диагностика и терапия онихомикоза, вызванного
Trichophyton Schoenleinii и дрожжеподобным грибом рода
Candida

БИТКИНА О.А., МУРАШОВА В.С., ТЕМНОВА И.В.,
ДЕРПАЛЮК Е.Н., БИТКИНА Е.В.

Развитие амилоидного лишена у пациентки с atopическим
дерматитом

REVIEWS

9

YURIY A. VASILEV, VSEVOLOD N. GALKIN,
ROMAN A. RAVODIN, OLGA G. NANOVA,
NIKITA A. SAVIN, IVAN A. BLOKHIN, OLEG I. MYNKO,
ANTON V. VLADZYMYRSKY, OLGA V. OMELYANSKAYA
Artificial intelligence in dermatology: a scoping review

22

DMITRY D. PETRUNIN

Tacrolimus ointment: summarizing two decades
of experience in off-label use. Use in rosacea, seborrheic
dermatitis, papulosquamous dermatoses, lupus
erythematosus, eczematous dermatoses, alopecia, and other
diseases

36

ALEXEY V. SAMTSOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV,
YURI G. GORBUNOV

The effectiveness of antifungal drugs in dermatomycosis:
a systematic review with network analysis

46

OLGA B. BORZYKH, ELENA I. KARPOVA,
MARINA M. PETROVA, NATALIA A. SHNAYDER,
SVETLANA V. DANILOVA

Hypertrophic scars: modern concepts of prevention and
treatment

ORIGINAL STUDIES

60

OLGA G. ARTAMONOVA, ARFENYA E. KARAMOVA,
KSENIA M. AULOVA

Significant dermoscopic patterns of mycosis fungoides

68

TATIANA V. KRASNOSELSKIKH, OLEG V. SHVED,
ELIZAVETA B. MANASHEVA, MALVINA I. DANILYUK,
MARIA A. CHIRSKAYA, TATIANA N. VINOGRADOVA,
EVGENY V. SOKOLOVSKIY

Syphilis treatment outcomes in HIV-coinfected patients:
a retrospective study

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

84

IGOR V. PONOMAREV, SERGEY B. TOPCHY,
SVETLANA V. KLYUCHAREVA, ALEXANDRA E. PUSHKAREVA

Treatment of hypertrophic resistant port-wine stains with
copper vapor laser radiation (578 nm)

95

ANASTASIIA D. KOVALEVA, MARIA V. SOKOLOVA,
ALEXANDR V. PATRUSHEV, IRENA E. BELOUSOVA

Clinical case of cutaneous vasculopathy due to mutation
of prothrombin gene F2(20210)GA

CLINICAL CASE REPORTS

103

ZAREMA R. HISMATULLINA, IRINA V. GINIYATOVA,
KSENIA M. KORESHKOVA

Diagnosis and therapy of onychomycosis caused by
Trichophyton Schoenleinii and yeast-like fungi of the
Candida genus

110

OKSANA A. BITKINA, VERA S. MURASHOVA,
IRINA V. TEMNOVA, ELENA N. DERPALUK,
ELIZAVETA V. BITKINA

Development of amyloid lichen in a patient with atopic
dermatitis

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16936>

EDN: djxlkm

Применение методов искусственного интеллекта в дерматологии: обзор предметного поля

© Васильев Ю.А.¹, Галкин В.Н.², Раводин Р.А.², Нанова О.Г.^{1,3}, Савин Н.А.^{1*}, Блохин И.А.¹, Мынко О.И.¹,
Владзимирский А.В.¹, Омелянская О.В.¹

¹Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Россия

²Городская клиническая больница имени С.С. Юдина, Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Благодаря большому объему регулярно поступающих разноплановых данных автоматизация рутинных процессов в дерматологии является крайне актуальной задачей. Методы искусственного интеллекта (ИИ) могут быть хорошим решением для автоматизации целого ряда процессов в дерматологии. Цель обзора — оценить уровень развития и внедрения методов ИИ в области дерматологии и выявить основные проблемы, осложняющие процесс внедрения ИИ в практику врачей-дерматологов. Поиск работ проводили в базах данных PubMed и РИНЦ, а также в реестре медицинских изделий Росздравнадзора. Проводился поиск зарегистрированных медицинских изделий с ИИ. Временной интервал составил 2019–2025 гг. Из статей извлекали библиометрические данные, направление исследований и тип исследуемой патологии, основные методические характеристики работ, значения диагностической точности ИИ и медицинских работников, число и опыт задействованных медицинских работников, доказанные результаты внедрения ИИ. Для оценки риска систематической ошибки использовали опросник QUADAS-CAD. Всего в обзор включили 41 работу из 270 найденных ссылок. Большинство исследований выполнено в области диагностики злокачественных новообразований кожи (65,85%), меланомы (51,22%). В проанализированных работах алгоритмы ИИ демонстрируют высокие значения диагностических параметров, сопоставимые с параметрами врачей-специалистов с большим практическим опытом. Медианное значение ($n = 27$) точности при диагностике злокачественных новообразований кожи нейронными сетями составило 80% (95%-й ДИ: 76,55–83,45%). Из проанализированных алгоритмов восемь имеют статус медицинского изделия с ИИ, четыре в виде мобильного приложения могут быть использованы для диагностики кожных заболеваний. В области дерматологии внедрение ИИ в медицинскую практику находится на продвинутом уровне, 19,5% проанализированных работ находится на уровне коммерческого внедрения и распространения продукта. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования в этой области с повышением качества используемых методологий оценки диагностической точности ИИ.

Ключевые слова: искусственный интеллект; нейронные сети; дерматология; новообразования кожи; меланома

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: статья подготовлена в рамках НИР «Научное обоснование методов лучевой диагностики опухолевых заболеваний с использованием радиомического анализа» (№ ЕГИСУ 123031500005-2) в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 17 декабря 2024 г. № 1184 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2025 год и плановый период 2026 и 2027 годов».

Для цитирования: Васильев Ю.А., Галкин В.Н., Раводин Р.А., Нанова О.Г., Савин Н.А., Блохин И.А., Мынко О.И., Владзимирский А.В., Омелянская О.В. Применение методов искусственного интеллекта в дерматологии: обзор предметного поля. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):9–21. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16936>
EDN: djxlkm



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16936>

EDN: djxlkm

Artificial intelligence in dermatology: a scoping review

© Yuriy A. Vasilev¹, Vsevolod N. Galkin², Roman A. Ravodin², Olga G. Nanova^{1,3}, Nikita A. Savin^{1*}, Ivan A. Blokhin¹, Oleg I. Mynko¹, Anton V. Vladzhymsky¹, Olga V. Omelyanskaya¹

¹Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow City Department of Healthcare, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Due to the large volume of diverse data regularly received, automation of routine processes in dermatology is a highly relevant task. Artificial intelligence (AI) may provide effective solutions for automating various processes in dermatology. Review Aim: To assess the current state of development and implementation of AI in dermatology and identify key challenges hindering AI integration into clinical practice. A literature search was conducted in PubMed and the Russian Science Citation Index (RSCI) databases, as well as in the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) register, to identify registered medical devices incorporating AI. The time frame covered 2019 to 2025. Bibliometric data, research focus, and type of pathology studied, the main methodological characteristics, the diagnostic accuracy of AI and medical staff, the number and experience of medical staff involved, and proven results of AI implementation were extracted from the articles. For the assessment of bias risk, the QUADAS-CAD was used. A total of 41 out of 270 identified references were included in the systematic review. Most studies focused on diagnosing malignant skin neoplasms (65.85%), melanoma (51.22%). In the analyzed studies, AI demonstrated high diagnostic performance comparable to those of experienced medical specialists. Median value ($n = 27$) for accuracy of neural networks in diagnosing malignant skin neoplasms was 80% (95% CI: 76.55–83.45%). Of the algorithms analyzed, eight have the status of medical devices with AI, and four are mobile applications that can be used to diagnose skin diseases. AI implementation in dermatology is at an advanced stage, with 19.5% of studies analyzed reaching commercial deployment and product distribution levels. However, further research is needed in this area, with improvements in the quality of methodologies used to assess the diagnostic accuracy of AI.

Keywords: artificial intelligence; neural networks; dermatology; skin neoplasms; melanoma

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the article was prepared within the framework of the research “Scientific substantiation of methods of radiation diagnosis of tumor diseases using radiomic analysis” (ЕГИСЦ No. 123031500005-2) in accordance with the order of the Moscow City Department of Health dated December 17, 2024 No. 1184 “On approval of state assignments, the financial support of which is carried out at the expense of the budget of the city of Moscow to state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Department of Health of the City of Moscow, for 2025 and the planning period of 2026 and 2027”.

For citation: Vasilev YuA, Galkin VN, Ravodin RA, Nanova OG, Savin NA, Blokhin IA, Mynko OI, Vladzhymsky AV, Omelyanskaya OV. Artificial intelligence in dermatology: a scoping review. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):9–21. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16936> EDN: djxlkm



Введение

Методы искусственного интеллекта (ИИ), включающие как нейронные сети, так и методы машинного обучения, в последнее десятилетие быстро развиваются и их возможности для автоматизации рутинных процессов разных областей медицины активно исследуются [1–3]. Дерматология — одна из областей, где внедрение методов ИИ стало насущной задачей по причине большого объема регулярно поступающих данных, необходимости одновременного анализа нескольких типов данных, таких как, например, изображения очаговых кожных изменений и медицинская карта пациента [4, 5], а также повышения точности диагностики кожных заболеваний [6].

Неравномерное распределение специалистов-дерматологов географически сделало актуальным разработку приложений на основе ИИ для телемедицинской диагностики кожных новообразований [7].

Цель нашей работы — оценить уровень развития и внедрения в практику методов ИИ в области дерматологии и выявить основные проблемные точки, требующие решения. Для этого мы провели систематический обзор исследовательских работ в области дерматологии с использованием ИИ. В обзоре мы решали следующие задачи: 1) выявление области применения ИИ в дерматологии; 2) оценка диапазонов диагностической точности ИИ и сопоставление их с аналогичными параметрами врачей; 3) выявление числа официально зарегистрированных в качестве медицинских изделий алгоритмов ИИ; 4) оценка качества исследовательских работ и выявление основных сложностей в применяемых методологиях исследования ИИ в дерматологии.

Стратегия поиска

Настоящее исследование выполнено в соответствии с рекомендациями PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) по проведению обзоров предметного поля [8].

Поиск исследовательских работ осуществлялся в двух базах данных научной литературы — PubMed и РИНЦ. Временной интервал — 2019–2025 гг.

Поисковый запрос в PubMed выглядел следующим образом: (artificial intelligence OR artificial neural network OR deep learning OR machine learning OR robot* OR computer vision system*) AND (dermatology) AND (computer-aided diagnosis OR diagnostics) NOT radiomics.

В разделе фильтров для Article type с целью отбора наиболее убедительных доказательств были выбраны следующие опции: «Adaptive clinical trial», «Books and Documents», «Case Reports», «Classical Article», «Clinical Conference», «Clinical Study», «Clinical Trial Protocol», «Comparative Study», «Controlled Clinical Trial», «Equivalence Trial», «Evaluation Study», «Letter», «Multicenter Study», «Observational Study», «Pragmatic Clinical Trial», «Preprint», «Randomized Controlled Trial».

Поисковый запрос в РИНЦ выглядел следующим образом: «искусственный интеллект», «машинное обучение», «дерматология». Поиск ключевых слов проводился в названии, резюме и тексте публикаций. В анализ включали все публикации, имеющие английское или русское резюме. Рассматривали статьи в рецензируемых научных журналах, препринты, статьи в конференционных сборниках.

Поисковая стратегия составила два этапа. Сначала были проанализированы названия и резюме всех найденных по поисковым запросам работ и отобраны те, что соответствуют задачам исследования. Исключены исследования текстовых ИИ-анализаторов. На втором этапе проанализированы полные тексты и их доступность из отобранного пула работ и составлена выборка для основного анализа обзора.

Поиск зарегистрированных отечественных медицинских изделий с ИИ в области дерматологии проведен в Государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (<http://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch>), где Росздравнадзор размещает все сведения о зарегистрированных медицинских изделиях. Поиск публикаций, содержащих диагностические параметры отобранных зарегистрированных медицинских изделий с ИИ, осуществлен на сайте производителей и в базе данных РИНЦ.

Отбор работ проводился одним экспертом. Затем финальный список включенных работ оценивался двумя экспертами. В качестве экспертов выступали научные сотрудники с опытом работы в медицинской информатике более 10 лет.

Извлечение информации и оценка риска систематической ошибки статей

Из полных текстов отобранных статей извлекали следующую информацию:

1) библиометрические данные — имя первого автора, название статьи, год выхода, DOI, название журнала, импакт-фактор журнала, страна, где выполнили исследование;

2) направление исследований и тип исследуемой патологии и их основные характеристики (объем выборки, проспективное/ретроспективное, одно-/много-центровое исследование, наличие валидации на внешних данных, использованный тип ИИ, тип изображений);

3) значения диагностической точности ИИ (чувствительность, специфичность, ROC AUC, точность (ассигуасу), а также некоторые другие оценки). Рассчитали средние показатели диагностической точности с учетом направленности работ и их модальности — медиану и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Также извлекали из работ сравнения диагностической точности ИИ с диагностической точностью врачей; информацию по числу врачей и уровню их квалификации; оценки времени работы ИИ, оценки экономической эффективности потенциального внедрения ИИ. Отмечали наличие конфликта интересов либо его отсутствия;

4) доказанные результаты внедрения ИИ — официальную регистрацию ИИ как медицинского изделия FDA, CE mark, регистрационное удостоверение Росздравнадзора.

Оценка риска систематической ошибки в отобранных статьях проведена по методике QUADAS-CAD [9], разработанной для исследований с использованием ИИ. Полный опросник QUADAS-CAD приведен в приложении 1.

Извлечение информации и оценка качества работ проводились одним экспертом. Затем результаты оценивались двумя экспертами с опытом работы в медицинской информатике более 10 лет.

Результаты

Поиск литературы и отбор работ

Всего найдено 270 ссылок (PubMed — 164, РИНЦ — 106).

Для полнотекстового анализа отобрана 41 работа (PubMed — 34, РИНЦ — 7), исключено 229 работ (не имеющие отношения к дерматологии и компьютерному зрению, обзоры литературы, конференционные тезисы с недостаточными данными, отсутствие доступа к полному тексту). В Государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, обнаружено регистрационное удостоверение одного медицинского изделия с ИИ для дерматологии: Сервис поддержки принятия врачебных решений для диагностики новообразований кожи ПроРодинки по ТУ 58.29.32-001-43490523-2022, РУ № РЗН 2023/21776, разработчик — ООО «АИМЕД» [10]. В РИНЦ мы нашли 3 публикации, упоминающие приложение ПроРодинки [11–13], однако ни в одной из них не приведены диагностические параметры данного приложения, поэтому эти публикации не были включены в систематический обзор. На сайте производителя [14] мы также не обнаружили ссылок на необходимые исследования.

Базовые характеристики статей

Базовые характеристики статей представлены в приложении 2.

Всего отобрано 34 англоязычных и 7 русскоязычных работ. Из них исследовательских статей в журналах — 26, препринт статьи — 1, исследовательских писем — 13, материалов в конференционных сборниках — 1.

Диагностике злокачественных новообразований кожи посвящено 27 исследований (65,85% всех работ, см. приложение 2), из них работы по диагностике меланомы (21 работа) представлены чаще, чем по диагностике других злокачественных кожных новообразований, таких как базальноклеточная и плоскоклеточная карциномы (9 работ), также из них 3 работы [15–17] включают оценку устойчивости используемых алгоритмов. По диагностике atopического дерматита выполнено 1 работа [18], по диагностике аллергических реакций в тестах на аллергены — 1 работа [19]. Автоматический подсчет и измерение длины волос выполнялись в 1 работе [20]. Классификация на снимках здоровых волос и очаговой алопеции (alopecia areata) выполнялась в 1 работе [21]. Диагностика онихомикоза проводилась в 1 работе [22]. Диагностика и классификация подтипов системной красной волчанки проводились в 1 работе [23]. Диагностика хронической реакции трансплантата против хозяина исследовалась в 1 работе [24]. Предсказание ответа на лечение псориаза выполнялось в 2 работах [25, 26]. Диагностика псориаза — в 1 работе [27]. Эффективность роботов при пересадке волос тестировалась в 1 работе [28]. Диагностика системной склеродермии — в 1 работе [29]. Детекция косметологических признаков лица проводилась в 1 работе [30]. Предсказание ответа на радиотерапию у пациентов с эпителиальными новообразованиями волосистой части головы проводилось в 1 работе [31].

В большинстве случаев (51,2%) для получения изображений (см. приложение 2) использована фотография (10 работ) либо фотография с применением дерматоскопа (11 работ). В 7 случаях данные получены

с привлечением методов лабораторной медицины: гистологические изображения цельных слайдов — 3 работы [32–34]; спектроскопия лазерно-индуцированной плазмы — 1 работа [35]; конфокальная микроскопия — 1 работа [27]; микрографическая хирургия замороженных срезов — 1 работа [36]; общий анализ крови — 1 работа [25]. Данные УЗИ использованы в 1 работе [37]; данные фотосъемки всего тела — в 1 работе [38]; конфокальная оптическая когерентная томография — в 1 работе [39]. В 8 случаях неясно, какой тип изображения использовался.

Из 41 исследования 12 (29,3%) — многоцентровые, 14 (34,2%) — одноцентровые, в остальных случаях классификация неприменима либо нет возможности установить данную информацию; 12 (29,3%) исследований — проспективные, 29 (70,7%) — ретроспективные. Исследований с внешней валидацией модели не обнаружено.

Характеристики выборок

Для описания объема использованной выборки в разных работах используют разные показатели (см. приложение 2): число пациентов, число новообразований, число изображений. Объем выборки может сильно варьировать между разными исследованиями: число пациентов — 13–3007; число новообразований — 39–7657; число изображений — 100–100 494.

Демографические характеристики

Информация о возрасте пациентов найдена в 20 работах из 41, возрастные интервалы широко варьируют как внутри исследований, так и между работами (см. приложение 2). В большинстве случаев исследования проводили на взрослых пациентах, за исключением 1 работы, где включали всех пациентов старше двух лет [40]. Возрастные категории здоровых пациентов и пациентов с целевой патологией различаются в 1 работе [39]. Информация о половом составе выборок найдена в 20 работах из 41. Относительно равная представленность полов в выборках наблюдается в 9 исследованиях [22, 26, 38, 40–46]. В 5 исследованиях включены только женщины [20, 30] либо только мужчины [28], такое распределение характерно для косметологических исследований и исследований в области восстановления волос.

Данные по фототипам кожи по шкале Фитцпатрика приведены в 11 работах. В основном в каждой работе представлено большинство из шести типов кожи [19, 24, 30, 35, 38, 42, 43, 47], при этом данные не сбалансированы по представленности типов кожи. Как правило, в выборке преобладают типы кожи, характерные для населенного пункта, где собирались данные: работа [24] — преобладание третьего типа кожи; [43] — более 80% пациентов представлено первым и вторым типами; [19, 35, 38] — преобладание второго и третьего типов кожи. В работах [40, 41] все пациенты имеют только третий и четвертый тип кожи, в работе [48] — только с первого по третий тип кожи.

В 3 исследованиях указаны расы и народности включенных пациентов: [37] — европейцы; [28] — китайцы; [29] — японцы.

Типы алгоритмов

Использованные алгоритмы представлены в приложении 3.

В 35 (85,4%) работах из 41 использовали нейронные сети глубокого обучения, в 8 (19,5%) — методы машинного обучения, из них в 2 работах использовали как нейронные сети, так и методы машинного обучения. Из использованных алгоритмов восемь [28, 38, 42–44, 48–50] имеют статус медицинского изделия с ИИ (FDA или CE mark) и используются для двухклассовой (доброкачественные/злокачественные) [38, 43, 44] или многоклассовой [49] классификации, детекции меланомы [42, 50], оценки рисков развития меланомы [48], роботизированной трансплантации волос [28]. Из них два алгоритма имеют вид приложений для телефона — Dermalyser app [42], mHealth app [43] — и могут быть использованы в качестве телемедицинских технологий для диагностики кожных заболеваний. Алгоритмы Skineve также используются в мобильном приложении Skinive MD [49]. Разные варианты медицинской системы Moleanalyzer-Pro, FotoFinder Systems GmbH, Germany [38, 44, 48, 50] использовали для диагностики и развития злокачественных кожных заболеваний. В работе [48] также была протестирована медицинская система DEXI, Canfield Scientific. Для трансплантации волос [28] использовался робот системы ARTAS Robotic Hair Restoration Treatments. Из восьми исследований алгоритмов, имеющих маркировку, в четырех заявлено о конфликте интересов [38, 42–44], в двух — об отсутствии конфликта интересов [28, 48], в одном нет информации о конфликте интересов [50]. Еще в одной работе [49] о конфликте интересов не заявлено, но авторы являются сотрудниками компании, разрабатывающей соответствующую нейросеть, т.е. конфликт интересов присутствует.

Две работы исследуют приложения для смартфона — Modelderm [41] и Aysa AI app [40] — для диагностики кожных образований, не имеющие статуса медицинского изделия. В статье [41] заявлено о конфликте интересов, в статье [40] — о его отсутствии. И в еще одной статье сообщается о разработке приложения [23] на основе сверточной нейронной сети для диагностики и классификации типов красной волчанки, заявлено об отсутствии конфликта интересов.

Сравнительный анализ разных алгоритмов проводили в 11 работах [17, 21, 25, 26, 34, 37, 39, 48, 51–53]. Сравнительный анализ ИИ и врачей проводили в 14 работах [16, 20, 22, 23, 28, 30, 33, 38, 39, 41, 44, 47, 54, 55].

Диагностическая точность алгоритмов

В качестве основных диагностических параметров мы приводим наиболее часто встречающиеся в исследованиях показатели (приложение 4) — специфичность, чувствительность, ROC AUC, точность (accuracy). Реже встречающиеся показатели — достоверность (precision), полнота (recall), F1-мера (F1-score) и некоторые другие — приведены дополнительно в приложении 3. Дополнительные значения диагностических параметров (precision, recall, F1-score, NPV) по включенным исследованиям представлены в приложении 5.

Наибольшее число исследований выполнено в области диагностики злокачественных новообразований кожи (меланома, базальноклеточная и плоскоклеточная карциномы) с использованием нейронных сетей для диагностики по фотографии и/или дерматоскопии. Для этого типа и модальности исследований получены следующие оценки диагностических параметров: чувствительность — 84,06% (медиана) (95%-й ДИ: 78,24–

89,91%; n (число включенных результатов тестирования нейронных сетей) = 28); специфичность — 97,84% (95%-й ДИ: 94,58–100,00%; n = 36); ROC AUC — 83,00% (95%-й ДИ: 79,82–86,18%; n = 27); точность — 80% (95%-й ДИ: 76,55–83,45%; n = 43).

В работе [37] для диагностики меланомы и меланоцитарных невусов использовали методы машинного обучения (см. приложение 4) и данные УЗИ, получены следующие оценки диагностической точности: чувствительность — 84,00–100% (максимальное и минимальное значение, n = 3); специфичность — 70,00% (n = 2); ROC AUC — 83,00% (n = 1); точность — 76,90% (n = 2).

Диагностика злокачественных новообразований кожи (меланома, базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы) с помощью анализа изображений, полученных с использованием гистологических методов, проведена в 5 работах [32–36] с применением нейронных сетей. Получены следующие значения диагностических параметров: чувствительность — 91,00% (медиана, n = 4); специфичность — 79,10% (n = 7); ROC AUC — 68,90% (n = 5); точность — 63,50% (n = 5).

В двух проспективных работах исследовали предсказание ответа на лечение псориаза [25, 26]. В работе A.W. Armstrong и соавт. [26] с этой целью использовали методы машинного обучения и получили значения ROC AUC 65,1–65,6% для двух разных методов машинного обучения. В работе [25] оценивали профиль пациента, «быстро реагирующего» на лечение псориаза, на основе общего анализа крови с использованием нейронной сети. Авторы приводят значение точности 91,88%. Для диагностики псориаза [27] использовался метод машинного обучения, а для получения изображений применяли конфокальную микроскопию. В результате получены значения чувствительности 86,00% и ROC AUC 92,80%.

Для других работ в силу разнообразия задач и подходов к их решению не удается провести обобщающий анализ. Рассмотрим их отдельно. Классификацию здоровых волос и участков с алопецией по фотографии с помощью методов машинного обучения проводили в работе [21], алгоритмы продемонстрировали точность от 88,9% (метод ближайших соседей) до 91,4% (метод опорных векторов). Онихомикоз диагностировали на дерматоскопических изображениях с помощью нейронных сетей, алгоритмы продемонстрировали чувствительность 67,55% (медиана, n = 4); специфичность — 89,75% (n = 4); ROC AUC — 82,25% (n = 2); точность — 50,50% (n = 3). При диагностике красной волчанки и ее подтипов [24] тестируемая нейронная сеть продемонстрировала следующие диагностические параметры: чувствительность — 92,51%; специфичность — 90,37%; ROC AUC — 97,30%; точность — 90,67%. При диагностике хронической реакции трансплантата против хозяина [23] тестируемая нейронная сеть продемонстрировала следующие диагностические параметры: чувствительность — 92,00%; специфичность — 92,00%; точность — 92,00%. При выявлении клеточной атипии [39] неинвазивными методами (Line-field Confocal Optical Coherence Tomography) для диагностики злокачественных новообразований кожи медианное значение ROC AUC трех методов машинного обучения (см. приложение 4) составило 97,9%. При диагностике системного склероза [29] по фотографиям нейронная сеть (основанная на Xception) продемонстрировала медианное значение ROC AUC, равное 89,00%. При диагностике аллергических реакций

в тестах на аллергены [19] по фотографиям нейронная сеть продемонстрировала точность 99,5%. При диагностике атопического дерматита по данным медицинских карт пациентов [51] протестировали восемь разных методов машинного обучения (см. приложение 4) в трех экспериментах, различающихся методами создания векторного представления каждого пациента и сбалансированностью/несбалансированностью данных. Авторы приводят значения специфичности и точности. Медианное значение специфичности составило 73,02% (95%-й ДИ: 70,53–75,51%; $n = 48$), медианное значение точности — 68,00% (95%-й ДИ: 65,85–70,14%; $n = 48$). Для выявления закономерности рецидива плоскоклеточной карциномы после лучевой терапии нейронная сеть продемонстрировала следующие диагностические параметры: чувствительность — 85,70%; специфичность — 97,60%; точность — 91,7%.

В трех работах [15, 16, 48] сравнивали устойчивость алгоритмов к разного рода изменениям и погрешностям в изображениях. В работе [15] оценивали, в какой степени незначительные возмущения изображения влияют на классификацию поражений кожи, проводимую сверточной нейронной сетью. Для архитектуры ResNet50 среднее абсолютное изменение классификации поражений варьировало от 2,90 до 11,20%. Эти изменения были немного ниже для архитектуры DenseNet121, при этом VGG16 показала наименьшее изменение из всех трех протестированных архитектур. Авторы заключают, что незначительные изменения изображения, относительно незаметные для людей, могут повлиять на надежность нейронных сетей, дифференцирующих поражения кожи.

В работе [48] оценивали устойчивость классификации пяти последовательных дерматоскопических изображений идентичных поражений с использованием двух коммерческих нейронных сетей — CNN-1 и CNN-2. Коэффициенты внутриклассовой корреляции указали на «умеренную»/«хорошую» надежность для обеих систем (CNN-1 — 0,80; 95%-й ДИ: 0,71–0,87; $p < 0,001$; CNN-2 — 0,67; 95%-й ДИ: 0,55–0,77; $p < 0,001$). Потенциальные изменения изображения, вызванные пользователем, могут существенно повлиять на классификацию CNN. Авторы рекомендуют оптимизировать надежность сверточных нейронных сетей путем перекрестной проверки с повторными наборами изображений.

В работе [16] исследовано влияние изменений изображений — изменения цветового баланса и поворотов — на классификацию меланомы и невусов с помощью сверточной нейронной сети. Результаты показывают чувствительность 83,63% (исходный тест, медиана) vs 79,92% (тесты измененных изображений, медиана), 95%-й ДИ: 71,83–88,01%; специфичность — 98,22 vs 97,54%, 95%-й ДИ: 96,92–98,15%; ROC AUC — 97,93%, 95%-й ДИ: 96,21–99,65%; точность — 94,35%, 95%-й ДИ: 92,01–96,69%, и свидетельствуют, что даже при высокой исходной диагностической точности алгоритма малейшие изменения изображений могут значительно ухудшать диагностическую точность. Также в ходе эксперимента проведено сравнение результатов работы нейронной сети с работой опытных дерматологов (4 врача), что позволило выявить довольно четкие различия в их реакциях на измененные изображения. Данные диагностической точности для самих дерматологов в работе не приведены. При этом отмечено отсутствие существенной разницы в работе дерматологов

с модифицированными и немодифицированными изображениями ($p = 0,337$; рассчитано с помощью логистической регрессии).

Диагностическая точность алгоритмов и врачей

Сравнительный анализ диагностической точности ИИ и врачей проводили в 14 работах [16, 20, 22, 23, 28, 30, 33, 38, 39, 41, 44, 47, 54, 55]. Результаты сравнения приведены в приложении 6.

В работе [54] диагностическая точность выявления и классификации кожных новообразований (семь классов заболеваний) приложения, основанного на алгоритме нейронной сети, сравнивали с диагностической точностью врачей-специалистов, имеющих медицинскую квалификацию, связанную с диагностикой и лечением пигментных поражений кожи, и младших врачей-дерматологов или ординаторов на должности стажеров, которые имели опыт обследования и лечения этих поражений. Диагностические параметры тестируемого алгоритма (чувствительность — 55,60%, 95%-й ДИ: 44,17–67,03%; специфичность — 96,45%, 95%-й ДИ: 92,42–100,00%) были эквивалентны параметрам врачей-специалистов (чувствительность — 38,90–66,70%; специфичность — 99,00–99,90%) и превосходили параметры врачей-новичков (чувствительность — 22,20–38,90%; специфичность — 98,30–99,90%) в диагностике пигментных поражений кожи. В работе [41] диагностическая точность выявления и классификации кожных новообразований приложения, основанного на алгоритме нейронной сети, сравнивали с диагностической точностью нескольких групп медицинских работников с разным уровнем квалификации: врачи широкого профиля, не специализирующиеся в дерматологии, стажеры — медики, не специализирующиеся в дерматологии, и ординаторы первого года, специализирующиеся в дерматологии. Алгоритм ИИ повысил точность врачей — неспециалистов в дерматологии. Алгоритм ИИ помог улучшить точность стажеров (см. приложение 6). Увеличение было значительным у стажеров-недерматологов, имевших лишь минимальный опыт в дерматологии, тогда как увеличение было незначительным у ординаторов. Автономный алгоритм, использующий оценку злокачественности, показал сопоставимые значения диагностических параметров с практикующими дерматологами при определении злокачественности новообразований. При диагностике меланомы и доброкачественных невусов [47] нейронная сеть позволяла улучшить диагностические параметры врачей (чувствительность — 56,31 vs 67,88%; специфичность — 69,28 vs 73,72%), когда они использовали сеть в качестве вспомогательного инструмента. При диагностике меланомы (двухклассовая модель) [55] нейронная сеть продемонстрировала несколько более низкие диагностические параметры по сравнению с параметрами врачей-дерматологов (чувствительность — 69,20 vs 76,90%; специфичность — 69,70 vs 73,40%; ROC AUC — 76,00 vs 81,00%; точность — 69,50 vs 75,00%). Методы машинного обучения (XGBoost, логистическая регрессия, метод изолированного леса) значительно превосходили по возможностям диагностики клеточной атипии в кератиноцитарных раковых опухолях (ROC AUC — 97,1–98,1 vs 76,6%) врачей-дерматологов (3 врача) [39].

В работе [44] диагностические параметры системы Moleanalyzer-Pro, FotoFinder Systems достоверно не отличаются от диагностических параметров врачей-дерматологов разного уровня квалификации (чувствительность — 97,10 vs 90,60%; $p = 0,092$; специфичность — 78,80 vs 71,00%; $p = 0,256$). В работе [33] диагностировали меланому и невусы с помощью нейронной сети и при участии 18 дерматопатологов с опытом работы не менее пяти лет. Тестируемая нейронная сеть показала диагностические параметры, сопоставимые с параметрами опытных дерматопатологов (см. приложение 6).

В работе [38] тестировали возможности нейронной сети для обнаружения клинически значимых меланоцитарных поражений (ATBM master, Fotofinder Systems GmbH version 3.3.1.0). Уровень согласованности выявления патологии между алгоритмом и людьми составил 92,90% (95%-й ДИ: 91,20–94,30%). Среднее требуемое время для нейронной сети с автоматическим обнаружением поражений составило 14,1 мин (95%-й ДИ: 12,8–15,5 мин).

При диагностике онихомикоза [22] получили сходные диагностические параметры нейронной сети, с одной стороны, и пяти дерматологов, с другой (чувствительность — 70,20 vs 73,00%; специфичность — 72,70 vs 49,70%; ROC AUC — 75,10 vs 75,50%; $p = 0,952$).

В работе [23] диагностическая точность выявления и классификации типов красной волчанки приложения, основанного на алгоритме нейронной сети, сравнивали с диагностической точностью врачей разного уровня квалификации. Точность тестируемого приложения была аналогична точности профессорских и/или доцентских в области дерматологии, превосходила дерматологов более низкого уровня квалификации и врачей-недерматологов. Протестированная нейронная сеть точнее классифицировала комбинированные невусы и меланомы по сравнению с опытными дерматологами. Диагностическая точность врачей могла быть улучшена, если бы нейронная сеть использовалась для подтверждения/отмены первоначального диагноза меланомы. Наибольшая выгода была достигнута у врачей-«новичков», которые показали худшую диагностическую точность без проверки нейронной сетью, но высокую диагностическую точность с проверкой нейронной сетью.

В работе [20] обнаружили высокий уровень согласованности между алгоритмом нейронной сети и исследователями при подсчете (межклассовый коэффициент корреляции $ICC = 0,97$) и измерении длины ($ICC = 0,95$) волос по фотографии.

В работе [28] сравнивали эффективность и безопасность системы ARTAS при трансплантации волос с эффективностью врачей, имеющих опыт работы более 10 лет. Общий процент положительных исходов на стороне ARTAS был ниже, чем на стороне врачей (82,05 vs 90,03%; $p > 0,05$); общий процент отбраковки волос для пересадки на стороне ARTAS был выше, чем на стороне врачей (10,71 vs 5,46%; $p < 0,05$); общий процент транссекции — повреждения фолликулов при извлечении — на стороне ARTAS был ниже, чем на стороне врачей (13,17 vs 13,96%; $p > 0,05$). Не было обнаружено существенной разницы в удовлетворенности пациентов, а также никаких побочных эффектов или осложнений во время или после всех операций.

В работе [30] сравнивали способность нейронной сети и 50 дерматологов выявлять косметологические

признаки лица по фотографии. Для пяти признаков оценки, полученные автоматизированной системой, были сильно коррелированы с оценками дерматологов ($r \geq 0,75$), поры кожи щек — умеренно коррелированы ($r = 0,63$), а признаки пигментации, особенно для самых темных тонов кожи, — слабо коррелированы ($r = 0,40$) с оценками дерматологов.

Ни в одной из проанализированных работ не определяли выигрыш/затраты времени и экономическую эффективность внедрения ИИ в клиническую практику дерматологов.

Оценка риска систематической ошибки в исследованиях

Подробные, постатейные оценки риска систематической ошибки по доменам QUADAS-CAD [9] — в приложении 7.

В большинстве проанализированных исследований ($n = 37$; 90,24%) присутствует вероятность систематической ошибки из-за особенностей использования методик. Так, только в небольшой доле исследований включенные выборки были сбалансированы по уровню патологии ($n = 7$; 17,07%) и демографическим показателям ($n = 5$; 12,20%). Соответствующие вопросы являются сигнальными для домена D1 (Patient Selection), риск систематической ошибки в этом домене высок или вызывает опасения в большинстве проанализированных случаев ($n = 39$; 95,12%). В некоторых работах ($n = 11$; 26,83%) из описания методики не ясно, пересекались ли обучающая и тестовая выборка, что выступает сигнальным вопросом домена D2 (Index Test), и в одном случае (2,44%) эти выборки пересекались [24]. Только в небольшом числе работ ($n = 8$; 19,51%) размер выборок рационализировали. Риск систематической ошибки в домене D2 также в большинстве случаев высок или вызывает опасения ($n = 34$; 82,93%).

В ряде случаев из текста статьи нельзя было понять уровень экспертов, подготовивших референсные стандарты ($n = 22$; 53,66%). Во многих случаях ($n = 33$; 80,49%) для разных патологий (например, злокачественных и доброкачественных новообразований) использовали разные референсные стандарты либо использование единого референсного стандарта было неочевидным (например, при использовании изображений из онлайн баз данных).

Обсуждение

Применение искусственного интеллекта в дерматологии

В нашем обзоре показано, что область применения ИИ в дерматологии интенсивно развивается. Об этом говорит, например, довольно большое число найденных работ (41), 29% которых являются проспективными. В дерматологии ИИ может быть применен для диагностики широкого спектра заболеваний. Наиболее часто встречающаяся здесь задача — это диагностика злокачественных новообразований кожи, особенно меланомы, диагностике которой посвящено более половины всех работ. Также исследовали применимость ИИ для диагностики других кожных патологий — атопического дерматита, аллергических реакций, системной красной волчанки, хронической реакции трансплантата против хозяина, онихомикоза, псориаза, системной склеродермии. Одна работа выполнена в области кос-

метологии и направлена на выявление косметологических признаков — пор, морщин, складок, пигментных пятен. В двух работах выявляли зоны очаговой алопеции. И еще в одной работе тестировалась эффективность и безопасность роботизированной системы по пересадке волос по сравнению с классическим методом. В трех работах уделено внимание оценке устойчивости получаемых диагностических оценок к разного рода изменениям изображений.

В подавляющем большинстве проанализированных дерматологических работ — более 85% — использовали нейронные сети глубокого обучения. Методы машинного обучения применялись в существенно меньшем числе исследований (менее 20% всего числа работ).

Наиболее распространенными методами получения изображений для дерматологических исследований были фотография, дерматоскопия и их комбинации — их использовали в более чем половине проанализированных работ. Зачастую, например при использовании приложений, фотографии получали сами пациенты с помощью камеры своего смартфона. Вероятно, относительная простота получения поверхностных изображений кожи для диагностики кожных новообразований — один из важных факторов быстрого развития методов ИИ в дерматологии и обилия работ в этой области, в том числе и многоцентровых (29,3% общего числа работ). Методы лабораторной медицины (например, гистологические изображения, микрографическая хирургия) при получении изображений использовались реже — в 7 из 41 проанализированной работы. Еще по одной работе использовали для этих целей УЗИ и томографию.

Диагностическая точность искусственного интеллекта, сопоставление с врачами и внедрение алгоритмов искусственного интеллекта в практику

Методы ИИ в дерматологии демонстрируют высокие значения диагностических параметров. Наиболее точная оценка благодаря большому числу исследований получена для диагностики злокачественных новообразований кожи с использованием фотографии, дерматоскопии и нейронных сетей. Значения чувствительности, специфичности, ROC AUC и точности здесь составляют соответственно 84,06% (95%-й ДИ: 78,24–89,91%); 97,84% (95%-й ДИ: 94,58–100,00%); 83,00% (95%-й ДИ: 79,82–86,18%); 80% (95%-й ДИ: 76,55–83,45%). Также высокие значения диагностических параметров алгоритмов ИИ получены при диагностике псориаза, красной волчанки и ее подтипов, хронической реакции трансплантата против хозяина, системного склероза, аллергических реакций в тестах на аллергены.

Во всех работах, где проводилось сравнение эффективности алгоритмов ИИ и медицинских работников, диагностическая точность нейронных сетей превосходит диагностическую точность врачей широкого профиля и ординаторов и сравнима с диагностической точностью врачей-специалистов при диагностике злокачественных новообразований кожи, а также диагностике ониомикоза, красной волчанки. Использование нейронных сетей в качестве помощника позволяет повышать диагностическую точность врачей с небольшим опытом работы до уровня диагностической точности врачей-специалистов. Выявлен высокий уровень согласованности результатов между алгоритмами ИИ и врачами при подсчете и оценке длины волос, при про-

цедуре трансплантации волос и при выявлении ряда косметологических признаков.

В области дерматологии внедрение ИИ в медицинскую практику находится на продвинутом уровне. Согласно семиуровневой модели управления инновациями в сфере медицинских технологий [56] 8 из 41 работ (19,5%) находится на самом высоком седьмом уровне «коммерческого внедрения и распространения продукта», 33 из 41 работы (88,5%) — на четвертом уровне оценки «клинической эффективности и проверки безопасности продукта». Эта ситуация существенно отличается с ситуацией, например, в лабораторной медицине [57], где не обнаружено работ, находящихся на уровне «коммерческого внедрения и распространения продукта».

Оценка риска систематической ошибки работ по исследованию искусственного интеллекта

Оценка рисков систематической ошибки показала, что большинство работ имеют высокую вероятность риска систематической ошибки и завышения результатов диагностической точности алгоритмов. Разберем причины этого подробнее.

В первую очередь это объем и состав выборок. Некоторые результаты получены на очень ограниченных по объему выборках, составляющих несколько десятков изображений/пациентов. Зачастую в силу объективных причин выборки не сбалансированы по половозрастному составу. Кроме того, большинство данных получено на типах кожи I–IV по Фитцпатрику, т.е. на относительно светложкожих пациентах. Применимость полученных результатов к более темным фототипам кожи остается под вопросом. Зачастую выборки также не сбалансированы по присутствию изучаемых патологий. Следует отметить, что результаты диагностической точности алгоритмов могут также сильно зависеть от числа классов заболеваний, которые они должны диагностировать. Кроме того, для разных патологий диагностическая точность может также заметно варьировать.

Отсутствие внешней валидации результатов тестирования ИИ в большинстве работ выступает еще одной проблемой, затрудняющей генерализацию полученных результатов и внедрение алгоритмов в клиническую практику. Например, показано, что мельчайшие изменения в характеристиках изображений — цвет, яркость, поворот — влияют на качество диагностики патологий алгоритмами. Одним из способов решения этой проблемы может быть перекрестная проверка результатов с повторными наборами изображений.

В ряде исследований используют, как правило, данные из открытых источников. При этом не очевидно, что наборы обучающих и тестовых выборок не пересекаются и авторы игнорируют эту проблему. Пересечение обучающих и тестовых выборок, в свою очередь, также завышает диагностические параметры алгоритмов ИИ [58].

Зачастую в дерматологических исследованиях к доброкачественным и злокачественным новообразованиям применяются разные референсные стандарты: гистологическое заключение имеется для злокачественных новообразований и отсутствует для доброкачественных. Такой подход повышает вероятность систематической ошибки при исследовании диагностической точности алгоритмов ИИ. В некоторых случаях остается неясным, какой именно критерий использовался в качестве референсного стандарта.

Еще одна проблема для реалистичной оценки диагностических возможностей алгоритмов ИИ — отбор диагностических параметров. Например, авторы могут приводить значения чувствительности и не приводить значения специфичности, или наоборот. Однако все эти показатели рассчитываются на одной и той же таблице сопряженности.

Наличие конфликта интересов, присутствующее, как минимум, в половине работ по коммерческим решениям ИИ, также может повышать вероятность систематической ошибки.

Несмотря на то что в дерматологии уже имеется достаточно много алгоритмов, официально зарегистрированных как медицинские изделия и готовых к использованию, ни в одной из работ мы не нашли анализ временных и экономических выигршей/затрат от внедрения ИИ в клиническую практику.

Можно заключить, что, несмотря на ряд методологических сложностей, которые, безусловно, должны быть решены, алгоритмы ИИ имеют высокий потенциал для внедрения в практику в области дерматологии и уже существует целый ряд готовых коммерческих продуктов для использования в клинических условиях. Для решения озвученных методологических проблем и повышения качества исследований необходимо при планировании и проведении исследований следовать чек-листам [59–61], специально разработанным для исследования ИИ в медицине. Следующим шагом в области дерматологии является оценка на практике затрат и выгод (временных, экономических) от внедрения алгоритмов ИИ в работу врачей-дерматологов.

Ограничения обзора

В данном обзоре нам удалось получить обобщающие оценки диагностической точности для детекции злокачественных новообразований кожи с помощью нейронных сетей. Остальные области, несмотря на довольно большой объем проанализированных работ, представлены единичными исследованиями в силу большого разнообразия областей применения ИИ и подходов в дерматологии.

Некоторые темы в нашем обзоре не затронуты, поскольку они требуют отдельного исследования и отдельного систематического обзора. Во-первых, использование комплекса методов ИИ и радиомики для диагностики кожных новообразований, что является перспективным и многообещающим направлением [51]. Во-вторых, использование больших языковых моделей в качестве помощников дерматологов при диагностике, а также для генерации структурированных отчетов [62, 63]. В-третьих, широкий охват выполненного исследования и малое количество включенных работ, не позволяющие провести полноценный метаанализ с использованием пакетов meta и tidyverse языка R [64].

Кроме того, существует область гуманитарных проблем при внедрении ИИ в практику, например оценка степени комфорта пациента при использовании ИИ для диагностических целей. Этот аспект также требует изучения.

Заключение

Область использования ИИ в дерматологии находится на продвинутом этапе, что иллюстрируется широким набором алгоритмов ИИ, зарегистрированных в качестве медицинских изделий, а также значительной

долей проспективных исследований. Большинство исследований выполнено в области диагностики злокачественных новообразований кожи, из них наиболее распространенной патологией является меланома. Алгоритмы ИИ демонстрируют высокие диагностические параметры, превосходящие врачей без опыта или врачей широкого профиля. Проведенный нами анализ продемонстрировал высокую вероятность систематической ошибки в большинстве работ.

В целом ИИ имеет хороший потенциал в качестве помощника врача-дерматолога для повышения точности при диагностике кожных новообразований. В настоящий момент требуется оценка экономической эффективности и временных выгод при внедрении ИИ в клиническую практику. ■

Дополнительная информация

Приложение 1. Дополнительные диагностические параметры искусственного интеллекта из исследований: precision, recall, F1-score (NPV). DOI: 10.25208/vdv16936-159933



Приложение 2. Список включенных в обзор исследований и их базовые характеристики. DOI: 10.25208/vdv16936-159934



Приложение 3. Использованные алгоритмы искусственного интеллекта. DOI: 10.25208/vdv16936-159935



Приложение 4. Диагностические параметры искусственного интеллекта из исследований: чувствительность, специфичность, ROC AUC, точность. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16936>



Приложение 5. Опросник по QUADAS-CAD. DOI: 10.25208/vdv16936-159937



Приложение 6. Диагностическая точность искусственного интеллекта и врачей. DOI: 10.25208/vdv16936-159938



Приложение 7. Оценки риска систематической ошибки по QUADAS-CAD. DOI: 10.25208/vdv16936-159939



Supplements

Supplement 1. Additional diagnostic performance metrics of artificial intelligence from the included studies: precision, recall, F1-Score, negative predictive value (NPV). DOI: 10.25208/vdv16936-159933



Supplement 2. List of studies included in the review and their basic characteristics. DOI: 10.25208/vdv16936-159934



Supplement 3. Artificial intelligence algorithms used. DOI: 10.25208/vdv16936-159935



Supplement 4. Diagnostic performance metrics of artificial intelligence from studies: sensitivity, specificity, ROC AUC, accuracy. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16936>



Supplement 5. QUADAS-CAD questionnaire.
DOI: 10.25208/vdv16936-159937



Supplement 6. Diagnostic accuracy of artificial intelligence versus clinicians.
DOI: 10.25208/vdv16936-159938



Supplement 7. Risk of bias assessment according to QUADAS-CAD.
DOI: 10.25208/vdv16936-159939



Литература/References

- Zhang Y, Weng Y, Lund J. Applications of Explainable Artificial Intelligence in Diagnosis and Surgery. *Diagnostics*. 2022;12(2):237. doi: 10.3390/diagnostics12020237
- Zhang S, Wang Y, Zheng Q, Li J, Huang J, Long X. Artificial intelligence in melanoma: A systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(11):5993–6004. doi: 10.1111/jocd.15323
- Васильев Ю.А., Владимиров А.В., Омелянская О.В., Решетников Р.В., Блохин И.А., Коденко М.Р., и др. Обзор метаанализов о применении искусственного интеллекта в лучевой диагностике. *Med Vizual*. 2024;28(3):22–41. [Vasil'ev YuA, Vladimirov AV, Omelyanskaya OV, Reshetnikov RV, Blokhin IA, Kodenko MR, et al. Review of meta-analyses on the use of artificial intelligence in radiation diagnostics. *Medical Visualization*. 2024;28(3):22–41. (In Russ.)]. doi: 10.24835/1607-0763-1425
- Wang G, Meng X, Zhang F. Past, present, and future of global research on artificial intelligence applications in dermatology: A bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(45):e35993. doi: 10.1097/MD.00000000000035993
- Luo N, Zhong X, Su L, Cheng Z, Ma W, Hao P. Artificial intelligence-assisted dermatology diagnosis: From unimodal to multimodal. *Comput Biol Med*. 2023;165:107413. doi: 10.1016/j.compbiomed.2023.107413
- Avilés-Izquierdo JA, Molina-López I, Rodríguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):967–974. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.009
- Ranpariya V, Feldman SR. Characterizing dermatology mobile applications that use artificial intelligence. *Dermatol Online J*. 2021;27(9). doi: 10.5070/D327955147
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):467–473. doi: 10.7326/M18-0850
- Kodenko MR, Vasilev YA, Vladymyrsky AV, Omelyanskaya OV, Leonov DV, Blokhin IA, et al. Diagnostic Accuracy of AI for Opportunistic Screening of Abdominal Aortic Aneurysm in CT: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3197. doi: 10.3390/diagnostics12123197
- Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023680710, 04.10.2023. Заявка № 2023669947 от 29.09.2023. Сервис поддержки принятия врачебных решений для диагностики новообразований кожи ПроРодинки по ТУ 58.29.32-001-43490523-2022. [Certificate of registration of the computer program RU 2023680710, 04.10.2023. Application No. 2023669947 from 29.09.2023. Service to support medical decision-making for the diagnosis of skin neoplasms ProRodinki according to TU 58.29.32-001-43490523-2022. (In Russ.)].
- Белюсова А.С., Гаранина О.Е. Оценка клинических критериев меланомы кожи при самодиагностике пользователей приложения ПроРодинки // ВолгаМед: сборник тезисов X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2024. С. 121–122. [Belousova AS, Garanina OE. Evaluation of clinical criteria for skin melanoma in self-diagnosis by users of the ProRodinki application. In: *VolgaMed: Collection of abstracts of the X All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students with International Participation*. Nizhny Novgorod; 2024. P. 121–122. (In Russ.)]
- Сиводедова Н.А., Карякин Н.Н., Шливко И.Л. Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи с использованием программного продукта на основе искусственного интеллекта и его медико-экономический эффект. *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2024;6:108–118. [Sivodedova NA, Karyakin NN, Shlivko IL. Early diagnosis of malignant skin neoplasms using a software product based on artificial intelligence and its medical-economic effect. *Health Manager*. 2024;6:108–118. (In Russ.)]
- Сиводедова Н.А., Карякин Н.Н., Гамаюнов С.В., Ускова К.А. Обзор результатов опроса пользователей мобильного приложения "ПроРодинки", используемого для выявления злокачественных новообразований кожи на территории Нижегородской области. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2023;9(4):107–115. [Sivodedova NA, Karyakin NN, Gamayunov SV, Uskova A. Review of the results of a survey of users of the prorodinki mobile application used to detect malignant skin neoplasms in the Nizhny Novgorod region. *ORGZDRAV: news, opinions, training*. Bulletin of VSHOUZ. 2023;9(4):107–115. (In Russ.)]
- ПроРодинки 2.0. URL: <https://prorodinki.ru/> (accessed: 26.05.2025).
- Maron RC, Haggenmüller S, von Kalle C, Utikal JS, Meier F, Gellrich FF, et al. Robustness of convolutional neural networks in recognition of pigmented skin lesions. *Eur J Cancer*. 2021;145:81–91. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.020
- Du-Harpur X, Arthurs C, Ganier C, Woolf R, Laftah Z, Lakhan M, et al. Clinically Relevant Vulnerabilities of Deep Machine Learning Systems for Skin Cancer Diagnosis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):916–920. doi: 10.1016/j.jid.2020.07.034
- Михалев А.С., Жуковская В.А., Кобелев М.А., Пятаева А.В., Гец А.Е. Исследование эффективности современных архитектур сверточных нейронных сетей в задаче распознавания кожных новообразований // GraphiCon 2024: материалы 34-й Международной конференции по компьютерной графике и машинному зрению. Омск, 2024. С. 629–635. [Mikhalev AS, Zhukovskaya VA, Kobelev MA, Pyataeva AV, Gets AE. Investigation of the effectiveness of modern architectures of convolutional neural networks in the task of recognizing skin neoplasms. In: *GraphiCon 2024: Proceedings of the 34th International Conference on Computer Graphics and Machine Vision*. Omsk; 2024. P. 629–635. (In Russ.)]
- Wang A, Fulton R, Hwang S, Margolis DJ, Mowery DL. Patient Phenotyping for Atopic Dermatitis with Transformers and Machine Learning. *medRxiv* [Preprint]. 2023;2023.08.25.23294636. doi: 10.1101/2023.08.25.23294636 Update in: *JMIR Form Res*. 2024;8:e52200. doi: 10.2196/52200
- Chan WH, Srivastava R, Damaraju N, Do H, Burnett G, MacFarlane J, et al. Automated detection of skin reactions in epicutaneous patch testing using machine learning. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):456–458. doi: 10.1111/bjd.20141
- Sacha JP, Caterino TL, Fisher BK, Carr GJ, Youngquist RS, D'Alessandro BM, et al. Development and qualification of a machine learning algorithm for automated hair counting. *Int J Cosmet Sci*. 2021;43 (Suppl 1):S34–S41. doi: 10.1111/ics.12735

21. Shakeel CS, Khan SJ, Chaudhry B, Aijaz SF, Hassan U. Classification Framework for Healthy Hairs and Alopecia Areata: A Machine Learning (ML) Approach. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:1102083. doi: 10.1155/2021/1102083
22. Kim YJ, Han SS, Yang HJ, Chang SE. Prospective, comparative evaluation of a deep neural network and dermoscopy in the diagnosis of onychomycosis *PLoS One.* 2020;15(6):e0234334. doi: 10.1371/journal.pone.0234334. Erratum in: *PLoS One.* 2020;15(12):e0244899. doi: 10.1371/journal.pone.0244899
23. Wu H, Yin H, Chen H, Sun M, Liu X, Yu Y, et al. A deep learning-based smartphone platform for cutaneous lupus erythematosus classification assistance: Simplifying the diagnosis of complicated diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):792–793. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.043
24. McNeil A, Parks K, Liu X, Saknite I, Chen F, Reasat T, et al. Artificial intelligence recognition of cutaneous chronic graft-versus-host disease by a deep learning neural network. *Br J Haematol.* 2022;197(6):e69–e72. doi: 10.1111/bjh.18141
25. Damiani G, Conic RRZ, Pigatto PDM, Carrera CG, Franchi C, Cattaneo A, et al. Predicting Secukinumab Fast-Responder Profile in Psoriatic Patients: Advanced Application of Artificial-Neural-Networks (ANNs). *J Drugs Dermatol.* 2020;19(12):1241–1246. doi: 10.36849/JDD.2020.5006
26. Armstrong AW, Riedl E, Brunner PM, Piaserico S, Visser WI, Hastrup N, et al. Identifying Predictors of PASI100 Responses up to Month 12 in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis Receiving Biologics in the Psoriasis Study of Health Outcomes (PSOHO). *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv40556. doi: 10.2340/actadv.v104.40556
27. Bohjanen S, McAdams B, Goldstick C, Hordinsky M. Machine learning model quantifies mast cells in biopsies of psoriatic lesions imaged with confocal microscopy. *Skin Res Technol.* 2024;30(5):e13763. doi: 10.1111/srt.13763
28. Zhu Y, Yang K, Lin JM, Ni C, Zhang Y, Li Z, et al. A Comparative Study on the Application of Robotic Hair Restoration Technology Versus Traditional Follicular Unit Excision in Male Androgenetic Alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(12):4213–4222. doi: 10.1111/jocd.16554
29. Norimatsu Y, Yoshizaki A, Kabeya Y, Fukasawa T, Omatsu J, Fukayama M, et al. Expert-Level Distinction of Systemic Sclerosis from Hand Photographs Using Deep Convolutional Neural Networks. *J Invest Dermatol.* 2021;141(10):2536–2539. doi: 10.1016/j.jid.2021.03.020
30. Flament F, Jiang R, Houghton J, Zhang Y, Kroely C, Jablonski NG, et al. Accuracy and clinical relevance of an automated, algorithm-based analysis of facial signs from selfie images of women in the United States of various ages, ancestries and phototypes: A cross-sectional observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):176–183. doi: 10.1111/jdv.18541
31. Damiani G, Grossi E, Berti E, Conic RRZ, Radhakrishna U, Pacifico A, et al. Artificial neural networks allow response prediction in squamous cell carcinoma of the scalp treated with radiotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1369–1373. doi: 10.1111/jdv.16210
32. Coudray N, Juarez MC, Criscito MC, Quiros AC, Wilken R, Cullison SRJ, et al. Self-supervised artificial intelligence predicts recurrence, metastasis and disease specific death from primary cutaneous squamous cell carcinoma at diagnosis. *Res Sq [Preprint].* 2023;rs.3.rs-3607399. doi: 10.21203/rs.3.rs-3607399/v1 Update in: *NPJ Digit Med.* 2025;8(1):105. doi: 10.1038/s41746-025-01496-3
33. Brinker TJ, Schmitt M, Krieghoff-Henning EI, Barnhill R, Beltraminelli H, et al. Diagnostic performance of artificial intelligence for histologic melanoma recognition compared to 18 international expert pathologists. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):640–642. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.009
34. Höhn J, Krieghoff-Henning E, Jutzi TB, von Kalle C, Utikal JS, Meier F, et al. Combining CNN-based histologic whole slide image analysis and patient data to improve skin cancer classification. *Eur J Cancer.* 2021;149:94–101. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.032
35. Pyun SH, Min W, Goo B, Seit S, Azzi A, Yu-Shun Wong D, et al. Real-time, in vivo skin cancer triage by laser-induced plasma spectroscopy combined with a deep learning-based diagnostic algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(1):99–105. doi: 10.1016/j.jaad.2022.06.1166
36. Sohn GK, Sohn JH, Yeh J, Chen Y, Brian Jiang SI. A deep learning algorithm to detect the presence of basal cell carcinoma on Mohs micrographic surgery frozen sections. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1437–1438. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.080
37. Fata F, Oranges T, Di Lascio N, Ciompi F, Vitali S, Aringhieri G, et al. Ultra-high-frequency ultrasound and machine learning approaches for the differential diagnosis of melanocytic lesions. *Exp Dermatol.* 2022;31(1):94–98. doi: 10.1111/exd.14330
38. Winkler JK, Kommos KS, Toberer F, Enk A, Maul LV, Navarini AA, et al. Performance of an automated total body mapping algorithm to detect melanocytic lesions of clinical relevance. *Eur J Cancer.* 2024;202:114026. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114026
39. Fischman S, Pérez-Anker J, Tognetti L, Di Naro A, Suppa M, Cinotti E, et al. Non-invasive scoring of cellular atypia in keratinocyte cancers in 3D LC-OCT images using Deep Learning. *Sci Rep.* 2022;12(1):481. doi: 10.1038/s41598-021-04395-1
40. Marri SS, Albadi W, Hyder MS, Janagond AB, Inamadar AC. Efficacy of an Artificial Intelligence App (Aysa) in Dermatological Diagnosis: Cross-Sectional Analysis. *JMIR Dermatol.* 2024;7:e48811. doi: 10.2196/48811
41. Han SS, Kim YJ, Moon IJ, Jung JM, Lee MY, Lee WJ, et al. Evaluation of Artificial Intelligence-Assisted Diagnosis of Skin Neoplasms: A Single-Center, Parallel, Unmasked, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2022;142(9):2353–2362.e2. doi: 10.1016/j.jid.2022.02.003
42. Papachristou P, Söderholm M, Pallon J, Taloyan M, Polesie S, Paoli J, et al. Evaluation of an artificial intelligence-based decision support for the detection of cutaneous melanoma in primary care: a prospective real-life clinical trial. *Br J Dermatol.* 2024;191(1):125–133. doi: 10.1093/bjd/ljae021
43. Sangers T, Reeder S, van der Vet S, Jhingoer S, Mooyaart A, Siegel DM, et al. Validation of a Market-Approved Artificial Intelligence Mobile Health App for Skin Cancer Screening: A Prospective Multicenter Diagnostic Accuracy Study. *Dermatology.* 2022;238(4):649–656. doi: 10.1159/000520474
44. Fink C, Blum A, Buhl T, Mitteldorf C, Hofmann-Wellenhof R, Deinlein T, et al. Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network in the differentiation of combined naevi and melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1355–1361. doi: 10.1111/jdv.16165
45. Ляхова У.А., Ляхов П.А. Мультимодальная ансамблевая нейросетевая система обнаружения рака кожи на гетерогенных дерматологических данных. *Вестник СПбГУ. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2024;20(2):231–243. [Lyakhova UA, Lyakhov PA. Multimodal ensemble neural network system for skin cancer detection on heterogeneous dermatological data. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer science. Control processes.* 2024;20(2):231–243. (In Russ.)] doi: 10.21638/spbu10.2024.208
46. Ляхова У.А. Ансамблевая система распознавания рака кожи на основе мультимодальных нейросетевых архитектур. *Инженерный вестник Дона.* 2024;5(113):747–755. [Lyakhova UA. Ensemble system for recognizing skin cancer based on multimodal neural network architectures. *Engineering bulletin of the Don.* 2024;5(113):747–755. (In Russ.)]
47. Giuliani M, Goldust M, Grabbe S, Ludwigs C, Seliger D, Karagaiah P, et al. Combining artificial intelligence and human expertise for more accurate dermoscopic melanoma diagnosis: A 2-session retrospective reader study. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(6):1266–1268. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.072
48. Goessinger EV, Cerminara SE, Mueller AM, Gottfrois P, Huber S, Amaral M, et al. Consistency of convolutional neural networks in dermoscopic melanoma recognition: A prospective real-world study about the pitfalls of augmented intelligence. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(5):945–953. doi: 10.1111/jdv.19777
49. Соколов К.А., Шпудейко В.А. Динамика чувствительности и специфичности нейросети на фоне модернизации алгоритмов рас-

познавания кожной патологии. *Universum: медицина и фармакология*. 2022;2(85):4–9. [Sokolov KA, Shpudeyko VA. Dynamics of sensitivity and specificity of the neural network against the background of modernization of algorithms for recognizing skin pathology. *Universum: medicine and pharmacology*. 2022;2(85):4–9. (In Russ.)] URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/12993> (accessed: 21.12.2025).

50. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Сергеева М.А. Исследование эффективности программ автоматизированной диагностики меланомы кожи с применением технологий искусственного интеллекта. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(5):288–292. [Sergeev VYu, Sergeev YuYu, Tamrazova OB, Nikitaev VG, Pronichev AN, Sergeeva MA. Research on the effectiveness of automated skin melanoma diagnostic programs using artificial intelligence technologies. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):288–292. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv52794

51. Wang Z, Wang C, Peng L, Lin K, Xue Y, Chen X, et al. Radiomic and deep learning analysis of dermoscopic images for skin lesion pattern decoding. *Sci Rep*. 2024;14(1):19781. doi: 10.1038/s41598-024-70231-x Erratum in: *Sci Rep*. 2024;14(1):26232. doi: 10.1038/s41598-024-76644-y

52. Monnier J, Foahom Gouabou AC, Serdi M, Collenne J, Iguernaissi R, Richard MA, et al. Automated melanoma detection. An algorithm inspired from human intelligence characterizing disordered pattern of melanocytic lesions improving a convolutional neural network. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(2):350–352. doi: 10.1016/j.jaad.2024.02.063

53. Щетинин Е.Ю., Севастьянов Л.А., Демидова А.В., Кулябов Д.С. Классификация повреждений кожи по данным дерматоскопии с использованием методов глубокого обучения. *Математическая биология и биоинформатика*. 2020;15(2):180–194. [Shchetinin EYu, Sevast'yanov LA, Demidova AV, Kulyabov DS. Classification of skin lesions based on dermatoscopy data using deep learning methods. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2020;15(2):180–194. (In Russ.)] doi: 10.17537/2020.15.180

54. Menzies SW, Sinz C, Menzies M, Lo SN, Yolland W, Lingohr J, et al. Comparison of humans versus mobile phone-powered artificial intelligence for the diagnosis and management of pigmented skin cancer in secondary care: a multicentre, prospective, diagnostic, clinical trial. *Lancet Digit Health*. 2023;5(10):e679–e691. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00130-9

55. Gillstedt M, Hedlund E, Paoli J, Polesie S. Discrimination between invasive and in situ melanomas using a convolutional neural network. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):647–649. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.012

56. Dutta N, Dhar D. Understanding Medical Technology Innovation in Low- and Middle-Income Countries: Factors, Impact, and a Model Proposal. *She Ji: The Journal of Design, Economics, and Innovation*. 2024;10(2):192–222. doi: 10.1016/j.sheji.2024.07.002

57. Васильев Ю.А., Нанова О.Г., Владимирский А.В., Гольдберг М.Б., Блохин И.А., Решетников Р.В. Опыт использования

технологий искусственного интеллекта в лабораторной медицине, их эффективность и сценарии применения: систематический обзор. *Digital Diagnostics*. 2025;6(2):251–267. [Vasiliev YuA, Nanova OG, Vladimirovskiy AV, Goldberg MV, Blokhin IA, Reshetnikov RV. Use of Artificial Intelligence Technologies in Laboratory Medicine, their Effectiveness and Application Scenarios: A Systematic Review. *Digital Diagnostics*. 2025;6(2):251–267. (In Russ.)] doi: 10.17816/DD635349

58. Регламент подготовки наборов данных с описанием подходов к формированию репрезентативной выборки данных. М.: Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы; 2022. 40 с. [Guidelines for dataset preparation and approaches to building representative data samples. Moscow: State Budget-Funded Health Care Institution of the City of Moscow "Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department," 2022. 40 p. (In Russ.)]

59. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799

60. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527

61. Васильев Ю.А., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Арзамасов К.М., Четвериков С.Ф., Румянцев Д.А., и др. Методология тестирования и мониторинга программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта для медицинской диагностики. *Digital Diagnostics*. 2023;4(3):252–267. [Vasil'ev YuA, Vladimirovskij AV, Omelyanskaya OV, Arzamasov KM, Chetverikov SF, Rumyantsev DA, et al. Methodology for testing and monitoring software based on artificial intelligence technologies for medical diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2023;4(3):252–267. (In Russ.)] doi: 10.17816/DD321971

62. Daungsupawong H, Wiwanitkit V. Revolutionizing tele dermatology: Exploring the integration of AI, including GPT chatbots for AI-driven anamnesis, diagnosis, and treatment plans: Correspondence. *Clin Dermatol*. 2024;42(5):528–529. doi: 10.1016/j.clindermatol.2024.07.006

63. Praveenraj TP, Mitra D, Nagaraju PK, Sirohi GK, Periyadan Kandinhapally S. Enhancing dermatological diagnosis with artificial intelligence: a comparative study of ChatGPT-4 and Google Lens. *Int J Dermatol*. 2024;63(11):e369–e372. doi: 10.1111/ijd.17392

64. Блохин И.А., Коденко М.Р., Шумская Ю.Ф., Гончар А.П., Решетников Р.В. Проверка гипотез исследования с использованием языка R. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):238–247. [Blokhin IA, Kodenko MR, Shumskaya YF, Gonchar AP, Reshetnikov RV. Hypothesis testing using R. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):238–247. (In Russ.)] doi: 10.17816/DD121368

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Концепция и дизайн исследования — В.Н. Галкин, Р.А. Раводин, Ю.А. Васильев, О.Г. Нанова; сбор и обработка материала — Р.А. Раводин, О.И. Мынко; статистическая обработка — И.А. Блохин, О.Г. Нанова; написание текста — О.Г. Нанова; редактирование — И.А. Блохин, Н.А. Савин, А.В. Владимирский, О.В. Омелянская. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept and design of the study — Vsevolod N. Galkin, Roman A. Ravodin, Yuriy A. Vasiliev, Olga G. Nanova; collection and processing of the material — Roman A. Ravodin, Oleg I. Mynko; statistical processing — Ivan A. Blokhin, Olga G. Nanova; writing — Olga G. Nanova; editing — Ivan A. Blokhin, Nikita A. Savin, Anton V. Vladimirovskiy, Olga V. Omelyanskaya. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Савин Никита Александрович** — к.ф.-м.н.; адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9199-7229>; eLibrary SPIN: 9768-9082; e-mail: SavinNA2@zdrav.mos.ru
Васильев Юрий Александрович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>; eLibrary SPIN: 4458-5608; e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru
Галкин Всеволод Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; eLibrary SPIN: 3148-4843; e-mail: galkinvn2@zdrav.mos.ru
Раводин Роман Анатольевич — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0737-0317>; eLibrary SPIN: 8798-1606; e-mail: rracad@mail.ru
Нанова Ольга Геннадьевна — канд. биол. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8886-3684>; eLibrary SPIN: 6135-4872; e-mail: NanovaOG@zdrav.mos.ru
Блохин Иван Андреевич — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>; eLibrary SPIN: 3306-1387; e-mail: BlokhinIA@zdrav.mos.ru
Мынко Олег Игоревич — ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3984-4045>; eLibrary SPIN: 3556-3510; e-mail: MynkoOI@zdrav.mos.ru
Владимирский Антон Вячеславович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>; eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: VladimirskijAV@zdrav.mos.ru
Омелянская Ольга Васильевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>; eLibrary SPIN: 8948-6152; e-mail: OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru

Information about the authors

***Nikita A. Savin** — Cand. Sci. (Phys.-Math.); address: 24 bldg 1 Petrovka street, 127051 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9199-7229>; eLibrary SPIN: 9768-9082; e-mail: SavinNA2@zdrav.mos.ru
Yuriy A. Vasilev — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>; eLibrary SPIN: 4458-5608; e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru
Vsevolod N. Galkin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; eLibrary SPIN: 3148-4843; e-mail: galkinvn2@zdrav.mos.ru
Roman A. Ravodin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0737-0317>; eLibrary SPIN: 8798-1606; e-mail: rracad@mail.ru
Olga G. Nanova — Cand. Sci. (Biology); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8886-3684>; eLibrary SPIN: 6135-4872; e-mail: NanovaOG@zdrav.mos.ru
Ivan A. Blokhin — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>; eLibrary SPIN: 3306-1387; e-mail: BlokhinIA@zdrav.mos.ru
Oleg I. Mynko — ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3984-4045>; eLibrary SPIN: 3556-3510; e-mail: MynkoOI@zdrav.mos.ru
Anton V. Vladzimirskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>; eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru
Olga V. Omelyanskaya — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>; eLibrary SPIN: 8948-6152; e-mail: OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru

Статья поступила в редакцию: 02.09.2025
Принята к публикации: 10.12.2025
Опубликована онлайн: 19.01.2026

Submitted: 02.09.2025
Accepted: 10.12.2025
Published online: 19.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926>

EDN: kjmcke

Мазь такролимуса: опыт применения по незарегистрированным показаниям (off-label) за два десятилетия. Применение при розацеа, себорейном дерматите, папулосквамозных дерматозах, красной волчанке, экзематозных дерматозах, алопеции и прочих заболеваниях

© Петрунин Д.Д.

«ЛЕО Фармасьютикал Продактс», Москва, Россия

Мазь такролимуса, относящаяся к классу топических ингибиторов кальциневрина, является одним из наиболее изученных наружных препаратов в истории дерматологии. Она обладает выраженным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием за счет подавления активации Т-клеточного звена иммунного ответа. Высокая селективность механизма действия, отсутствие атрофогенного эффекта и возможность применения на деликатных участках кожи обеспечили препарату устойчивый интерес как у исследователей, так и у клиницистов. Хотя зарегистрированное показание ограничено атопическим дерматитом, в реальной практике накоплен значительный опыт применения мази такролимуса по незарегистрированным (off-label) показаниям при широком спектре хронических воспалительных и аутоиммунных дерматозов. В первой части обзора, опубликованной в предыдущем номере, были представлены сведения об истории разработки и фармакологических характеристиках препарата, а также обобщены данные о его эффективности при витилиго и фиброзирующих заболеваниях соединительной ткани. Настоящая публикация, которая продолжает систематизацию имеющейся доказательной базы, сосредоточена на анализе клинического опыта применения такролимуса при других нозологиях: рассмотрены результаты использования мази такролимуса при розацеа, периоральном и себорейном дерматите, папулосквамозных дерматозах (включая псориаз и красный плоский лишай), а также при кожных проявлениях красной волчанки. Кроме того, представлены данные по применению такролимуса при аллергическом контактном дерматите и экземе, а также при алопециях и ряде других менее распространенных кожных заболеваниях. Анализ опубликованных клинических исследований и серий наблюдений указывает на перспективность расширения спектра показаний к применению препарата. Систематизация представленных данных может способствовать более обоснованному и рациональному использованию мази такролимуса в дерматологической практике и задает направления для будущих исследований.

Ключевые слова: мазь такролимуса; наружное применение; незарегистрированные показания**Конфликт интересов:** Д.Д. Петрунин является сотрудником ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс».**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы автора.**Для цитирования:** Петрунин Д.Д. Мазь такролимуса: опыт применения по незарегистрированным показаниям (off-label) за два десятилетия. Применение при розацеа, себорейном дерматите, папулосквамозных дерматозах, красной волчанке, экзематозных дерматозах, алопеции и прочих заболеваниях. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):22–35.DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926> EDN: kjmcke

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926>

EDN: kjmcke

Tacrolimus ointment: summarizing two decades of experience in off-label use. Use in rosacea, seborrheic dermatitis, papulosquamous dermatoses, lupus erythematosus, eczematous dermatoses, alopecia, and other diseases

© Dmitry D. Petrunin

LEO Pharmaceutical Products LLC, Moscow, Russia

Tacrolimus ointment, which belongs to the class of topical calcineurin inhibitors, is one of the most studied topical preparations in the history of dermatology. It has a pronounced immunosuppressive and anti-inflammatory effect by suppressing the activation of the T-cell immune response. The high selectivity of its mechanism of action, the absence of an atrophogenic effect, and the possibility of use on delicate areas of the skin have ensured sustained interest in the drug among both researchers and clinicians. Although the approved indication is limited to atopic dermatitis, in actual practice, considerable experience has been gained in the off-label use of tacrolimus ointment for a wide range of chronic inflammatory and autoimmune dermatoses. The first part of the review, published earlier, presented information on the history of development and pharmacological characteristics of the drug, as well as summarized data on its efficacy in vitiligo and fibrotic connective tissue diseases. This publication continues to systematize the available evidence base and focuses on analyzing the clinical experience of using tacrolimus in other nosologies. This part of the review examines the results of using tacrolimus ointment for rosacea, perioral and seborrheic dermatitis, papulosquamous dermatoses (including psoriasis and lichen planus), as well as for skin manifestations of lupus erythematosus. In addition, data are presented on the use of tacrolimus in various forms of eczematous dermatoses not associated with atopy, as well as in alopecia and a number of other less common skin diseases. Analysis of published clinical trials and observational series indicates the promise of expanding the range of indications for the use of the drug. Systematization of the presented data may contribute to a more informed and rational use of tacrolimus ointment in dermatological practice and sets directions for future research.

Keywords: tacrolimus ointment; topical administration; off-label use**Conflict of interest:** Dmitry D. Petrunin is an employee of LEO Pharmaceutical Products LLC.**Funding source:** the work was done through funding at the place of work of the author.

For citation: Petrunin DD. Tacrolimus ointment: summarizing two decades of experience in off-label use. Use in rosacea, seborrheic dermatitis, papulosquamous dermatoses, lupus erythematosus, eczematous dermatoses, alopecia, and other diseases. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):22–35.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926> EDN: kjmcke

Введение

В ранее опубликованной первой части обзора были приведены общие сведения о мази такролимуса, включая историю разработки, фармакологические характеристики и особенности клинического применения, а также затронута проблема off-label применения препаратов. Проанализирована доказательная база по применению мази такролимуса для лечения витилиго и фиброзирующих заболеваний соединительной ткани.

Данная, вторая, часть обзора посвящена анализу и систематизации доказательной базы по применению мази такролимуса по таким показаниям, как розацеа, себорейный дерматит, папулосквамозные дерматозы, красная волчанка, экзематозные дерматозы (помимо атопического дерматита), алопеции и многие другие, менее распространенные кожные заболевания, а также при поражениях глаз и даже в ветеринарной дерматологии.

Применение мази такролимуса по незарегистрированным показаниям (off-label)

Применение мази такролимуса при розацеа и периоральном дерматите

Розацеа — хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов, фим и поражения глаз. С точки зрения патогенеза ведущую роль играет активация врожденного иммунитета (в частности, за счет активации TLR2) патоген-ассоциированными молекулярными образцами, связанными с клещом *Demodex folliculorum* и колонизирующими его бактериями. Это приводит к локальному усилению выработки кателицидина, металлопротеиназ, хемокинов и спектра провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6. Последний усиливает дифференцировку Th17 и продукцию ими IL-17, который, в свою очередь, активирует нейтрофильный ответ, а нейтрофильные гранулоциты и продуцируемые ими свободные радикалы являются важным звеном патогенеза папуло-пустулезного подтипа розацеа [1, 2]. Это делает патогенетически обоснованным лечение, направленное на супрессию Th17.

Периоральный дерматит выступает самостоятельной нозологической единицей, проявляющейся характерным воспалением и высыпаниями в периоральной области, при этом нередко случаи совместного протекания этих двух заболеваний.

Подобные розацеа и/или периоральному дерматиту поражения могут являться побочным эффектом наружной терапии глюкокортикостероидами (ТГКС) — так называемая стероид-индуцированная розацеа и стероидный периоральный дерматит.

Хотя качественных рандомизированных клинических исследований по применению мази такролимуса для лечения розацеа не проводилось, в литературе есть ряд публикаций, описывающих серии подобных клинических случаев.

Например, Y.J. Bhat и соавт. [3] опубликовали описание серии из 200 случаев тяжелой стероидной розацеа, где проводилось лечение мазью такролимуса 0,03% в комбинации с антибиотиками или в монотерапии. У большинства пациентов был отмечен хороший ответ на комбинированную терапию примерно через 2–3 месяца лечения, при этом у пациентов с легкой формой заболевания устранение симптомов

при использовании только такролимуса наблюдалось в течение 4–6 недель.

J.T. Vamford и соавт. исследовали эффективность мази такролимуса 0,1% в открытом исследовании с участием 24 пациентов (эритематозно-телеангиэктатический или папуло-пустулезный подтип) в течение 12 недель. Эритема значительно улучшилась ($p < 0,05$), в то время как количество папуло-пустулезных поражений не уменьшилось [4].

В серии случаев, описанной G. Garg и соавт. и включавшей пациентов с эритематозно-телеангиэктатической розацеа ($n = 8$) и стероидной розацеа ($n = 2$), у большинства пациентов (60%) лечение мазью такролимуса 0,1% дважды в день привело к полному разрешению заболевания через 6 недель [5].

D. Goldman описал три клинических случая стероидной розацеа, когда эритема, зуд и боль полностью разрешились у всех 3 пациентов через 7–10 дней терапии мазью такролимуса 0,075% (не зарегистрирована) дважды в день [6].

A. Ollech и соавт. [7] провели ретроспективное исследование по применению топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) для лечения периорального дерматита у детей. Проанализированы данные 72 пациентов, из которых 53 получали мазь такролимуса 0,03%; 7 — 0,1% и 12 — крем пимекролимуса 1,0%. 48 (67%) получали монотерапию ТИК; 12 (16,7%) — комбинацию ТИК и наружной терапии метронидазолом; 9 (12,5%) — ТИК и системный антибиотик и 3 (4,2%) — все три препарата. Полный ответ был достигнут у 68,8% пациентов, получавших только ТИК, у 75% пациентов, получавших ТИК и метронидазол, и у 77,8% пациентов, получавших ТИК и системный антибиотик. Медианное время лечения такролимусом составило 30 дней, время до достижения частичного или полного ответа на лечение — 14 дней.

В то же время в литературе имеются описания клинических случаев розацеаподобного дерматита как побочного эффекта терапии ТИК, некоторые авторы связывают это с усилением размножения клещей *D. folliculorum* вследствие индуцированной локальной иммуносупрессии [8].

Применение мази такролимуса при себорейном дерматите

Себорейный дерматит — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, проявляющееся воспалением и десквамацией кожи в областях скопления сальных желез. Центральную роль в патогенезе отводят липофильным дрожжевым грибам *Malassezia*, которые за счет механизмов врожденного иммунитета (в частности, TLR2, NOD-подобных рецепторов и лектинов типа C) индуцируют воспалительный ответ и дифференцировку дендритных клеток с формированием последними инфламмасом. В дальнейшем происходит активация Th2- и Th17-ответа с усилением продукции соответствующих цитокинов [9, 10]. С учетом описанных ранее механизмов действия такролимуса при себорейном дерматите достигается двунаправленный эффект — противовоспалительное и супрессивное в отношении Т-клеточного иммунного ответа действие и противогрибковый эффект в отношении грибов *Malassezia*.

По применению мази такролимуса при себорейном дерматите имеются данные нескольких качественных рандомизированных исследований.

Простое слепое рандомизированное сравнительное исследование было проведено К.А. Рарр и соавт. [11] для оценки эффективности 0,1% мази такролимуса ($n = 16$) и 1,0% мази гидрокортизона ($n = 14$) дважды в день при себорейном дерматите. Первичным показателем эффективности была выраженность себореи на лице в конце лечения (на 84-й день). Эффективность лечения в группах сравнения не различалась ($p = 0,86$), однако для достижения эффекта потребовалось значительно меньше дней лечения такролимусом (число пропущенных дней лечения на первом и втором визитах составило соответственно 15,6 против 7,6 ($p < 0,05$) и 13,5 против 7,7 ($p = 0,08$); при этом основной причиной пропусков нанесения препарата в группе такролимуса было отсутствие признаков кожного процесса).

T.W. Kim и соавт. [12] провели в Корее многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности 0,1% мази такролимуса для поддерживающей терапии себорейного дерматита. 75 пациентов, у которых была достигнута стабилизация кожного процесса на лице после 2 недель лечения, были рандомизированы в три группы, получавшие лечение 0,1% мазью такролимуса 1 или 2 раза в неделю либо плацебо 2 раза в неделю в течение 10 недель (поддерживающая терапия). В обеих группах, получавших такролимус, было отмечено значительное улучшение по критериям эритемы, шелушения и зуда, которое поддерживалось в течение 10 недель ($p < 0,001$ для обеих групп по сравнению с исходным), в группе плацебо значимого улучшения отмечено не было ($p > 0,05$). Средний показатель рецидивирования в группе плацебо также был значительно выше, чем в группах, получавших такролимус ($p < 0,005$). При этом частота рецидивирования в группе, получавшей такролимус 1 раз в неделю, была значительно выше, чем при использовании препарата 2 раза в неделю ($p < 0,005$). Авторы сделали вывод об эффективности схемы поддерживающей терапии себорейного дерматита мазью такролимуса 0,1% дважды в неделю.

P. Joly и соавт. [13] провели во Франции сравнительное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности 0,1% мази такролимуса и 1,0% крема циклопироксоламина для поддерживающей терапии себорейного дерматита. После стартовой ТГКС в течение недели пациенты были рандомизированы в группы, получавшие такролимус ($n = 57$) или циклопироксоламин ($n = 57$) 2 раза/нед в течение 24 недель. Рецидивы были отмечены у 12 пациентов, получавших такролимус (медианное время до рецидива — 91,5 дня), и у 23, получавших циклопироксоламин (медианное время до рецидива — 27 дней). Полная ремиссия была значительно более продолжительной в группе, получавшей такролимус ($p = 0,018$).

Применение мази такролимуса при псориазе и красном плоском лишае

В литературе имеются сведения о применении мази такролимуса при псориазе и красном плоском лишае (КПЛ). Ключевая роль Т-клеточного звена в патогенезе псориаза известна и экспериментально подтверждена еще с начала 1980-х годов. Презентирование аутоантигена (предполагается роль комплекса кателицидина с собственной ДНК, а также меланоцитарного антигена ADAMTSL5 и KRT17) дендритными клетками и продук-

ция ими IL-23 приводит к активации Th17 и продукции IL-17; в дальнейшем IL-17 и IL-22 становятся ведущими цитокинами патогенеза данного дерматоза [14, 15]. Патогенез КПЛ менее изучен, однако характерная лимфоцитарная инфильтрация CD8+ и CD45RO+ клетками дает основания предполагать их ведущую патогенетическую роль [16]. Таким образом, применение супрессантов Т-клеточного звена для данных дерматозов представляется патогенетически обоснованным.

Результаты первых экспериментов с применением мази такролимуса при псориазе показали разочаровывающими: после того как в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [17] была подтверждена эффективность системного (перорального) применения такролимуса для лечения псориаза, в 1998 г. было проведено пилотное рандомизированное исследование эффективности мази такролимуса 0,3% (препарат в данной концентрации не был зарегистрирован) при вульгарном бляшечном псориазе в сравнении с плацебо и мазью кальцитриола [18]. По итогам данного исследования было установлено, что эффективность мази такролимуса не отличается от плацебо и значительно уступает кальцитриолу.

Однако в дальнейшем было выяснено, что низкая эффективность при вульгарном бляшечном псориазе связана с затрудненной пенетрацией в толщу гиперкератотической бляшки крупной (> 800 Да) молекулы такролимуса. В частности, в исследовании, где мазь такролимуса применяли совместно с кератолитиком (6% гель салициловой кислоты), эффективность лечения в группе, получавшей кератолитик и мазь такролимуса, оказалась значительно выше, чем при использовании кератолитика и плацебо ($p < 0,05$) [19]. Впоследствии подтверждением этой гипотезы стала демонстрация гораздо большей эффективности лечения мазью такролимуса псориаза при локализациях, где не наблюдается выраженный гиперкератоз, — инверсного псориаза, псориаза лица и гениталий.

Так, в открытом исследовании A. Brune и соавт. [20] с участием 11 детей в возрасте 6–15 лет с псориазом лица и складок лечение 0,1% мазью такролимуса было эффективным у всех без исключения пациентов. R. Bissonnette и соавт. [21] была продемонстрирована эффективность 0,1% мази такролимуса, применявшейся у 12 мужчин с псориазом гениталий в течение 8 недель, — индекс PASI уменьшился с исходного 15,8 до 1,2 на 8-й неделе ($p < 0,001$). Переносимость лечения, по оценке авторов, была «очень хорошей».

Y.H. Liao и соавт. [22] провели двойное слепое сравнительное исследование в параллельных группах, в котором 50 пациентов с псориазом лица или генитальной зоны получали лечение 0,03% мазью такролимуса либо мазью кальцитриола (немодифицированный витамин D₃). Лечение такролимусом было более эффективным: наблюдалось значительно большее улучшение по шкале TAS (Target Area Score) — 67 и 51% ($p < 0,05$) и значительно больше пациентов, получавших такролимус, достигли полного или почти полного разрешения кожного процесса по общей шкале оценки врачом (PGA) — 60 и 33% ($p < 0,05$). Лечение хорошо переносилось, хотя мазь кальцитриола значительно чаще вызывала гиперемию.

M. Lebwohl и соавт. [23] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое много-

центровое исследование по оценке эффективности мази такролимуса при псориазе лица и складок у взрослых пациентов. В исследование было включено 167 пациентов, которые в течение 8 недель получали дважды в день либо мазь такролимуса 0,1%, либо плацебо. Уже на 8-й день лечения значительно больше пациентов, получавших такролимус, достигли полного или почти полного разрешения кожного процесса в сравнении с плацебо — соответственно 24,8 и 5,8% ($p = 0,004$). Через 8 недель данный показатель составил 65,2% для такролимуса и 31,5% для плацебо ($p < 0,0001$). Частота побочных эффектов в группах не различалась. Авторы сделали вывод об эффективности мази такролимуса при лечении псориаза данных локализаций.

Позднее С. Wang и А. Lin под эгидой Канадской дерматологической ассоциации [24] был опубликован обзор литературы по применению ТИК при псориазе; данная работа охватывала 9 двойных слепых и 13 открытых исследований по такролимусу, а также 4 двойных слепых и 1 открытое исследование по пимекролимусу. На основании проанализированных данных был сделан вывод, что мазь такролимуса и, в меньшей степени, крем пимекролимуса являются эффективной и безопасной терапевтической опцией лечения псориаза, в особенности таких локализаций, как лицо, складки и гениталии.

Заслуживает внимания опыт применения мази такролимуса при других клинических формах и локализациях псориаза.

С. De Simone и соавт. [25] провели рандомизированное контролируемое открытое исследование применения мази такролимуса 0,1% для лечения псориаза ногтевых пластин пальцев рук. Был включен 21 пациент, препарат наносился на ногтевые пластины одной кисти дважды в день в течение 12 недель, вторая кисть была контрольной и не подвергалась никакому лечению. На 12-й неделе отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение ногтевых пластин, подвергнутых лечению, — изменение по шкале NAPS1 составило 13 против 3 для нелеченых ногтевых пластин.

З. Apalla и соавт. [26] опубликовали описание двух клинических случаев псориазического хейлита, успешно пролеченных мазью такролимуса 0,1% в течение месяца.

В 2024 г. вышла работа А.К. Вубна [27], в которой сравнивалась эффективность 0,05% крема третиноина и 0,1% мази такролимуса в сочетании с ионтофорезом ($n = 60$). Лечение проводилось еженедельно первые 4 недели, а также на 6-й и 8-й неделях. В обеих группах было достигнуто значительное ($p < 0,001$) улучшение: тяжесть (в баллах по шкале ESIF) в группах 1 и 2 уменьшилась соответственно с 8,7 до 3,2 и с 8,2 до 3,3. Различия между двумя группами были статистически незначимы.

Можно резюмировать, что мазь такролимуса является эффективной терапевтической опцией при псориазе локализаций, в которых отсутствует выраженный гиперкератоз, — лицо, гениталии, инверсный псориаз. Препарат входит в объединенные клинические рекомендации Американской академии дерматологии и Национального фонда лечения псориаза [28] с акцентом на указанные локализации.

Основной клинической формой КПЛ, по которой накоплен большой массив данных клинических исследований по применению мази такролимуса, яв-

ляется КПЛ ротовой полости. Любопытно, что одно из первых описаний применения такролимуса по данному показанию касается препарата *ex tempore* — исследователи использовали полоскание для рта, приготовленное путем растворения порошка, полученного из капсул такролимуса для приема внутрь (препарат Програф®), в дистиллированной воде (0,1 мг на 100 мл) и применяли его 4 раза/день в течение 6 месяцев у 8 пациентов [29]. Ответ на лечение был достигнут у 7 из 8 человек.

На сегодняшний день данные многочисленных исследований мази такролимуса при КПЛ ротовой полости сведены в несколько метаанализов.

В частности, S.L. Sun и соавт. [30] провели систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований применения ТИК для лечения КПЛ ротовой полости. В анализ было включено 21 исследование (965 пациентов): 12 — по такролимусу, 3 — по пимекролимусу и 6 — по циклоспорину (подобные лекарственные формы циклоспорина не зарегистрированы в Российской Федерации). На основании анализа все три ТИК продемонстрировали эффективность, статистически не отличающуюся от ТГКС, частота местных побочных эффектов при использовании такролимуса и циклоспорина была выше, чем при стероидной терапии. Авторы заключили, что мазь такролимуса 0,1% должна быть первым выбором при КПЛ ротовой полости, устойчивом к стандартным схемам терапии.

Метаанализ С.Л. Guo и соавт. [31] был специфически посвящен эффективности мази такролимуса при КПЛ ротовой полости и дал аналогичный результат. Было включено 9 рандомизированных контролируемых клинических исследований ($n = 476$) и установлено, что эффективность терапии мазью такролимуса не имела статистически значимых отличий от ТГКС (ОР — 1,19; 95%-й ДИ: 0,64–2,22), частота побочных эффектов также не различалась. В анализе в подгруппах для мази такролимуса с концентрацией 0,1% и 0,03% ОР составило соответственно 1,87 (95%-й ДИ: 0,60–5,82) и 1,47 (95%-й ДИ: 0,14–16,04).

Проведенные позднее метаанализы Z. Su и соавт. [32] (9 исследований) и J. Pinto и соавт. [33] (11 исследований) привели к аналогичному заключению — эффективность мази такролимуса и ТГКС при КПЛ ротовой полости статистически не различается.

Наконец Е.Л. da Silva и соавт. [34] провели более масштабный систематический обзор и метаанализ, посвященный эффективности нестероидных иммуномодулирующих средств в целом, включив в него 28 исследований. Как и в предыдущих случаях, значимых различий по эффективности между данной категорией средств и ТГКС выявлено не было. Авторы сделали вывод, что 0,1% такролимус и 1,0% пимекролимус являются эффективными и безопасными средствами лечения КПЛ ротовой полости, демонстрируя аналогичную ТГКС эффективность по критерию клинического ответа и устранения симптомов, и при этом более эффективны по предотвращению рецидивов заболевания.

В литературе есть описания применения мази такролимуса и при КПЛ других локализаций. Так, в 4 открытых исследованиях с участием от 2 до 22 пациентов отмечена эффективность препарата при вульвовагинальном КПЛ. Также мазь такролимуса была эффек-

тивна в девяти описанных клинических случаях КПЛ кожи и пяти — КПЛ ногтей, в одном случае кожного КПЛ лечение было неэффективным [35].

Применение мази такролимуса при красной волчанке

Красная волчанка — мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани. Несмотря на патогенетическую важность В-клеточного звена и аутоантител, сегодня волчанка рассматривается многими авторами как «приобретенная интерферопатия» [36]. После того как в результате триггерного воздействия (например, ультрафиолетового облучения) происходит повреждение кератиноцитов, данные клетки продуцируют провоспалительные цитокины ранней фазы воспаления — IL-1 β , IL-6, ФНО- α , а также интерфероны (ИФН) I и III типов. Под влиянием данных цитокинов происходит активация нейтрофилов, макрофагов и плазмоцитоидных дендритных клеток, последние становятся основными продуцентами ИФН- α . Далее следует презентирование аутоантигена дендритными клетками, что приводит к активации CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН- γ и IL-17a, при этом первый индуцирует продукцию хемокинов, включая CXCL10, привлекающий цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, экспрессирующие CXCR3, в зону дермально-эпидермального интерфейса. Эти Т-лимфоциты атакуют кератиноциты, вызывая их апоптоз и развитие характерного вакуолярного дерматита [36]. Таким образом, терапия, направленная на супрессию Т-клеточного звена, выглядит патогенетически обоснованной.

Одно из первых описаний применения мази такролимуса принадлежит Т. Yoshimasu и соавт. [37], под наблюдением которых находилось 11 пациентов с поражениями кожи лица, вызванными красной волчанкой или дерматомиозитом. Из них у 6 (3 — системная красная волчанка, 1 — дискоидная красная волчанка и 2 — дерматомиозит) применение мази такролимуса привело к выраженному регрессу кожного процесса; у 4 (3 — дискоидная красная волчанка, 1 — дерматомиозит) ответа на лечение не было.

Т. Y. Tzung и соавт. [38] провели двойное слепое рандомизированное исследование с билатеральным сравнением применения мази такролимуса 0,1% и 0,05% мази клобетазола пропионата для лечения кожной красной волчанки лица. В исследование было включено 20 пациентов, которые в течение 4 недель наносили на одну половину лица мазь такролимуса, а на другую — мазь клобетазола. Терапия была эффективной у всех пациентов, при этом статистически значимых различий между такролимусом и клобетазолом выявлено не было; на 8-й неделе (4 недели без лечения) у всех пациентов было отмечено некоторое ухудшение, не достигшее исходной степени тяжести. При этом у 11 (61%) пациентов в области нанесения клобетазола возникли телеангиоэктазии, чего не наблюдалось ни в одном случае применения такролимуса ($p < 0,05$).

В схожем по дизайну сравнительном исследовании, проведенном Р. Rothnamthong и соавт. [39] в Таиланде, принял участие 21 пациент с кожной красной волчанкой с симметричными билатеральными поражениями, наносившие в течение 6 недель на одну сторону мазь такролимуса 0,1%, а на другую — мазь клобетазола 0,05%. Лечение было эффективным в обеих группах, при этом клобетазол превзошел такролимус по эффективности

($p < 0,05$). Типичными побочными эффектами на участках нанесения такролимуса было жжение, а клобетазол — телеангиоэктазии и акнеформные высыпания.

В еще одном сравнительном исследовании [40] 40 пациентов в течение 8 недель получали лечение с применением 0,1% мази такролимуса и 0,05% мази галобетазола пропионата (также ТГКС IV (сверхсильного) класса активности) на фоне перорального приема гидроксихлорохина при дискоидной красной волчанке. В целом оба препарата продемонстрировали сравнимую эффективность, однако эффективность галобетазола была значимо выше в очагах с выраженным гиперкератозом и шелушением.

А. Kuhn и соавт. [41] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 30 пациентов с различными подтипами кожной красной волчанки. Участники получали мазь такролимуса 0,1% либо плацебо дважды в день в течение 12 недель. Значительное ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо улучшение отмечалось на 28-й и 56-й, но не на 84-й день лечения. Быстрее всего на лечение такролимусом отвечал отек — на 28-й день лечения наблюдалось выраженное ($p < 0,001$) различие с плацебо; наиболее эффективным лечение было при опухолевидной форме красной волчанки (lupus erythematosus tumidus).

Х. Wang и соавт. [42] провели рандомизированное контролируемое исследование по лечению дискоидной красной волчанки губ. Пациенты получали лечение 0,03% мазью такролимуса ($n = 22$) и 0,1% кремом триамцинолона ацетонида ($n = 19$); препараты наносились 3 раза/день на 1-й неделе лечения, 2 раза/день — на 2-й неделе и 1 раз/день — на 3-й неделе. Лечение было эффективным в обеих группах, при этом показатели полного ответа на лечение и рецидивирования через 3 месяца статистически не различались ($p > 0,05$). Авторы сделали вывод о равной эффективности мази такролимуса и крема триамцинолона ацетонида при лечении кожной красной волчанки губ.

На основании представленных данных можно констатировать, что мазь такролимуса не уступает ТГКС высокого класса активности при лечении кожной красной волчанки и может рассматриваться в качестве терапевтической альтернативы.

Применение мази такролимуса при экземе и аллергическом контактном дерматите

Сегодня имеет место некоторая терминологическая путаница, связанная с понятием «экзема»: если в Российской Федерации это самостоятельная нозологическая единица, то в зарубежной литературе его нередко трактуют как любое кожное воспаление, сопровождающееся гистологическими признаками спонгиоза, в связи с чем к категории экзем относят и атопический, и аллергический контактный, и себорейный дерматит. Поэтому в данном разделе будут приведены сведения о применении мази такролимуса как при экземе в традиционном понимании, так и при аллергическом контактом дерматите (АКД).

В основе патогенеза АКД лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа (IV тип по Джеллу-Кумбсу), опосредованная воспалительным ответом гаптен-специфических Т-лимфоцитов. Следует отметить, что разные типы гаптен-специфических Т-лимфоцитов вызывают различающийся паттерн иммунного ответа: так, никелевый АКД

связан преимущественно с активацией Th1 и Th17, тогда как АКД на резину и отдушки — Th2 [43]. Патогенез различных клинических форм экземы считается более комплексным и включает сложные нейроиммунно-эндокринные взаимодействия, однако ведущая роль Т-клеточного звена иммунного ответа сомнений не вызывает [44]. Таким образом, применение лекарственных средств, вызывающих супрессию Т-клеточного ответа, является патогенетически обоснованным.

D. Belsito и соавт. [45] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности 0,1% мази такролимуса у пациентов с индуцированным никелевым АКД. Было включено 98 пациентов, которые в течение 8 недель на 4–8 ч в день апплицировали на кожу предплечий никелевые патчи и дважды наносили мазь такролимуса на одно предплечье, а мазь-плацебо — на противоположное. Через 8 недель полное или почти полное разрешение кожного процесса было достигнуто в 45% случаев использования мази такролимуса и только в 1% случаев — плацебо ($p < 0,001$). Также наблюдалось превосходство такролимуса по эффективности устранения симптомов АКД и зуда ($p < 0,001$), причем статистически значимые различия наблюдались уже через 8 дней лечения.

Ранее схожие результаты были получены в рамках рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования, проведенного A. Alomar и соавт. [46]. В исследование было включено 28 пациентов с индуцированным никелевым АКД, у которых мазь такролимуса 0,1%, мазь мометазона фууроата 0,1% и вазелин наносились под окклюзию на 48 ч. На участках, на которых наносились такролимус и мометазон, была отмечена выраженная положительная динамика соответственно на 4-й и 7-й день ($p < 0,001$ по сравнению с вазелином для обоих), при этом, несмотря на тенденцию к большей эффективности такролимуса, различия между ТГКС и ТИК не достигли статистической значимости ($p = 0,084$).

Аналогичные результаты, подтверждающие превосходство плацебо эффективность 0,1% мази такролимуса в лечении никелевого АКД, получены и в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с билатеральным сравнением ($n = 20$), проведенном Y.V. Saripalli и соавт. [47].

Позднее J.S. Han и соавт. [48] провели открытое проспективное исследование применения 0,1% мази такролимуса для лечения АКД с участием 82 пациентов, применявших ее дважды в день в течение 4 недель. Основными сенсибилизаторами были сульфат никеля (56,1%), перуанский бальзам (14,6%), смесь отдушек (12,1%), толуанский бальзам (9,8%) и хлорид кобальта (15,9%). Полный ответ на лечение был достигнут у 14 (17,1%) пациентов, выраженный — у 37 (45,1%), слабый — у 24 (29,3%); не было ответа у 7 (8,5%) пациентов.

В целом приведенные данные подтверждают эффективность мази такролимуса при АКД и делают ее альтернативой ТГКС в случаях, когда применение стероидов по тем или иным причинам нежелательно.

Есть клинические данные и по применению мази такролимуса при различных разновидностях экземы.

Так, C. Schnopp и соавт. [49] провели простое слепое рандомизированное исследование применения 0,1% мази такролимуса и 0,1% мази мометазона фууроата у 16 пациентов с дисгидротической экземой ладоней.

Препараты наносились на контралатеральные ладони дважды в день в течение 4 недель с последующим 2-недельным периодом наблюдения, допускалось использование эмолентов. Уже через 2 недели лечения наблюдалось снижение тяжести кожного процесса на 50% и более для обоих препаратов ($p = 0,003$ — для такролимуса и $p = 0,022$ — для мометазона). Интересно, что у пациентов, у которых также наблюдались поражения стоп, при использовании мази такролимуса в данной локализации положительной динамики не было, а при использовании мази мометазона отмечалась слабая положительная динамика, не достигшая, однако, статистической значимости ($p = 0,068$). Это может быть связано с более выраженным гиперкератозом, характерным для данной локализации и затрудняющим пенетрацию действующего вещества. Авторы сделали вывод, что мази такролимуса и мометазона фууроата обладают равной эффективностью при лечении дисгидротической экземы ладоней; мазь такролимуса может использоваться в чередующемся режиме с ТГКС при необходимости длительной терапии.

В рандомизированном проспективном исследовании A. Katsarou и соавт. [50] с участием 30 пациентов с экземой кистей рук также не наблюдалось статистически значимых различий между мазями 0,1% такролимуса и 0,1% мометазона фууроата. При этом оба препарата продемонстрировали клиническую эффективность.

S. Schliemann и соавт. [51] оценили эффективность 0,1% мази такролимуса при лечении профессиональной экземы кистей рук в рамках открытого многоцентрового проспективного исследования ($n = 29$). Пациенты получали лечение дважды в день в течение 4 недель, далее в течение еще двух месяцев — по потребности. На финальном визите улучшение на $> 50\%$ зафиксировано у 19 (70%) пациентов, при этом у 12 (44%) достигнуто полное разрешение кожного процесса; ухудшение отмечено у 2 (7%) пациентов. Как и в предыдущем случае, авторы высказали мнение, что такролимус может рассматриваться в качестве терапевтической опции в чередующихся с ТГКС схемах длительного лечения профессиональной экземы.

Ранее M.C. Thelmo и соавт. [52] провели открытое пилотное исследование применения 0,1% мази такролимуса для лечения экземы рук и стоп ($n = 25$). Препарат применялся трижды в день в течение 8 недель, далее наблюдение продолжалось еще 2 недели. По завершении терапии значительное улучшение было отмечено практически по всем оцениваемым параметрам ($p < 0,007$); через 2 недели без лечения улучшение по критерию общей тяжести сохранялось ($p < 0,03$), тогда как по ряду симптомов произошел возврат к исходной картине.

Применение мази такролимуса при поражениях глаз

В инструкции по медицинскому применению мази такролимуса имеется указание: «необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки». В то же время в литературе имеется значительный объем клинических данных о применении мази такролимуса при различных воспалительных и аутоиммунных поражениях глаз, в типичных случаях лечение проводилось путем закладывания мази за веко.

В простое проспективное исследование A.M. Al-Amri [53] было включено 11 пациентов с атопическим

кератоконъюнктивитом, при этом на момент включения все были стероид-зависимы. Лечение мазью такролимуса 0,1% проводилось 1 раз/день с закладыванием мази за нижнее веко с последующим снижением кратности аппликаций и отменой препарата. Уже через 1 неделю лечения отмечалось выраженное улучшение, а через 6 недель почти у всех пациентов наступило полное разрешение патологического процесса.

Схожие результаты, демонстрирующие эффективность ТИК при лечении атопического блефароконъюнктивита, получены V. Kiiski и соавт. [54]. Авторами был проведен анализ медицинских записей за период 2001–2011 гг.; идентифицировано 297 случаев применения мази такролимуса (преимущественно 0,03%) и 33 — 1,0% крема пимекролимуса. Частота ответа на лечение блефарита составила 78,8% при применении пимекролимуса и 89,9% при применении такролимуса ($p = 0,06$). В многомерном логистическом регрессионном анализе ответа на лечение с поправкой на смешанные факторы такролимус показался более эффективным, с отношением шансов 2,37 (95%-й ДИ: 0,90–6,22) для блефарита и 2,34 (95%-й ДИ: 1,02–5,40) для конъюнктивита по сравнению с пимекролимусом. Общий показатель прекращения лечения составил 56,1% в группе пимекролимуса и 11,0% в группе такролимуса: 33,3% курсов лечения пимекролимусом и 9,1% курсов лечения такролимусом были прекращены из-за побочных эффектов, о которых сообщили пациенты, а отсутствие ответа на лечение привело к прекращению 22,8% начатых курсов лечения в группе пимекролимуса по сравнению с 1,6% в группе такролимуса.

Ранее этот же коллектив из Финляндии продемонстрировал отсутствие потенциала мази такролимуса к повышению внутриглазного давления [55] и положительные цитологические изменения в конъюнктиве у пациентов с атопическим блефароконъюнктивитом: медианный показатель снижения составил 85% ($p = 0,01$) для конъюнктивальных эозинофилов, 50% ($p = 0,01$) — для нейтрофилов и 58% ($p = 0,02$) — для лимфоцитов [56].

Схожие результаты, подтверждающие отсутствие влияния мази такролимуса на внутриглазное давление, получены коллективом из Швеции [57]. Было проведено двойное слепое исследование с перекрестным дизайном ($n = 20$), в котором оценивалось применение мази такролимуса 0,1% и ТГКС (клобетазона бутирата 0,05%) для лечения поражений век у пациентов с атопическим блефароконъюнктивитом. С точки зрения эффективности оба варианта лечения привели к уменьшению симптомов блефарита с тенденцией к большей эффективности мази такролимуса на пороге статистической значимости ($p = 0,05$).

В литературе есть описания применения мази такролимуса и при других офтальмологических заболеваниях.

Так, B.C. Saha и соавт. [58] провели ретроспективное обсервационное исследование по применению мази такролимуса 0,1% и 0,03% для лечения весеннего кератоконъюнктивита у 39 пациентов, не отвечавших на стандартную терапию (глазные капли с ГКС или циклоспорином) в течение 12 недель. В обеих группах была отмечена выраженная положительная динамика ($p = 0,001$), при этом в отношении папиллярного компонента более выраженный эффект был достигнут при применении мази с концентрацией 0,1%.

В том же 2023 г. W. Ali и соавт. [59] опубликовали результаты длительного наблюдения за 70 пациентами с весенним кератоконъюнктивитом, получавшими лечение 0,03% мазью такролимуса в течение 12 месяцев с последующим наблюдением в течение еще 12 месяцев. Через 3 месяца наблюдался выраженный ответ на лечение (уменьшение с $203,17 \pm 102,05$ исходно до $69,94 \pm 70,54$ балла), через год данный показатель был близок к полной ремиссии ($11,59 \pm 32,25$). После прекращения лечения рецидивы отмечены у 5,71% пациентов.

A.C. Rivkin и соавт. [60] описали два случая успешного лечения конъюнктивальной лимфоидной гиперплазии мазью такролимуса 0,03%, наносившейся за нижнее веко; эффект был достигнут соответственно за 6 и 2 месяца лечения.

A. Sivanandam и соавт. [61] представили клинический случай полного ответа на лечение 0,03% мазью такролимуса у 15-летней пациентки-атопика с эктропионом и стенозом слезного канала, индуцированными дупилумабом. Симптомы разрешились через 4 недели лечения с нанесением мази на край века, одновременно было достигнуто купирование проявлений атопического блефароконъюнктивита.

G.D. Kymionis и соавт. [62] описали два случая успешного лечения рефрактерного фликтенулезного кератоконъюнктивита у детей 5 и 6 лет мазью такролимуса 0,03%.

Авторы из Японии [63] описали наблюдавшийся ответ на лечение 0,1% мазью такролимуса (в комбинированной схеме) у 12-летнего мальчика с рефрактерным интерстициальным кератитом, до этого не отвечавшим на местную терапию циклоспорином.

Коллектив из Испании [64] представил описание четырех клинических случаев успешного лечения 0,03% мазью такролимуса псориаза с поражением глаз.

Можно констатировать, что высокая противовоспалительная и иммуносупрессивная активность такролимуса вкупе с отсутствием характерных для ГКС офтальмологических побочных эффектов (таких как повышение внутриглазного давления с риском развития глаукомы и катаракты) делают мазь такролимуса ценной терапевтической опцией для лечения различных воспалительных, аллергических и аутоиммунных поражений глаз, в том числе ассоциированных с кожными заболеваниями. В ряде стран разработаны и применяются специализированные офтальмологические лекарственные формы такролимуса (мазь глазная, капли глазные), которые на момент подготовки данного обзора, к сожалению, не зарегистрированы в Российской Федерации.

Применение мази такролимуса при алопеции

Гнездная алопеция — нерубцующая форма аутоиммунной алопеции, центральным звеном иммунопатогенеза которой является нарушение иммунной привилегированности волосяного фолликула и появление аутореактивных интрафолликулярных CD8+ и перифолликулярных CD4+ Т-лимфоцитов, вызывающих его повреждение [65, 66]. Ключевое звено патогенеза фронтальной фиброзирующей алопеции — нарушение эпителиально-мезенхимальной трансформации — связывают с опосредованным Th1-лимфоцитами воспалением [67]. Таким образом, Т-клеточная иммуносупрес-

сия в лечебных целях представляется патогенетически обоснованной.

В то же время данные об эффективности мази такролимуса при алопеции преимущественно отрицательные. После нескольких экспериментов на животных, показавших хороший ответ, несколько исследований «случай–контроль» на людях не дали результата. Так, в исследовании V.H. Price и соавт. [68] показано, что лечение мазью такролимуса 0,1% дважды в день в течение 24 недель 11 пациентов с гнездной алопецией со средней длительностью течения заболевания шесть лет не привело к росту терминальных волос. S.W. Park и соавт. [69] описали неудачный опыт лечения мазью такролимуса 4 пациентов с alopecia universalis. Аналогичные отрицательные результаты были получены D. Rigoropoulos и соавт. [70] при применении у 12 пациентов с гнездной алопецией 1,0% крема пимекролимуса. Авторы связывают неуспех лечения с недостаточной способностью ТИК к пенетрации в волосяной фолликул и неоптимальной выборкой пациентов (длительное течение заболевания, отсутствие ответа на другие терапевтические опции).

Проведенное позднее С. Kuldeep и соавт. [71] сравнительное рандомизированное исследование, в котором 78 пациентов с гнездной алопецией были разделены на три группы, получавшие лечение интраочаговыми инъекциями триамцинолона ацетонида, пеной бетаметазона валерата или мазью такролимуса, показало схожие результаты. Интраочаговое применение триамцинолона ацетонида оказалось наиболее эффективным, а лечение мазью такролимуса — наименее.

Перекликаются и результаты, полученные А. Nassar и соавт. [72]. Ими было проведено сравнительное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 60 пациентов с хронической (> 1 года) локализованной (поражение по шкале SALT < 25%) гнездной алопецией. Пациенты были разделены на три группы, первая из которых получала 0,03% мазь такролимуса, вторая — комбинацию кальципотриола и бетаметазона дипропионата в форме мази, а третья — сверхсильный ГКС клобетазола пропионат. Хотя в конце лечения статистически значимая положительная динамика была отмечена во всех трех группах, в группе, получавшей такролимус, она была наименее выраженной: улучшение по шкале SALT составило в группах 1, 2 и 3 соответственно 24,16; 53,57 и 48,57%.

Более положительные результаты были получены G. Rizzetto и соавт. [73], отметившими положительный эффект у трех пациентов со стероид-резистентной гнездной алопецией, которые получали комплексную терапию 0,1% мазью такролимуса и фракционным лазером.

G.R. Rokni и соавт. [74] и Н. Mahmoudi и соавт. [75] продемонстрировали эффективность комбинированной терапии, включавшей в том числе мазь такролимуса и системный изотретиноин или финастерид, при фронтальной фиброзирующей алопеции. При этом терапия комбинацией такролимуса и изотретиноина оказалась более эффективной, чем такролимуса и финастерида, а комбинация изотретиноина с наружной терапией такролимусом и клобетазолом превзошла по эффективности одну только наружную терапию двумя указанными препаратами.

На основании приведенных данных можно утверждать, что мазь такролимуса на сегодня не может рассматриваться как эффективная терапевтическая опция для алопеции.

Применение мази такролимуса при прочих кожных заболеваниях

В литературе представлены сведения об использовании мази такролимуса в терапии широкого спектра других дерматозов, что ожидаемо, поскольку Т-клеточный иммунный ответ является ключевым патогенетическим звеном для многих из них. Так, в обзоре 2019 г. [76] приводятся рандомизированные клинические исследования по применению мази такролимуса для лечения пузырчатки и фолликулярного кератоза, а также данные с более низким уровнем доказательности (открытые исследования и клинические случаи) по таким кожным заболеваниям, как узловатое пруриго, дерматомиозит, кожные проявления реакции «трансплантат против хозяина», лишай Видаля, линейный лишай, паронихия, кожные проявления болезни Крона, гангренозная пиодермия, амилоидоз, мастоцитоз, болезнь Дарье, эозинофильный пустулезный фолликулит, эрозивный пустулезный дерматоз, кольцевидная гранулема, болезнь Хейли–Хейли, ювенильный подошвенный дерматоз, блестящий лишай, склеромикседема Арндта–Готтрона, лимфоцитомы, липоидный некробиоз, болезнь Муха–Габермана, саркоидоз.

Из не вошедших в указанный обзор [76] заболеваний можно отметить: грибовидный микоз (ретроспективное исследование 2022 г., $n = 13$) [77]; подрывающий фолликулит (серия из четырех клинических случаев) [78]; повышение эффективности лечения гнойного гидраденита у пациентов с недостаточным ответом на адалимумаб ($n = 5$) [79]; язвы нижних конечностей у пациентов с ревматоидным артритом ($n = 5$) [80]; эритему дисхромическую стойкую [81]; нодулярную форму чесотки (двойное слепое рандомизированное сравнительное с мазью триамцинолона ацетонида исследование мази такролимуса 0,03%, $n = 50$), оба препарата дали удовлетворительный ответ на лечение в целом, при большей эффективности ТГКС [82]; золотистый лишай [83].

В табл. 1 систематизированы по уровням доказательности незарегистрированные показания, по которым имеется опыт применения мази такролимуса.

Применение мази такролимуса в ветеринарной дерматологии

Краткого упоминания заслуживает факт, что мазь такролимуса широко применяется для лечения кожных заболеваний не только у людей, но и у домашних животных. Эффективность и безопасность мази такролимуса при лечении атопического дерматита у собак изучались в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [84, 85], есть описания ее применения при других (например, эритематозная пузырчатка и дискоидная красная волчанка) дерматозах у собак [86], а также в клинических случаях кошек [87] и обезьян [88]. Мазь такролимуса включена в клинические рекомендации Международной рабочей группы по лечению атопического дерматита у собак [89]. Мелкие домашние животные могут быть более уязвимы для побочных эффектов ТГКС, в силу

Таблица 1. Текущие уровни доказательств* для показаний, по которым применялась мазь такролимуса, в алфавитном порядке (на основании L. Guenther et al., 2019 [76], с изменениями и дополнениями)
 Table 1. Current levels of evidence* for indications for which tacrolimus ointment has been used, in Alphabetical order. Based on Guenther L et al., 2019 [76], with modifications and additions

| Уровень 1 | Уровень 2 | Уровень 3 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аллергический контактный дерматит. Витилиго. Кожные формы красной волчанки. Красный плоский лишай. Нодулярная форма чесотки. Применение при атопическом дерматите у детей младше 2 лет. Псориаз. Розацеа. Себорейный дерматит. Склероатрофический лихен. Фолликулярный кератоз. Хроническая экзема кистей рук. Хронический зуд | Атопический блефароконъюнктивит. Гангренозная пиодермия**. Гнездная алопеция**. Дисгидротическая ладонная экзема. Паронихия Перианальная болезнь Крона. Полосовидный лишай. Псориаз ногтевых пластин. Раздражительный контактный дерматит. Реакция «трансплантат против хозяина». Узловатое пруриго. Хронический актинический дерматит | Амилоидоз. Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией. Баланит. Блестящий лишай. Болезнь Дарье. Болезнь Фокса–Фордайса. Болезнь Хейли–Хейли. Воспалительный линейный бородавчатый эпидермальный невус. Географический язык. Гнойный гидраденит. Грибовидный микоз. Золотистый лишай. Кожная лимфоцитома. Кожный мастоцитоз. Кольцевидная гранулема. Липоидный некробиоз. Микседематозный лишай. Некротическая акральная эритема. Периоральный дерматит. Перистомальное поражение кожи. Подрывающий фолликулит Гофмана. Простой хронический лишай. Пустулезный псориаз. Реактивный артрит. Саркоидоз. Синдром Нетертона. Сливной ретикулярный папилломатоз Гужеро–Карто. Фолликулярный муциноз. Хронический лихеноидный петириаз. Эозинофильная гранулема лица. Эозинофильный пустулезный фолликулит. Эритема дисхромическая стойкая. Эритема кольцевидная центробежная. Эрозивный пустулезный дерматоз. Ювенильный подошвенный дерматоз. Язвы нижних конечностей при ревматоидном артрите |

Примечание. * — используется упрощенная иерархическая схема уровней доказательств: уровень 1 — метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования; уровень 2 — неаналитические исследования (например, открытые, неконтролируемые исследования, ретроспективные обзоры медицинских карт); уровень 3 — серии случаев и отчеты о клинических случаях. ** — имеющиеся данные говорят о неэффективности.

Note. * — a simplified hierarchical scheme of evidence levels is used: level 1 — meta-analyses and randomized controlled trials; level 2 — non-analytical studies (for example, open, uncontrolled studies, retrospective chart reviews); level 3 — case series and clinical case reports. ** — data indicate ineffectiveness.

чего мазь такролимуса является ценной альтернативой для лечения у них хронических воспалительных дерматозов.

Заключение

Представленная вторая часть обзора посвящена всестороннему анализу и систематизации клинических данных о применении мази такролимуса при различных кожных заболеваниях, выходящих за рамки атопического дерматита и витилиго. Особое внимание уделено дерматозам, для которых мазь такролимуса применяется off-label, включая розацеа, периоральный и себорейный дерматит, папулосквамозные дерматозы, красную волчанку, различные варианты экземы, алопеции и ряд других дерматологических патологий. Обобщение результатов многочисленных клинических исследований,

в том числе рандомизированных контролируемых испытаний и метаанализов, позволило оценить терапевтическую эффективность препарата, а также его профиль безопасности при длительном применении.

Особое значение имеет тот факт, что мазь такролимуса в большинстве случаев демонстрирует устойчивую эффективность в лечении хронических и рецидивирующих дерматозов, часто сопровождающихся выраженным воспалением и нарушением барьерных функций кожи. В отличие от глюкокортикоидов препарат не вызывает атрофию кожи, синдром отмены и другие характерные для ТГКС побочные эффекты, что особенно важно при необходимости длительной терапии. Включение мази такролимуса в международные и российские клинические рекомендации по лечению ряда кожных заболеваний

подтверждает ее признание экспертным сообществом и востребованность в реальной клинической практике.

Среди имеющихся и разрабатываемых средств наружной терапии мазь такролимуса сохраняет уникальную позицию благодаря обширной доказательной базе, накопленной за годы применения. Это обеспечивает высокий уровень доверия со стороны врачей и пациентов, а также стабильное место препарата в алгоритмах лечения различных дерматозов. В будущем возможно дальнейшее расширение показаний к применению мази такролимуса, а также интеграция

новых данных о ее эффективности и безопасности в клинические рекомендации.

Таким образом, вторая часть обзора подчеркивает значимость мази такролимуса как универсального средства наружной терапии при широком спектре кожных заболеваний, далеко выходящем за рамки зарегистрированного показания. Систематизация и анализ современных клинических данных позволяют не только обосновать целесообразность ее применения off-label, но и определить направления для дальнейших исследований и совершенствования дерматологической помощи. ■

Литература/References

1. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The Role of IL-17 in Papulopustular Rosacea and Future Directions. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(6):635–641. doi: 10.1177/1203475419867611
2. Горбакова Е.В., Масюкова С.А., Ильина И.В., Арзуманян В.Г. Роль иммунной системы в патогенезе розacea. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(4):112–116. [Gorbakova EV, Masyukova SA, Ilyina IV, Arzumanian VG. The role of the immune system in the pathogenesis of rosacea. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(4):112–116. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202120041112
3. Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. *Indian J Dermatol.* 2011;56(1):30–32. doi: 10.4103/0019-5154.77547
4. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(1):107–108. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02157-1
5. Garg G, Thami GP. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(2):239–240. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02822.x
6. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(6):995–998. doi: 10.1067/mjd.2001.114739
7. Ollech A, Yousif R, Kruse L, Wagner A, Kenner-Bell B, Chamlin S, et al. Topical calcineurin inhibitors for pediatric periorificial dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1409–1414. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.064
8. Zhang H, Yang L, Wang Y, Zhang D, Tang K, Fang R, et al. Topical calcineurin inhibitors as a double-edged sword in rosacea: A systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(4):1695–1704. doi: 10.1111/jocd.14315
9. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2020;29(5):481–489. doi: 10.1111/exd.14091
10. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, Paus R. Seborrheic dermatitis — Looking beyond Malassezia. *Exp Dermatol.* 2019;28(9):991–1001. doi: 10.1111/exd.14006
11. Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e11–e15. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.032
12. Kim TW, Mun JH, Jwa SW, Song M, Kim HS, Ko HC, et al. Proactive treatment of adult facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):557–561. doi: 10.2340/00015555-1532
13. Joly P, Tejedor I, Tetart F, Cailleux HC, Barrel A, De Preville PA, et al. Tacrolimus 0.1% versus ciclopiroxolamine 1% for maintenance therapy in patients with severe facial seborrheic dermatitis: A multicenter, double-blind, randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1278–1284. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.055
14. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
15. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* 2018;45(3):264–272. doi: 10.1111/1346-8138.14139
16. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):1403–1414. doi: 10.1111/jdv.16464
17. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. *Arch Dermatol.* 1996;132(4):419–423.
18. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol.* 1998;134(9):1101–1102. doi: 10.1001/archderm.134.9.1101
19. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005;141(1):43–46. doi: 10.1001/archderm.141.1.43
20. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(1):76–80. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00341.x
21. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2008;12(5):230–234. doi: 10.2310/7750.2008.07055
22. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):1005–1012. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08201.x
23. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):723–730. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.011
24. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(1):8–14. doi: 10.2310/7750.2013.13059
25. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled

open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):1003–1006. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04642.x

26. Apalla Z, Sotiriou E, Trigoni A, Ioannides D. Psoriatic cheilitis: a report of 2 cases treated successfully with topical tacrolimus and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(8):687–689. doi: 10.1016/j.ad.2015.01.016

27. Bubna AK. Comparison of the clinical efficacy of topical tretinoin 0.05% cream and tacrolimus 0.1% ointment plus iontophoresis in the management of palmoplantar psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(6):599–606. doi: 10.1093/ced/llae046

28. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):432–470. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.087

29. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138(10):1335–1338. doi: 10.1001/archderm.138.10.1335

30. Sun SL, Liu JJ, Zhong B, Wang JK, Jin X, Xu H, et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1166–1176. doi: 10.1111/bjd.17898

31. Guo CL, Zhao JZ, Zhang J, Dong HT. Efficacy of Topical Tacrolimus for Erosive Oral Lichen Planus: A Meta-analysis. *Chin Med Sci J.* 2015;30(4):210–217. doi: 10.1016/s1001-9294(16)30002-5

32. Su Z, Hu J, Cheng B, Tao X. Efficacy and safety of topical administration of tacrolimus in oral lichen planus: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Pathol Med.* 2022;51(1):63–73. doi: 10.1111/jop.13217

33. Pinto J, Waghmare M, Bhor K, Santosh V, Manoj R, Samson S. Efficacy and Safety of Topical Tacrolimus in Comparison with Topical Corticosteroids, Calcineurin Inhibitors, Retinoids and Placebo in Oral Lichen Planus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023;24(2):389–400. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.2.389

34. da Silva EL, de Lima TB, Rados PV, Visioli F. Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(9):5149–5169. doi: 10.1007/s00784-021-04072-7

35. Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(4):221–229. doi: 10.1177/120347541201600403

36. Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):81–95.

37. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2002;12(1):50–52.

38. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):191–192. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07595.x

39. Pothinanthong P, Janjumsang P. A comparative study in efficacy and safety of 0.1% tacrolimus and 0.05% clobetasol propionate ointment in discoid lupus erythematosus by modified cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(7):933–940.

40. Barua DP, Chowdhury MIH, Mowla MR, Reich A, Murrell D, Ruzicka T. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus 0.1% vs topical halobetasol propionate 0.05% as an add-on to oral hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14675. doi: 10.1111/dth.14675

41. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebele-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in

cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):54–64. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.037

42. Wang X, Zhang L, Luo J, Wu Z, Mei Y, Wang Y, et al. Tacrolimus 0.03% ointment in labial discoid lupus erythematosus: A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(11):1221–1228. doi: 10.1002/jcph.537

43. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1184289. doi: 10.3389/fmed.2023.1184289

44. Лысенко О.В., Зиганшин О.Р., Лукьянчикова Л.В. Иммунологические критерии в диагностике инфекционной экземы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(6):50–55. [Lysenko OV, Ziganshin OR, Luk'ianchikova LV. The immunological criteria in the diagnosis of infectious eczema. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2015;14(6):50–55. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201514650-55

45. Belsito D, Wilson DC, Warshaw E, Fowler J, Ehrlich A, Anderson B, et al. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(1):40–46. doi: 10.1016/j.jaad.2006.03.025

46. Alomar A, Puig L, Gallardo CM, Valenzuela N. Topical tacrolimus 0.1% ointment (protopic) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis.* 2003;49(4):185–188. doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0217.x

47. Saripalli YV, Gadzia JE, Belsito DV. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):477–482. doi: 10.1067/s0190-9622(03)01826-7

48. Han JS, Won KH, Chang SE, Kim JE. Tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of allergic contact dermatitis: a new approach. *Int J Dermatol.* 2014;53(10):e470–e471. doi: 10.1111/ijd.12641

49. Schnopp C, Remling R, Möhrenschrager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):73–77. doi: 10.1067/mjd.2002.117856

50. Katsarou A, Makris M, Papagiannaki K, Lagogianni E, Tagka A, Kalogeromitros D. Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: a prospective randomized clinical study. *Eur J Dermatol.* 2012;22(2):192–196. doi: 10.1684/ejd.2011.1615

51. Schliemann S, Kelterer D, Bauer A, John SM, Skudlik C, Schindera I, et al. Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2008;58(5):299–306. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01314.x

52. Thelmo MC, Lang W, Brooke E, Osborne BE, McCarty MA, Jorizzo JL, et al. An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied tacrolimus ointment for the treatment of hand and/or foot eczema. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(3):136–140. doi: 10.1080/09546630310009491

53. Al-Amri AM. Long-term follow-up of tacrolimus ointment for treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):280–286. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.006

54. Kiiski V, Remitz A, Reitamo S, Mandelin J, Kari O. Long-term safety of topical pimecrolimus and topical tacrolimus in atopic blepharoconjunctivitis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):571–573. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7016

55. Remitz A, Virtanen HM, Reitamo S, Kari O. Tacrolimus ointment in atopic blepharoconjunctivitis does not seem to elevate intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(3):e295–e296. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01834.x

56. Virtanen HM, Reitamo S, Kari M, Kari O. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(5):693–695. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00699.x

57. Nivenius E, van der Ploeg I, Jung K, Chrysanthou E, van Hage M, Montan PG. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*. 2007;21(7):968–975. doi: 10.1038/sj.eye.6702367
58. Saha BC, Kumari R, Ambasta A. Comparison of efficacy and safety of 0.03% and 0.1% tacrolimus ointment in children with vernal keratoconjunctivitis. *Ther Adv Ophthalmol*. 2023;15:25158414231173532. doi: 10.1177/25158414231173532
59. Ali W, Alam Khan S, Ullah Khan F, Khan S, Khan WA, Zafar R, et al. Long-Term Clinical Outcome of Tacrolimus Skin Ointment (0.03%) for the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis: A Quasi-Experimental Study. *Cureus*. 2023;15(12):e50579. doi: 10.7759/cureus.50579
60. Rivkin AC, Bernhisel AA. Conjunctival lymphoid hyperplasia treated with topical tacrolimus: A report of two cases. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2025;37:102256. doi: 10.1016/j.joc.2025.102256
61. Sivanandam A, Sattarova V, Areaux RG Jr. Dupilumab-associated ectropion and punctal stenosis treated with tacrolimus ointment (0.03%) in a 15-year-old girl. *J AAPOS*. 2022;26(5):275–278. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.07.002
62. Kymionis GD, Kankariya VP, Kontadakis GA. Tacrolimus ointment 0.03% for treatment of refractory childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2012;31(8):950–952. doi: 10.1097/ICO.0b013e318243f69d
63. Joko T, Shiraishi A, Ogata M, Ohashi Y. Therapeutic Effect of 0.1% Topical Tacrolimus for Childhood Interstitial Keratitis Refractory to Cyclosporine. *J Nippon Med Sch*. 2016;83(1):31–34. doi: 10.1272/jnms.83.31
64. Rodríguez-Ausín P, Antolín-García D, Ruano Del Salado M, Hita-Antón C. Topical tacrolimus 0.03% for the treatment of ocular psoriasis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(10):505–507. doi: 10.1016/j.oftal.2016.03.017
65. Passeron T, King B, Seneschal J, Steinhoff M, Jabbari A, Ohya M, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions. *Front Immunol*. 2023;14:1243556. doi: 10.3389/fimmu.2023.1243556
66. Dahabreh D, Jung S, Renert-Yuval Y, Bar J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. Alopecia Areata: Current Treatments and New Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(6):895–912. doi: 10.1007/s40257-023-00808-1
67. Ezzat R, Alenezi S, Miteva M. Frontal Fibrosing Alopecia Part II: Etiopathogenesis and Management. *J Am Acad Dermatol*. 2025;S0190-9622(25)00041-6. doi: 10.1016/j.jaad.2024.08.086
68. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):138–139. doi: 10.1016/j.jaad.2004.05.019
69. Park SW, Kim JW, Wang HY. Topical tacrolimus (FK506): treatment failure in four cases of alopecia universalis. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(5):387–388. doi: 10.1080/000155502320624203
70. Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, et al. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(4):456–457. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02367.x
71. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int J Trichology*. 2011;3(1):20–24. doi: 10.4103/0974-7753.82123
72. Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W. Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: A clinical and trichoscopic study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1297–1303. doi: 10.1111/jocd.15558
73. Rizzetto G, De Simoni E, Gioacchini H, Molinelli E, Offidani A, Simonetti O. Fractionated CO₂ Laser in Combination with Topical Tacrolimus for Chronic Alopecia Areata: A Case Series Study. *Life (Basel)*. 2024;14(9):1128. doi: 10.3390/life14091128
74. Rokni GR, Emadi SN, Dabbaghzade A, Jahantigh N, Beyzaee AM, Sharma A, et al. Evaluating the combined efficacy of oral isotretinoin and topical tacrolimus versus oral finasteride and topical tacrolimus in frontal fibrosing alopecia-A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):613–619. doi: 10.1111/jocd.15232
75. Mahmoudi H, Rostami A, Tavakolpour S, Nili A, Teimourpour A, Salehi Farid A, et al. Oral isotretinoin combined with topical clobetasol 0.05% and tacrolimus 0.1% for the treatment of frontal fibrosing alopecia: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):284–290. doi: 10.1080/09546634.2020.1750553
76. Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4_suppl):27S–34S. doi: 10.1177/1203475419857668
77. Weiner DM, Clark AK, Bhansali RS, Pappas-Taffer L, Barta SK, Villaseñor-Park J, et al. Usage and safety of topical tacrolimus in patients with mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(6):1200–1201. doi: 10.1111/ced.15162
78. Bastida J, Valerón-Almazán P, Santana-Molina N, Medina-Gil C, Carretero-Hernández G. Treatment of folliculitis decalvans with tacrolimus ointment. *Int J Dermatol*. 2012;51(2):216–220. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05212.x
79. Ruggiero A, Marasca C, Villani A, Fabbrocini G, Martora F. Tacrolimus ointment may improve the effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: a novel promising treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(10):1871–1872. doi: 10.1111/ced.15299
80. Mandelin J, Eklund KK, Reitamo S. Leg ulcers treated with topical tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(6):633–634. doi: 10.2340/00015555-0973
81. Mahajan VK, Chauhan PS, Mehta KS, Sharma AL. Erythema Dyschromicum Perstans: Response to Topical Tacrolimus. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):525. doi: 10.4103/0019-5154.164452
82. Manjhi M, Yadav P, Mohan S, Sonthalia S, Ramesh V, Kashyap V. A comparative study of topical tacrolimus and topical triamcinolone acetonide in nodular scabies. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13954. doi: 10.1111/dth.13954
83. Harada Y, Takahashi M, Niiyama S, Oharaseki T, Fukuda H. Successful treatment of lichen aureus using topical tacrolimus. *Eur J Dermatol*. 2022;32(1):135–137. doi: 10.1684/ejd.2022.4209
84. Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol*. 2005;16(1):52–60. doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00419.x
85. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol*. 2004;15(5):294–303. doi: 10.1111/j.1365-3164.2004.00397.x
86. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS, Muse R, Boord MJ, Griffin CE. Topical 0.1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40(1):29–41. doi: 10.5326/0400029
87. Chung TH, Ryu MH, Kim DY, Yoon HY, Hwang CY. Topical tacrolimus (FK506) for the treatment of feline idiopathic facial dermatitis. *Aust Vet J*. 2009;87(10):417–420. doi: 10.1111/j.1751-0813.2009.00488.x
88. Torrelles SL, Luong RH, Felt SA, McClure DE. Tacrolimus ointment: a novel and effective topical treatment of localized atopic dermatitis in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2009;48(3):307–311.
89. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21(3):233–248. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x

Участие автора: Д.Д. Петрунин несет ответственность за проведение поисково-аналитической работы и подготовку обзора, равно как и за содержание и целостность всей статьи.

Author's participation: Dmitry D. Petrunin is responsible for the content and integrity of the entire article, all authors read and accepted the final version of the article before publication.

Информация об авторе

Петрунин Дмитрий Дмитриевич — к.м.н.; адрес: Россия, 125315, Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6309-7044>; eLibrary SPIN: 1315-4785; e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

Information about the author

Dmitry D. Petrunin — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 72 bldg 2 Leningradsky avenue, 125315 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6309-7044>; eLibrary SPIN: 1315-4785; e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 21.07.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 15.01.2026

Submitted: 21.07.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 15.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16935>

EDN: rtwpxm

Эффективность противогрибковых препаратов при дерматомикозах: систематический обзор с сетевым анализом

© Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р.* , Горбунов Ю.Г.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Дерматомикозы оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов любого возраста во всех социально-экономических регионах и нуждаются в проведении терапии.

Цель обзора — сравнение эффективности топической терапии дерматомикозов аморолфином, препаратами классов азолов (клотримазолом, кетоконазолом) и аллиламинов (тербинафином, нафтифином) с помощью систематического обзора рандомизированных клинических исследований и синтеза его результатов на основе сетевого метаанализа.

В обзор включены неплацебо-контролируемые рандомизированные исследования эффективности аморолфина, клотримазола, кетоконазола, тербинафина, нафтифина в лекарственной форме крема с длительностью терапии до 4 недель. Конечной точкой эффективности выбрана доля пациентов, достигших микологического и клинического выздоровления. Оценка терапевтического эффекта в анализе представлена разницей рисков. Рассматриваемые препараты ранжированы на основе значений площади под кумулятивной ранжирующей кривой (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA).

Статистическому анализу подверглись данные семи исследований с участием 769 пациентов с дерматомикозами. Анализ результатов показал практически эквивалентную эффективность аморолфина и тербинафина, превосходящую эффективность терапии кетоконазолом и клотримазолом. Ранжирование эффективности препаратов с помощью SUCRA выявил аморолфин как наиболее эффективную терапию среди остальных препаратов.

Анализ результатов исследований, включенных в систематический обзор, показал преимущество аморолфина в форме крема над тербинафином, кетоконазолом, клотримазолом, нафтифином.

Ключевые слова: дерматомикоз; аморолфин; крем; сетевой анализ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: статья подготовлена при поддержке компании «Гленмарк». Это никаким образом не повлияло на мнение авторов.

Для цитирования: Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Горбунов Ю.Г. Эффективность противогрибковых препаратов при дерматомикозах: систематический обзор с сетевым анализом. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):36–45. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16935> EDN: rtwpxm



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16935>

EDN: rtwpxm

The effectiveness of antifungal drugs in dermatomycosis: a systematic review with network analysis

© Alexey V. Samtsov, Vladislav R. Khairutdinov*, Yuri G. Gorbunov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Dermatomycosis has a significant impact on the quality of life of patients of any age in all socio-economic regions and requires therapy.

Aim of the review — to compare the effectiveness of topical therapy of dermatomycosis with amorolfine, azole (clotrimazole, ketoconazole) and allylamine (terbinafine, naftifine) groups using a systematic review of randomized clinical trials and synthesis of its results based on a network meta-analysis.

The review includes non-placebo-controlled randomized trials of the efficacy of amorolfine, clotrimazole, ketoconazole, terbinafine, and naftifine with a therapy duration of up to four weeks. The percentage of patients who achieved a mycological and clinical cure was chosen as the endpoint of effectiveness. The assessment of the effect size in the analysis is represented by the risk difference. The drugs in question are ranked based on surface under the cumulative ranking curve (SUCRA).

The data from 7 studies involving about 769 patients with dermatomycosis were statistically analyzed. The results showed almost equivalent efficacy of amorolfine and terbinafine, superior to ketoconazole, and clotrimazole in cream formulations. Ranking the effectiveness of drugs using SUCRA revealed amorolfine as the most effective therapy among other drugs.

The analysis of the study results included in the systematic review showed the advantage of amorolfine in the formulation of cream over terbinafine, ketoconazole, clotrimazole, naftifine.

Keywords: amorolfine; dermatomycoses; skin cream; network meta-analysis

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the article was prepared with the support of the Glenmark company. This did not in any way affect the opinion of the authors.

For citation: Samtsov AV, Khairutdinov VR, Gorbunov YuG. The effectiveness of antifungal drugs in dermatomycosis: a systematic review with network analysis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):36–45.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16935> EDN: rtwpxm



Обоснование

Микозы кожи являются широко распространенными заболеваниями, затрагивающими все слои населения [1]. На протяжении нескольких десятилетий заболеваемость дерматомикозами во всем мире увеличивалась [2]. В настоящее время она составляет более 20 тыс. человек на 100 тыс. населения [3] и по прогнозам будет существенно возрастать [2].

Несмотря на то что большая часть микозов кожи не считается тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями [4], дерматомикозы оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов любого возраста во всех социально-экономических регионах и нуждаются в проведении терапии [5].

При лечении грибковых поражений кожи преимущественно используют антимикотические препараты наружного применения [6, 7]. Согласно данным маркетинговых исследований показателей фармацевтического рынка наиболее популярной лекарственной формой топических противогрибковых средств является крем [8, 9]. Самыми эффективными для лечения микозов кожи считаются препараты двух классов — азолы и аллиламины [10]. Механизм действия азолов связан с уменьшением скорости размножения патогенов за счет ингибирования синтеза эргостерола и повреждения мембран клеток [10, 11]. Аллиламины наряду с фунгистатическим действием за счет ингибирования фермента скваленэпоксидазы обладают фунгицидным действием благодаря накоплению сквалена в клетках [10, 12] и, согласно результатам проведенных мета-анализов, превосходят азолы по эффективности [4, 13]. Тенденция к превосходству над азолами была показана и для препарата из класса производных морфолина — аморолфина [13], обладающего фунгистатической и фунгицидной активностью за счет воздействия на биосинтез стеролов и накопления в клетках атипичных стерических стеролов [14, 15].

Препараты описанных выше трех классов представлены на фармацевтическом рынке Российской Федерации, в том числе в лекарственной форме крема. Из аллиламинов доступны тербинафин и нафтифин, из производных морфолина — аморолфин. Азолы представлены более 10 международными непатентованными наименованиями. Данные маркетинговых исследований ассортимента противогрибковых препаратов для наружного применения демонстрируют высокую популярность в прошлые годы клотримазола и кетоконазола [8] и ее сохранение на текущий момент согласно данным мониторинга розничных продаж за 2025 г. (данные мониторинга розничных продаж ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» (IQVIA) по оценке за май 2025 г., вся Российская Федерация). Возможно, это связано с тем, что данные препараты из класса азолов имеют низкую курсовую стоимость, что является важной составляющей комплаентности и предпочтений пациентов [16]. Однако врач при выборе терапии прежде всего должен ориентироваться на форму, тяжесть, этиологию заболевания и информацию об антимикотической активности доступных на рынке препаратов [17].

Аморолфин, тербинафин, нафтифин, кетоконазол и клотримазол имеют сходный спектр действия и продемонстрировали эффективность в отношении наиболее распространенных возбудителей микозов кожи (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton*

spp., *Malassezia spp.*, *Candida spp.*) [1, 7, 14, 15, 18–23]. Несмотря на популярность топических препаратов с данными международными непатентованными наименованиями в качестве действующего вещества, опубликовано очень ограниченное количество исследований, сравнивающих их эффективность при применении у человека. При этом в доступных в литературе источниках не представлены рандомизированные исследования с прямым сравнением трех и более препаратов в форме крема. Эффективность антимикотиков местного действия при терапии микозов кожи была оценена с помощью нескольких метаанализов, однако в них были включены как исследования с активным контролем, так и плацебо-контролируемые исследования с применением разных лекарственных форм (таких как крем, гель, мазь, лосьон, раствор, пена, порошок) [4, 13, 24, 25].

Цель исследования и сетевого анализа — сравнить эффективность топической терапии аморолфином, препаратами классов азолов (клотримазолом, кетоконазолом) и аллиламинами (тербинафином, нафтифином) в форме крема в отношении клинического и микологического выздоровления. В настоящей работе для увеличения когерентности проводимого метаанализа [26] рассматривались только исследования с прямым сравнением топических препаратов для терапии микоза кожи в одной лекарственной форме — крема.

Методология поиска источников

Систематический обзор проведен и представлен в соответствии с рекомендациями Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.5, 2024 [27] и принципами отчетности Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [28]. Стратегия поиска в формате «Население» (Population), «Вмешательство» (Intervention), «Сравнение» (Comparison), «Результат» (Outcome), «Исследование» (Study) (PICOS) [29] включала в себя следующие ключевые параметры: «Население» — взрослые пациенты с дерматомикозом; «Вмешательство» — местная терапия одним из препаратов (аморолфином, клотримазолом, кетоконазолом, тербинафином, нафтифином) в форме крема; «Сравнение» — местная терапия одним из препаратов (аморолфином, клотримазолом, кетоконазолом, тербинафином, нафтифином) в форме крема; «Результат» — доля пациентов, достигших клинического и микологического выздоровления через 2–4 недели от начала терапии; «Исследование» — рандомизированные неплацебо-контролируемые клинические исследования. В анализ не включались исследования, представленные только в рефератах, материалах конференций, редакционных обзорах и редакционных статьях.

Поиск публикаций на русском и английском языках проведен за все время по 22.05.2025 в базах данных PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, uMEDp, электронной библиотеке eLIBRARY.RU. В базе данных PubMed был использован следующий поисковый запрос: «amorolfine AND cream AND clotrimazole», «amorolfine AND cream AND ketoconazole», «amorolfine AND cream AND terbinafine», «amorolfine AND cream AND naftifine», «clotrimazole AND cream AND ketoconazole», «clotrimazole AND cream AND naftifine», «clotrimazole AND cream AND terbinafine», «ketoconazole AND cream AND naftifine», «ketoconazole AND cream AND terbinafine», «terbinafine AND cream AND naftifine». Для поиска ин-

формации в электронной библиотеке eLIBRARY.RU были использованы аналогичные ключевые слова на русском языке с логическим оператором AND между поисковыми терминами. В базах данных ClinicalTrials.gov и uMEDr поиск проводился по названию препаратов на английском и русском языках соответственно. Поисковой запрос в базе данных Google Scholar: «amorolfine cream», «naftifine cream comparison», «terbinafine cream comparison», «clotrimazole cream comparison», «ketoconazole cream comparison», «amorolfine cream comparison», «clinical trial amorolfine cream». Дополнительно были просмотрены публикации, указанные в списках литературы оригинальных обзоров и статей, в которых упоминались исследования нужных препаратов. В случае обнаружения нескольких статей по одному исследованию основной считалась та, которая была опубликована ранее. При отсутствии информации или данных, необходимых для анализа, в основной статье они извлекались из прочих статей по данному исследованию.

Два автора обзора независимо друг от друга изучили названия и полные тексты записей электронного поиска и исключили несоответствующие критериям анализа. Разногласия относительно включения публикации в систематический обзор разрешались с привлечением третьего исследователя. Также два автора обзора независимо друг от друга извлекли данные вручную в заранее разработанные формы ввода данных. Из отобранных публикаций извлекались такие данные, как первый автор, год публикации, дизайн исследования, нозология, размер выборки в каждой группе, при наличии — возраст пациентов и распределение по полу, вид вмешательства (действующее вещество, концентрация действующего вещества), длительность терапии и наблюдения, описание конечной точки, количество и доля пациентов, достигших конечной точки в каждой группе терапии. При наличии в исследовании двух этапов измерения конечной точки (2-я, 3-я или 4-я недели) в анализ включалась эффективность при более длительном периоде наблюдения.

Методологическое качество найденных публикаций проанализировано с помощью Risk of Bias 2 (RoB2) [27]. Визуализация результата оценки риска систематической ошибки проведена с помощью инструмента robvis (visualization tool) [30]. Раздельная оценка риска систематической ошибки в популяции назначения вмешательств на исходном уровне независимо от того, получены ли вмешательства так, как предполагалось, intention-to-treat effect, или эффекта соблюдения вмешательств, как указано в протоколе исследования, per-protocol effect, не проводилась. Риск систематической ошибки исследования определен по каждому домену отдельно и по совокупности доменов (Overall risk of bias) с оценкой риска как «Low» (низкий), «High» (высокий), «Some concerns» (некоторые опасения).

При проведении сетевого анализа предполагалось допущение транзитивности.

Степень гетерогенности оценивалась визуально при построении графиков forest plots. Также проведена количественная оценка с расчетом индекса I^2 и коокрановской Q -статистики (Cochran's Q test). Использована следующая интерпретация неоднородности для значений I^2 : 0–25% — нет гетерогенности; 25–50% — низкая; 50–75% — умеренная; более 75% — высокая [27].

Для сравнения эффективности использованы относительные эффекты лечения, представленные разницей долей субъектов с клиническим и микологическим выздоровлением в популяции, выраженные разницей отношения рисков совместно с их 95%-ми доверительными интервалами (ДИ). Моделировались как фиксированные, так и случайные эффекты, 95%-е ДИ строились методом Вальда. Проведен сетевой метаанализ прямых и косвенных сравнений.

Проведено ранжирование эффективности каждого вида терапии путем расчета площади под кумулятивной ранжирующей кривой SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Curve) [31].

Статистический анализ выполнен в среде статистического программирования R в пакете netmeta версии 3.2-0 [32].

Результаты

При первоначальном поиске литературы в поисковых системах было найдено 1744 публикации, в списках литературы оригинальных обзоров и статей — 11. Из них 1725 публикаций было исключено из последующего скрининга при рецензировании названий и данных абстрактов. На этапе скрининга из 30 статей были исключены 5 дубликатов и 3 статьи, не соответствующие критериям включения. При просмотре полных тестов обнаружены 3 статьи А.Т. Selvan и соавт. (2013) [33], Т. Chandana (2014) [34] и I. Khan (2021) [35], включающие идентичные данные по исследованию, первичным источником определена статья А.Т. Selvan и соавт. (2013) [33]. После просмотра полных текстов статей в итоговый анализ было включено 9 публикаций по 7 исследованиям, соответствующих критериям включения (рис. 1).

Клинические исследования, отобранные для анализа, включали данные 769 пациентов с дерматомикозами. В 1 исследовании представлено сравнение эффективности препаратов аморолфин и тербинафин, 5 исследованиях — сравнение препаратов азольной и аллиламинной групп. Согласно критериям включения все исследования были рандомизированными, из них в 5 — двойными слепыми, по 1 — с простым слепым (Rad (2014) [39]) и открытым (А.Т. Selvan и соавт. [33]) дизайнами.

В исследовании Е.В. Smith и соавт. (1990) [36] дизайн предусматривал три группы терапии, в двух из которых пациенты применяли нафтифин один или два раза в день. Это позволило объединить данные по эффективности этих двух групп.

Конечная точка всех исследований включала микологическое и клиническое выздоровление.

В работе А.Т. Selvan и соавт. (2013) [33] количество положительных исходов выражено лишь долей от объема выборок в группах, абсолютные значения установлены расчетным путем. В статье М.А. el Darouti и соавт. (1989) [37] представлено только значение полной выборки, данные по распределению пациентов по группам и абсолютные количества пациентов с клиническим и микологическим выздоровлением не указаны. Однако в указанной работе имеются как абсолютные, так и относительные количества пациентов, достигших микологического выздоровления, что позволило восстановить распределение пациентов по группам терапии для этого показателя. Предполагая то же распределение и для интересующего нас совместного клиническо-

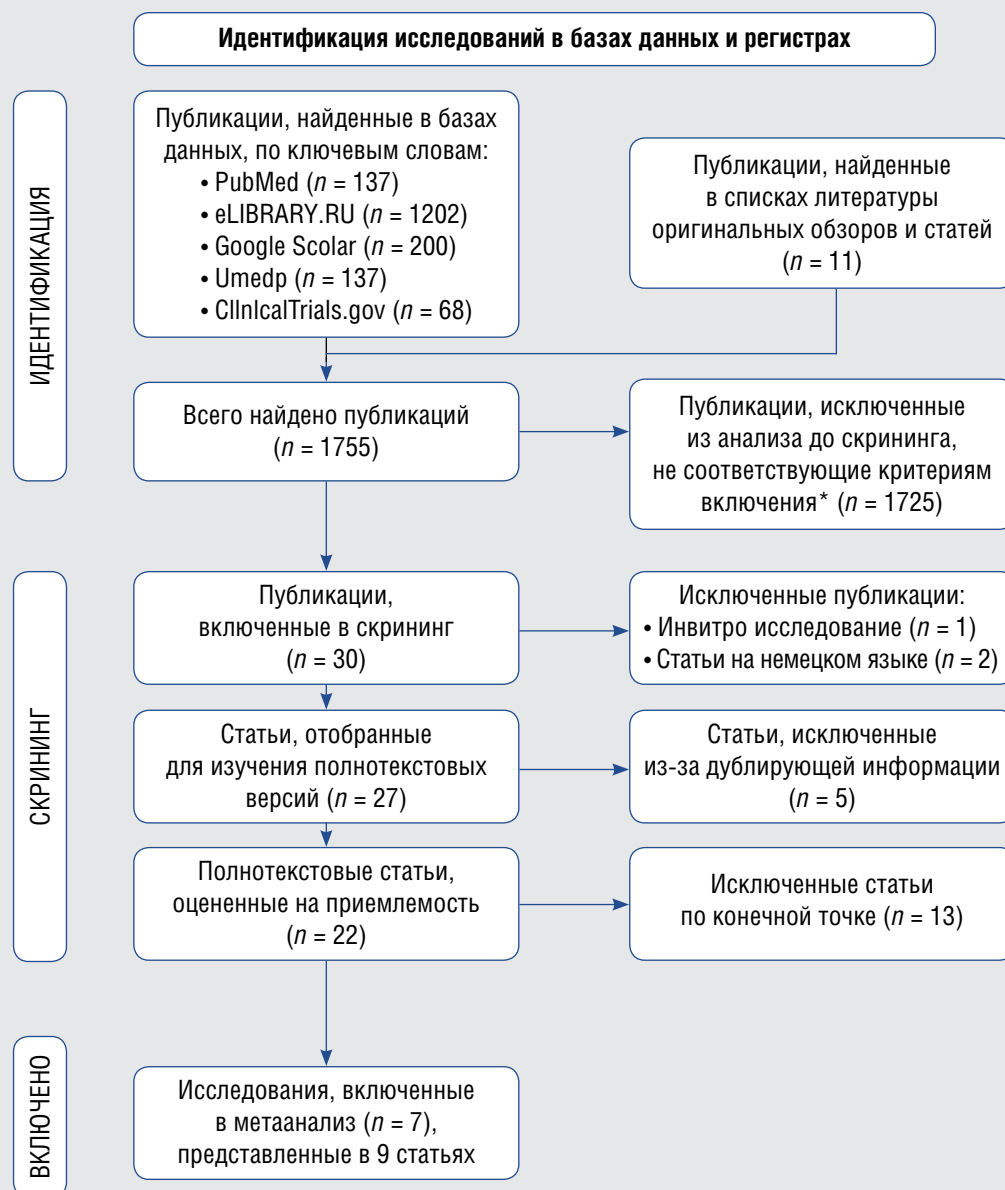


Рис. 1. Блок-схема процесса отбора исследований
Fig. 1. Study flow diagram

го и микологического выздоровления, можно восстановить абсолютные количества положительных исходов в обеих группах терапии. Однако обратный пересчет (проверка) доли выздоровлений по определенным таким образом абсолютным значениям положительных исходов и распределению пациентов в группы терапии несколько отличается от приведенного в первоисточнике процентного распределения долей, что не позволило включить данные этой работы в основной анализ. Результаты этого исследования использованы при проведении дополнительного анализа конечной точки.

Подробная информация об исследованиях и данные по конечной точке представлены в приложении 1.

При оценке риска систематической ошибки большинство исследований были оценены как имеющие низкий риск. Исследование, представленное М.А. el Darouti и соавт. (1989) [37], оценено как имеющее высокий риск

систематической ошибки в домене «Missing outcome data» (риск систематической ошибки из-за отсутствия данных) в связи с отсутствием представлений абсолютных значений по конечной точке (рис. 2).

Найденные исследования позволили провести метаанализ по всей совокупности данных. При этом для аморолфина и нафтифина доступны прямые сравнения с тербинафином и клотримазолом соответственно, а узлы тербинафина, кетоконазола и клотримазола образуют замкнутую петлю (для них есть как прямые, так и косвенные сравнения). Для остальных пяти пар доступны лишь косвенные сравнения по результатам сетевого метаанализа (рис. 3).

Гетерогенность данных исследований отсутствовала ($I^2 = 0\%$), результаты анализа с использованием модели случайных и фиксированных эффектов совпали. Далее представлены результаты основного и дополни-

| Исследование | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Общий риск |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> |
| | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> |
| | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> |
| | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> |
| | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> |
| | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> |
| | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> | <div></div> |
| Оценка | | | | | | |
| <div></div> Высокий риск <div></div> Некоторые опасения <div></div> Низкий риск | | | | | | |

Рис. 2. Оценка риска систематической ошибки включенных исследований: D1 — предвзятость, возникающая в результате процесса рандомизации; D2 — предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств; D3 — предвзятость из-за отсутствия данных о результатах; D4 — предвзятость при измерении результата; D5 — предвзятость при выборе сообщаемого результата

Fig. 2. The risk of systematic error in the included studies: D1 — risk of bias arising from the randomization process; D2 — risk of bias due to deviations from the intended interventions; D3 — risk of bias due to missing outcome data; D4 — risk of bias in measurement of the outcome; D5 — risk of bias due to selective reporting

тельного анализа с применением модели фиксированных эффектов.

Результаты основного метаанализа (без учета М.А. el Darouti и соавт. (1989) [37]) свидетельствуют о практически эквивалентной эффективности аморолфина и тербинафина и превосходстве каждого из них над кетоконазолом и клотримазолом при отсутствии значимого отличия нафтифина относительно любого из них. Дополнительный анализ (с включением данных М.А. el Darouti и соавт. (1989) [37]) подтверждает главный вывод основного анализа о превосходстве аморолфина и тербинафина над кетоконазолом и клотримазо-

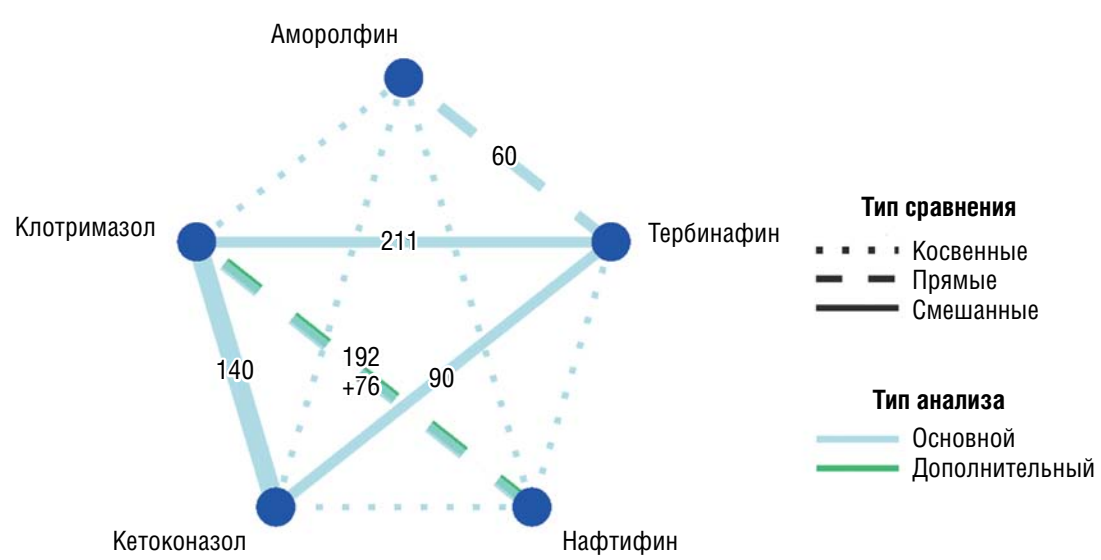


Рис. 3. Диаграмма сетевого анализа включенных исследований

Примечание. Ширина линий пропорциональна количеству доступных публикаций, а числа дают полное количество субъектов для соответствующего сравнения. Дополнительный анализ помечен знаком «+».

Fig. 3. Network of included studies

Note. The width of the lines is proportional to the number of available publications, and the numbers give the total number of subjects for appropriate comparison. Additional analysis is marked with a "+" sign.

лом, однако также выявляет значимое превосходство тербинафина по сравнению с нафтифином и нафтифина по сравнению с клотримазолом (рис. 4).

Для проверки устойчивости выводов дополнительного анализа по отношению к спорному распределению пациентов по группам терапии в исследовании M.A. el Darouti и соавт. (1989) [37] проведен анализ чувствительности. Расчет потенциально возможных разбивок пациентов между нафтифином и клотримазолом выявил 76 вариантов. Из них были выбраны все, которые, будучи помноженными на приведенные доли выздоровлений (91% для нафтифина и 75% для клотримазола) с учетом точности округления $\pm 0,5\%$, давали целые числа выздоровлений для обоих препаратов. Таким образом было выделено семь возможных соотношений выздоровевших относительно включенных пациентов для нафтифина и клотримазола соответственно: 62/68 vs 7/8; 58/64 vs 9/12; 51/56 vs 15/20; 40/44 vs 24/32; 29/32 vs 33/44; 21/23 vs 40/53; 10/11 vs 49/65. Далее проведено сравнение с последовательным включением каждого из семи выбранных вариантов. В этом подходе ни в одном из семи сравнений вывод о превосходстве тербинафина над нафтифином не подтвердился; кроме того, первые два сравнения отклонили превосходство нафтифина над клотримазолом.

Анализ с помощью SUCRA выделяет аморолфин как потенциально наиболее эффективное лечение со следующими за ним по убыванию тербинафином, нафтифином, кетоконазолом и клотримазолом в обоих (без учета и с учетом M.A. el Darouti и соавт. (1989) [37]) вариантах анализа (рис. 5).

Целью данного систематического обзора с сетевым анализом стало сравнение эффективности топической терапии аморолфином, препаратами азольного

(клотримазолом, кетоконазолом) и аллиламинного (тербинафином, нафтифином) классов в отношении клинического и микологического выздоровления. В анализ вошли данные семи рандомизированных исследований, в которых участвовало 769 пациентов с дерматомикозами.

Проведенный сетевой анализ данных исследований продемонстрировал практически эквивалентную эффективность аморолфина и тербинафина, превосходящую эффективность кетоконазола, клотримазола. Ранжирование эффективности препаратов с помощью SUCRA выявило терапию аморолфином как наиболее эффективную среди всех анализируемых препаратов.

Ранее уже проводились анализы, сравнивающие эффективность различных препаратов, включающих аморолфин, аллиламины и азолы, при лечении дерматомикозов [4, 25], однако в одном из них длительность терапии составляла 6 недель, в другом отсутствуют выводы об эффективности аморолфина. Особенность данного систематического обзора — сравнение противогрибковых препаратов в форме крема. В ранее проведенных сетевых анализах с включением исследований аморолфина использовались смешанные данные применения препаратов в форме лака, гидролака, растворов, кремов [38], что актуально при преобладающем поражении ногтей, но не кожи. Таким образом, настоящий обзор включает новую информацию об эффективности препаратов для топической терапии дерматомикозов.

Исследования, отобранные для обзора, отличались методами определения выздоровления и длительностью терапии. Несмотря на это, отсутствовала гетерогенность данных исследований, что косвенно указывает на достаточный уровень достоверности выводов анализа.

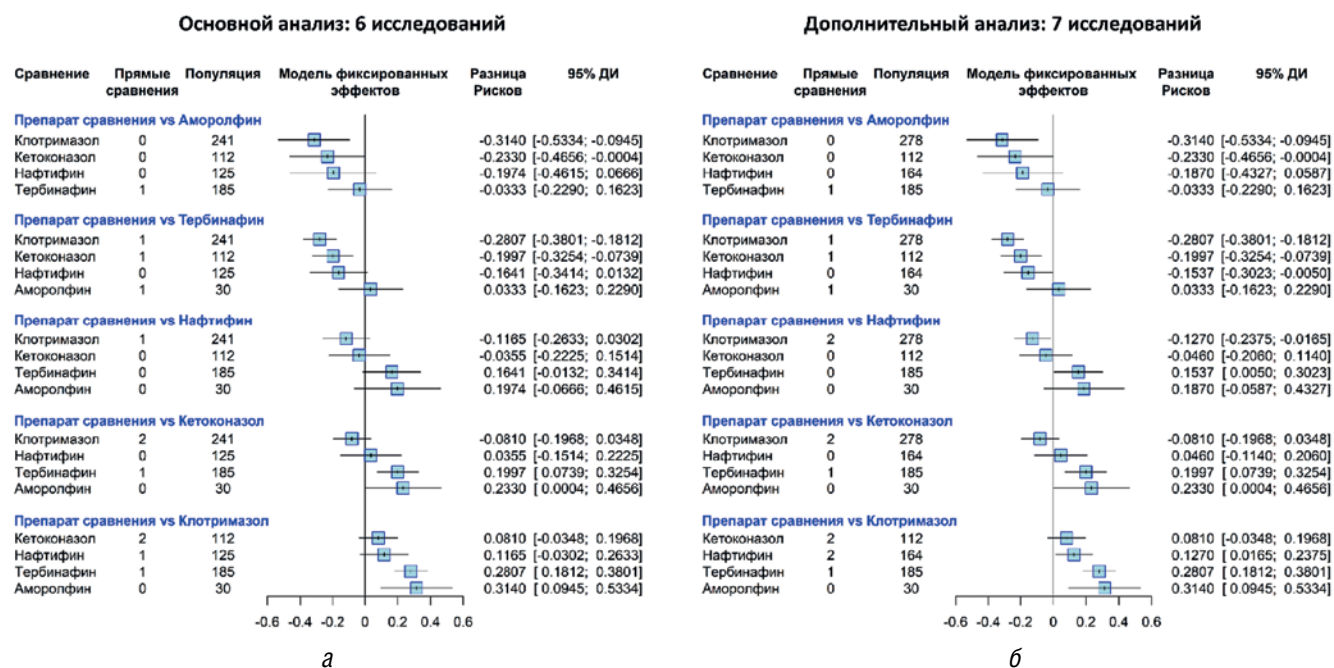


Рис. 4. Диаграмма forest-plot и данные основного и дополнительного метаанализа микологической/клинической эффективности аморолфина, тербинафина, нафтифина, кетоконазола, клотримазола: а — основной анализ (без учета M.A. el Darouti и соавт. (1989) [37]); б — дополнительный анализ (с учетом M.A. Darouti и соавт. (1989) [37])

Fig. 4. Forest-plot diagram and data from the main and additional meta-analysis of the mycological/clinical efficacy of amorolfine, terbinafine, naftifine, ketoconazole, clotrimazole: а — main analysis (without M.A. el Darouti et al. (1989) [37]); б — additional analysis (with M.A. Darouti et al. (1989) [37])

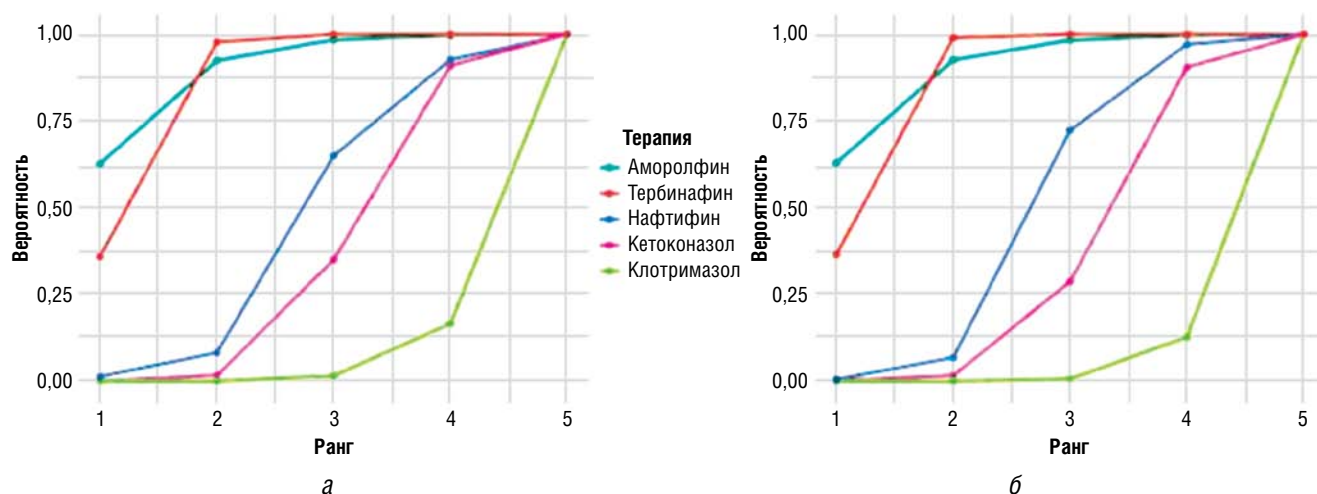


Рис. 5. SUCRA для микологической/клинической эффективности аморолфина, тербинафина, нафтифина, кетоконазола, клотримазола: а — основной анализ (без учета М.А. el Darouti (1989) [37]), б — дополнительный анализ (с учетом М.А. el Darouti (1989) [37])
 Fig. 5. SUCRA of the mycological/clinical efficacy of amorolfine, terbinafine, naphthyphine, ketoconazole, clotrimazole): а — main analysis (without M.A. Darouti (1989) [37]), б — additional analysis (with el M.A. Darouti (1989) [37])

Заключение

На основе проведенного систематического обзора литературы и сетевого анализа было выявлено преимущество топической терапии аморолфином в форме крема над тербинафином, кетоконазолом, клотримазолом, нафтифином. Результаты прове-

денного сетевого анализа демонстрируют большее превосходство аморолфина при применении его более коротким по сравнению с прочими препаратами курсом. Такое уменьшение длительности терапии способствует более высокой комплаентности пациентов. ■

Литература/References

- Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008;51(Suppl_4):2–15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x
- Li D, Fan S, Zhao H, Song J, Guo L, Li W, et al. Worldwide trends and future projections of fungal skin disease burden: a comprehensive analysis from the Global Burden of Diseases study 2021. *Front Public Health*. 2025;13:1580221 doi: 10.3389/fpubh.2025.1580221
- Liu X, Zhang Y, Hong Y, Zhang H. Global burden of fungal skin diseases: An update from the Global Burden of Diseases Study 2019. *Mycoses*. 2024;67(7):e13770 doi: 10.1111/myc.13770
- Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD001434. doi: 10.1002/14651858.CD001434.pub2
- Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol*. 2017;153(5):406–412. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5538
- Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologija 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. (Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections.) 5th ed., revised and expanded. Moscow: Delovoj jekspress; 2016. 768 p. (In Russ.)]
- Mochizuki T, Tsuboi R, Iozumi K, Ishizaki S, Ushigami T, Ogawa Y, et al. Guidelines for the management of dermatomycosis (2019). *J Dermatol*. 2020;47(12):1343–1373. doi: 10.1111/1346-8138.15618
- Егорова Е.А., Шейхмамбетова Л.Н., Бекирова Э.Ю. Маркетинговый анализ ассортимента противогрибковых препаратов для местного применения на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Современная организация лекарственного обеспечения. 2021;1:7–13. [Egorova EA, Sheikhmambetova LN, Bekirova EYu. Market analysis of the range of antifungal drugs for local use on the pharmaceutical market of the Russian Federation. *Sovremennaja Organizacija Lekarstvennogo Obespechenija*. 2021;1:7–13. (In Russ.)] doi: 10.30809/solo.1.2021.1
- Цибизова А.А., Макалатия М.К. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противогрибковых препаратов. Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023;4(2):61–66. [Tsibizova AA, Makalatiya MK. Marketing research of pharmaceutical market of antifungal drugs. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023;4(2):61–66. (In Russ.)] doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-61-66
- Тамразова О.Б. Наружные антимикотики в терапии поверхностных микозов кожи. Клинический разбор в общей медицине. 2024;5(6):82–88. [Tamrazova OB. Topical antifungals in treatment of superficial cutaneous mycoses. *Clinical Analysis in General Medicine*. 2024;5(6):82–88. (In Russ.)] doi: 10.47407/kr2024.5.6.00439
- Sud IJ, Feingold DS. Mechanisms of action of the antimycotic imidazoles. *J Invest Dermatol*. 1981;76(6):438–441. doi: 10.1111/1523-1747.ep12521036
- Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(4Pt2):782–785. doi: 10.1016/0190-9622(90)70288-s
- Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, Riveros BS, Bernardo NL, Correr CJ. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):341–349. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1721

14. Haria M, Bryson HM. Amorolfine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. *Drugs*. 1995;49(1):103–120. doi: 10.2165/00003495-199549010-00008
15. Общая характеристика лекарственного препарата ОФЛОМИЛ ДЕРМА, 0,25%, крем для наружного применения. [General characteristics of the drug OFLOMIL DERMA, 0.25%, cream for external use] URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=636239e9fb44f16ca7fcc365&codeId=P.MM.01> (accessed: 09.07.2025).
16. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, Back M, Berger T, Ferreira MC, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;(30):149–166. doi: 10.1093/eurjpc/zwac204
17. Ламизил®. Актуальные возможности в лечении микозов кожи. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2012;1:48–54. [Lamisil®. Current opportunities in the treatment of skin mycoses. Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and Dermatocosmetology. 2012;1:48–54. (In Russ.)]
18. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057
19. Kyle AA, Dahl MV. Topical therapy for fungal infections. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(6):443–451. doi: 10.2165/00128071-200405060-00009
20. Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):19–33. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00378.x
21. Monk JP, Brogden RN. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. *Drugs*. 1991;42(4):659–672. doi: 10.2165/00003495-199142040-00008
22. Spiekermann PH, Young MD. Clinical evaluation of clotrimazole. A broad-spectrum antifungal agent. *Arch Dermatol*. 1976;112(3):350–352.
23. Mullen GB, DeCory TR, Mitchell JT, Allen SD, Kinsolving CR, Georgiev VS. Studies on antifungal agents. 23. Novel substituted 3,5-diphenyl-3-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-alkylisoxazolidine derivatives. *J Med Chem*. 1988;31(10):2008–2014. doi: 10.1021/jm00118a027
24. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Burgess H, Doney L, Stuart B, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD009992. doi: 10.1002/14651858.CD009992.pub2
25. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):616–641. doi: 10.1111/bjd.13441
26. Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses last updated October 2019. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane; 2024. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-11> (accessed: 09.07.2025).
27. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane; 2024. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook#how-to-cite> (accessed: 09.07.2025).
28. NMA. PRISMA Statement. URL: <https://www.prisma-statement.org/nma> (accessed: 09.07.2025)
29. Thomas J, Kneale D, McKenzie JE, Brennan SE, Bhaumik S. Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address last updated August 2023. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane; 2024. URL: <https://www.cochrane.org/ru/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-02#gsc.tab=0&gsc.q=PICO%20> (accessed 09.07.2025).
30. Risk of bias tools — robvis (visualization tool) n.d. URL: <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool> (accessed 09.07.2025).
31. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017;6(1):79. doi: 10.1186/s13643-017-0473-z
32. Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software*. 2023;(106):1–40. doi: 10.18637/jss.v106.i02
33. Selvan AT, Girisha G, Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *International Research Journal of Pharmacy*. 2013;4(6):224–228. doi: 10.7897/2230-8407.04651
34. Chandana T, Shankaraiah P. Comparison of safety and efficacy of luliconazole and other antifungal agents. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*. 2014;5(1). URL: <https://www.ijpsr.info/docs/IJPSR14-05-01-001.pdf>
35. Khan I. Topical Amorolfine, Luliconazole, Sertaconazole and Terbinafine Effectiveness in Tinea Corporis and Tinea Cruris: A Comparative Study. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019;5(2):11–115.
36. Smith EB, Wiss K, Hanifin JM, Jordon RE, Rapini RP, Lasser AE, et al. Comparison of once- and twice-daily naftifine cream regimens with twice-daily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(6Pt1):1116–1117. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81020-1
37. el Darouti MA, al Raubaie S, Shandrashekar CR, al Sawaf MH, Movahadi GA. Double-blind randomized comparative study of naftifine cream and clotrimazole cream in the treatment of dermatophytosis. *Int J Dermatol*. 1989;28(5):345–346. doi: 10.1111/j.1365-4362.1989.tb01362.x
38. Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD012093. doi: 10.1002/14651858.CD012093.pub2
39. Rad F, Nik-Khoo B, Yaghmaee R, Gharibi F. Terbinafin 1% Cream and Ketoconazole 2% Cream in the Treatment of Pityriasis Versicolor: A randomized comparative clinical trial. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014;30(6):1273–1276. doi: 10.12669/pjms.306.5509

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — А.В. Самцов; обработка и анализ данных — В.Р. Хайрутдинов; написание текста статьи — Ю.Г. Горбунов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. General supervision, final editing, and final approval for submission of the manuscript — Alexey V. Samtsov; data processing and analysis — Vladislav R. Khairutdinov; writing the text of the article — Yuri G. Gorbunov. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Выражение признательности: авторы выражают признательность Доктору Ханмант Баркате, вице-президенту, глобальному руководителю по медицинским вопросам компании «Гленмарк», за помощь в подготовке приложения «Базовые характеристики и данные по конечной точке включенных исследований».

Acknowledgements: the authors would like to thank Dr. Hanmant Barkate, Vice President, Global Head of Medical Affairs at Glenmark for his assistance in preparing the application "Basic Characteristics and Endpoint data of the included studies".

Приложение 1. Базовые характеристики и данные по конечной точке включенных исследований. DOI: 10.25208/vdv16935-159940



Supplement 1. Basic characteristics and endpoint data of the included studies. DOI: 10.25208/vdv16935-159940



Информация об авторах

***Хайрутдинов Владислав Ринатович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Горбунов Юрий Геннадьевич — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1375-056X>; eLibrary SPIN: 3393-3256; e-mail: urikgor@rambler.ru

Information about the authors

***Vladislav R. Khairutdinov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Yuri G. Gorbunov — MD, Can. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1375-056X>; eLibrary SPIN: 3393-3256; e-mail: urikgor@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 06.09.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 19.01.2026

Submitted: 06.09.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 19.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16939>

EDN: xhyyje

Гипертрофические рубцы: современные представления о профилактике и лечении

© Борзых О.Б.^{1*}, Карпова Е.И.², Петрова М.М.³, Шнайдер Н.А.^{3,4}, Данилова С.В.⁵¹Клиника пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт» (ООО «Артис»), Воронеж, Россия²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия³Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия⁴Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия⁵Клиника «Галактика», Москва, Россия

Несмотря на большое количество исследований, проблема нарушения заживления ран, в частности гипертрофических рубцов, остается актуальной. В настоящее время нет «золотого стандарта» ведения пациентов с гипертрофическими рубцами. Цель настоящей работы — анализ современных методов профилактики и лечения гипертрофических рубцов с точки зрения патогенетических аспектов, преимуществ и недостатков. В обзорную статью включены систематические обзоры, оригинальные исследования и клинические случаи, описывающие профилактику и лечение гипертрофических рубцов. Поиск был проведен по ключевым терминам «гипертрофический рубец» («hypertrophic scar»), «безрубцовое заживление» («scar-free healing»), «лечение» («therapeutic strategic»), «заживление раны» («wound healing») в библиографических базах PubMed, Scopus, eLIBRARY. Из полученных данных отобраны статьи с наибольшим индексом цитирования. Всего было просмотрено 3861 название, 1484 полных статей, включено в настоящий обзор 139 статей. Анализ множества научных работ дал понимание современных стратегий профилактики и лечения гипертрофических рубцов. Все представленные методы можно разделить на две группы: методы, влияющие непосредственно на блокирование сверхпродукции внеклеточного матрикса, и методы, улучшающие регенерацию, в том числе тканей вокруг раны. Последние, по мнению ряда авторов, являются перспективным направлением заживления ран, так как они сокращают общее время заживления и тем самым способствуют заметному эстетическому улучшению внешнего вида рубцов.

Ключевые слова: заживление раны; гипертрофический рубец; лечение гипертрофических рубцов**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет личных средств авторов.**Для цитирования:** Борзых О.Б., Карпова Е.И., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Данилова С.В.Гипертрофические рубцы: современные представления о профилактике и лечении. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):46–59. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16939> EDN: xhyyje

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16939>

EDN: xhyyje

Hypertrophic scars: modern concepts of prevention and treatment

© Olga B. Borzykh^{1*}, Elena I. Karpova², Marina M. Petrova³, Natalia A. Shnayder^{3,4}, Svetlana V. Danilova⁵¹Plastic Surgery and Cosmetology Clinic "Doctor Albrecht" (LLC Artis), Voronezh, Russia²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia³Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia⁴Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia⁵Galaktika Clinic, Moscow, Russia

Despite a large number of studies, the problem of impaired wound healing, in particular hypertrophic scars, remains relevant. Currently, there is no "gold" standard for the management of patients with hypertrophic scars. The purpose of this work was to analyze modern methods of prevention and treatment of hypertrophic scars, in terms of pathogenetic aspects, advantages and disadvantages. The review article includes systematic reviews, original research, and clinical cases describing the prevention and treatment of hypertrophic scars. The search was conducted for the key terms "hypertrophic scar", "scar-free healing", "therapeutic strategic", and "wound healing" in the bibliographic databases PubMed, Scopus, and eLibrary. Articles with the highest citation index were selected from the data obtained. A total of 3,861 titles, 1,484 full articles were reviewed, and 139 articles are included in this review. An analysis of numerous scientific papers has provided a deep understanding of modern strategies for the prevention and treatment of hypertrophic scars. In this article, all the presented methods can be divided into 2 groups: methods that directly affect the blocking of extracellular matrix overproduction and methods that improve regeneration, including tissues around the wound. The latter, according to a few authors, are a promising area of wound healing, as they reduce the overall healing time, thereby contributing to a noticeable aesthetic improvement in the appearance of scars.

Keywords: wound healing; hypertrophic scar; treatment of hypertrophic scars

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the work was prepared and published using the authors' personal funds.

For citation: Borzykh OB, Karpova EI, Petrova MM, Shnayder NA, Danilova SV. Hypertrophic scars: modern concepts of prevention and treatment. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):46–59. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16939> EDN: xhyyje



Введение

Несмотря на большое количество исследований, посвященных гипертрофическим рубцам и возможным безрубцовому заживлению, чрезмерное рубцевание после операции или травмы по-прежнему трудно поддается лечению [1, 2]. Актуальность проблемы также связана с высокой распространенностью. Так, по данным разных авторов, частота возникновения гипертрофических рубцов после оперативных вмешательств варьирует от 15 до 70% [3, 4]. Формирование гипертрофических рубцов обычно начинается через 1–2 месяца после формирования раны, затем они имеют фазу быстрого роста (в течение 6–18 месяцев) и после постепенно регрессируют (до нескольких лет) [5]. При оперативном лечении врачам разных специальностей важно не только контролировать инфекцию и закрытие раны, но и уметь управлять процессом заживления ран [6]. Ряд авторов говорят о предпочтительном предотвращении образования чрезмерных рубцов, максимально сводя к минимуму факторы риска. Для этого необходимо понимать механизмы заживления и потенциальные патогенетические аспекты действия разных методов ведения рубцов. Трансформация раневого сгустка в грануляционную ткань требует тонкого баланса между отложением белков внеклеточного матрикса и его деградацией. При нарушении этого баланса появляются аномалии в формировании рубцов [1].

В настоящее время в России лечение и профилактика гипертрофических рубцов основываются на клинических рекомендациях «Келоидные и гипертрофические рубцы» [7]. Однако мировые исследования активно продолжают в сфере лечения и профилактики, появляются и другие методы лечения. Для контроля

и улучшения заживления после повреждения кожи в настоящее время предлагаются различные способы, но единого «золотого стандарта» до сих пор не разработано [5, 8–10]. Общая концепция заживления ран в основном направлена на ускорение их заживления и предотвращение чрезмерного образования рубцов. Однако существуют определенные противоречия: некоторые факторы роста, способствующие заживлению ран, могут также повышать риск образования чрезмерных рубцов. Также некоторые методы лечения могут иметь серьезные побочные эффекты, влияющие на заживление [11, 12].

В настоящей работе проанализированы различные методы профилактики и лечения гипертрофических рубцов, представленные в клинических рекомендациях и различных исследованиях, с указанием патогенетических механизмов действия и недостатков тех или иных методов. В статью включены систематические обзоры, оригинальные исследования, клинические случаи, описывающие профилактику и лечение гипертрофических рубцов. Поиск был проведен по ключевым терминам «гипертрофический рубец» («hypertrophic scar»), «безрубцовое заживление» («scar-free healing»), «лечение» («therapeutic strategic»), «заживление раны» («wound healing») в библиографических базах PubMed, Scopus, eLIBRARY. Из полученных данных были отобраны статьи с наибольшим индексом цитирования. Всего было просмотрено 3861 название, 1484 полных статей, включено в настоящий обзор 139 статей (рис. 1). Критерии включения: описание стратегии лечения и профилактики гипертрофических рубцов. Критерии не включения: дублирующие работы; статьи старше 15 лет; статьи, включающие лечение только келоидных рубцов;

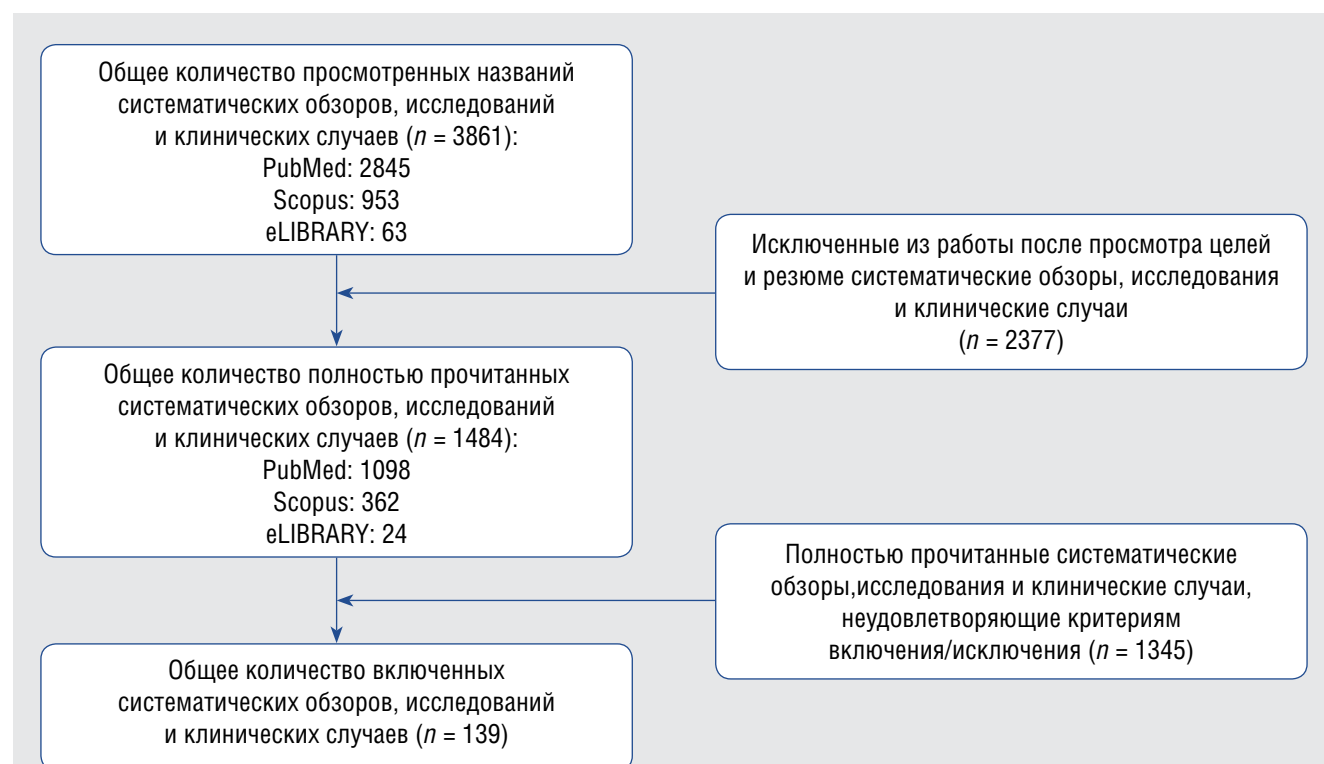


Рис. 1. Этапы и критерии отбора исследований, систематических обзоров и клинических случаев
Fig. 1. Stages and criteria for selection of studies, systematic reviews and clinical cases

статьи, включающие только хирургическое лечение. Анализ множества научных работ дал понимание современных стратегий профилактики и лечения гипертрофических рубцов.

Основные методы профилактики и лечения гипертрофических рубцов

В настоящее время в клинические рекомендации «Келоидные и гипертрофические рубцы» включены методы лечения с разной доказательностью (табл. 1).

В качестве профилактики для пациентов высокого риска рекомендованы продукты на основе силикона, использование солнцезащитного крема с максимальным коэффициентом защиты от солнца. Наиболее распространенные методы лечения гипертрофических рубцов: внутрирубцовое введение глюкокортикостероидов (ГКС), ботулинического токсина типа А и применение лазеров. Однако они не могут полностью предотвратить образование рубцов. Также эти методы лечения не в состоянии эффективно регенерировать здоровую кожную ткань. Как только рубцовые ткани созревают, регенерация нормальной дермы из окружающей ткани становится невозможной. Время полного заживления раны — наиболее важный фактор для прогнозирования развития гипертрофических рубцов [5, 13]. Таким образом, поиск новых методов профилактики и лечения гипертрофических рубцов направлен в том числе на улучшение регенерации и ускорение заживления.

Глюкокортикостероидные препараты

По мнению ряда авторов, основной фактор развития гипертрофических рубцов — выраженное воспаление. Поэтому в качестве профилактики предложены силиконовые и противовоспалительные пластыри, а в качестве основного лечения — инъекции ГКС [8, 14–21].

Действие ГКС в первую очередь связано с действием на воспалительный процесс в ране, во вторую

очередь — со снижением синтеза коллагена и гликозаминогликанов, ингибированием роста фибробластов и усилением дегенерации коллагена и фибробластов. Таким образом, применение ГКС оказывает противовоспалительный эффект, влияет на микроциркуляцию в коже, также ГКС защищают от индуцированного TNF-α апоптоза фибробластов [1, 5].

Важное действие ГКС заключается в модуляции транскрипции генов с помощью множества различных взаимодополняющих механизмов, а гены-мишени включают большинство медиаторов воспаления (таких как хемокины, цитокины, факторы роста и их рецепторы). В исследовании *in vitro* триамцинолон значительно увеличивал выработку основного FGF и снижал выработку TGF-β1 фибробластами келоидных рубцов человека в бессывороточной модели *in vitro*. Триамцинолон подавляет профибротические гены и регуляторы внеклеточного матрикса, такие как TGF-β, коллагены и интегрины, при идиопатическом синдроме запястного канала. Кроме того, триамцинолон снижал уровни экспрессии белков и мРНК COL1, COL3 и α-SMA и подавлял пролиферацию, инвазию и миграцию фибробластов гипертрофических рубцов человека дозозависимым образом. Внутрирубцовое введение триамцинолона значительно уменьшало долю рубцов у мышей с рубцовой тканью [22].

Недостатками применения ГКС являются возможные побочные эффекты и отсутствие воздействия на улучшение регенерации и сокращение времени заживления. Побочные эффекты применения ГКС: атрофия кожи, телеангиоэктазии и боль в месте инъекции, при системном действии — остеопороз. Фармакологическая эффективность ГКС зависит от дозы, при этом большая эффективность наблюдается при более высокой дозе (концентрации), но побочные эффекты также индуцируются. Поэтому ряд авторов применение ГКС при гипертрофических рубцах относят к терапии второй линии (когда другие методы неэффективны) [1, 23, 24].

Таблица 1. Методы консервативного лечения рубцов, включенные в клинические рекомендации
Table 1. Methods of conservative scar treatment included in clinical guidelines

| Метод лечения | Уровень убедительности | Уровень достоверности доказательств |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Силиконовый гель/пластырь (наружно) | A | 1 |
| Глюкокортикостероидные препараты (внутриочагово: триамцинолона ацетонид, бетаметазона дипропионат, дексаметазона фосфат) | B | 1 |
| Ботулинический токсин тип А (внутриочагово). Использование пульсирующего лазера на красителях (FPDL). Криодеструкция. Неаблативный сосудистый лазер с длиной волны 585 нм. Дермабразия | B | 2 |
| Окклюзионная терапия | B | 4 |
| Наружные средства, влияющие на коллагенообразование (на основе экстракта репчатого лука, гепарина, алантоина). Ферментные препараты (внутриочагово: бовгиалуронидаза азоксимер; наружно: гель на основе коллагенолитических коллагеназ, крем со стабилизированной гиалуронидазой). Ультрафонофорез (с лекарственными препаратами). Микронидлинг | C | 4 |
| Фотофорез | C | 5 |

Ферментные препараты

Обоснованность применения ферментов связывают с избыточным синтезом внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, гликозаминогликаны, протеогликаны) при гипертрофических рубцах. Так, применение препаратов с коллагеназами направлено на протеолитическое разрушение коллагеновых волокон. Исследование с применением фонофореза и аппликация препаратов с коллагеназами показали эффективность для лечения и профилактики гипертрофических рубцов [25]. Исследование с применением коллагеназы и последующей компрессии показало положительные результаты [22].

При применении гиалуронидазы происходит депозимеризация гликозаминогликанов, которые являются основным веществом соединительной ткани, что также препятствует образованию коллагеновых волокон. Низкомолекулярные фрагменты гликозаминогликанов (образующиеся при действии гиалуронидазы) стимулируют ангиогенез и активируют мезенхимальные стволовые клетки. Также применение бовгиалуронидазы азоксимера регулирует синтез медиаторов воспаления. В проведенном исследовании терапевтическая эффективность внутрирубцового введения бовгиалуронидазы азоксимера при «свежих» гипертрофических рубцах составила 88% [13]. В исследовании комбинированное введение гиалуронидазы и триамцинолона показало больший результат в сравнении с монотерапией этими двумя препаратами. Ферментные препараты применяются инъекционно (внутрирубцово), а также для наружной терапии в виде кремов и гелей методом фонофореза и ультрафонофореза [22, 26, 27].

Недостатками применения ферментных препаратов являются возможность временного уменьшения объема рубца и его возможный возврат к прежнему или большему уровню. Также можно отметить снижение эффективности применения ферментных препаратов при использовании фонофореза и ультрафонофореза [13, 22, 26, 27].

Ботулинический токсин типа А

Применение ботулинического токсина типа А уменьшает дифференцировку фибробластов в миофибробласты, ингибирует пролиферацию фибробластов [5]. Механизм действия ботулинического токсина типа А на заживления раны до конца не выяснен, но его действие включает в себя воздействие на растяжение раны, коллаген и фибробласты. Ботулинический токсин типа А иммобилизует местные мышцы, уменьшает напряжение кожи, вызванное растяжением мышц, и таким образом уменьшает микротравмы и последующее воспаление. Уменьшение растягивающего усилия в процессе заживления рубцов и эффективное регулирование баланса между пролиферацией фибробластов и клеточным апоптозом улучшают эстетический вид послеоперационных рубцов. При исследовании на фибробластах из келоидных рубцов показано изменение экспрессии генов S100, кальций-связывающего белка A4, TGF- β 1, VEGF, MMP-1 и субъединицы А тромбоцитарного фактора роста. Ботулинический токсин типа А ингибировал пролиферацию и дифференцировку в миофибробласты. Ботулинический токсин типа А может уменьшать фиброз кожи за счет уменьшения пролиферации фибробластов, модулирования активности TGF- β и снижения транскрипции и экспрессии профибротических цитокинов в дермальных

фибробластах, полученных из келоидных и гипертрофических рубцов, также снижает экспрессию α -SMA, коллагена I и III типа, усиливает экспрессию маркеров адипоцитов, PPAR γ и C/EBP α , и увеличивает накопление липидных капель [22, 28–36].

Однако метаанализы говорят о неоднозначности результатов проведенных исследований, также при применении ботулинического токсина отсутствует возможность улучшения регенерационной способности краевой поверхности раны [8].

Средства на основе силикона

Точный механизм патогенетического действия применения покрытий из силиконового эластомера при лечении рубцов пока до конца не ясен. Наиболее часто в исследованиях указывают на восстановление барьерной функции рогового слоя за счет уменьшения трансэпидермальной потери воды. При дегидратации в кератиноцитах повышается уровень провоспалительных цитокинов, влияющих на сигнальные пути синтеза коллагена фибробластами [5]. Также некоторые авторы указывают на повышенное насыщение кислородом раны, повышение местной температуры и прямое действие силиконового масла, что приводит к уменьшению рубца и иммунологические эффекты, модулирующие уровень фиброгенных цитокинов [37].

Результаты лечения силиконовыми гелями остаются противоречивыми из-за усиления регуляции основного фактора роста (b FGF) фибробластов в дерме рубцов, обработанных силиконовым гелем [38–43].

Недостатками применения наружных средств на основе силикона являются неоднозначные результаты исследований применения, а также необходимость четкого и ежедневного выполнения рекомендаций пациентами. Пациенты, не обладающие высокой комплаентностью и приверженностью лечению, могут не соблюдать рекомендации.

Верапамила гидрохлорид

Блокаторы кальциевых каналов увеличивают синтез проколлагеназы в гипертрофических рубцах и нормальных культивируемых фибробластах. Верапамил подавляет трансмембранный приток кальция, рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов, а также синтез белков внеклеточного матрикса кожи. Также применение блокаторов кальциевых каналов приводит к деполаризации актиновых волокон, изменению конформации клеток и апоптозу, что в целом обуславливает снижение образования фиброзной ткани. Накожное применение верапамила требует дисциплинированности пациентов, также, по данным исследования, клинические результаты у животных заметны через 60 дней от начала лечения [44]. Кроме того, метаанализы показывают большую эффективность применения верапамила в комбинации с другими методами. В исследовании применения верапамила и триамцинолона комбинированное применение дало большую эффективность в сравнении с монотерапией препаратами [22, 45–50].

Наружные средства, влияющие на коллагенообразование (на основе экстракта репчатого лука, гепарина, алантоина)

Экстракт репчатого лука обладает противовоспалительным, антимикробным, антипролиферативным

и регенерирующим действием. Кверцетин (активный ингредиент экстракта лука) снижает пролиферацию фибробластов и экспрессию MMP-1. Проведенные исследования показали, что ингибирующие эффекты кверцетина могут быть обусловлены ингибированием белков TGF- β 1 и - β 2, а также SMAD.

Гепарин усиливает противовоспалительное действие экстракта лука и может способствовать облегчению боли и восстановлению коллагена. Алантоин, оказывающий смягчающее действие [51], используется для профилактики и уменьшения рубцов.

Результаты исследования применения наружных препаратов на основе экстракта репчатого лука, гепарина, алантоина имеют противоречивые данные [52]. Метаанализ показал, что применение наружных средств лучше, чем отсутствие лечения, однако не было показано превосходства над другими методами лечения. Также была отмечена возможность непереносимости данного лечения и увеличения частоты побочных эффектов (таких как зуд, жжение, почесывание, контактный дерматит) [41, 42, 53, 54].

Криодеструкция

При проведении криодеструкции внутрирубцово вводится криохирургическая игла, которая присоединяется к баллону с жидким азотом. Жидкий азот охлаждает криозонд, тем самым замораживает гипертрофический рубец изнутри. В проведенных работах было показано, что замороженная ткань была лишена пролиферирующих и тучных клеток, а количество кровеносных сосудов оставалось неизменным. Уменьшение объема гипертрофических рубцов отмечалось после одной процедуры, также зафиксировано значительное снижение объективных и субъективных симптомов [1, 40, 55].

К недостаткам относят относительно высокую стоимость процедуры, а также развитие нежелательных явлений — гипопигментации, боли, рецидивов гипертрофического рубца [56–59].

Лазерная терапия

Применение интенсивного импульсного света обуславливает развитие ишемии сосудов, что препятствует выработке коллагена [60]. Лазерная терапия направлена на улучшение внешнего вида гипертрофических рубцов путем прямого разрушения ткани (фракционные или обычные аблятивные лазеры) с последующим уменьшением объема рубца, на коагуляцию рубцовой ткани (неаблятивные лазеры, фракционные) с последующим восстановлением местного коллагена и улучшением состояния рубца, или путем разрушения микроциркуляции рубца, что приводит к ишемии и последующему уменьшению объема рубца [3].

Точный механизм действия лазерной терапии на гипертрофические рубцы до конца не понятен. Аблятивные лазерные устройства могут вызывать удаление рубцов за счет взаимодействия лазерной энергии с водой, что приводит к уменьшению объема повреждения. Неаблятивные лазеры могут вызывать разрушение (коагуляцию/некроз) капилляров за счет поглощения энергии лазерного излучения с помощью крови, поступающей из вены (т.е. разрушения внутрисосудистого гемоглобина). Разрушение кровеносных сосудов уменьшает приток крови (гипоперфузия) к обрабатываемой области с последующим снижением местной оксигенации тканей (гипоксия). В результате гипоксии в тканях

происходят изменения, связанные с выработкой нового коллагена, нагревом коллагеновых волокон, разрушением дисульфидных связей (которые удерживают коллагеновые волокна вместе) и перестройкой структуры коллагеновых волокон [3].

В последние годы было проведено множество исследований по применению различных лазеров для лечения гипертрофических и келоидных рубцов [1, 40, 49, 58, 59, 61, 62]. Среди них наиболее перспективным методом является применение импульсного лазера на красителе с длиной волны 585 нм (PDL). В этом случае улучшение состояния гипертрофических рубцов происходит за счет разрушения капилляров, вызывая гипоксемию и изменение выработки коллагена, с повышением уровня матриксных металлопротеаз. Неодимовый YAG-лазер с длиной волны 1064 нм имеет сходный с PDL механизм действия, однако проникает на большую глубину. Но его эффективность может снижаться с увеличением толщины рубца. Для удаления неактивных гипертрофических рубцов может быть рекомендовано лечение CO₂- или эрбиевыми YAG-лазерами [1, 63, 64].

Несмотря на популярность применения лазерной терапии, систематические обзоры указывают на неоднозначность выводов об эффективности и безопасности лазерного воздействия. Кроме того, применение этого вида терапии приводит к разрушению не только пораженных, но и нормальных тканей, что ведет к побочным реакциям [45]. Среди побочных эффектов лазерной терапии отмечают постпроцедурную боль, парестезии в области лазерной обработки, усиление эритемы, отслойку эпидермиса и образование пузырей [3, 65]. Лазерная терапия в сочетании с кортикостероидами может привести к атрофии нормальной окружающей кожи, жировой ткани и мышц и даже к таким побочным эффектам, как остеопороз и боль в месте инъекции [66]. Более эффективна комбинация различных методов лазерного лечения. Кроме того, существует недостаток понимания оптимальных сроков применения различных методов лазерной терапии [67–74].

Дермабразия

Дермабразия — хирургическая процедура по шлифовке кожи, которая механически удаляет внешние слои кожи с помощью моторизованной проволочной щетки или алмазной фрезы. После удаления внешних слоев кожи происходят реэпителизация и репигментация (за счет сохраненных придаточных структур кожи), а также неоколлагенез. Основное применение дермабразии описано для атрофических рубцов постакне [75, 76]. Однако существуют исследования по применению дермабразии при глубоких ожоговых ранах лица на раннем послеожоговом этапе. В исследовании показано, что среднее время заживления ран с применением дермабразии было значительно короче, чем у пациентов, которым проводилось стандартное хирургическое иссечение. Также было показано снижение уровня инфицирования и более низкий балл оценки рубцов через 6 месяцев по Ванкуверской шкале рубцов [77]. Микродермабразия — амбулаторная процедура, направленная на эксфолиацию эпидермиса за счет быстрого прохождения по коже кристаллов оксида алюминия [78, 79].

Из побочных эффектов дермабразии авторами указываются длительный болевой синдром, стойкая эритема и дисхромия, а также развитие келоидных

рубцов у пациентов, принимавших изотретионин [80]. Эффективность микродермабразии неоднозначна по данным разных исследований и зависит от ее интенсивности [77].

Ультрафонофорез (с лекарственными препаратами)

Механизм действия зависит от вводимых препаратов, обычно при ультрафонофорезе применяются ферментные препараты. Однако авторы указывают на снижение эффективности введения препаратов методом ультрафонофореза в сравнении с внутрирубцовым введением [13].

Окклюзионная терапия

Механизм действия окклюзионной терапии до конца не изучен. Обсуждается снижение синтеза коллагена из-за ограничения перфузии капилляров и снижения поступления кислорода к рубцовой ткани, а также увеличение скорости апоптоза фибробластов.

Согласно результатам исследований применение давления в течение 1–2 месяцев инактивировало пути PI3K/AKT и активировало сигнальные пути ERK, что привело к снижению экспрессии мРНК коллагена I и III типов. Воздействие давлением привело к уменьшению размера, меньшему сокращению и более мягкой поверхности рубца. Считается, что действие обусловлено ограничением притока крови к рубцовой ткани, что приводит к снижению поступления кислорода, питательных веществ и цитокинов, участвующих в воспалительной реакции. Ишемия вызывает набухание и вакуолизацию митохондрий, в результате чего снижается синтетическая активность фибробластов. Также гипоксическая среда индуцирует высвобождение простагландина E₂, увеличивающих экспрессию коллагеназы, приводя к дегенерации коллагеновых волокон. Прессотерапия наиболее эффективна в течение ближайших 2 месяцев после травмы [5, 42, 59, 81].

Метаанализы показывают неоднозначность результатов применения прессотерапии. Также эффективность прессотерапии может быть снижена из-за анатомического расположения рубца (невозможности создания окклюзии) и при нарушении комплаентности пациентов. Побочными эффектами окклюзионной терапии могут быть мацерация, экзема, неприятных запах [1].

Микронидлинг

Микроиглы, или чрескожная индукция образования коллагена, применяются для лечения атрофических рубцов от угревой сыпи и ожогов (стабилизированные рубцы, без признаков роста). Микротравматизация рубцов с помощью дермароллера приводит к активации каскада заживления и отложения коллаген-эластинового комплекса с последовательной трансформацией коллагена III типа в коллаген I типа, неоангиогенезу и, таким образом, ускоренному ремоделированию рубца [82].

Считается, что прокалывание рогового слоя микроиглами приводит к образованию микроканалов или крошечных ран в эпидермисе и папиллярной дерме и далее — к неоколлагенезу и неоваскуляризации, но доказательств этому немного [83].

Другие методы профилактики и лечения гипертрофических рубцов

При использовании традиционных методов лечения гипертрофических рубцов по-прежнему сохраня-

ются сложности, связанные с низкой эффективностью, большим количеством побочных эффектов и высоким риском рецидивов [84]. В связи с отсутствием «золотого стандарта» для профилактики и лечения гипертрофических рубцов многие исследователи пытаются найти средства, обладающие большей эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов [85, 86]. В настоящее время продолжается активный поиск средств, улучшающих регенерацию, с разными механизмами действия. Их механизмы действия весьма разнообразны и затрагивают многие фазы заживления раны: улучшение гемостаза, иммуномодуляцию в фазе воспаления и замещение внеклеточного матрикса на фазах пролиферации и ремоделирования. Однако, несмотря на разработку новых продуктов, в лечении ран остаются значительные проблемы [87, 88].

Механомодуляция

Исходя из теории механических воздействий и механотрансдукции, ряд авторов на первый план выдвигают механическую разгрузку и механомодуляцию для лечения рубцов [89]. Среди таких стратегий можно выделить: формирование швов без натяжения, тейпирование пластырем, применение силиконовых материалов, ботулинического токсина типа А, микроигльных пластырей [37, 90]. Перспективным направлением является фармакологическая коррекция механотрансдукционного пути [91, 92].

Раны с механической нагрузкой вызывают более сильную воспалительную реакцию, что увеличивает образование рубцов. Предполагается, что передача сигналов киназы фокальной адгезии (FAK), которая контролирует передачу механосигналов в фибробластах, опосредует усиленную воспалительную реакцию, связанную с механическим напряжением. Исследование показало, что деформации коллагеновых матриц, вызванные сократительной активностью фибробластов, служат мощным сигналом для миграции макрофагов [93–96].

Фармакологическая коррекция механотрансдукционного пути находится только на этапе разработки.

Противовоспалительная терапия

Стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты — это традиционные противовоспалительные средства, которые могут быть полезны для профилактики и лечения рубцов за счет снижения выраженности воспаления. Нестероидные противовоспалительные препараты блокирует выработку простагландина E путем ингибирования функции ферментов циклооксигеназы [97]. По данным исследований местные нестероидные противовоспалительные средства могут уменьшать выраженность рубцов [98–100].

Одно из перспективных направлений — исследование интерлейкина-10 (IL-10) в качестве противовоспалительного фактора. IL-10 играет ключевую роль в формировании рубцов, оказывает регулирующее действие на привлечение и дифференцировку воспалительных клеток. Также IL-10 имеет антифибротическое действие, активизируя перекрестные влияния между PI3K/AKT и Janus kinase/сигнальными путями в фибробластах и активаторами транскрипций (JAK/STAT3) сигнальных путей в фибробластах, стимулируемых TGFβ-1. IL-10 снижает экспрессию коллагена в фибробластах, что приводит к уменьшению фиброза [5].

Было показано, что поддержание гидратации во время заживления ран может уменьшать выраженность рубцов, что, вероятно, связано с уменьшением выраженности воспаления [101]. Создание влажной среды для заживления ран облегчает аутолитическую обработку, уменьшает боль и рубцевание, активирует синтез коллагена, облегчает и ускоряет миграцию кератиноцитов по поверхности раны и поддерживает присутствие и функционирование питательных веществ, факторов роста и других растворимых медиаторов в окружении раны. Влажные раневые повязки бывают в виде пленки, пены, гидроколлоидов, гидрогелей, альгинатов, также могут быть включены в состав повязок системы для лечения ран с отрицательным давлением. Также гидрогели могут быть с различными факторами роста и цитокинами [102, 103].

Противовоспалительная терапия направлена лишь на одно звено патогенеза формирования рубцов, что имеет большее значение на начальных стадиях заживления раны. Однако последние исследования говорят о необходимости повышения регенерации окружающих рану тканей.

Применение обогащенной тромбоцитами плазмы

Применение обогащенной плазмы относится к методу регенеративной медицины. В ряде исследований доказана эффективность ее применения как в самостоятельном виде, так и в качестве дополнительного метода [104]. По данным разных исследований было показано действие на дифференцировку дермальных фибробластов в миофибробласты с последующим усилением заживления раны, ингибированием сигнального пути TGF- β 1/SMAD3 при добавлении обогащенной плазмы [104–107]. Кроме того, тромбоциты являются важными донорами митохондрий, а митохондрии, полученные из тромбоцитов, могут способствовать заживлению ран за счет уменьшения апоптоза, вызванного окислительным стрессом в эндотелиальных клетках сосудов [22]. Результаты исследований влияния обогащенной тромбоцитами плазмы на заживление ран остаются неокончательными, и необходимы дополнительные исследования, чтобы понять ее роль в формировании рубцов при повреждениях кожи [108]. В работах, посвященных послеожоговым рубцам, также приводятся противоречивые данные, однако указывается, что комбинированное применение обогащенной плазмы и жировой клетчатки, обогащенной стволовыми клетками, может иметь преимущество [109].

Исследования по применению плазмы противоречивы. В США тромбоцитарный фактор роста одобрен для лечения хронических ран, но он не имеет широкого клинического применения в связи с неоднозначной эффективностью этого метода [110]. Другие авторы также говорят об улучшении заживления ран, особенно в случае наличия хронической раны при сахарном диабете [111]. Также показана эффективность для улучшения внешнего вида постхирургических рубцов в комбинации с лазерной терапией и рубцов постакне в комбинации с микронидлингом и субцизией [112, 113].

Применение биополимеров

Каркасы из биополимеров способны имитировать естественную структуру внеклеточного матрикса, обеспечивая механическую прочность, поддерживая адгезию и пролиферацию клеток, предотвращая

обезвоживание и поддерживая покрытие, способствуя восстановлению тканей [114, 115]. Компоненты микро-структуры дермы (коллаген, эластин, гиалуроновая кислота, фибронектин, перликан, вода и другие молекулы) обладают специфическим трехмерным расположением последовательностей, обеспечивающих взаимодействие между различными клеточными популяциями, составляющими кожу. Такое взаимодействие влияет на прикрепление, миграцию, дифференциацию и морфогенетические явления. Нарушенная организация внеклеточного матрикса, связанная с процессом восстановления, снижает регулируемую и репарационную роль внеклеточного пространства, что приводит к нарушению рубцевания [115].

Для улучшения заживления ран также используют клеточные заменители кожи. Они содержат все элементы, необходимые для регенерации кожи: клетки, медиаторы, материалы, имитирующие внеклеточный матрикс. Наиболее часто используемая матрица основана на коллагене (он полностью биосовместим и поддается резорбции). Эти каркасы представляют собой основу для ревааскуляризации, формируя надлежащую микро-среду для миграции и пролиферации клеток. На этом же свойстве коллагена основано его применение для изготовления каркаса (коллагеновые гидрогели, коллагеновые каркасы из микрофибры, нановолокнистые каркасы из коллагена с электропрядением), применяемого для улучшения регенерации ран. Гиалуроновая кислота также необходима для регенерации кожи: гидрогелевые каркасы на ее основе направляют регенерацию тканей, поддерживая ангиогенез и рост/восстановление нервных окончаний [116]. Биоинженерные технологии, временно замещающие дефект кожи, используют для обширной раневой поверхности.

Коллаген действует как биологический модулятор окружающей среды, способствуя регенеративным процессам [116]. Применение коллагена I типа на модели заживающей раны продемонстрировало его значение на разных этапах заживления. Культивирование клеток с коллагеном показало увеличение скорости пролиферации. Таким образом, на ранних сроках заживления ран коллаген обуславливает интенсивную пролиферацию иммортализованных клеток эпидермиса и фибробластов с дальнейшей дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, способствуя сужению раны. Также было показано, что коллаген стимулирует миграцию клеток и ускоряет заживление. Культивирование клеточных культур с коллагеном значительно повышало экспрессию COL α (I) и TGF- β 1. На поздних сроках экспрессия белков COL α (I) и TGF- β 1 тоже была значительно повышена. Также отмечено повышение виментина, поддерживающего стабильность цитоскелета, что указывает на роль коллагена в обеспечении стабильности клеток. При гистологическом исследовании отмечено, что на 8-й день в группе с применением нативного коллагена было обнаружено меньше воспалительных клеток, а к 13-му дню — больший ангиогенез (в сравнении с группой с физиологическим раствором). Коллаген усиливает экспрессию гена VEGF, влияет на различные процессы заживления ран, такие как ангиогенез, реэпителизация и синтез коллагена [117].

Недавнее исследование показало, что коллаген I типа может связывать воспалительные интерлейкины, такие как IL-1 β , IL-6 и IL-8, и способен формировать физиологическую среду в ране, которая под-

держивает процесс заживления [118]. Кроме того, коллаген I типа обладает способностью связывать эластазу и ММП 2 [119].

Коллаген способен взаимодействовать с различными регенеративными механизмами, используемыми при заживлении кожных ран, начиная от ангиогенеза и заканчивая реэпителизацией [120]. Таким образом, применение коллагена I типа способствует ускорению процесса заживления, что было продемонстрировано и на модели животных, и в клиническом применении [121, 122]. На модели ишемизированной раны у крыс было показано, что применение препарата на основе нативного коллагена 7% способствует ускоренному появлению М2-макрофагов, обладающих противовоспалительной и прорегенеративной активностью. Также в ранах с применением препарата на основе нативного коллагена 7% отмечено снижение интенсивности и длительности воспаления, ускорение неоваскулогенеза и изменение экспрессии факторов роста (более быстрое увеличение сразу после нанесения травмы, с последующим снижением). Такое изменение экспрессии факторов роста привело к более быстрому и эффективному процессу реэпителизации, неоваскулогенезу и закрытию раневого дефекта, без развития хронизации воспаления и пролиферации раны [121]. Кроме того, стоп-сигналом к апоптозу миофибробластов на стадии ремоделирования является их контакт с фибриллами коллагеновых волокон I типа [123]. Применение различных материалов на основе коллагена связано с его биосовместимостью, биоактивностью и скоростью биodeградации, прямо пропорциональной скорости образования новой ткани [124, 125]. Использование нативного коллагена I типа может иметь благоприятный прогноз при лечении гипертрофических рубцов, что было отмечено нами в клиническом наблюдении [122].

В настоящее время применение коллагена в профилактике и лечении гипертрофических рубцов является перспективным, показана эффективность на культурах клеток, на животных, однако существует недостаток клинических исследований эффективности и безопасности с участием пациентов. Также недостаточно клинических исследований относительно оптимального времени применения препаратов на основе нативного коллагена при работе с заживающей раной.

Новые направления

Перспективным направлением в лечении гипертрофических рубцов считается возможность использования сигналов организма о разрешении воспаления для скорейшего «выключения» воспалительной реакции, что будет возможно при воздействии на сигнальные пути (TGF- β /Smad в фибробластах) и молекулярные мишени [12, 23, 126–129].

Разработку применения факторов роста в улучшении заживления связывают с возможностью регенерировать неповрежденные (околорубцовые) ткани [5, 130].

Другое новое перспективное направление — антиангиогенная терапия для уменьшения образования аномальной ткани. В исследовании показана эффективность применения моноклональных антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста в ингибировании ангиогенеза в рубцовых тканях и снижении выработки внеклеточного матрикса [5].

Липофилинг не является новой процедурой в эстетической медицине, однако применение стволовых клеток из жировой ткани может иметь положительный результат при лечении гипертрофических рубцов. Стволовые клетки, полученные из жировой ткани, обладают способностью секретировать проангиогенные и нейротрофические факторы [131]. При трансплантации стволовых клеток в рубцовую ткань происходит снижение уровня оксида азота, за счет чего происходит ингибирование пролиферации и дифференцировки фибробластов в миофибробласты [5, 132, 133]. Еще более новая стратегия — применение в лечении гипертрофических рубцов экзосом, выделенных из жировой ткани [134, 135].

Антисмысловые олигонуклеотиды (антисмысловые TGF- β 1, SMAD3, hTERT) блокируют ген-мишень и предназначены для модуляции функции (передачи сигналов) и/или экспрессии целевой смысловой РНК. Местно применяемые антисмысловые препараты TGF- β 1 снижали уровень экспрессии белка TGF- β 1 и улучшали гистологию рубца, что определялось индексом высоты рубца *in vivo* [22].

Также разные авторы для лечения гипертрофических рубцов предлагают использование антигистаминных препаратов, интерферонов, иммуномодуляторов (такролимуса, имиквимода), моноклональных антител, периферических сосудорасширяющих средств (пентоксифиллина), ингибиторов АПФ. Ряд исследований показывает значимость достаточности нутриентов во время заживления раны [22, 66, 136–139].

Заключение

Заживление ран — это сложный процесс, который зависит от присутствия различных типов клеток, факторов роста, цитокинов и элементов внеклеточного матрикса. Применение средств, имеющих регенерирующее действие, направлено на повышение естественной способности организма восстанавливать поврежденные ткани. Эффективность различных методов регенеративной медицины постоянно повышается, при этом особое внимание уделяется персонализированному лечению с учетом особенностей пациента и сообщается, что регенеративная медицина является эффективным методом с минимальными побочными эффектами, который может быть использован при лечении и профилактике гипертрофических рубцов. Одно из перспективных направлений — применение нативного коллагена, действующего в качестве естественного субстрата для прикрепления клеток. Он может опосредовать множество физиологических взаимодействий, способствующих регенерации во время сложного процесса заживления ран, начиная от ангиогенеза и заканчивая реэпителизацией. Общая концепция применения коллагена — воссоздание нормальной дермальной трехмерной архитектуры, которая будет служить основой для неоваскуляризации и возможного врастания кератиноцитов более организованным образом, а также обеспечивать раннее покрытие ран.

Ранее большинство исследований было сконцентрировано на применении химических методов улучшения регенерации. Однако в последние годы накопились доказательства о необходимости воздействия на внеклеточный матрикс и направленную регенерацию раны. Наступила новая эра тканевой инженерии

и биотехнологии с использованием коллагеновых биоматериалов, которая включает в себя каркасные материалы с факторами роста и стволовыми клетками для регенерации тканей и технологию трехмерной

печати искусственных органов. Также в последних работах заметна тенденция применять комбинации различных методов лечения гипертрофических рубцов с целью повышения эффективности. ■

Литература/References

1. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:103–114. doi: 10.2147/CCID.S35252
2. Bueno A, Nevado-Sanchez E, Pardo-Hernández R, de la Fuente-Anuncibay R, González-Bernal JJ. Treatment and Improvement of Healing after Surgical Intervention. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(15):2213. doi: 10.3390/healthcare11152213
3. Leszczynski R, da Silva CA, Pinto ACPN, Kuczynski U, da Silva EM. Laser therapy for treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9):CD011642. doi: 10.1002/14651858.CD011642.pub2
4. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17(1–2):113–125. doi: 10.2119/molmed.2009.00153
5. Shirakami E, Yamakawa S, Hayashida K. Strategies to prevent hypertrophic scar formation: a review of therapeutic interventions based on molecular evidence. *Burns Trauma*. 2020;8:tkz003. doi: 10.1093/burnst/tkz003
6. Jourdan M, Madfes DC, Lima E, Tian Y, Seit S. Skin Care Management for Medical and Aesthetic Procedures To Prevent Scarring. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:799–804. doi: 10.2147/CCID.S218134
7. Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Сайбурханов Р.Р. Келоидные и гипертрофические рубцы: клинические рекомендации. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2022. 27 с. [Kubanov AA, Kondrahina IN, Saiyburhanov RR. Keloidnye i gipertroficheskie rubcy: klinicheskie rekomendacii. Moskva: Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2022. 27 p. (In Russ.)]
8. Bi M, Sun P, Li D, Dong Z, Chen Z. Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2019;25:2950–2958. doi: 10.12659/MSM.916305
9. Murdock J, Sayed MS, Tavakoli M, Portaliou DM, Lee WW. Safety and efficacy of a growth factor and cytokine-containing topical product in wound healing and incision scar management after upper eyelid blepharoplasty: a prospective split-face study. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1223–1228. doi: 10.2147/OPHT.S109517
10. Wang J, Liao Y, Xia J, Wang Z, Mo X, Feng J, et al. Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):42. doi: 10.1186/s13287-019-1140-1
11. Mofikoya BO, Adeyemo WL, Abdus-salam AA. Keloid and hypertrophic scars: A review of recent developments in pathogenesis and management. *Nig Q J Hosp Med*. 2007;17(4):134–139. doi: 10.4314/nqjhm.v17i4.12693
12. Chen Q, Zhao T, Xie X, Yu D, Wu L, Yu W, et al. MicroRNA-663 regulates the proliferation of fibroblasts in hypertrophic scars via transforming growth factor- β 1. *Exp Ther Med*. 2018;16(2):1311–1317. doi: 10.3892/etm.2018.6350
13. Круглова Л.С., Течиева С.Т., Стенько А.Т., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Клиническая дерматология и венерология. 2014;5:105–116. [Kruglova LS, Tchieva ST, Sten'ko AT, Shmatova AA. Modern view on the innovative therapies of pathological cicatricial deformities. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;5:105–116. (In Russ.)]
14. Ogawa R, Dohi T, Tosa M, Aoki M, Akaishi S. The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol. *J Nippon Med Sch*. 2021;88(1):2–9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-106
15. Ogawa R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(1):79e–94e. doi: 10.1097/PRS.00000000000008667
16. Ren Y, Zhou X, Wei Z, Lin W, Fan B, Feng S. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2017;14(3):480–487. doi: 10.1111/iwj.12629
17. Nischwitz SP, Rauch K, Luze H, Hofmann E, Draschl A, Kotzbeck P, et al. Evidence-based therapy in hypertrophic scars: An update of a systematic review. *Wound Repair Regen*. 2020;28(5):656–665. doi: 10.1111/wrr.12839
18. Wang ZC, Zhao WY, Cao Y, Liu YQ, Sun Q, Shi P, et al. The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars. *Front Immunol*. 2020;11:603187. doi: 10.3389/fimmu.2020.603187
19. Wu W, Zhao Y, Chen Y, Zhong A. Comparing the Efficacy of Multiple Drugs Injection for the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloid: A Network Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2023;47(1):465–472. doi: 10.1007/s00266-022-03163-4
20. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):94–101. doi: 10.1016/j.jcma.2017.11.002
21. Van Nguyen L, Ly HQ, Vo HT, Pham TT, Nguyen NK, Vo TV, et al. Clinical Features and the Outcome Evaluations of Keloid and Hypertrophic Scar Treatment with Triamcinolone Injection in Mekong Delta, Vietnam — A Cross-Sectional Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3341–3348. doi: 10.2147/CCID.S432735
22. Murakami T, Shigeki S. Pharmacotherapy for Keloids and Hypertrophic Scars. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4674. doi: 10.3390/ijms25094674
23. Zhang T, Wang XF, Wang ZC, Lou D, Fang QQ, Hu YY, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110287. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110287
24. Joglar A, Song J, Golovko G, Jay J, Wolf S, El Ayadi A. Comparing the Effectiveness of Glucocorticoids in Preventing Hypertrophic Scar Diagnosis in Burn Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1970. doi: 10.3390/medicina59111970
25. Часнойть А.Ч., Жилинский Е.В., Серебряков А.Е., Тимошок Н.Ю. Оценка противорубцовой эффективности препарата Ферменкол®. Медицинские новости. 2015;11:36–40. [Chasnojt' ACh, Zhilinskij EV, Serebrjakov AE, Timoshok NJu. Antiscar efficiency evaluation of Fermenkol®. *Medicinskie novosti*. 2015; 11:36–40. (In Russ.)]
26. Bae-Harboe YS, Harboe-Schmidt JE, Graber E, Gilchrist BA. Collagenase followed by compression for the treatment of earlobe keloids. *Dermatol Surg*. 2014;40(5):519–524. doi: 10.1111/dsu.12465
27. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи. Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). 2017;1:5–9. [Perlamutrov JuN, Ol'hovskaja KB. The effectiveness of the cream containing stabilized hyaluronidase for the correction of cicatricial

- skin changes. *Consilium Medicum. Dermatologija (Pril.)*. 2017;1:5–9. (In Russ.)]
28. Xu D, Zhang DS, Hu XF, Hu MY. Evaluation of the efficiency and safety of botulinum toxin A injection on improving facial scars: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(1):e23034. doi: 10.1097/MD.00000000000023034
 29. Pan L, Qin H, Li C, Yang L, Li M, Kong J, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A in preventing and treating scars in animal models: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2022;19(4):774–781. doi: 10.1111/iwj.13673
 30. Jiang A, Jiang R, Liu T. A Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for the Management of Scars after Facial Surgery. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(3):e70111. doi: 10.1111/jocd.70111
 31. Wang D, Qu J, Jiang H, Jiang Y. The safety and efficacy of botulinum toxin for management of scars: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Toxicon*. 2019;166:24–33. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.04.018
 32. Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(2):161–166. doi: 10.1111/jocd.12134
 33. Wang Y, Wang J, Zhang J, Hu C, Zhu F. Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A Injection for Scar Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(5):1241–1249. doi: 10.1007/s00266-019-01358-w
 34. Pruksapong C, Yingtaweesittikul S, Burusapat C. Efficacy of botulinum toxin a in preventing recurrence keloids: Double blinded randomized controlled trial study: Intraindividual subject. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(3):280–286.
 35. Lin J, Wang X. Effects of botulinum toxin type A in the prevention and treatment of facial hypertrophic scars: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2024;21(3):e14796. doi: 10.1111/iwj.14796
 36. Raslan EE, Bakhamees BH, Howsawi TA, Alshmrani LS, Alruwaili AG, Alhashmi AY, et al. The Efficacy of Botulinum Toxin Type A (BTA) in the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2024;16(10):e71161. doi: 10.7759/cureus.71161
 37. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of Silicone Gel Sheeting and Silicone Gel for the Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids. *Wounds*. 2017;29(5):154–158.
 38. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD003826. doi: 10.1002/14651858.CD003826.pub3
 39. Yang X, Lohsiriwat V, Chang FCS, Chye TT, Howard CJ, Qiao L, et al. Real-world management of abnormal scarring using topical silicone gel: expert consensus and case series from the Asian SCARS Expert Group. *Drugs Context*. 2023;12:2023-4-3. doi: 10.7573/dic.2023-4-3
 40. Ud-Din S, Bayat A. Strategic management of keloid disease in ethnic skin: a structured approach supported by the emerging literature. *Br J Dermatol*. 2013;169(Suppl 3):71–81. doi: 10.1111/bjd.12588
 41. Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Techniques for Optimizing Surgical: A Spectrum of Clinical Challenges. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):201–223. doi: 10.1007/s40257-016-0175-7
 42. Potter K, Konda S, Ren VZ, Wang A, Srinivasan A, Chilukuri S. Techniques for Optimizing Surgical Scars, Part 2: Hypertrophic Scars and Keloids. *Skinmed*. 2017;15(6):451–456.
 43. Germano C, Calvanese C, Dell' Aversana Orabona G, Abbate V, Bonavolontà P. Role of Dermatrix in the Management of Eyelid Hypertrophic Scars After Facial Trauma. *Cureus*. 2024;16(5):e61450. doi: 10.7759/cureus.61450
 44. Охлопков В.А., Скальский С.В., Соколова Т.Ф. Эффективность крема, содержащего верапамила гидрохлорид, в терапии рубцов в эксперименте. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;93(4):38–43. [Oхлопков VA, Skal'skij SV, Sokolova TF. Effectiveness of cream containing verapamil hydrochloride, in the therapy of rubts in experiment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;93(4):38–43. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-38-43
 45. Li Z, Jin Z. Comparative effect and safety of verapamil in keloid and hypertrophic scar treatment: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1635–1641. doi: 10.2147/TCRM.S118748
 46. Haghani-Dogahe Z, Hadadi R, Esmailzadeh M, Mobayen M. Comparing intralesional triamcinolone and verapamil-triamcinolone injections in keloids: A single-blinded randomised clinical trial. *Int Wound J*. 2023;20(10):4166–4174. doi: 10.1111/iwj.14314
 47. Boggio RF, Freitas VM, Cassiola FM, Urabayashi M, Machado-Santelli GM. Effect of a calcium-channel blocker (verapamil) on the morphology, cytoskeleton and collagenase activity of human skin fibroblasts. *Burns*. 2011;37(4):616–625. doi: 10.1016/j.burns.2010.07.012
 48. Yang SY, Yang JY, Hsiao YC, Chuang SS. A Comparison of Gene Expression of Decorin and MMP13 in Hypertrophic Scars Treated With Calcium Channel Blocker, Steroid, and Interferon: A Human-Scar-Carrying Animal Model Study. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S37–S46. doi: 10.1097/DSS.0000000000000990
 49. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S3–S18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
 50. Sabry HH, Abdel Rahman SH, Hussein MS, Sanad RR, Abd El Azez TA. The Efficacy of Combining Fractional Carbon Dioxide Laser With Verapamil Hydrochloride or 5-Fluorouracil in the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids: A Clinical and Immunohistochemical Study. *Dermatol Surg*. 2019;45(4):536–546. doi: 10.1097/DSS.0000000000001726
 51. Owji N, Khalili MR, Khademi B, Shirvani M, Sadati MS. Comparison of the Effectiveness of Onion Extract, Topical Steroid, and Petrolatum Emollient in Cosmetic Appearance of Upper Blepharoplasty Scar. *J Curr Ophthalmol*. 2020;32(4):408–413. doi: 10.4103/JOCO.JOCO_39_20
 52. Owji N, Khademi B, Khalili MR. Effectiveness of Topical Onion Extract Gel in the Cosmetic Appearance of Blepharoplasty Scar. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(10):31–35.
 53. Yuan X, Shen J, Chen L, Wang L, Yan Q, Zhang J. Onion extract gel is not better than other topical treatments in scar management: A meta-analysis from randomised controlled trials. *Int Wound J*. 2021;18(3):396–409. doi: 10.1111/iwj.13542
 54. Pangkanon W, Yenbutra P, Kamanamool N, Tannirandorn A, Udompataikul M. A comparison of the efficacy of silicone gel containing onion extract and aloe vera to silicone gel sheets to prevent postoperative hypertrophic scars and keloids. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(4):1146–1153. doi: 10.1111/jocd.13933
 55. Muthanna AM, Al-Qubati YA. Cryotherapy: A Successful Monotherapy for Earlobe Keloids. *Malays Fam Physician*. 2020;15(3):83–85.
 56. O'Boyle CP, Shayan-Arani H, Hamada MW. Intralesional cryotherapy for hypertrophic scars and keloids: a review. *Scars Burn Heal*. 2017;3:2059513117702162. doi: 10.1177/2059513117702162
 57. Mourad B, Elfar N, Elsheikh S. Spray versus intralesional cryotherapy for keloids. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):264–269. doi: 10.3109/09546634.2015.1088129
 58. Arno A, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns*. 2014;40(7):1255–1266. doi: 10.1016/j.burns.2014.02.011
 59. Jaloux C, Bertrand B, Degardin N, Casanova D, Kerfant N, Philandrianos C. Keloid scars (part II): Treatment and prevention. *Ann Chir Plast Esthet*. 2017;62(1):87–96. doi: 10.1016/j.anplas.2016.04.006
 60. Tosa M, Ogawa R. Photodynamic therapy for keloids and hypertrophic scars: a review. *Scars Burn Heal*. 2020;6:2059513120932059. doi: 10.1177/2059513120932059
 61. Thongjaroensirikul P, Abad-Constantino RMR, Wongdama S, Lohsiriwat V, Manuskiatti W. Long-term efficacy and safety of fractional 1064-nm picosecond laser for minimization of post-mammoplasty scar in Asians: a prospective randomized controlled study. *Arch Dermatol Res*. 2025;317(1):784. doi: 10.1007/s00403-025-04280-1

62. Ji Q, Luo L, Ni J, Pu X, Qiu H, Wu D. Fractional CO₂ Laser to Treat Surgical Scars: A System Review and Meta-Analysis on Optimal Timing. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(1):e16708. doi: 10.1111/jocd.16708
63. Gu G, Ji L, Qiu X, Zhang J. A Retrospective Analysis of the Effectiveness of Fractional CO₂ Laser Therapy in Treating Linear Scars: Investigating the Ideal Timing for Intervention. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(3):e70019. doi: 10.1111/jocd.70019
64. Keshk ZS, Salah MM, Samy NA. Fractional carbon dioxide laser treatment of hypertrophic scar clinical and histopathological evaluation. *Lasers Med Sci*. 2025;40(1):137. doi: 10.1007/s10103-025-04371-5
65. Won P, Cooper M, Gillenwater TJ, Yenikomshian HA. Treatment of Hypertrophic Burn Scars With Laser Therapy: A Review of Adverse Events. *Ann Plast Surg*. 2023;91(6):715–719. doi: 10.1097/SAP.00000000000003712
66. Lingzhi Z, Meirong L, Xiaobing F. Biological approaches for hypertrophic scars. *Int Wound J*. 2020;17(2):405–418. doi: 10.1111/iwj.13286
67. Li L, Shen W, Lyu G. Effect of ablative fractional carbon dioxide laser combined with 1064 nm-Nd: YAG laser in the treatment of postburn hypertrophic scar. *Pak J Med Sci*. 2025;41(2):536–541. doi: 10.12669/pjms.41.2.11088
68. Lee JP, Seo ChE, Song WJ, Kwon MJu, Park YaS, Ko JH, et al. Combination treatment utilizing fractional ablative and continuous wave CO₂ lasers for hypertrophic burn scars. *Burns*. 2021;47(5):1084–1093. doi: 10.1016/j.burns.2020.10.015
69. Bai Y, Zhang Y, Ni W, Yao M. Laser, Intense Pulsed Light, and Radiofrequency for the Treatment of Burn Scarring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Burn J*. 2023;4(2):142–162. doi: 10.3390/ejb4020013
70. Yang Q, Ma Y, Zhu R, Huang G, Guan M, Avram MM, et al. The effect of flashlamp pulsed dye laser on the expression of connective tissue growth factor in keloids. *Lasers Surg Med*. 2012;44(5):377–383. doi: 10.1002/lsm.22031
71. De Las Alas JMG, Siripunvarapon AH, Dofitas BL. Pulsed dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(6):641–650. doi: 10.1586/erd.12.56
72. Al-Mohamady AESAEH, Ibrahim SMA, Muhammad MM. Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd: YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: a comparative randomized split-scar trial. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(4):208–212. doi: 10.3109/14764172.2015.1114648
73. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Energy density and numbers of treatment affect response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars to the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):557–565. doi: 10.1067/mjd.2001.116580
74. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1149–1155. doi: 10.1001/archderm.138.9.1149
75. Miao L, Ma Y, Liu Z, Ruan H, Yuan B. Modern techniques in addressing facial acne scars: A thorough analysis. *Skin Res Technol*. 2024;30(2):e13573. doi: 10.1111/srt.13573
76. Shokri T, Smith J, Ducic Y. Paradigms in Complex Facial Scar Management. *Semin Plast Surg*. 2020;34(4):305–313. doi: 10.1055/s-0040-1721768
77. Zhang C, Li Z, Zhang Q, Jiang M, Zhu Z, Wang B, et al. Application of minimally invasive debridement for deep second-degree facial burns in the early postburn phase. *BMC Surg*. 2025;25(1):17. doi: 10.1186/s12893-024-02678-8
78. Tam C, Khong J, Tam K, Vasilev R, Wu W, Hazany S. A Comprehensive Review of Non-Energy-Based Treatments for Atrophic Acne Scarring. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:455–469. doi: 10.2147/CCID.S350040
79. Attia E. Atrophic Postacne Scar Treatment: Narrative Review. *JMIR Dermatol*. 2024;7:e49954. doi: 10.2196/49954
80. Latifaltojar R, Pour Mohammad A, Goodarzi A. Keloid Formation and Any Skin Complications in Patients Treated With Isotretinoin and Undergone Any Skin-Related Procedures. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(2):e16680. doi: 10.1111/jocd.16680
81. Stratis C, Haider SA, Oleru O, Seyidova N, Sbitany H, Henderson PW. Paper Tape May Improve Scar Aesthetics and Prevent Wound Closure Complications. *Plast Aesthet Nurs (Phila)*. 2024;44(1):59–69. doi: 10.1097/PSN.0000000000000537
82. Šuca H, Zajiček R, Vodsoň Z. Microneedling — a form of collagen induction therapy — our first experiences. *Acta Chir Plast*. 2017;59(1):33–36.
83. Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet*. 2016;388(10052):1427–1436. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31406-4
84. Liu Y, Wang S, Yang F, Wang X, Zhang J, Han X, et al. Application and progress of new technologies and new materials in the treatment of pathological scar. *Front Chem*. 2024;12:1389399. doi: 10.3389/fchem.2024.1389399
85. Meetam T, Angspatt A, Aramwit P. Evidence of Potential Natural Products for the Management of Hypertrophic Scars. *J Evid Based Integr Med*. 2024;29:2515690X241271948. doi: 10.1177/2515690X241271948
86. Chen Z, Gao J, Li L. New challenges in scar therapy: the novel scar therapy strategies based on nanotechnology. *Nanomedicine (Lond)*. 2024;19(28):2413–2432. doi: 10.1080/17435889.2024.2401768
87. Freedman BR, Hwang C, Talbot S, Hibler B, Matorri S, Mooney DJ. Breakthrough treatments for accelerated wound healing. *Sci Adv*. 2023;9(20):eade7007. doi: 10.1126/sciadv.ade7007
88. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(1):a023267. doi: 10.1101/cshperspect.a023267
89. He J, Fang B, Shan S, Xie Y, Wang C, Zhang Y, et al. Mechanical stretch promotes hypertrophic scar formation through mechanically activated cation channel Piezo1. *Cell Death Dis*. 2021;12(3):226. doi: 10.1038/s41419-021-03481-6
90. Zhang Y, Wang S, Yang Y, Zhao S, You J, Wang J, et al. Scarless wound healing programmed by core-shell microneedles. *Nat Commun*. 2023;14(1):3431. doi: 10.1038/s41467-023-39129-6
91. Yin J, Zhang S, Yang C, Wang Y, Shi B, Zheng Q, et al. Mechanotransduction in skin wound healing and scar formation: Potential therapeutic targets for controlling hypertrophic scarring. *Front Immunol*. 2022;13:1028410. doi: 10.3389/fimmu.2022.1028410
92. Lubczyńska A, Garnarczyk A, Wcisło-Dziadecka D. Effectiveness of various methods of manual scar therapy. *Skin Res Technol*. 2023;29(3):e13272. doi: 10.1111/srt.13272
93. Gurtner GC, Dauskardt RH, Wong VW, Bhatt KA, Wu K, Vial IN, et al. Improving cutaneous scar formation by controlling the mechanical environment: large animal and phase I studies. *Ann Surg*. 2011;254(2):217–225. doi: 10.1097/SLA.0b013e318220b159
94. Aarabi S, Bhatt KA, Shi Y, Paterno J, Chang EI, Loh SA, et al. Mechanical load initiates hypertrophic scar formation through decreased cellular apoptosis. *FASEB J*. 2007;21(12):3250–3261. doi: 10.1096/fj.07-8218com
95. Wong VW, Rustad KC, Akaishi S, Sorkin M, Glotzbach JP, Janusz M, et al. Focal adhesion kinase links mechanical force to skin fibrosis via inflammatory signaling. *Nat Med*. 2011;18(1):148–152. doi: 10.1038/nm.2574
96. Pakshir P, Alizadehgiashi M, Wong B, Coelho NM, Chen X, Gong Z, et al. Dynamic fibroblast contractions attract remote macrophages in fibrillar collagen matrix. *Nat Commun*. 2019;10(1):1850. doi: 10.1038/s41467-019-09709-6
97. Xu W, Hong SJ, Zeitchik M, Cooper G, Jia S, Xie P, et al. Hydration status regulates sodium flux and inflammatory pathways through epithelial sodium channel (ENaC) in the skin. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):796–806. doi: 10.1038/jid.2014.477
98. Yuan Z, Zhao J, Chen Y, Yang Z, Cui W, Zheng Q. Regulating inflammation using acid-responsive electrospun fibrous scaffolds for skin scarless healing. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:858045. doi: 10.1155/2014/858045

99. Rahmani-Neishaboer E, Jallili R, Hartwell R, Leung V, Carr N, Ghahary A. Topical application of a film-forming emulgel dressing that controls the release of stratifin and acetylsalicylic acid and improves/prevents hypertrophic scarring. *Wound Repair Regen.* 2013;21(1):55–65. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00857.x
100. Rahmani-Neishaboer E, Yau FM, Jalili R, Kilani RT, Ghahary A. Improvement of hypertrophic scarring by using topical anti-fibrogenic/anti-inflammatory factors in a rabbit ear model. *Wound Repair Regen.* 2010;18(4):401–408 doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00598.x
101. Mustoe TA, Gurtjara A. The role of the epidermis and the mechanism of action of occlusive dressings in scarring. *Wound Repair Regen.* 2011;19(Suppl 1):s16–21. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00709.x
102. Nuutila K, Eriksson E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021;10(12):685–698. doi: 10.1089/wound.2020.1232
103. Zhang X, Kang X, Jin L, Bai J, Liu W, Wang Z. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int J Nanomedicine.* 2018;13:3897–3906. doi: 10.2147/IJN.S168998
104. Jafarzadeh A, PourMohammad A, Goodarzi A. A systematic review of the efficacy, safety and satisfaction of regenerative medicine treatments, including platelet-rich plasma, stromal vascular fraction and stem cell-conditioned medium for hypertrophic scars and keloids. *Int Wound J.* 2024;21(4):e14557. doi: 10.1111/iwj.14557
105. Kushida S, Kakudo N, Suzuki K, Kusumoto K. Effects of platelet-rich plasma on proliferation and myofibroblastic differentiation in human dermal fibroblasts. *Ann Plastic Surg.* 2013;71(2):219–224. doi: 10.1097/SAP.0b013e31823cd7a4
106. Caceres M, Hidalgo R, Sanz A, Mart̃a-nez J, Riera P, Smith PC. Effect of platelet-rich plasma on cell adhesion, cell migration, and myofibroblastic differentiation in human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2018;79(4):714–720. doi: 10.1902/jop.2008.070395
107. Chellini F, Tani A, Vallone L, Nosi D, Pavan P, Bambi F, et al. Platelet-Rich Plasma Prevents In Vitro Transforming Growth Factor-β1-Induced Fibroblast to Myofibroblast Transition: Involvement of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A/VEGF Receptor-1-Mediated Signaling†. *Cells.* 2018;7(9):142. doi: 10.3390/cells7090142
108. Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(4):294–311. doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0350
109. Hosseini MS, Nouri M, Zarrabi M, Fatemi MJ, Shpichka A, Timashev P, et al. Platelet-Rich Plasma in Regenerative Medicine: Possible Applications in Management of Burns and Post-Burn Scars: A Review. *Cell J.* 2023;25(5):281–290. doi: 10.22074/cellj.2023.558213.1093
110. Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:97–125. doi: 10.1016/j.addr.2018.09.010
111. Garraud O, Hozzein WN, Badr G. Wound healing: time to look for intelligent, “natural” immunological approaches? *BMC Immunol.* 2017;18(Suppl 1):23. doi: 10.1186/s12865-017-0207-y
112. Osman MA, Samy NA, Jasim AS. Efficacy of Fractional 2940-nm Erbium:YAG Laser Combined with Platelet-Rich Plasma Versus its Combination with Low-Level Laser Therapy for Scar Revision. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2024;17(11):39–44.
113. Vashisht A, Krishna A, Chugh R, David A, Srivastava D. PRP and its benefit as an adjunctive therapy with subcision and microneedling in atrophic scars: a comparative study. *J Cutan Aesthet Surg.* 2024;17(2):137–145. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_64_23
114. Stoica AE, Grumezescu AM, Hermenean AO, Andronescu E, Vasile BS. Scar-Free Healing: Current Concepts and Future Perspectives. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(11):2179. doi: 10.3390/nano10112179
115. Urciuolo F, Casale C, Imperato G, Netti PA. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J Clin Med.* 2019;8(12):2083. doi: 10.3390/jcm8122083
116. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics.* 2020;12(8):735. doi: 10.3390/pharmaceutics12080735
117. Liu T, Hao J, Lei H, Chen Y, Liu L, Jia L, et al. Recombinant collagen for the repair of skin wounds and photo-aging damage. *Regen Biomater.* 2024;11:rbae108. doi: 10.1093/rb/rbae108
118. Sklenářová R, Akla N, Latorre MJ, Ulrichová J, Franková J. Collagen as a Biomaterial for Skin and Corneal Wound Healing. *J Funct Biomater.* 2022;13(4):249. doi: 10.3390/jfb13040249
119. Metzmacher I, Ruth P, Abel M, Friess W. In vitro binding of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, and bacterial collagenase on collagenous wound dressings. *Wound Repair Regen.* 2017;15(4):549–555. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00263.x
120. Davison-Kotler E, Marshall WS, García-Gareta E. Sources of Collagen for Biomaterials in Skin Wound Healing. *Bioengineering (Basel).* 2019;6(3):56. doi: 10.3390/bioengineering6030056
121. Андреев-Андреевский А.А., Болгарина А.А., Манских В.Н., Габитов Р.Б., Лагерева Е.А., Фадеева О.В., и др. Механизмы ранозаживляющего действия нативного коллагена I типа в модели ишемизированных полнослойных ран кожи на примере медицинского изделия «Коллост». (Часть I). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;10:79–87. [Andreev-Andrievsky AA, Bolgarina AA, Manskih VN, Gabitov RB, Lagereva EA, Fadeeva OV, et al. Mechanisms of the wound-healing action of native collagen type I in ischemic model full-thickness skin wounds on the example — medical devices Collost (part I). *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;10:79–87. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia202010179
122. Борзых О.Б., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Данилова С.В. Возможности применения коллагенотерапии для реабилитации после пластической хирургии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2025;9(6):357–362. [Borzykh OB, Petrova MM, Schnayder NA, Danilova SV. Collagen therapy opportunities for rehabilitation after plastic surgery. *Russian Medical Inquiry.* 2025;9(6):357–362. (In Russ.)] doi: 10.32364/2587-6821-2025-9-6-10
123. El Ayadi A, Jay JW, Prasai A. Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1105. doi: 10.3390/ijms21031105
124. Pradhan M, Pethe P. The Molecular Mechanisms Involved in the Hypertrophic Scars Post-Burn Injury. *Yale J Biol Med.* 2023;96(4):549–563. doi: 10.59249/RHUF5686
125. Negut I, Dorcioman G, Grumezescu V. Scaffolds for Wound Healing Applications. *Polymers (Basel).* 2020;12(9):2010. doi: 10.3390/polym12092010
126. Griffin MF, Borrelli MR, Garcia JT, Januszyk M, King M, Lerbs T, et al. JUN promotes hypertrophic skin scarring via CD36 in preclinical in vitro and in vivo models. *Sci Transl Med.* 2021;13(609):eabb3312. doi: 10.1126/scitranslmed.abb3312
127. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells.* 2019;8(6):607. doi: 10.3390/cells8060607
128. Qiu SS, Dotor J, Hontanilla B. Effect of P144® (Anti-TGF-β) in an “In Vivo” Human Hypertrophic Scar Model in Nude Mice. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144489. doi: 10.1371/journal.pone.0144489
129. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):370–378. doi: 10.1111/bjd.13954
130. Wang W, Lu KJ, Yu CH, Huang QL, Du YZ. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2019;17(1):82. doi: 10.1186/s12951-019-0514-y
131. Ahmad N, Anker A, Klein S, Dean J, Knoedler L, Remy K, et al. Autologous Fat Grafting-A Panacea for Scar Tissue Therapy? *Cells.* 2024;13(16):1384. doi: 10.3390/cells13161384
132. Silva VZ, Albacete A Neto, Horácio GS, Andrade GA, Procópio LD, Coltro PS, et al. Evidences of autologous fat grafting for the

treatment of keloids and hypertrophic scars. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016;62(9):862–866. doi: 10.1590/1806-9282.62.09.862

133. Yu Q, Dai Q, Huang Z, Li C, Yan L, Fu X, et al. Microfat exerts an anti-fibrotic effect on human hypertrophic scar via fetuin-A/ETV4 axis. *J Transl Med*. 2023;21(1):231. doi: 10.1186/s12967-023-04065-y

134. Li Y, Zhang J, Shi J, Liu K, Wang X, Jia Y, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):221. doi: 10.1186/s13287-021-02290-0

135. Zhong Y, Zhang Y, Yu A, Zhang Z, Deng Z, Xiong K, et al. Therapeutic role of exosomes and conditioned medium in keloid and hypertrophic scar and possible mechanisms. *Front Physiol*. 2023;14:1247734. doi: 10.3389/fphys.2023.1247734

136. Mony MP, Harmon KA, Hess R, Dorafshar AH, Shafikhani SH. An Updated Review of Hypertrophic Scarring. *Cells*. 2023;12(5):678. doi: 10.3390/cells12050678

137. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1119. doi: 10.3390/ijms20051119

138. Kogan S, Sood A, Garnick MS. Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds*. 2017;29(4):102–106.

139. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):711. doi: 10.3390/ijms19030711

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Анализ публикаций по теме, обсуждение дизайна и написание текста статьи — О.Б. Борзых; разработка концепции и дизайна работы — Е.И. Карпова; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — М.М. Петрова; окончательное утверждение на представление рукописи — Н.А. Шнайдер; написание текста статьи — С.В. Данилова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Analysis of publications on the topic, discussion of design and writing of the article — Olga B. Borzykh; development of the concept and design of the work — Elena I. Karpova; justification of the manuscript and verification of critical intellectual content — Marina M. Petrova; final approval for the submission of the manuscript — Natalia A. Schneider; writing of the text of the article — Svetlana V. Danilova. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Борзых Ольга Борисовна** — д.м.н.; адрес: Россия, 394030, Воронеж, ул. Пролетарская, д. 87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: kurumchina@mail.ru

Карпова Елена Ивановна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>; eLibrary SPIN: 2091-7363; e-mail: elena-karpova@inbox.ru

Петрова Марина Михайловна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; eLibrary SPIN: 3531-2179; e-mail: stk@yandex.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; eLibrary SPIN: 6517-0279; e-mail: NASchnaider@yandex.ru

Данилова Светлана Витальевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4549-7749>; eLibrary SPIN: 1980-4389; e-mail: danilovamezo@mail.ru

Information about the authors

***Olga B. Borzykh** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 87 Proletarskaya street, 394030 Voronezh, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: kurumchina@mail.ru

Elena I. Karpova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>; eLibrary SPIN: 2091-7363; e-mail: elena-karpova@inbox.ru

Marina M. Petrova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; eLibrary SPIN: 3531-2179; e-mail: stk@yandex.ru

Natalia A. Shnayder — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; eLibrary SPIN: 6517-0279; e-mail: NASchnaider@yandex.ru

Svetlana V. Danilova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4549-7749>; eLibrary SPIN: 1980-4389; e-mail: danilovamezo@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 14.09.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 15.01.2026

Submitted: 14.09.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 15.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16930>

EDN: ssaemv

Значимые дерматоскопические паттерны грибовидного микоза

© Артамонова О.Г.*, Карамова А.Э., Аулова К.М.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Дерматоскопия — это быстрый, неинвазивный диагностический метод, широко используемый в рутинной практике врача-дерматовенеролога для оценки новообразований кожи. В последнее время накапливается все больше данных, описывающих специфические дерматоскопические признаки различных заболеваний кожи, в том числе грибовидного микоза. Возможность применения дерматоскопии у больных с грибовидным микозом может значительно облегчить его предварительную дифференциальную диагностику с воспалительными дерматозами, позволив сократить время установления диагноза и назначения эффективного метода терапии, что в дальнейшем приведет к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни таких больных.

Цель исследования. Описание дерматоскопической картины грибовидного микоза на ранних (IA, IB, IIA) стадиях и сравнение ее с дерматоскопическими особенностями, наблюдаемыми при псориазе обыкновенном.

Методы. Проведено открытое проспективное исследование, включавшее 17 больных грибовидным микозом на ранних стадиях и 28 больных псориазом обыкновенным. У всех больных диагноз подтвержден с помощью патологоанатомического исследования. При грибовидном микозе дополнительно использовались иммуногистохимические методы исследования. Дерматоскопия выполнялась с помощью поляризованного ручного дерматоскопа (HEINE DELTA 20T). Оценивались особенности дерматоскопической картины заболеваний: расположение и морфология сосудов, наличие чешуек и других структурных элементов.

Результаты. При проведении дерматоскопии у больных грибовидным микозом статистически значимо чаще определялись дерматоскопические паттерны: мелкие, короткие линейные сосуды и сосудистые структуры по типу сперматозоидов ($p < 0,001$), бесструктурные области в виде оранжево-желтоватых пятен ($p < 0,001$).

Заключение. Обнаружение специфических дерматоскопических признаков на ранних стадиях грибовидного микоза позволит применять метод дерматоскопии в предварительной дифференциальной диагностике заболевания с различными воспалительными дерматозами в клинической практике.

Ключевые слова: грибовидный микоз; Т-клеточная лимфома; псориаз; дерматоскопия

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00002-23-00 «Разработка медицинского изделия — цифрового дерматоскопа для диагностики заболеваний кожи, в том числе новообразований» на 2024–2026 гг.

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Аулова К.М. Значимые дерматоскопические паттерны грибовидного микоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):60–67.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16930> EDN: ssaemv

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16930>

EDN: ssaemv

Significant dermoscopic patterns of mycosis fungoides

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Ksenia M. Aulova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. Dermoscopy is a fast, non-invasive diagnostic method widely used in routine clinical practice to assess skin neoplasms. Recently, more and more data have been accumulated describing specific dermoscopic signs of various skin diseases, including mycosis fungoides. The possibility of using dermoscopy in patients with mycosis fungoides can significantly facilitate differential diagnostics with inflammatory dermatoses, reducing the time for establishing a diagnosis and prescribing an effective therapy, which will lead to an increase in the quality and duration of life of such patients.

Aim. To describe the dermoscopic patterns of mycosis fungoides at early stages (IA, IB, IIA) and compare it with the dermoscopic patterns in plaque psoriasis.

Methods. An open-label, prospective study was conducted, which included 17 patients with early mycosis fungoides and 28 patients with plaque psoriasis. The diagnosis was confirmed in all patients by pathohistological investigation. Immunohistochemical methods were additionally used for mycosis fungoides. Dermoscopy was performed using a polarized manual dermoscope (HEINE DELTA 20T). The dermoscopic patterns were assessed: the location and morphology of vessels, the presence of scales and other structural elements.

Results. The following dermoscopy patterns were statistically significantly more often determined in patients with mycosis fungoides: small, short, linear vessels and a vascular structures resembling spermatozoa ($p < 0.001$), as well as orange-yellowish patchy areas ($p < 0.001$).

Conclusion. Detection of specific dermoscopy patterns at the early stages of mycosis fungoides will allow to use dermoscopy in the differential diagnosis of the disease with various inflammatory dermatoses in clinical practice.

Keywords: mycosis fungoides; T-cell lymphoma; psoriasis; dermoscopy

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the manuscript was prepared and published as part of the fulfillment of the state task of the Federal State Budgetary Institution "GNCDC" of the Ministry of Health of the Russian Federation № 056-00002-23-00 "Development of a medical product — a digital dermoscope for diagnosing skin diseases, including neoplasms" for 2024–2026.

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Aulova KM. Significant dermoscopic patterns of mycosis fungoides. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):60–67. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16930> EDN: ssaemv



Обоснование

Грибовидный микоз является самым распространенным вариантом первичной Т-клеточной лимфомы кожи и характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений [1, 2]. Особую трудность для диагностики представляет развитие грибовидного микоза на ранних стадиях, когда клинические проявления заболевания могут быть схожи с различными воспалительными дерматозами: аллергическим дерматитом хроническим, рецидивирующим, атопическим дерматитом (взрослая фаза), хронической экземой, токсикодермией, парapsoriasis, эритродермией неясного генеза, псориазом и др. [3–5].

Дифференциальная диагностика грибовидного микоза требует не только тщательной оценки клинической картины заболевания, но и данных патологоанатомического исследования биопсийного материала кожи из очага поражения и результатов иммуногистохимических исследований [1, 6]. В то же время отсутствие патогномоничных признаков грибовидного микоза и высокая (около 40%) частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов патологоанатомического исследования [7] указывают на необходимость поиска новых методов для дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний и воспалительных дерматозов.

Являясь неинвазивным и простым в использовании методом, дерматоскопия давно применяется в рутинной практике врача-дерматовенеролога для диагностики новообразований кожи. С появлением в 2012 г. алгоритма для интерпретации дерматоскопической картины воспалительных заболеваний кожи [8] метод стал активно использоваться в общей дерматологии для дифференциальной диагностики, в том числе грибовидного микоза [9–11].

Цель исследования — описать дерматоскопическую картину грибовидного микоза на ранних стадиях (IA, IB, IIA) и сравнить ее с дерматоскопическими особенностями, наблюдаемыми при псориазе обыкновенном.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое неконтролируемое проспективное клиническое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включены пациенты с классическим вариантом течения грибовидного микоза на ранних стадиях (C84.0 по МКБ-10). Ранние стадии грибовидного микоза выделялись в соответствии с рекомендациями ISLE-EORTC: IA (наличие пятен, папул и/или бляшек и поражение менее 10% кожного покрова), IB (наличие пятен, папул и/или бляшек и поражение более 10% кожного покрова) и IIA (наличие пятен, папул и/или бляшек и увеличение периферических лимфатических узлов) [1, 12].

В качестве группы сравнения в исследование были включены больные псориазом обыкновенным (L40.0 по МКБ-10) легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированный клинический индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза). Степень тяжести псориаза оценивали как легкую при PASI < 10; среднюю — при 10 ≤ PASI < 20; тяжелую — при PASI ≥ 20.

Дополнительным критерием включения было подтверждение диагноза грибовидного микоза и псориаза с помощью патологоанатомического исследования биопсийного материала кожи из очага поражения, в том числе с применением иммуногистохимических методов для больных грибовидным микозом.

Критериями не включения являлись проведение наружной или системной терапии, физиотерапии за 1 месяц до проведения дерматоскопического исследования, наличие другого варианта Т-клеточной лимфомы кожи, не относящегося к классическому варианту грибовидного микоза, наличие другого варианта псориаза, не относящегося к обыкновенному.

Условия проведения

Клиническое и дерматоскопическое обследование больных грибовидным микозом и псориазом выполнено сотрудниками отдела дерматологии.

Продолжительность исследования

Все исследования выполнены в период с марта 2024 по май 2025 г.

Описание медицинского вмешательства

Дерматоскопическое исследование проводилось на дерматоскопе HEINE DELTA 20T (Германия) при увеличении от × 10 до × 16. Для сохранения морфологии сосудов и обеспечения их наилучшей визуализации использовался ультразвуковой гель. Дерматоскопическую оценку проводили два независимых врача-дерматовенеролога.

Основной исход исследования

Оценивались особенности дерматоскопической картины морфологических элементов у больных грибовидным микозом на ранних стадиях и псориазом обыкновенным: цвет, тип и расположение сосудов, распределение чешуек, цвет элементов, фон.

Методы регистрации исходов

Для оценки клинических и анамнестических параметров получена информация о демографических характеристиках, семейном анамнезе, длительности заболевания, проводимой терапии. Для определения стадии грибовидного микоза использовались рекомендации ISLE-EORTC и клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДБК), одобренные Научно-практическим советом Минздрава России [1].

Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированный клинический индекс PASI. Степень тяжести псориаза оценивали как легкую при PASI < 10; среднюю — при 10 ≤ PASI < 20; тяжелую — при PASI ≥ 20.

Дерматоскопия проводилась с помощью поляризованного ручного дерматоскопа (HEINE DELTA 20T).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 2 от 28 февраля 2023 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Для проверки нормальности распределений данных применялся критерий Шапиро–Уилка. Рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (*M*) и их стандартное отклонение (*SD*). Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критерия χ^2 . Для каждого дерматоскопического признака оценивали чувствительность и специфичность.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 17 больных грибвидным микозом в возрасте от 37 до 77 лет (средний возраст — $60,76 \pm 11,76$ года), из них 3 (17,6%) мужчин и 14 (82,4%) женщин. Длительность заболевания у пациентов исследуемой выборки варьировала от 8 до 40 лет (в среднем — $16,76 \pm 8,42$ года). В соответствии с рекомендациями ISLE-EORTC у всех 17 больных регистрировались ранние стадии грибвидного микоза: IA, IB и IIA. При этом стадия IA регистрировалась у 2 (11,8%) больных, стадия IB — у 5 (29,4%), IIA — у 10 (58,8%). У всех пациентов диагноз грибвидного микоза был установлен согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), одобренных Научно-практическим советом Минздрава России: на ос-

новании данных клинической картины заболевания и патологоанатомического исследования биопсийного материала кожи, в том числе с применением иммуногистохимических методов.

Группу сравнения составили 28 больных псориазом обыкновенным в возрасте от 24 до 75 лет (средний возраст — $44,00 \pm 14,09$ года), из них 22 (78,6%) мужчины и 6 (21,4%) женщин. Длительность псориаза составила от 1 до 43 лет (в среднем — $14,54 \pm 11,65$ года). По степени тяжести псориаза легкая степень регистрировалась у 10 (35,8%) больных; средняя — у 9 (32,1%); тяжелая — у 9 (32,1%). В исследование включались пациенты с классическим течением псориаза обыкновенного. Патологические высыпания на коже были представлены папулами и бляшками розового, ярко-розового или красного цвета с инфильтрацией различной степени (от слабой до выраженной) и шелушением серебристыми чешуйками. Определялась положительная псориазная триада.

Основные результаты исследования

Проведена оценка дерматоскопической картины у больных грибвидным микозом на ранних стадиях и псориазом обыкновенным. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Анализ результатов дерматоскопического исследования показал, что основным диагностическим признаком является сосудистый паттерн (рис. 1). Так, у больных с грибвидным микозом на ранних стадиях статистически значимо чаще регистрировались мелкие, короткие линейные сосуды (94,2% случаев) и сосудистые структуры по типу сперматозоидов (94,2% случаев) ($p < 0,001$). У больных псориазом обыкновенным

Таблица 1. Дерматоскопические паттерны у больных грибвидным микозом и псориазом
Table 1. Dermoscopic patterns in patients with mycosis fungoides and psoriasis

| Дерматоскопический признак | Грибвидный микоз ($n = 17$), n (%) | Псориаз обыкновенный ($n = 28$), n (%) | <i>P</i> -value |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| <i>Сосудистый компонент</i> | | | |
| Мелкие, короткие линейные сосуды | 16 (94,2) | 10 (35,7) | $p < 0,001$ |
| Сосудистые структуры по типу сперматозоидов | 16 (94,2) | 0 | $p < 0,001$ |
| Точечные сосуды | 2 (11,8) | 28 (100) | $p < 0,001$ |
| Глобулярные сосуды | 0 | 6 (21,4) | $p = 0,041$ |
| <i>Шелушение</i> | | | |
| Желтые чешуйки | 1 (5,9) | 5 (17,9) | $p = 0,252$ |
| Белые чешуйки | 3 (17,6) | 12 (42,9) | $p = 0,082$ |
| <i>Фон</i> | | | |
| Бледно-розовый фон | 0 | 17 (60,7) | $p < 0,001$ |
| Ярко-розовый фон | 3 (17,6) | 7 (25,0) | $p = 0,566$ |
| Оранжево-желтоватые пятна | 6 (35,3) | 0 | $p < 0,001$ |
| <i>Структуры</i> | | | |
| Хризалидоподобные структуры | 0 | 13 (36,4) | $p < 0,001$ |

статистически значимо чаще определялись точечные сосуды (100% случаев; $p < 0,001$) и глобулярные сосуды (21,4% случаев; $p = 0,041$).

Кроме того, у больных грибовидным микозом определялись бесструктурные области в виде оранжево-желтоватых пятен (35,3% случаев; $p < 0,001$), а у больных псориазом — бледно-розовый фон (60,7% случаев) и хризалидоподобные структуры (36,4%), $p < 0,001$ (рис. 2).

Поверхностные чешуйки белого цвета выявлялись у 3 (17,6%) больных грибовидным микозом и у 12 (42,9%) больных псориазом. Чешуйки желтого цвета обнаруживались у 1 (5,9%) больного грибовидным микозом и у 5 (17,9%) больных псориазом (рис. 3).

Дополнительно была проведена оценка чувствительности и специфичности выявленных дерматоскопических паттернов для диагностики грибовидного микоза. Результаты представлены в табл. 2.

Установлено, что сосудистые структуры по типу сперматозоидов обладают высокой чувствительностью (94,1%) и специфичностью (100%), что делает их самым высокоспецифичным маркером для диагностики грибовидного микоза на ранних стадиях. Высокая специфичность выявлена для наличия мелких,

коротких линейных сосудов и оранжево-желтоватых пятен — 54,3 и 100% соответственно. Для мелких, коротких линейных сосудов также характерна высокая чувствительность (94,1%), в то время как для оранжево-желтоватых пятен чувствительность составляет лишь 35,3%.

Нежелательные явления

В ходе выполнения исследования не было отмечено развития нежелательных явлений.

Обсуждение

Поиск новых методов диагностики грибовидного микоза — одно из актуальных направлений в онкодерматологии, играющее важную роль для ранней диагностики заболевания, что позволит повысить эффективность лечения и качество оказания медицинской помощи, увеличить качество и продолжительность жизни таких больных.

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании описана дерматоскопическая картина ранних (IA, IB, IIA) стадий грибовидного микоза. Проведено сопоставление обнару-

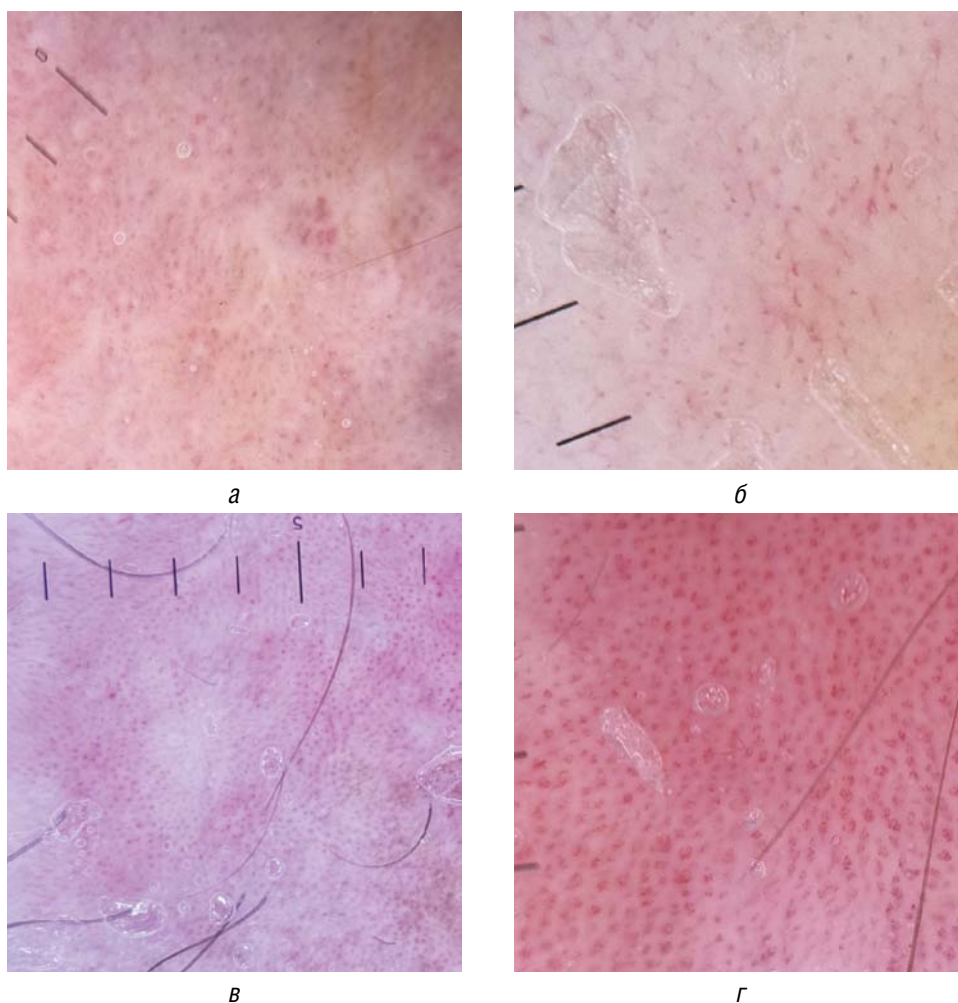


Рис. 1. Сосудистый паттерн: а — мелкие, короткие линейные сосуды; б — сосудистые структуры по типу сперматозоидов; в — точечные сосуды; г — глобулярные сосуды
Fig. 1. Vascular pattern: а — small, short, linear vessels; б — spermatozoa-like vessels; в — dotted vessels; г — globular vessels

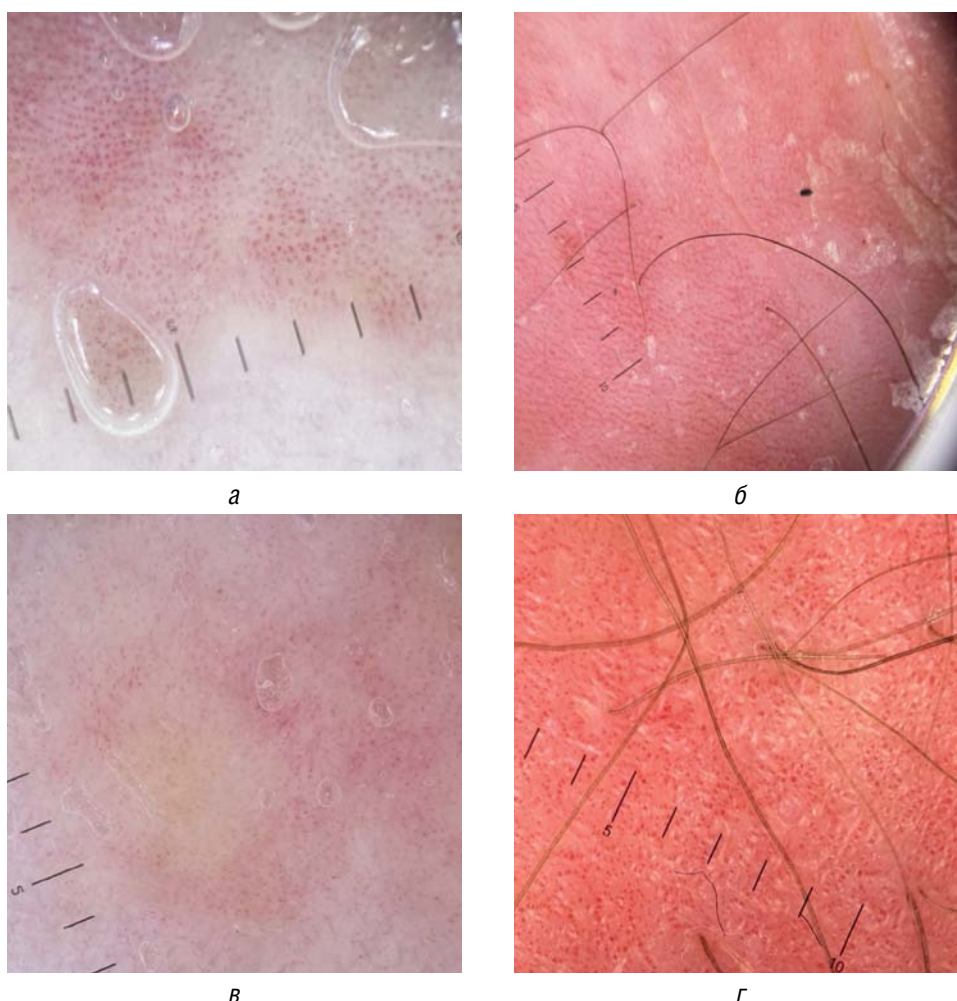


Рис. 2. Бледно-розовый фон (а), ярко-розовый фон (б), оранжево-желтоватые пятна (в) и хризалидоподобные структуры (г)
Fig. 2. Light pink background (a), bright pink background (б), orange-yellowish patchy areas (в), and chrysalis-like structures (г)

женных дерматоскопических паттернов у больных грибковым микозом и больных псориазом обыкновенным.

Чаще всего при дерматоскопии обнаруживались характерные изменения сосудов: мелкие, короткие линейные сосуды и сосудистые структуры по типу сперматозоидов у больных грибковым микозом ($p < 0,001$), у больных псориазом — точечные ($p < 0,001$) и глобулярные ($p = 0,041$). У больных грибковым микозом статистически значимо чаще регистрировались оранжево-желтоватые пятна ($p < 0,001$), у больных псориазом — бледно-розовый фон ($p < 0,001$) и линейные структуры белого цвета ($p < 0,001$).

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами результаты согласуются с данными, полученными в других проспективных и ретроспективных исследованиях.

Так, в работе А. Lallas и соавт. (2013) [10] у больных грибковым микозом был выявлен ряд высокоспецифичных дерматоскопических признаков: мелкие, короткие линейные сосуды (чувствительность — 93,7%, специфичность — 97,1%, $p < 0,001$); оранжево-желтоватые пятна (чувствительность — 90,6%, специфичность — 99,7%, $p < 0,001$); сосудистые структуры в виде спер-

матозоидов (чувствительность — 50,0%, специфичность — 99,7%, $p < 0,001$). В качестве группы сравнения были исследованы больные хроническим дерматитом. В этой группе чаще регистрировались такие дермато-

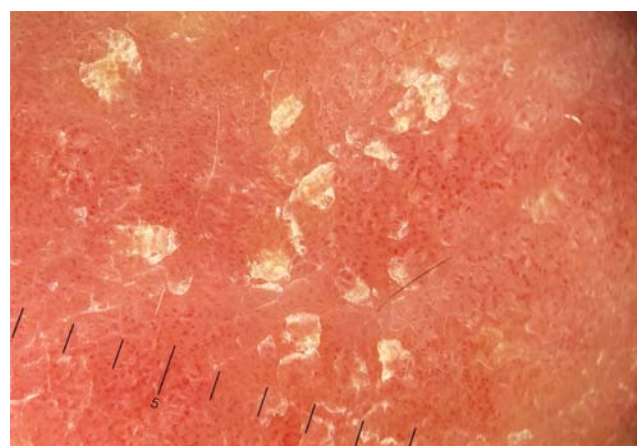


Рис. 3. Определение чешуек при дерматоскопии больных псориазом
Fig. 3. Determination of scales during dermoscopy in patients with psoriasis

Таблица 2. Чувствительность и специфичность дерматоскопических паттернов для диагностики грибовидного микоза, %
Table 2. Sensitivity and specificity of dermoscopic patterns for the diagnosis of mycosis fungoides, %

| Дерматоскопический признак | Чувствительность (Se) | Специфичность (Sp) |
|---------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Точечные сосуды | 11,8 | 0 |
| Мелкие, короткие линейные сосуды | 94,1 | 64,3 |
| Сосудистые структуры по типу сперматозоидов | 94,1 | 100 |
| Глобулярные сосуды | 0 | 78,6 |
| Желтые чешуйки | 5,9 | 82,1 |
| Белые чешуйки | 17,6 | 57,1 |
| Бледно-розовый фон | 0 | 39,3 |
| Ярко-розовый фон | 17,6 | 75,0 |
| Оранжево-желтоватые пятна | 35,3 | 100 |
| Хризалидоподобные структуры | 0 | 53,6 |

скопические признаки, как чешуйки белого (65,7% случаев) и желтого (57,1%) цветов ($p < 0,001$) и точечные сосуды (85,7%, $p < 0,025$).

В ретроспективном исследовании китайских ученых С. Хи и соавт. (2019) [13] у больных грибовидным микозом при дерматоскопическом исследовании определялись оранжево-желтоватые пятна (чувствительность — 90,3%, специфичность — 91,4%, $p < 0,001$); неравномерно расположенные линейные сосуды (чувствительность — 90,3%, специфичность — 92,9%, $p < 0,001$) и сосудистые структуры в виде сперматозоидов (чувствительность — 74,2%, специфичность — 100%, $p < 0,001$). У больных псориазом, включенных в исследование, в 97,1% случаев определялись равномерно расположенные точечные сосуды, в 70,6% случаев регистрировался светлорозовый фон (70,6%; $p < 0,001$), в 79,6% — белые чешуйки (79,6%; $p < 0,001$).

В проспективном исследовании М.К. Ozturk и соавт. (2019) [14] у пациентов с грибовидным микозом статистически значимо чаще регистрировались: оранжево-желтоватые пятна (88,2%; $p < 0,00001$); мелкие, короткие линейные сосуды (82,3%; $p = 0,00003$); геометрические белые чешуйки (70,5%), перифолликулярные белые чешуйки (47%) и белые пятна (35,2%), $p = 0,0001$. У больных псориазом обыкновенным чаще выявлялись точечные (94,1%; $p = 0,0001$) и глобулярные (70,5%; $p = 0,0001$) сосуды; диффузно расположенные пластинчатые белые чешуйки (88,2%; $p < 0,00001$). Частота обнаружения у больных грибовидным микозом

сосудистых структур в виде сперматозоидов ($p = 0,07$) оказалась статистически незначимой.

Полученные данные подтвердили актуальность основной цели настоящего исследования, направленного на поиск специфических дерматоскопических паттернов грибовидного микоза на ранних (IA, IB, IIA) стадиях.

Ограничения исследования

Требуется расширение исследуемой выборки. Представленные особенности дерматоскопической картины описаны для классического варианта грибовидного микоза. Однако в литературе все чаще появляются описания дерматоскопической картины иных, редких вариантов грибовидного микоза.

Заключение

Обнаружение специфических дерматоскопических признаков грибовидного микоза позволит применять дерматоскопию как дополнительный диагностический метод для ускорения предварительной дифференциальной диагностики заболевания с воспалительными дерматозами, в первую очередь псориазом, уже на ранних стадиях.

Совместно с учетом динамики клинической картины и морфологических изменений при гистологических исследованиях метод дерматоскопии может играть важную роль в своевременном установлении диагноза и определении дальнейшей тактики ведения пациентов. ■

Литература/References

1. Грибовидный микоз: клинические рекомендации. Одобренные Научно-практическим советом Минздрава России, 2023. [Mycosis Fungoides: Klinicheskiye rekomendatsii. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/223_2

2. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдавшихся в ГНЦ в течение 10 лет. Клиническая онкогематология. 2011;4(3):201–212. [Vinogradova YuE, Zingerman BV. Nosological forms and survival of patients with T- and NK-cell

lymphoid neoplasms observed in HSC during 10 years. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2011;4(3):201–212. (In Russ.)]

3. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):546–552. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187106

4. Smoller BR. Mycosis fungoides: what do/do not we know? *J Cutan Pathol*. 2008;35(Suppl_2):35–39. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01120.x

5. Reddy K, Bhawan J. Histologic mimickers of mycosis fungoides: a review. *J Cutan Pathol*. 2007;34(7):519–525. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00662.x

6. Huang Y, Litvinov IV, Wang Y, Su MW, Tu P, Jiang X, et al. Thymocyte selection-associated high mobility group box gene (TOX) is aberrantly over-expressed in mycosis fungoides and correlates with poor prognosis. *Oncotarget*. 2014;5(12):4418–4425. doi: 10.18632/oncotarget.2031

7. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(4):550–560. doi: 10.1097/01.pas.0000153121.57515.c6

8. Lallas A, Kyrgidis A, Tzello TG, Apalla Z, Karakyrriou E, Karatolias A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1198–1205. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10868.x

9. Errichetti E, Stinco G. The practical usefulness of dermoscopy in general dermatology. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(5):533–546.

10. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, Tzello T, Karatolias A, Sotiriou E, et al. Dermoscopy of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):617–621. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04499.x

11. Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Гирько Е.В. Метод дерматоскопии при диагностике грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024;100(5):52–60. [Artamonova OG, Karamova AE, Girko EV. Dermoscopy in the diagnosis of mycosis fungoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(5):52–60. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16810

12. Кунгуров Н.В., Сафонова Г.Д., Кохан М.М., Римар О.Г., Куклин И.А. Особенности и динамика формирования инфильтрата в дерме больных на ранних стадиях грибовидного микоза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(6):811–817. [Kungurov NV, Safonova GD, Kohan MM, Rimar OG, Kuklin IA. Features and trends of infiltrate formation in the dermis of patients in the early stages of mycosis fungoides. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2022;21(6):811–817. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20221061811

13. Xu C, Liu J, Wang T, Luo Y, Liu Y. Dermoscopic patterns of early-stage mycosis fungoides in a Chinese population. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(2):169–175. doi: 10.1111/ced.13680

14. Ozturk MK, Zindanci I, Zemheri E. Dermoscopy of stage IIA mycosis fungoides. *North Clin Istanbul*. 2019;7(2):174–179. doi: 10.14744/nci.2019.02439

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова; сбор и обработка материала — К.М. Аулова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing of material, text writing — Olga G. Artamonova; concept and design of the study, editing — Arfenya E. Karamova; collection and processing of material — Kseniya M. Aulova. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cniikvi.ru

Аулова Ксения Максимовна — ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cniikvi.ru

Ksenia M. Aulova — ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 08.08.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 15.01.2026

Submitted: 08.08.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 15.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940>

EDN: lujykk

Результаты лечения сифилиса у пациентов с коинфекцией ВИЧ: ретроспективное исследование

© Красносельских Т.В.^{1*}, Швед О.В.^{1,2}, Манашева Е.Б.¹, Данилюк М.И.¹, Чирская М.А.², Виноградова Т.Н.², Соколовский Е.В.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Эффективность методик антибиотикотерапии, применяемых для лечения сифилиса, у ВИЧ-положительных пациентов изучена недостаточно. У пациентов с коинфекцией негативация нетрепонемных тестов после терапии сифилиса нередко происходит с задержкой, однако данные о причинах замедления серологического ответа ограничены и противоречивы.

Цель исследования. Оценка частоты неудач в терапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и установление факторов, влияющих на формирование серологической резистентности (СР).

Методы. Проведен ретроспективный анализ данных клинического, серологического, ликворологического и иммунологического обследования 280 ВИЧ-положительных пациентов с сифилисом, состоявших на диспансерном учете в Санкт-Петербургском Центре СПИД и инфекционных заболеваний.

Результаты. Неудачи терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией наблюдались в 44,1% случаев. Риск СР был выше у женщин ($p = 0,002$), пациентов старшего возраста ($p = 0,006$), с более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции ($p = 0,017$) и зависел от продолжительности заболевания сифилисом до начала лечения ($p < 0,001$). СР чаще развивалась после терапии скрытого ($p = 0,001$) и позднего ($p < 0,001$) сифилиса, нейросифилиса ($p = 0,014$), случаев реинфекции ($p = 0,027$). Отсутствие положительной динамики микропреципитации с сывороткой (РМПс) преимущественно наблюдалось при нарушении рекомендованных методик лечения и назначении терапии, недостаточной для соответствующей стадии и формы сифилиса ($p = 0,012$). Уровень CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл повышал риск развития СР в 2,1 раза ($p = 0,008$). Развитие СР не было взаимосвязано с получением антиретровирусной терапии, уровнем РНК ВИЧ (вирусной нагрузки) и титром РМПс до лечения. Назначение избыточных доз антибиотиков на этапе первичного лечения и дополнительной терапии в период клинко-серологического наблюдения не оказывало положительного влияния на серологический ответ.

Заключение. Ввиду высокой частоты неудач в терапии сифилиса ВИЧ-инфицированные пациенты нуждаются в тщательном выборе методики первичного лечения, а также регулярном и пролонгированном клинко-серологическом наблюдении по его окончании.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; серодиагностика сифилиса; серологические реакции; исход лечения; неудача терапии

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Красносельских Т.В., Швед О.В., Манашева Е.Б., Данилюк М.И., Чирская М.А., Виноградова Т.Н., Соколовский Е.В. Результаты лечения сифилиса у пациентов с коинфекцией ВИЧ: ретроспективное исследование. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):68–83.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940> EDN: lujykk



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940>

EDN: lujykk

Syphilis treatment outcomes in HIV-coinfected patients: a retrospective study

© Tatiana V. Krasnoselskikh^{1*}, Oleg V. Shved^{1,2}, Elizaveta B. Manasheva¹, Malvina I. Danilyuk¹, Maria A. Chirskaya², Tatiana N. Vinogradova², Evgeny V. Sokolovskiy¹

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Background. The efficacy of antibiotic therapies used to treat syphilis in HIV-positive patients has not been sufficiently studied. In patients with coinfection, seronegativization of non-treponemal tests after syphilis therapy is often delayed, however, data on the reasons for the delayed serological response are limited and contradictory.

Aim. To assess the frequency of syphilis treatment failure in HIV-positive patients and to identify factors affecting the development of serological resistance (SR).

Methods. A post-hoc analysis of clinical, serological, liquorological and immunological data of 280 HIV-positive patients with syphilis who were under follow-up at St. Petersburg AIDS and Infectious Diseases Center has been conducted.

Results. Syphilis treatment failure was observed in 44.1% of patients with coinfection. The risk of SR was higher in women ($p = 0.002$), in elder patients ($p = 0.006$), in those with a more advanced HIV infection ($p = 0.017$) and depended on the duration of syphilis before the treatment initiation ($p < 0.001$). SR occurred more commonly after therapy for latent ($p = 0.001$), late syphilis ($p < 0.001$), neurosyphilis ($p = 0.014$), and reinfections ($p = 0.027$). The lack of positive dynamics in microprecipitation reaction (MPR) with serum was mainly observed when the recommended treatment methods were not adhered to and when the therapy prescribed was insufficient for the relevant stage and form of syphilis ($p = 0.012$). The CD4+ T-lymphocyte count $< 350/\mu\text{L}$ increased the risk of SR 2.1-fold ($p = 0.008$). The occurrence of SR was not associated with ART, HIV RNA level (viral load), or pre-treatment MPR titer. Excessive doses of antibiotics during the initial treatment and additional therapy during the period of clinical and serological observation did not have a positive effect on the serological response.

Conclusion. Due to the high frequency of syphilis treatment failure, HIV-infected patients require a careful choice of the initial treatment regimen combined with regular and prolonged clinical and serological follow-up.

Keywords: HIV infection; syphilis serodiagnosis; serologic tests; treatment outcome; treatment failure

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the work was done through funding at the place of work of the authors.

For citation: Krasnoselskikh TV, Shved OV, Manasheva EB, Danilyuk MI, Chirskaya MA, Vinogradova TN, Sokolovskiy EV. Syphilis treatment outcomes in HIV-coinfected patients: a retrospective study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2025;101(6):68–83. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940> EDN: lujykk



Обоснование

Лечение сифилиса, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, остается одной из проблемных областей сифилидологии, так как действующие клинические рекомендации не дают ответа на некоторые практические вопросы. Лаконично написанный раздел рекомендаций, посвященный ведению больных сифилисом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, содержит два основополагающих утверждения. Во-первых, постулируется, что лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом должно проводиться по тем же схемам, что и ВИЧ-негативных [1]. При этом оговаривается, что эффективность применяемых методик антибиотикотерапии у ВИЧ-позитивных лиц изучена недостаточно и требует дальнейших исследований. Во-вторых, подчеркивается, что у пациентов с коинфекцией нередко происходит задержка негативации нетрепонемных тестов (НТТ) после проведения специфического лечения, однако в этой связи не предлагается коррекции сроков клинико-серологического наблюдения (КСН) за подобными пациентами [1].

В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные оценке влияния ВИЧ-инфекции на результаты терапии сифилиса. Мы располагаем весьма ограниченными сведениями о временных закономерностях снижения титров НТТ после первичного лечения и о частоте формирования СР у пациентов с коинфекцией. Данные зарубежных исследований на этот счет крайне противоречивы. Согласно одним источникам, ВИЧ-позитивный статус снижает вероятность негативации НТТ [2, 3], согласно другим — он никак не влияет на исход лечения [4–9]. Столь же неоднозначны данные о том, как сказываются на результате терапии сифилиса стадия ВИЧ-инфекции, антиретровирусная терапия (АРВТ), уровень РНК ВИЧ, CD4+ Т-лимфоцитов, а также демографические, клинические, серологические и иные факторы. Кроме того, недостаточно разработаны оптимальные методики дополнительной антибиотикотерапии сифилиса, назначаемой ВИЧ-позитивным пациентам с СР, неясна эффективность последней [10].

В связи с этим **цель нашего исследования** — оценка частоты неудач терапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и установление факторов, влияющих на результаты лечения и формирование серологической резистентности.

Методы

Дизайн исследования

Было проведено ретроспективное когортное неинтервенционное исследование, объектом которого являлись пациенты с сифилисом, протекавшим на фоне ВИЧ-инфекции, получившие специфическую терапию и состоявшие под КСН в Санкт-Петербургском Центре СПИД и инфекционных заболеваний.

Критерии соответствия

В исследовании приняли участие 280 пациентов с коинфекцией, удовлетворявших следующим критериям включения:

- наличие ВИЧ-инфекции подтверждено методом иммунного блота;
- наличие сифилиса подтверждено результатами нетрепонемных и трепонемных серологических тестов;

- проведен основной (первичный) курс специфической терапии сифилиса и доступны сведения о методике и качестве лечения.

Условия проведения

Исследование было выполнено на базе кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний».

Продолжительность исследования

Сбор данных проводили с мая 2018 по ноябрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Из медицинской документации пациентов с коинфекцией была произведена выборка следующих данных: качественные и количественные результаты серологических тестов на сифилис, уровни РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) и показатели иммунограмм пациентов, информация о методиках и качестве первичного и дополнительного лечения. Перечисленные лабораторные показатели анализировали до начала специфической терапии и в динамике после ее окончания.

В числе серологических тестов на сифилис оценивали результаты РМПс с определением титра антител, иммуноферментного анализа (ИФАс) с количественным (по коэффициенту позитивности (КП)) суммарным и раздельным определением специфических IgM и IgG, а также качественный результат реакции пассивной гемагглютинации (РПГАс).

При оценке цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) анализировали три основных индикатора поражения нервной системы при сифилисе — уровни цитоза, белка и результаты реакции микропреципитации (РМПл) в качественном варианте постановки. Также оценивали КП в тесте иммуноферментного анализа с ликвором (ИФАл) с суммарным и раздельным определением иммуноглобулинов М и G и качественные результаты реакции пассивной гемагглютинации с ЦСЖ (РПГАл).

Среди показателей иммунограмм принимали во внимание уровень CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и соотношение CD4+/CD8+, а также оценивали вирусную нагрузку (уровень РНК ВИЧ).

Исходы исследования

Основной исход исследования. Оценка результатов лечения сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Результаты терапии сифилиса классифицировали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [1] следующим образом:

- 1) излечение констатировали в случае негативации (серореверсии) РМПс по окончании специфической терапии;
- 2) серологическую резистентность — в случае стойкого сохранения положительных результатов РМПс без тенденции к снижению титра антител в течение 12 месяцев и более по окончании первичного курса специфической терапии;
- 3) замедленную негативацию (ЗН) РМПс — в случае если в течение 12 месяцев после окончания первичной терапии наблюдалось снижение степени позитивности теста (например, с 4+ до 2+) или снижение титра антител (не менее чем в 4 раза или на два разведения сыворотки, например с 1:64 до 1:16), но полной негативации РМПс не произошло;

4) серологический рецидив — в случае повторной позитивации РМПС (сероконверсии) после периода ее негативности по окончании первичной терапии либо при стойком повышении степени позитивности РМПС или титра антител (не менее чем в 4 раза) при отсутствии данных за реинфекцию;

5) реинфекцию — в случае сероконверсии РМПС после периода негативности по завершении первичной терапии либо при стойком повышении степени позитивности РМПС или титра антител (не менее чем в 4 раза) при наличии нового источника заражения.

Дополнительные исходы исследования. Оценка чувствительности РМПС и трепонемных серологических тестов у ВИЧ-инфицированных пациентов; оценка динамики титров РМПС и КП IgM + IgG – ИФАс после первичного лечения; анализ основных ликворологических индикаторов нейросифилиса до и после первичного лечения; сравнительная оценка эффективности различных антибиотиков, применявшихся для лечения сифилиса; оценка частоты отклонений от рекомендованных схем первичной специфической терапии, которые могли привести к отсутствию негативации РМПС после лечения; оценка факторов, оказывающих влияние на успешность терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией (демографические факторы, клинико-эпидемиологические особенности сифилиса, стадия ВИЧ, наличие АРВТ); оценка эффективности дополнительного лечения при СР; анализ взаимосвязи между исходом терапии сифилиса и уровнем РНК ВИЧ, а также показателями иммунограмм пациентов до лечения и в динамике после лечения.

Анализ в подгруппах

Критерии формирования подгрупп, в которых проводили анализ результатов исследования: пол; возраст; клиническая форма сифилиса; наличие специфического поражения нервной системы и/или органа зрения; стадия ВИЧ-инфекции; получение АРВТ; антибиотик, использованный для первичного лечения; качество первичного лечения; титр РМПС до лечения и спустя 12 и 24 месяца после лечения; КП IgM + IgG – ИФАс до лечения и спустя 12 и 24 месяца после лечения; уровень РНК ВИЧ; уровень CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и значение индекса CD4+/CD8+ до лечения и спустя 12 и 24 месяца после лечения.

Методы регистрации исходов

Данные в закодированной форме вносили сначала в индивидуальные карты пациентов, а затем в специально разработанную электронную базу для статистической обработки. Карты не содержали идентифицирующей участников исследования информации, были снабжены уникальными номерами.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был рассмотрен на заседании № 219 локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова 29 января 2018 г. Принято решение одобрить проведение исследования, признать его соответствующим этическим нормам, принципам защиты прав и благополучия участников исследования.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 21 (IBM, США). Применяли общепотребительные методы параметрической и непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона, U -критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, коэффициентов корреляции r Пирсона, ρ Спирмена и τ Кендалла. Для анализа влияния различных факторов на успех лечения сифилиса использовали метод пошаговой логистической регрессии. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 257 мужчин (91,8%) и 23 женщин (8,2%) с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции, состоявших под наблюдением в Санкт-Петербургском Центре СПИД и инфекционных заболеваний. Возраст участников исследования варьировал от 19 до 71 года, медианный возраст — 34 года. Среди мужчин 67,7% вступали в половые контакты с мужчинами.

У 55,5% участников исследования была диагностирована стадия 4А ВИЧ-инфекции; у 6,0% — 4Б; у 9,6% — 4В; у 25,3% — стадия 3; у 3,6% — стадия 2. Таким образом, у 71,1% пациентов была выявлена стадия 4 ВИЧ-инфекции (стадия вторичных заболеваний), среди них АРВТ в момент выявления сифилиса получали 48,0%, а в группе в целом — 58,9%. В период КСН охват представителей исследуемой группы АРВТ составил уже 81,3%. Такое различие было обусловлено принятым в инфектологии подходом к назначению АРВТ: ее инициируют всегда по завершении основного курса лечения инфекционно-воспалительных заболеваний во избежание обострения последних на фоне восстановления иммунной системы.

Стадии и клинические формы сифилиса, диагностированные у участников исследования, отражены в табл. 1. У 29,0% пациентов заболевание сифилисом

Таблица 1. Клинические формы сифилиса у пациентов исследуемой группы
Table 1. Clinical forms of syphilis in patients of the study group

| Диагноз | Доля пациентов, % |
|--------------------------------------------------|-------------------|
| Сифилис первичный | 2,8 |
| Сифилис вторичный | 30,4 |
| Сифилис скрытый ранний | 13,9 |
| Сифилис скрытый поздний и неуточненный | 15,4 |
| Ранний нейросифилис, офтальмосифилис | 31,1 |
| Поздний нейросифилис | 6,1 |
| Поздний висцеральный сифилис (кардиоваскулярный) | 0,3 |

Таблица 2. Продолжительность сифилиса у пациентов исследуемой группы
Table 2. Duration of syphilis in patients of the study group

| Продолжительность заболевания | Доля пациентов, % |
|-------------------------------|-------------------|
| Менее 6 месяцев | 29,6 |
| От 6 до 12 месяцев | 11,9 |
| От 12 до 18 месяцев | 6,1 |
| От 18 до 24 месяцев | 6,1 |
| Более 24 месяцев | 5,8 |
| Не установлена | 40,5 |

являлось повторным заражением. Сведения о продолжительности заболевания сифилисом на момент установления диагноза представлены в табл. 2.

Основные результаты исследования

Результаты серологического обследования пациентов до начала лечения сифилиса. РМПС была положительной у 95,6% участников исследования, причем в 90,5% случаев был зарегистрирован ее резкположительный результат. При этом у 51,2% пациентов отмечены высокие титры антител — 1:32 и выше (Q_1 — 1:8; Q_2 — 1:32; Q_3 — 1:64). Титр РМПС оказался значимо выше: у мужчин, имевших сексуальные контакты с мужчинами, по сравнению с гетеросексуальными мужчинами ($p = 0,034$); при манифестном сифилисе — по сравнению со скрытым ($p < 0,001$); при ранних формах сифилиса — по сравнению с поздними ($p < 0,001$); у пациентов с нейросифилисом — по сравнению с теми, у кого не было специфического поражения нервной системы ($p = 0,004$). Титр антител в РМПС отрицательно коррелировал с длительностью заболевания сифилисом ($r = -0,130$; $p = 0,037$). У 4,4% пациентов с ложноотрицательной РМПС все трепонемные серологические тесты были положительными. Статистически значимой взаимосвязи между ложноотрицательным результатом РМПС и стадией ВИЧ-инфекции, а также получением АРВТ обнаружить не удалось.

Результат IgM + IgG–ИФАс оказался положительным в 99,6% случаев, выявлен лишь один отрицательный результат теста у пациента с первичным сифилисом. КП IgM + IgG–ИФАс варьировал от 1,22 до 53,79 (Q_1 — 20,13; Q_2 — 24,72; Q_3 — 34,41) и коррелировал с титром РМПС ($r = 0,259$; $p < 0,001$), но не зависел от длительности сифилиса и стадии ВИЧ-инфекции.

IgM методом ИФАс были обнаружены лишь у 61,8% обследованных, их наличие было взаимосвязано с более высоким титром РМПС ($p < 0,001$). Пациенты, у которых IgM отсутствовали, были старше ($p = 0,021$), имели более продвинутую стадию ВИЧ-инфекции ($p = 0,009$), латентный ($p < 0,001$) и поздний ($p < 0,001$) сифилис. У пациентов с реинфекцией отрицательный результат IgM–ИФАс отмечали чаще, чем у пациентов, впервые болевших сифилисом ($p < 0,001$), а КП IgM-положительных сывороток при реинфекции был значимо ниже ($p = 0,003$). КП IgM–ИФАс не был взаимосвязан с длительностью и клинической формой сифилиса, стадией ВИЧ-инфекции, а также получением АРВТ.

Положительный результат IgG–ИФАс был зарегистрирован у 98,3% обследованных. КП IgG–ИФАс ока-

зался значимо выше у мужчин ($p = 0,007$), у пациентов с ранними формами сифилиса по сравнению с больными поздним сифилисом ($p = 0,045$), у пациентов с офтальмосифилисом по сравнению с теми, у кого не было специфического поражения органа зрения ($p = 0,020$). Была обнаружена корреляция между КП IgG–ИФАс и титром РМПС ($r = 0,259$; $p < 0,001$), однако не отмечено взаимосвязи между КП IgM–ИФАс и КП IgG–ИФАс. Также не наблюдалось взаимосвязи между КП IgG–ИФАс и продолжительностью заболевания сифилисом, стадией ВИЧ-инфекции и получением АРВТ.

Чувствительность РПГАС у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом составила 99,1%. В 92,2% случаев результат РПГАС был резкположительным (4+), у 5,5% пациентов — положительным (3+) и у 1,4% — слабоположительным (2+). Количественной оценки результатов РПГАС не проводили.

Результаты исследования ЦСЖ до начала специфической терапии. Исследование ЦСЖ до начала первичного лечения было выполнено у 61,8% пациентов с коинфекцией. Цитоз более 5 кл/мкл был обнаружен у 48,6% представителей группы в целом и у 84,0% пациентов, которым был установлен диагноз «нейросифилис». Уровень белка более 0,45 г/л был выявлен у 50,3% пациентов группы в целом и у 79,0% больных НС.

Положительный результат РМПл был обнаружен у 5,8% участников, которым было выполнено исследование ЦСЖ, на этом основании у них всех было подтверждено наличие сифилитического поражения нервной системы. В 60,0% случаев результаты РМПл были резкположительными (4+) и в 40,0% — слабоположительными (2+).

Раздельное определение IgM и IgG в ЦСЖ методом ИФА было выполнено у 93,6% пациентов. Результат IgM–ИФАл был положительным у 20,0% обследованных, IgG–ИФАл — у 80,6%.

Результат РПГА в ЦСЖ был определен у 89,6% участников, которым была выполнена люмбальная пункция, при этом он оказался положительным в 89,0% исследованных образцов. В 54,2% случаев результат теста был резкположительным (4+), в 13,5% — положительным (3+) и в 21,3% — слабоположительным (2+).

Результаты определения уровня РНК ВИЧ и иммунологического обследования до начала лечения сифилиса (табл. 3). Уровень РНК ВИЧ ожидаемо был значимо выше у участников исследования, не получавших АРВТ ($p < 0,001$). Он оказался взаимосвязанным с длительностью заболевания сифилисом ($r = 0,353$; $p < 0,001$). Последний факт, вероятно, можно объяснить недостаточно внимательным отношением пациентов к своему здоровью, что способствует и позднему началу АРВТ, и запоздалому выявлению сифилиса.

Количество CD3+ Т-лимфоцитов было значимо ниже у женщин ($p = 0,006$), не зависело от наличия АРВТ, но коррелировало со стадией ВИЧ-инфекции ($r = -0,196$; $p = 0,004$).

Уровень CD4+ Т-лимфоцитов также был значимо ниже у женщин ($p = 0,031$), у гетеросексуальных мужчин по сравнению с мужчинами, имевшими сексуальные контакты с мужчинами ($p = 0,016$), коррелировал с длительностью заболевания сифилисом ($r = -0,138$; $p = 0,036$), стадией ВИЧ-инфекции ($r = -0,310$; $p < 0,001$) и уровнем РНК ВИЧ ($r = -0,306$; $p < 0,001$), но не был взаимосвязан с получением пациентом АРВТ.

Таблица 3. Показатели РНК ВИЧ и иммунограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией до первичного лечения сифилиса и спустя 12 и 24 месяца после его окончания
Table 3. HIV RNA levels and immunogram indicators in HIV-infected patients before the initial syphilis treatment and 12 and 24 months after its completion

| Показатель | До лечения | Через 12 месяцев | Через 24 месяца | Значимость различий, месяцы | | |
|----------------------------------|------------|------------------|-----------------|-----------------------------|-------------|-------------|
| | | | | 0-12 | 12-24 | 0-24 |
| Число копий РНК ВИЧ в 1 мл крови | Min | 0 | 0 | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p = 0,011$ |
| | Max | 3 792 189 | 647 567 | | | |
| | Q_1 | 0 | 0 | | | |
| | Q_2 | 2972 | 19 | | | |
| | Q_3 | 61 536 | 85 | | | |
| CD3+, число в 1 мкл крови | Min | 385 | 244 | $p = 0,986$ | $p = 0,329$ | $p = 0,436$ |
| | Max | 5375 | 4345 | | | |
| | Q_1 | 1268 | 1316 | | | |
| | Q_2 | 1600 | 1672 | | | |
| | Q_3 | 2281 | 2073 | | | |
| CD4+, число в 1 мкл крови | Min | 0 | 2 | $p < 0,001$ | $p = 0,002$ | $p < 0,001$ |
| | Max | 2041 | 1612 | | | |
| | Q_1 | 292 | 384 | | | |
| | Q_2 | 450 | 545 | | | |
| | Q_3 | 633 | 735 | | | |
| CD8+, число в 1 мкл крови | Min | 320 | 186 | $p = 0,020$ | $p = 0,706$ | $p = 0,027$ |
| | Max | 3707 | 3299 | | | |
| | Q_1 | 794 | 795 | | | |
| | Q_2 | 1098 | 1045 | | | |
| | Q_3 | 1588 | 1382 | | | |
| Индекс CD4+/CD8+ | Min | 0,02 | 0,06 | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |
| | Max | 1,67 | 2,10 | | | |
| | Q_1 | 0,270 | 0,340 | | | |
| | Q_2 | 0,435 | 0,545 | | | |
| | Q_3 | 0,625 | 0,778 | | | |

Количество CD8+ Т-лимфоцитов было значимо выше у пациентов с нейросифилисом ($p = 0,005$), коррелировало с возрастом ($r = 0,159$; $p = 0,031$), уровнем РНК ВИЧ ($r = 0,168$; $p = 0,025$), числом CD3+ Т-лимфоцитов ($r = 0,920$; $p < 0,001$) и CD4+ Т-лимфоцитов ($r = 0,287$; $p < 0,001$). Уровень CD8+ Т-лимфоцитов не зависел от получения пациентом АРВТ.

Индекс CD4+/CD8+ был значимо более низким у женщин ($p = 0,020$), у пациентов с нейросифилисом ($p = 0,008$), более высоким — у получавших АРВТ ($p = 0,039$), коррелировал с длительностью заболевания сифилисом ($r = -0,179$; $p = 0,015$), стадией ВИЧ-инфекции ($r = -0,344$; $p = 0,011$) и уровнем РНК ВИЧ ($r = -0,446$; $p < 0,001$).

Особенности первичного и дополнительного лечения пациентов. На рис. 1 представлена информация о частоте применения различных антибиотиков на этапе

первичного лечения. До начала терапии анамнестические сведения о непереносимости препаратов пеницилинового ряда имелись у 7,2% участников исследования, цефтриаксона — у 1,1%, доксициклина — у 0,4%. У 9,5% пациентов в процессе первичного лечения сифилиса была произведена замена первоначально назначенного антибиотика: в 56% случаев — по причине возникшей непереносимости препарата и в 44% — ввиду низкой комплаентности пациентов или без объяснения причин. Непереносимость натриевой соли бензилпенициллина в ходе первичного лечения проявилась у 2,7% пациентов группы, цефтриаксона — у 2,3% и новокаиновой соли бензилпенициллина — у 0,4%.

Оценка соответствия схем терапии, использованных при первичном лечении пациентов, Федеральным клиническим рекомендациям [1] показала, что лишь в 32,5% случаев назначенное лечение было адекватно

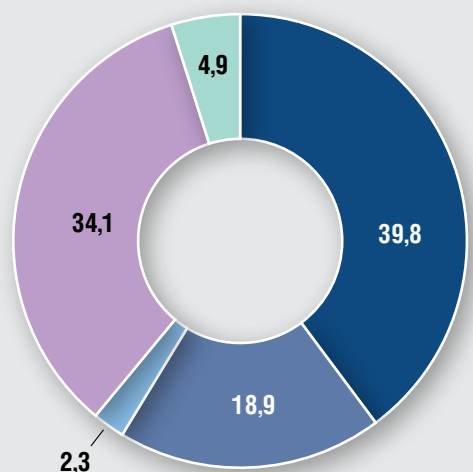


Рис. 1. Антибиотики, использованные на этапе первичного лечения пациентов, %
Fig. 1. Antibiotics used for the initial treatment of patients, %

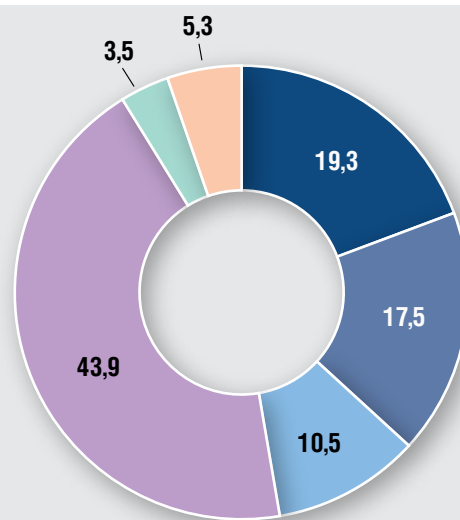


Рис. 2. Антибиотики, использованные на этапе дополнительного лечения пациентов, %
Fig. 2. Antibiotics used for the additional treatment of patients, %

стадии и клинической форме сифилиса, в 24,4% случаев было недостаточным, что могло привести к персистенции бледных трепонем и отсутствию негативации РМПС, а в 43,1% случаев было избыточным.

Дополнительное лечение получили 44,1% пациентов, у которых спустя 12 месяцев КСН была констатирована СР, 37,1% пациентов с ЗН РМПС, а также 50,0% пациентов с серологическими рецидивами. На рис. 2 показаны препараты, использовавшиеся для дополнительного лечения. Дополнительное лечение, проведенное участникам исследования, осуществляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями в 50,9% случаев [1].

Интересно, что среди участников исследования, не получавших дополнительное лечение, негативация РМПС произошла в 43,2% случаев, а у получавших — только в 12,2% ($p < 0,001$). Среди пациентов, у которых на 12-м месяце наблюдения была диагностирована СР, негативация РМПС произошла в 36,8%, если они не лечились дополнительно, и в 6,7% — если получали дополнительное лечение ($p = 0,046$). Аналогичная картина наблюдалась и у пациентов с ЗН: если они получали дополнительную антибиотикотерапию в период КСН, РМПС негативировалась в 15,4% случаев, а если не получали — в 45,5% ($p = 0,003$).

Динамика РМПС после окончания первичной терапии сифилиса. На рис. 3 представлены данные об изменении результатов РМПС в течение 12 месяцев после окончания первичного курса специфической терапии. Негативация РМПС в положенный срок произошла лишь у 37,3% участников исследования, СР

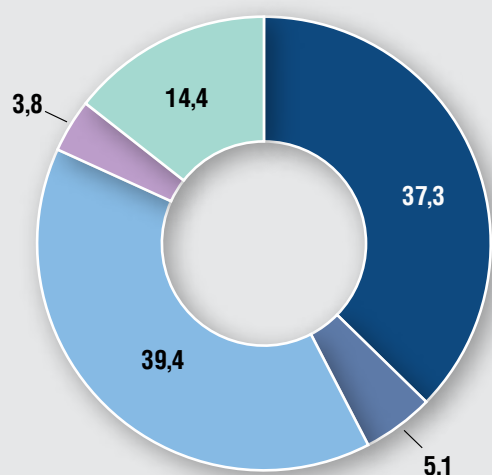


Рис. 3. Динамика реакции микропреципитации у пациентов с коинфекцией в течение 12 месяцев после окончания терапии, %
Fig. 3. Changes of the microprecipitation reaction in patients with coinfection within 12 months after the treatment completion, %

Таблица 4. Динамика реакции микропреципитации у пациентов, находившихся под клинико-серологическим наблюдением более 12 месяцев
Table 4. Dynamics of the microprecipitation reaction in patients under clinical and serological follow-up for more than 12 months

| Диагноз по итогам первых 12 месяцев наблюдения | Диагноз по итогам всего периода наблюдения | Доля пациентов, % |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
| Серологическая резистентность | Негативация РМПс | 23,5 |
| | Сохранение положительных результатов РМПс | 76,5 |
| Замедленная негативация РМПс | Негативация РМПс | 34,3 |
| | Сохранение положительных результатов РМПс | 65,7 |
| Серологический рецидив | Негативация РМПс | — |
| | Сохранение положительных результатов РМПс | 100,0 |

сформировалась у 14,4%. У 44,5% пациентов спустя 12 месяцев после окончания лечения наблюдалась ЗН РМПс, которая требовала продолжения КСН в течение еще не менее 6–12 месяцев.

Среди пациентов с нарастанием титра РМПс в период КСН более чем в 4 раза по сравнению с исходным в 33,3% случаев было подтверждено повторное заражение сифилисом, а у остальных состояние расценено как серологический рецидив и неудача терапии. Серологические рецидивы произошли в сроки от 3 до 30 месяцев после окончания первичного лечения, причем в 83% случаев серологическому рецидиву не предшествовал период негативности РМПс: на фоне сохранявшейся положительной реакции внешне более чем в 4 раза повышался титр антител.

98,0% участников исследования, у которых не произошло негативации РМПс в течение первых 12 месяцев, оставались под КСН после указанного срока. В табл. 4 показаны финальные результаты РМПс по итогам всего периода наблюдения.

Среди 23,5% пациентов с СР, у которых негативация РМПс наблюдалась позднее 12-го месяца наблюдения, она произошла в сроки от 13 до 53 месяцев после завершения первичной терапии (Q_1 — 23 месяца; Q_2 — 31 месяц; Q_3 — 36 месяцев). Среди тех, у кого сохранились положительные результаты РМПс, у 34,6% было отмечено снижение степени позитивности теста или титра антител, но полной негативации не произошло. В 11,5% случаев было отмечено нарастание титра антител. У 53,9% пациентов с СР после 12-го месяца наблюдения отсутствовала какая-либо динамика РМПс.

У участников исследования, которых к концу первого года наблюдения рассматривали как пациентов с ЗН РМПс, реакция стала впоследствии отрицательной в 34,3% случаев. Это происходило в период с 13-го по 91-й месяц после окончания первичного лечения (Q_1 — 16 месяцев; Q_2 — 28 месяцев; Q_3 — 42 месяца). У 65,7% пациентов, у которых динамика РМПс первоначально была расценена как ЗН, в итоге сформировалась СР. Среди них снижение степени позитивности РМПс до слабой (2+) или сомнительной (1+) имело место в 10,1% случаев, нарастание титра антител наблюдалось у 11,6% пациентов и отсутствие положительной динамики титра по сравнению с 12-м месяцем наблюдения — у 78,3%.

У всех пациентов с серологическими рецидивами впоследствии сформировалась СР.

Таким образом, оценивая весь период наблюдения за участниками исследования после окончания первичного лечения, мы можем констатировать, что специфическая терапия оказалась успешной в 55,9% случаев, что выразилось в полной негативации РМПс, однако у 18,6% пациентов негативация произошла позднее 12-го месяца после окончания лечения. Сроки негативации РМПс варьировали от 1-го до 91-го месяца (Q_1 — 6 месяцев; Q_2 — 13 месяцев; Q_3 — 25 месяцев). У остальных 44,1% участников исследования негативации РМПс достичь не удалось, несмотря на пролонгированный период КСН. Среди пациентов, чья терапия окончилась неудачей, у 94,2% была констатирована СР и у 5,8% — серологические рецидивы.

Динамика ИФАс после окончания первичной терапии сифилиса. В течение первого года наблюдения у 52,8% пациентов КП IgM + IgG–ИФАс снизился по сравнению с КП до лечения и у 47,2% остался неизменным либо увеличился. Через 12 месяцев после окончания первичного лечения КП IgM + IgG–ИФАс варьировал от 2,22 до 52,46 (Q_1 — 17,01; Q_2 — 20,38; Q_3 — 24,94). У пациентов, наблюдавшихся более года, КП колебался от 1,70 до 50,93 (Q_1 — 17,84; Q_2 — 21,35; Q_3 — 26,19); он снизился по сравнению с 12-м месяцем в 43,1% случаев, не изменился или повысился — в 56,9% случаев. Положительная динамика КП IgM + IgG–ИФАс чаще отсутствовала у пациентов с поздними формами сифилиса ($p = 0,045$), а также у имевших более низкий уровень КП до лечения ($p < 0,001$).

В целом в течение первых 12 месяцев наблюдения тенденция к снижению КП IgM + IgG–ИФАс у пациентов была статистически значимой ($p < 0,001$), однако после 12-го месяца существенной динамики КП уже не наблюдалось. У пациентов с негативацией РМПс к 12-му месяцу наблюдения КП IgM + IgG–ИФАс был значимо ниже, чем у пациентов с СР ($p < 0,001$). Аналогичная картина отмечалась у тех, кого наблюдали более года: пациенты с негативацией РМПс имели значимо более низкий КП IgM + IgG–ИФАс ($p = 0,019$).

Среди пациентов, у которых до лечения результат IgM–ИФАс был положительным, в 45,8% случаев произошла негативация реакции. Специфические IgM перестали определяться в сроки от 1 до 56 месяцев после окончания терапии (Q_1 — 2,00; Q_2 — 11,00; Q_3 — 19,25). Снижение КП IgM–ИФАс произошло у 49,4% пациентов, КП не изменился у 4,8% больных.

Результаты исследования ЦСЖ после окончания первичной терапии сифилиса. Среди пациентов с нейросифилисом повторное исследование ЦСЖ в разные сроки после завершения первичного лечения было выполнено в 19,2% случаев. В динамике было отмечено значимое снижение показателя цитоза ($p < 0,001$), однако цитоз более 5 клеток/мкл сохранялся у 30,0% пациентов. Уровень белка также значимо снизился ($p = 0,038$), но оставался выше 0,45 г/л в 50,0% случаев. Негативация РМПл произошла у 94,4% тех больных, у кого она была исходно положительной. Отрицательный результат РПГАл был отмечен у 13,3% обследованных (до лечения — у 11,0%). Также наблюдалось снижение степени позитивности РПГАл ($p = 0,024$; $z = -2,257$) и снижение КП IgG–ИФАл ($p = 0,020$; $z = -2,321$).

Динамика уровня РНК ВИЧ и иммунологических показателей после окончания первичной терапии сифилиса (табл. 3). Взаимосвязи между уровнем РНК ВИЧ и титрами РМПс, а также КП IgM + IgG–ИФАс на 12-м и 24-м месяцах наблюдения обнаружено не было. Риск развития СР также не был ассоциирован с уровнем РНК ВИЧ на 12-м и 24-м месяцах наблюдения.

Пациенты с СР по сравнению с теми, у кого РМПс негативировалась к 12-му месяцу, имели значимо более низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов как исходно, до начала лечения ($p = 0,011$), так и к 12-му месяцу наблюдения ($p = 0,020$). У пациентов, у которых не произошло негативации РМПс спустя 24 месяца после окончания специфической терапии, индекс CD4+/CD8+ был значимо ниже по сравнению с успешно излеченными ($p = 0,012$).

При уровне CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл на 12-м месяце наблюдения риск развития СР был в 2,1 раза выше ($p = 0,008$), а на 24-м месяце — в 1,8 раза выше ($p = 0,018$), чем у пациентов с большим количеством CD4+ Т-лимфоцитов.

Нежелательные явления

Исследование не сопровождалось нежелательными явлениями.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Лечение сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией сопровождается значительной частотой неудач, в первую очередь развитием СР. Среди участников нашего исследования доля пациентов, у которых не произошло негативации РМПс после лечения, составила 45,1%. В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, в которых проводился бы детальный анализ закономерностей динамики количественных показателей серологических реакций после лечения сифилиса, а также причин и факторов, способствующих развитию СР у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Зарубежные исследования демонстрируют весьма противоречивые результаты, кроме того, их выводы не представляется возможным экстраполировать на выборку российских пациентов ввиду существенной разницы в трактовке понятий «неудача терапии сифилиса» и «серологическая резистентность», а также принципиально иных подходов к первичному и дополнительному лечению пациентов.

В рамках ретроспективного исследования нами была продемонстрирована высокая чувствительность РМПс и трепонемных серологических тестов у ВИЧ-

инфицированных пациентов до начала лечения сифилиса, проанализирована динамика количественных показателей РМПс и IgM + IgG–ИФАс после первичного и дополнительного лечения сифилиса, установлены демографические, клинико-эпидемиологические, иммунологические факторы, влияющие на результаты лечения и формирование СР.

Обсуждение основного результата исследования

Анализ результатов серологического и иммунологического обследования пациентов до начала специфической терапии сифилиса. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали высокую чувствительность серологических реакций на сифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов: 95,6% — РМПс; 99,6% — IgM + IgG–ИФАс; 98,3% — IgG–ИФАс и 99,1% — РПГАс. Единственным исключением являлся тест IgM–ИФАс с чувствительностью 61,8%. Ложноотрицательные результаты РМПс были обнаружены нами лишь в 4,4% случаев, что существенно меньше по сравнению с сообщениями раннего периода изучения ВИЧ-инфекции, когда исследователи наблюдали их у 10–11% ВИЧ-инфицированных больных с ранними манифестными формами сифилиса [11, 12]. Более чем у половины пациентов с ВИЧ-инфекцией (51,2%) мы наблюдали высокие титры антител — 1:32 и выше. На аналогичную ситуацию обращали внимание и другие исследователи. Так, M.N. Gourevitch и соавт. сообщили, что средний титр антител в НТТ у ВИЧ-позитивных пациентов с сифилисом составлял 1:128; у ВИЧ-негативных — 1:32 [5]. H. Schöfer и соавт. обнаружили у 6,2% ВИЧ-инфицированных больных сифилисом титр 1:512 и выше [11]. Интересной представляется подтвержденная нами взаимосвязь между наличием нейросифилиса и значимо более высокими титрами РМПс ($p = 0,004$), которую отмечали и другие авторы [13, 14]. Так, G. Ceccarelli и соавт. указывают, что прогностическая точность титра экспресс-теста на реакины плазмы (РПР) $> 1:32$ в качестве индикатора нейросифилиса составляет 62%, а уровня CD4+ Т-лимфоцитов ≤ 350 клеток/мкл — 74% [13]. В связи с высоким риском вовлечения в патологический процесс нервной системы Федеральные клинические рекомендации предписывают выполнять исследование ЦСЖ всем ВИЧ-инфицированным пациентам, если титр РМП/РПР с сывороткой $\geq 1:32$, так как в этом случае риск возникновения нейросифилиса повышен в 6 раз [1]. Это требование, несомненно, должно быть отнесено не только к вновь выявленным случаям сифилиса, но и к случаям СР после проведенного лечения, особенно если оно было неадекватным.

Нами была выявлена прямая взаимосвязь между титрами РМПс и КП IgM + IgG–ИФАс ($p < 0,001$), РМПс и КП IgM–ИФАс ($p < 0,001$), РМПс и КП IgG–ИФАс ($p < 0,001$), но КП IgM + IgG–ИФАс, КП IgM–ИФАс и КП IgG–ИФАс не коррелировали с продолжительностью заболевания сифилисом, стадией ВИЧ-инфекции и получением АРВТ. Интересно, что у пациентов с реинфекцией отрицательный результат IgM–ИФАс наблюдали значимо чаще, чем у пациентов, впервые болевших сифилисом ($p < 0,001$), а КП образцов, положительных в IgM–ИФАс, при реинфекции был значимо ниже ($p = 0,003$). Значительная доля отрицательных результатов IgM–ИФАс у пациентов с ранними (29,6%) и поздними (69,2%) формами сифилиса существенно

ограничила ценность данного теста для оценки эффективности терапии.

Таким образом, результаты анализа данных серологического обследования наших пациентов на сифилис до начала лечения полностью согласуются с содержащимся в Федеральных клинических рекомендациях утверждением о том, что существующие серологические тесты с достаточной степенью надежности позволяют диагностировать сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией и оценить эффективность терапии [1].

Анализ уровней РНК ВИЧ и иммунограмм пациентов до начала специфической терапии сифилиса показал, что уровень CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов не зависел от получения пациентами АРВТ, но количество CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, а также индекс CD4+/CD8+ коррелировали со стадией ВИЧ-инфекции. Уровень РНК ВИЧ и индекс CD4+/CD8+ были взаимосвязаны с получением АРВТ.

Анализ результатов исследования ЦСЖ до начала специфической терапии сифилиса. Наличие цитоза > 5 клеток/мкл до начала лечения сифилиса у пациентов исследуемой группы было взаимосвязано с АРВТ: у не получавших лечение по поводу ВИЧ-инфекции лейкоцитоз наблюдали в 59,8% случаев, а у получавших — в 33,8% ($p < 0,001$). Уровень цитоза коррелировал с продолжительностью заболевания сифилисом ($r = 0,216$; $p = 0,003$), с титром РМПС ($r = 0,196$; $p = 0,011$), а также с КП IgM + IgG–ИФАс ($r = 0,150$; $p = 0,008$).

Уровень белка в ЦСЖ был значимо выше у лиц с ранними формами сифилиса по сравнению с поздними поздним сифилисом ($p = 0,010$). Также уровень белка коррелировал с возрастом пациентов ($r = 0,162$; $p = 0,029$), титром РМПС ($r = 0,302$; $p < 0,001$) и цитозом ($r = 0,637$; $p < 0,001$).

Положительный результат РМПл чаще наблюдали у больных с манифестным нейросифилисом, чем у пациентов с бессимптомным сифилитическим менингитом ($p = 0,013$). Также положительный результат РМПл был ассоциирован с более высоким титром РМПС ($p = 0,022$) и более высокими показателями цитоза ($p = 0,002$) и белка ($p = 0,005$).

IgM в ЦСЖ методом ИФА чаще выявляли у больных ранними формами сифилиса ($p = 0,028$) и нейросифилисом ($p = 0,001$). Также обнаружение IgM в ЦСЖ было взаимосвязано с более высокими титром РМПС ($p = 0,011$), цитозом ($p = 0,001$) и уровнем белка ($p = 0,006$) в ЦСЖ. КП IgM–ИФАл коррелировал со стадией ВИЧ-инфекции ($r = 0,318$; $p = 0,032$), был ниже у пациентов с reinфекцией сифилиса по сравнению с впервые заразившимися ($p = 0,048$) и выше — у пациентов с нейросифилисом ($p = 0,017$).

У 11,3% пациентов оказалось возможным провести сравнение КП IgM–ИФАс и КП IgM–ИФАл до начала специфической терапии. Чаще КП IgM был выше в сыворотке, чем в ликворе, — в 73,7% парных образцов. Но у 26,3% пациентов уровень IgM в ЦСЖ оказался выше, чем в сыворотке, что, очевидно, является показателем интратекального синтеза этих антител и, следовательно, специфического поражения нервной системы. И действительно у этих пациентов был диагностирован ранний нейросифилис, у всех наблюдались высокие титры РМПС, а также лейкоцитоз и повышенный уровень белка в ликворе. Статистически значимой корреляции КП IgM–ИФА в сыворотке и ЦСЖ обнаружить не удалось, вероятно, вследствие недостаточного числа

наблюдений. Несмотря на это, мы полагаем, что сравнение уровней специфических IgM в парных образцах сыворотки и ЦСЖ может быть рекомендовано в качестве дополнительного индикатора наличия нейросифилиса у пациентов с коинфекцией, когда определение цитоза и белка недостаточно информативно из-за наличия сопутствующей ВИЧ-инфекции.

КП IgG–ИФАл был значимо выше у больных с ранними формами сифилиса ($p = 0,037$), нейросифилисом ($p = 0,004$) и офтальмосифилисом ($p = 0,044$). КП IgG–ИФАл коррелировал с возрастом пациентов ($r = 0,225$; $p = 0,009$), стадией ВИЧ-инфекции ($r = 0,202$; $p = 0,022$), титром РМПС ($r = 0,389$; $p < 0,001$), КП IgM + IgG–ИФАс ($r = 0,195$; $p = 0,040$) и КП IgM–ИФАс ($r = 0,291$; $p = 0,004$).

У 31,1% пациентов было проведено сравнение КП IgG–ИФА в сыворотке и ЦСЖ. У 40,6% из них уровень IgG в ликворе был выше сывороточного. Также, как и в случае с КП IgM–ИФАл, более высокий уровень специфических IgG в ЦСЖ по сравнению с сывороткой был ассоциирован с нейросифилисом ($p = 0,033$). У пациентов с превалированием IgG в ликворе были отмечены более высокие титры РМПС ($p < 0,001$) и более высокие показатели цитоза ($p = 0,011$) и белка ($p = 0,006$) в ЦСЖ.

Таким образом, нами было показано, что более высокие КП IgM–ИФА и КП IgG–ИФА в ЦСЖ по сравнению с сывороткой ассоциированы с нейросифилисом ($p < 0,001$ и $p = 0,033$ соответственно). Поэтому сравнение КП IgM и IgG в парных образцах крови и ЦСЖ может быть рекомендовано в качестве дополнительного критерия диагностики нейросифилиса.

Отрицательный результат РПГАл был ассоциирован с более низкими КП IgM + IgG–ИФАс ($p < 0,001$), КП IgG–ИФАс ($p = 0,044$) и КП IgG–ИФАл ($p = 0,004$). Результаты РПГАл не были взаимосвязаны с уровнем белка и цитоза.

Анализ результатов лечения сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Согласно нашим данным, у ВИЧ-инфицированных пациентов негативация РМПС в течение 12 месяцев после окончания первичного лечения сифилиса произошла лишь в 37,3% случаев. У 14,4% РМПС оставалась резкположительной без тенденции к снижению титра антител (сформировалась СР). У 44,5% участников исследования в течение первого года наблюдения либо было отмечено снижение степени позитивности РМПС, либо при ее резкположительном результате произошло снижение титра антител в 4 раза и более, т.е. имела место ситуация, трактуемая как ЗН РМПС и требующая пролонгирования периода КСН. У 3,8% участников исследования в период КСН было зарегистрировано четырехкратное и более повышение титра РМПС, которое у 1,3% пациентов было обусловлено реинфицированием сифилисом, а в 2,5% случаев — расценено как серологический рецидив и неудача терапии.

Учитывая рискованное сексуальное поведение, характерное для пациентов с коинфекцией, среди которых 67,7% составляли мужчины, имевшие сексуальные контакты с мужчинами, в случаях серологических рецидивов не представлялось возможным полностью исключить повторное заражение сифилисом. Необходимо отметить, что у 25,4% участников исследования в период КСН были зарегистрированы случаи reinфекции, причем имелись случаи двукратных заражений в указанный период. Reinфекции происходили в спо-

ки от 3 до 64 месяцев после окончания первичного лечения ($Q_1 = 9,75$; $Q_2 = 15,00$; $Q_3 = 33,00$ месяца). Чаще повторно заражались сифилисом в период КСН: мужчины ($p = 0,022$); участники более молодого возраста ($p = 0,003$); мужчины, имевшие сексуальные контакты с мужчинами ($p = 0,003$); ранее лечившиеся по поводу ранних форм сифилиса ($p = 0,041$), манифестного сифилиса ($p = 0,009$), манифестного нейросифилиса ($p = 0,022$). Вероятность возникновения повторного заражения была обратно взаимосвязана с длительностью сифилиса при первом заражении ($p = 0,003$) и прямо коррелировала с КП IgM + IgG–ИФАс ($p = 0,025$). С учетом того что у 29,0% пациентов уже первичное лечение проводилось по поводу реинфекции, получается, что среди участников исследования 50,2% заражались сифилисом повторно, причем у 11,4% имели место две реинфекции, а у 1,4% — три. О случаях повторных заражений сифилисом ВИЧ-инфицированных сообщают и многие зарубежные исследователи, однако подобные случаи регистрировались значительно реже — у 0,2–10% пациентов [2, 3, 7–9, 15, 16].

При пролонгировании периода КСН доля лиц с негативацией РМПс возросла на 18,6%, составив в итоге 54,9%. У пациентов, у которых по итогам первого года наблюдения была диагностирована СР, негативация РМПс произошла впоследствии в 23,5% случаев: у 25% — в течение 23 месяцев; у 50% — 31 месяца; у 75% — 36 месяцев. У пациентов с ЗН по итогам первого года наблюдения РМПс позднее стала отрицательной в 34,3% случаев: у 25% — в течение 16 месяцев; у 50% — 28 месяцев; у 75% — 42 месяцев. Наши данные, таким образом, свидетельствуют в пользу точки зрения о более медленной негативации РМПс после лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов [2].

По итогам анализа данных за весь период КСН доля неудач в терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией составила 44,1%. В немногочисленных зарубежных исследованиях приведены несколько более низкие цифры СР: 26,6% — в публикации J. Dionne-Odom и соавт. [9]; 37,4% — в работе G. Paul и соавт. [17]; 39,4% — в статье K.G. Ghanem и соавт. [18]. L.J. Blank и соавт. по результатам систематического обзора публикаций определяют показатель неэффективности лечения ранних форм сифилиса у ВИЧ-инфицированных в 6,9–22,4%; позднего скрытого сифилиса — в 19,4–31,1%; нейросифилиса — в 27,3–27,8% [19]. Правда, сравнение наших данных с результатами указанных исследований является некорректным ввиду различной трактовки понятий «неудача терапии» и «серологическая резистентность». Так, J. Dionne-Odom и соавт. констатировали «состояние сероустойчивости» у 26,6% пациентов спустя 400 дней после окончания терапии, G. Paul и соавт. — у 37,4% пациентов спустя всего 6 месяцев после лечения ранних форм сифилиса [17]. K.G. Ghanem и соавт. определяли как «серологическую неудачу»: 1) четырехкратное и более повышение титра РПР, возникшее после лечения сифилиса и сохранявшееся не менее 30 дней; 2) отсутствие снижения титра РПР в 4 раза и более в период ≥ 270 дням после лечения раннего сифилиса или ≥ 365 дням после лечения его поздних форм; 3) сохранение клинических проявлений сифилиса [18].

С 1993 г. в рекомендациях по лечению сифилиса, принятых в США, показателем успешности терапии

считается либо негативация НТТ, либо четырехкратное (на два разведения сыворотки) снижение титра антител в течение 12 месяцев после лечения раннего манифестного сифилиса [20]. Данная рекомендация основана на старой работе S.T. Brown и соавт., в которой была продемонстрирована динамика снижения титров в тесте VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) у больных первичным и вторичным сифилисом [21]. Однако достичь четырехкратного снижения титра антител в НТТ в 10–20% случаев не удастся даже у ВИЧ-негативных пациентов с ранним манифестным сифилисом [2, 10, 20]. В зарубежных источниках отсутствует консенсус по поводу трактовки данного состояния (считать ли его неудачей терапии, особенно у пациентов с ВИЧ?), сроков, когда необходимо оценивать количественные показатели НТТ, критериев назначения дополнительного лечения и даже терминологии. В англоязычной литературе встречаются термины «serological failure» (серологическая неудача), «serological non-response» (отсутствие серологического ответа), «seroresistance» (серорезистентность), «serofast/reagin-fast state» (состояние сероустойчивости или реагиноустойчивости), но являются ли эти термины синонимами, зачастую трудно понять.

Например, A.C. Seña и соавт. в систематическом обзоре серологических результатов лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных лиц [10] определяют серологическое излечение (serological cure) как негативацию НТТ (серореверсию) или снижение титра в 4 раза и более. При персистенции антител, определяемых в НТТ, авторы выделяют два варианта трактовки результатов тестов: 1) отсутствие серологического ответа (serological non-response) — снижение титра антител менее чем в 4 раза в течение 6 месяцев и более после лечения ранних форм сифилиса или 12 месяцев и более — после лечения позднего скрытого сифилиса; 2) состояние сероустойчивости (serofast status) — после первоначального четырехкратного и более снижения титра антител стойкое сохранение положительных результатов НТТ с низкими титрами антител без серореверсии. Оба этих варианта не являются, согласно A.C. Seña и соавт., однозначным доказательством неэффективности лечения или реинфекции.

Бесспорной неудачей терапии, требующей назначения дополнительного лечения, все зарубежные эксперты признают ситуацию персистенции или рецидивирования клинических проявлений сифилиса (в отечественной терминологии — «клинический рецидив») и стойкое (длительностью более 2 недель) четырехкратное или более увеличение титра НТТ (нами трактуемое как «серологический рецидив», если не доказано повторное заражение сифилисом) [1, 10, 20].

Согласно критериям, принятым в отечественной сифилидологии, мы не можем трактовать как «излечение» снижение титра НТТ в 4 раза и более: в зависимости от времени, прошедшего после начала первичного лечения, такие ситуации рассматриваются либо как ЗН, либо как СР. Трактовка терминов «отсутствие серологического ответа» и «состояние сероустойчивости» также ближе всего к СР.

У 44,4% пациентов с нейросифилисом, обследованных в динамике в различные сроки после лечения, сохранялись патологические изменения ЦСЖ. Среди них 66,7% получили первичное лечение с отклонением от схем и дозировок, рекомендованных для лечения

нейросифилиса, и у них наблюдались стойко положительные результаты серологических реакций с сывороткой. Подробный анализ каждого случая сохранения патологических изменений ЦСЖ после лечения сифилиса позволил заключить, что социальный статус этих пациентов не имел каких-либо особенностей, клинические проявления ВИЧ-инфекции соответствовали продвинутой стадии (стадии СПИДа), с выраженными клиническими проявлениями нейро-СПИДа. Имеющиеся остаточные патологические изменения ликвора могли быть объяснены не только перенесенным нейросифилисом, но и наличием хронического воспалительного процесса, обусловленного ВИЧ-инфекцией.

Факторы, взаимосвязанные с отсутствием негативации РМПС у пациентов с коинфекцией. Неудачи терапии мы чаще наблюдали у женщин ($p = 0,002$) и лиц более старшего возраста (средний возраст пациентов с СР был на 2 года больше по сравнению с теми участниками исследования, у кого произошла негативация РМПС; $p = 0,006$). Данные зарубежных исследователей относительно гендерного влияния разнятся: J. Dionne-Odom и соавт. отметили связь «сероустойчивого состояния» с мужским полом [9], M.L. Tong и соавт. — напротив, с женским, однако их наблюдение касалось ВИЧ-негативных пациентов [22]. Данные относительно связи СР с более старшим возрастом больных также противоречивы: есть данные как в пользу этого наблюдения [15, 17, 18, 22, 23], так и против него [4, 7, 24, 25].

Среди наших пациентов неудачи терапии чаще регистрировали после лечения латентного сифилиса ($p = 0,001$), поздних форм сифилиса ($p < 0,001$), нейросифилиса ($p = 0,014$), реинфекций ($p = 0,027$). У 58,5% участников исследуемой группы продолжительность заболевания превышала 12 месяцев или не была точно установлена. Риск сохранения стойкой позитивности РМПС был прямо взаимосвязан с длительностью заболевания до начала первичного лечения ($p < 0,001$). В этом отношении наши наблюдения полностью совпадают с данными зарубежных исследователей, отметивших аналогичные ассоциации [4, 8, 9, 16, 22, 25]. Большая длительность сифилиса к моменту начала специфической терапии, как и затруднение при подборе схемы антибиотикотерапии, адекватной продолжительности заболевания, снижают вероятность негативации серологических реакций после окончания лечения, что, вероятно, отчасти объясняет существенную частоту неудач терапии.

Данные литературы о возможной взаимосвязи между количественными показателями серологических тестов до начала лечения сифилиса и формированием СР крайне противоречивы. В большинстве случаев сообщается, что при исходно более высоких титрах НТТ (обычно указывают значения $\geq 1:32$) чаще достигается успех терапии, причем это не зависит от ВИЧ-статуса больных сифилисом [3, 9, 17, 22–24]. Напротив, B. Romanowski и соавт. [4] обнаружили, что более низкие исходные значения титров ($\leq 1:8$) были ассоциированы с большей вероятностью негативации НТТ у больных ранним сифилисом. B.R. Wu и соавт. не обнаружили взаимосвязь между титром НТТ до начала лечения сифилиса и исходом последнего [25]. Нами также не было выявлено ассоциации между титрами РМПС и КП IgM+IgG–ИФАс и развитием СР.

Риск сохранения стойкой позитивности РМПС по нашим данным был прямо взаимосвязан с более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции ($p = 0,017$), но не с получением АРВТ и уровнем РНК ВИЧ на 12-м и 24-м месяцах наблюдения. Отсутствие взаимосвязи между успехом терапии и получением АРВТ, а также уровнем РНК ВИЧ отмечали и другие исследователи [15–17, 23–25], хотя K.G. Ghanem и соавт. утверждают, что на фоне АРВТ риск неудачи в лечении сифилиса у пациентов с коинфекцией снижается на 60% [18].

K.G. Ghanem и соавт. [18] отметили повышенную вероятность развития СР у пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов < 200 клеток/мкл. S. Jinno et al. заметили ту же закономерность, но при уровне CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл [24]. Однако другие исследователи не подтвердили данную ассоциацию [4, 16, 23, 25]. По нашим наблюдениям, у пациентов с СР по сравнению с теми, у кого произошла негативация РМПС к 12-му месяцу наблюдения, был значимо более низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов как исходно, до начала лечения ($p = 0,011$), так и к концу первого года КСН ($p = 0,020$). У пациентов, у которых не произошло негативации РМПС спустя 24 месяца после окончания специфической терапии, индекс CD4+/CD8+ был значимо ниже по сравнению с успешно излеченными ($p = 0,012$). При количестве CD4+ Т-лимфоцитов < 350 /мкл к концу первого года КСН риск развития СР был в 2,1 раза выше ($p = 0,008$), а на 24-м месяце — в 1,8 раза выше ($p = 0,018$), чем у пациентов с большим количеством CD4+ Т-лимфоцитов.

Большинство исследователей не обнаруживали взаимосвязи между схемой антибиотикотерапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и серологическим ответом [15, 17, 18, 24, 26, 27]. Чаще всего проводили сравнительный анализ эффективности однократного и трехкратного введения бензатина бензилпенициллина в дозе 2,4 млн ЕД еженедельно для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с ранним сифилисом [17, 24, 26, 27]. J.C. Tsai и соавт. сравнивали результаты лечения ВИЧ-инфицированных больных ранним сифилисом доксициклином (14 дней по 200 мг/сут) и однократным введением бензатина бензилпенициллина в дозе 2,4 млн ЕД и не обнаружили различий с точки зрения серологического ответа [15]. C.J. Yang и соавт. в ходе мультицентрового, проспективного обсервационного исследования, напротив, показали преимущество трехкратного введения бензатина бензилпенициллина по сравнению с однократным в аспекте развития СР [16]. Имеются противоречащие этому данные J. Tittes и соавт., которые зарегистрировали 88% успешных результатов терапии ВИЧ-позитивных больных первичным и вторичным сифилисом после введения одной дозы бензатина бензилпенициллина и 97% — после введения трех еженедельных доз, однако различие оказалось статистически незначимым [23].

С целью сравнительной оценки эффективности различных антибиотиков для лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных в нашем исследовании были выбраны три наиболее часто использовавшихся препарата: натриевая соль бензилпенициллина, цефтриаксон и новокаиновая соль бензилпенициллина. Оказалось, что результаты лечения не зависели от применявшегося антибиотика ни на 12-м месяце после окончания терапии, ни за весь период наблюдения. Так, к концу первого года КСН негативация РМПС наблюдалась у 40,9%

пациентов, получавших водорастворимый пенициллин, у 31,6% — получавших цефтриаксон и у 42,6% — получавших новокаиновую соль бензилпенициллина, и различия в частоте негативации РМПС оказались статистически незначимы. Аналогичная ситуация имела место в течение всего периода КСН: негативация РМПС произошла у 56,3% пациентов, получавших водорастворимый пенициллин, у 53,0% — получавших цефтриаксон и у 58,3% — получавших новокаиновую соль бензилпенициллина. Различия в частоте негативации РМПС также были статистически незначимы.

По нашему мнению, определяющую роль в успехе терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией сыграло качество первичного лечения. У 32,5% участников исследования имели место дефекты первичной терапии, которые могли привести к персистенции в организме бледных трепонем и отсутствию негативации серологических реакций: в 24,4% случаев лечение было недостаточным для установленной стадии и формы сифилиса, в 9,5% случаев имели место замены препаратов в ходе лечения, что не дает полной уверенности в адекватности последнего. У пациентов, лечившихся с нарушением дозировок препаратов и рекомендованных схем их введения и получивших в результате недостаточную терапию, случаи СР отмечались значимо чаще ($p = 0,012$).

С другой стороны, 43,1% пациентов было проведено избыточное, не соответствовавшее стадии и форме сифилиса лечение. Примером может являться назначение терапии по методикам, рекомендованным для НС, «на всякий случай», при отсутствии доказанного результатами исследования ЦСЖ специфического поражения нервной системы. Нами было показано, что избыточное лечение никак не повлияло на вероятность негативации РМПС.

То же самое можно сказать и о результатах дополнительной антибиотикотерапии, проведенной пациентам с СР и ЗН РМПС: она не оказала положительного влияния на дальнейшую негативацию реакции. Дополнительное лечение не дало результата, вероятнее всего потому, что в 50,9% случаев его проводили с нарушением требований Федеральных клинических рекомендаций. Оптимальной в случаях СР является терапия натриевой солью бензилпенициллина, вводимой внутривенно капельно по 24 млн ЕД/сут в течение 20 дней, а в случаях непереносимости пенициллина — цефтриаксоном внутримышечно по 2 г/сут 20 дней. По данным нашего исследования, дополнительное лечение пациентов с коинфекцией осуществляли чаще всего цефтриаксоном (43,9%), в 36,8% случаев использовали антибиотики, не рекомендованные к применению при СР, и лишь 19,3% пациентов лечили натриевой солью бензилпенициллина (см. рис. 2).

Зарубежные эксперты выражают сомнение в целесообразности дополнительного лечения пациентов с СР ввиду отсутствия значимого эффекта. Так, A.C. Seña и соавт. после назначения дополнительной дозы бензатина бензилпенициллина ВИЧ-негативным пациентам с СР, исходно лечившимся по поводу раннего сифилиса, не увидели желаемого серологического ответа в 73% случаев [28]; Z.S. Wang и соавт. — в 51,7% [29]; Y. Liu и соавт. — в 50,9% [30]. Тем не менее рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) предписывают проведение дополнительного лечения

ВИЧ-инфицированным пациентам с сохраняющимися или рецидивирующими симптомами сифилиса, с четырехкратным и более нарастанием титра антител в НТТ (существующим более 2 недель) и тем, у кого в течение 24 месяцев отсутствует снижение титра НТТ в 4 раза и более [20]. Дополнительное лечение в соответствии с рекомендациями CDC при отсутствии патологии ЦСЖ проводят тремя еженедельными инъекциями бензатина бензилпенициллина в дозе 2,4 млн ЕД, а при выявлении специфического поражения нервной системы — по методикам лечения нейросифилиса.

Ограничения исследования

Проведенное нами исследование имело ограничения, обусловленные, во-первых, сравнительно небольшим размером выборки пациентов, что могло повлиять на результаты статистической оценки факторных влияний на развитие СР. Во-вторых, нельзя исключить элемент субъективности в оценке динамики количественных показателей серологических реакций пациентов, поскольку для целей статистического анализа было необходимо классифицировать все многообразие изменений титров РМПС в виде пяти стандартных исходов терапии (излечение, СР, ЗН РМПС, серологический рецидив и реинфекция). Между тем у некоторых пациентов имела место нестабильная, с изменяющимся трендом динамика количественных показателей серологических тестов. При колеблющихся титрах антител приходилось учитывать их результаты в избранных временных точках (12 и 24 месяца), не принимая во внимание промежуточные значения показателей. В-третьих, на оценку результатов исследования могли повлиять тот факт, что в период КСН пациенты проходили серологическое и иммунологическое обследование с различной частотой (соответственно, доступно анализу было разное число результатов тестов). Общая продолжительность периода наблюдения также значительно варьировала.

Заключение

У ВИЧ-инфицированных пациентов негативация РМПС в течение 12 месяцев после окончания первичного лечения сифилиса произошла лишь в 37,3% случаев. У 14,4% к концу первого года наблюдения сформировалась СР, у 44,5% отмечалась положительная динамика, соответствовавшая критериям ЗН РМПС. У 18,6% пациентов с СР и ЗН серореверсия РМПС произошла после 12-го месяца КСН. У 25% пациентов с СР РМПС негативировалась в течение 23 месяцев, у 50% — 31 месяца, у 75% — 36 месяцев. У пациентов с ЗН РМПС негативация теста произошла в течение 16 месяцев — в 25% случаев, в течение 28 месяцев — в 50% случаев, в течение 42 месяцев — в 75% случаев. По итогам анализа данных за весь период КСН доля неудач в терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией составила 44,1%.

Риск формирования СР был выше у женщин ($p = 0,002$), увеличивался с возрастом пациентов ($p = 0,006$) и продолжительностью заболевания сифилисом ($p < 0,001$). СР чаще развивалась после лечения скрытого сифилиса ($p = 0,001$), позднего сифилиса ($p < 0,001$), нейросифилиса ($p = 0,014$), реинфекций ($p = 0,027$). Частота развития СР после лечения сифилиса у ВИЧ-позитивных пациентов не зависела от того, какой антибиотик был использован для первичной терапии — натриевая соль бензилпенициллина, ново-

каиновая соль бензилпенициллина или цефтриаксон. СР чаще наблюдалась у пациентов, лечившихся с нарушением рекомендованных схем и получивших недостаточную для установленной стадии и формы сифилиса терапию ($p = 0,012$). Вопреки ожиданиям, нами не было обнаружено связи между титрами РМПС и КП IgM + IgG–ИФАс до лечения и развитием СР.

Стойкая позитивность РМПС была взаимосвязана с более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции ($p = 0,017$), более низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов как до начала лечения ($p = 0,011$), так и к концу первого года наблюдения ($p = 0,020$), а также с более низким индексом CD4+/CD8+ спустя 24 месяца после окончания специфической терапии ($p = 0,012$). При количестве CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл к концу первого года КСН риск развития СР был в 2,1 раза выше ($p = 0,008$), а на 24-м месяце — в 1,8 раза выше

($p = 0,018$), чем у пациентов с большим количеством CD4+ Т-лимфоцитов. Вероятность развития СР по нашим данным не была ассоциирована с получением АРВТ и уровнем РНК ВИЧ.

Дополнительная антибиотикотерапия, проведенная пациентам с СР и ЗН РМПС, не оказала положительного влияния на негативацию реакции, что, очевидно, объясняется частым отклонением от рекомендованных схем при проведении такой терапии.

Нами было показано, что более высокие КП IgM–ИФА и КП IgG–ИФА в ЦСЖ по сравнению с сывороткой ассоциированы с нейросифилисом, поэтому сравнение уровней IgM и IgG в парных образцах крови и ЦСЖ может быть рекомендовано в качестве дополнительного критерия диагностики нейросифилиса у лиц с ВИЧ-инфекцией, у которых определение цитоза и белка недостаточно информативно. ■

Литература/References

1. Сифилис: клинические рекомендации. М.; 2024. Рубрикатор КР. [Syphilis: Clinical guidelines. Moscow; 2024. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/197_2
2. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(5):307–314. doi: 10.1056/NEJM199707313370504
3. Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect*. 2007;83(2):97–101. doi: 10.1136/sti.2006.021402
4. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med*. 1991;114(12):1005–1009. doi: 10.7326/0003-4819-114-12-1005
5. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS, et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *An Intern Med*. 1993;118(5):350–355. doi: 10.7326/0003-4819-118-5-199303010-00005
6. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1236–1244. doi: 10.1056/NEJMoa044284
7. Manavi K, McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS*. 2007;18(12):814–818. doi: 10.1258/095646207782717018
8. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1615–1622. doi: 10.1093/cid/cis757
9. Dionne-Odom J, Karita E, Kilembe W, Henderson F, Vwalika B, Bayingana R, et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1829–1837. doi: 10.1093/cid/cit146
10. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis*. 2015;15:479. doi: 10.1186/s12879-015-1209-0
11. Schöfer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med*. 1996;72(3):176–181. doi: 10.1136/sti.72.3.176
12. Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC, Hook EW 3rd. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1992;165(6):1124–1126. doi: 10.1093/infdis/165.6.1124
13. Ceccarelli G, Borrazzo C, Lazzaro A, Innocenti GP, Celani L, Cavallari EN, et al. Diagnostic issues of asymptomatic neurosyphilis in HIV-positive patients: a retrospective study. *Brain Sci*. 2019;9(10):278. doi: 10.3390/brainsci9100278
14. Rotman L, Luo X, Thompson A, Mackesy-Amiti ME, Young LR, Young JD. Risk of neurosyphilis in HIV-infected persons with syphilis lacking signs or symptoms of central nervous system infection. *HIV Med*. 2019;20(1):27–32. doi: 10.1111/hiv.12677
15. Tsai JC, Lin YH, Lu PL, Shen NJ, Yang CJ, Lee NY, et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109813. doi: 10.1371/journal.pone.0109813
16. Yang CJ, Lee NY, Chen TC, Lin YH, Liang SH, Lu PL, et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109667. doi: 10.1371/journal.pone.0109667
17. Paul G, Wesselmann J, Adzic D, Malin JJ, Suarez I, Priesner V, et al. Predictors of serofast state after treatment for early syphilis in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2021;22(3):165–171. doi: 10.1111/hiv.12985
18. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):258–265. doi: 10.1086/589295
19. Blank LJ, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Ghanem KG. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect*. 2011;87(1):9–16. doi: 10.1136/sti.2010.043893
20. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1
21. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA*. 1985;253(9):1296–1299.
22. Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, et al. Factors associated with serological cure and the serofast state of

HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. *PLoS One*. 2013;8(7):e70102. doi: 10.1371/journal.pone.0070102

23. Tittes J, Aichelburg MC, Antoniewicz L, Geusau A. Enhanced therapy for primary and secondary syphilis: a longitudinal retrospective analysis of cure rates and associated factors. *Int J STD AIDS*. 2013;24(9):703–711. doi: 10.1177/0956462413480721

24. Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*. 2013;13:605. doi: 10.1186/1471-2334-13-605

25. Wu BR, Tsai MS, Yang CJ, Sun HY, Liu WC, Yang SP, et al. Spirochetemia due to *Treponema pallidum* using polymerase-chain-reaction assays in patients with early syphilis: prevalence, associated factors and treatment response. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(8):O524–O527. doi: 10.1111/1469-0691.12504

26. Andrade R, Rodriguez-Barradas MC, Yasukawa K, Villarreal E, Ross M, Serpa JA. Single dose versus 3 doses of intramuscular benzathine

penicillin for early syphilis in HIV: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):759–764. doi: 10.1093/cid/ciw862

27. Ganesan A, Mesner O, Okulicz JF, O'Bryan T, Deiss RG, Lalani T, et al. A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):653–660. doi: 10.1093/cid/ciu888

28. Seña AC, Wolff M, Behets F, Van Damme K, Martin DH, Leone P, et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):420–422. doi: 10.1093/cid/cis918

29. Wang ZS, Liu XK, Li J. Serological response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1348–1351. doi: 10.1093/jac/dky006

30. Liu Y, Bian Q, Zhang S, Wang J, Wang Z, Li J. Is repeated retreatment necessary for HIV-negative serofast early syphilis patients? *Exp Ther Med*. 2020;19(1):255–263. doi: 10.3892/etm.2019.8180

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — Т.В. Красносельских, Т.Н. Виноградова, Е.В. Соколовский; обработка и анализ данных — О.В. Швед, Е.Б. Манашева, М.А. Чирская, М.И. Данилюк; написание текста статьи — Т.В. Красносельских, О.В. Швед. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. General supervision, final editing, and final approval for submission of the manuscript — Tatiana V. Krasnoselskikh, Tatiana N. Vinogradova, and Evgeny V. Sokolovsky; data processing and analysis — Oleg V. Shved, Elizaveta B. Manasheva, Maria A. Chirskaya, and Malvina I. Danilyuk; writing the text of the article — Tatiana V. Krasnoselskikh and Oleg V. Shved. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Выражение признательности: авторы выражают благодарность заместителю главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» доктору медицинских наук Наталии Владимировне Сизовой за консультативную и организационную поддержку при подготовке данной публикации.

Acknowledgment: the authors express their gratitude to Natalia Vladimirovna Sizova, MD, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Outpatient Care at the St. Petersburg AIDS Center for her advisory and organizational support during the preparation of this publication.

Информация об авторах

***Красносельских Татьяна Валерьевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Швед Олег Владимирович — врач; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9925-2055>; eLibrary SPIN: 3809-6498; e-mail: oleg.210498@gmail.com

Манашева Елизавета Борисовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3777-8591>; eLibrary SPIN: 2071-9441; e-mail: volf8989@mail.ru

Данилюк Мальвина Игоревна — врач; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-2158>; eLibrary SPIN: 2464-2734; e-mail: malvinadaniliuk@gmail.com

Чирская Мария Александровна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9659-8649>; eLibrary SPIN: 3471-7935; e-mail: mariya-gezej@yandex.ru

Виноградова Татьяна Николаевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-4755>; eLibrary SPIN: 5330-6400; e-mail: vino75@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Information about the authors

***Tatiana V. Krasnoselskikh** — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Oleg V. Shved — MD; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9925-2055>; eLibrary SPIN: 3809-6498; e-mail: oleg.210498@gmail.com

Elizaveta B. Manasheva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3777-8591>; eLibrary SPIN: 2071-9441; e-mail: volf8989@mail.ru

Malvina I. Daniliuk — MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-2158>; eLibrary SPIN: 2464-2734; e-mail: malvinadaniliuk@gmail.com

Maria A. Chirskaya — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9659-8649>; eLibrary SPIN: 3471-7935; e-mail: mariya-gezej@yandex.ru

Tatiana N. Vinogradova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-4755>; eLibrary SPIN: 5330-6400; e-mail: vino75@mail.ru

Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 20.09.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 16.01.2026

Submitted: 20.09.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 16.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16937>

EDN: lhaqna

Лечение гипертрофических резистентных винных пятен излучением лазера на парах меди на длине волны 578 нм

© Пономарев И.В.^{1*}, Топчий С.Б.¹, Ключарева С.В.², Пушкарева А.Е.³¹Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, Россия²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Винные пятна являются врожденными сосудистыми пороками развития, которые характеризуются расширенными капиллярами в сосочковом слое дермы. Винные пятна обычно появляются при рождении и имеют тенденцию становиться темнее и толще с возрастом. Лазерные методы лечения винных пятен доказали свою эффективность. Однако полное излечение с помощью импульсного лазера на красителе достигается менее чем у 10% пациентов, а у 16–50% пациентов после лечения импульсным лазером на красителе винные пятна появляются вновь. Цель исследования — оценить эффективность лечения гипертрофических резистентных винных пятен излучением лазера на парах меди на желтой длине волны 578 нм с переменной длительностью импульса. Представлена серия из четырех клинических случаев установленного диагноза гипертрофических резистентных винных пятен, рассмотрены вопросы их лечения излучением лазера на парах меди на желтой длине волны 578 нм. Обработка винных пятен проводилась при следующих параметрах лазера на парах меди: средняя мощность — 0,6–0,8 Вт; длительность экспозиции — 0,2–0,9 с; диаметр светового пятна на коже — 1 мм. Лечение проводилось за 2–6 сеансов с интервалом 2 месяца между сеансами. В результате получен хороший косметический эффект без формирования рубцов и без рецидивов в течение срока наблюдения до двух лет после лечения.

Ключевые слова: лечение лазером винных пятен; лазер на парах меди; неаблятивное лазерное лечение; компьютерное моделирование; капиллярная ангиодисплазия; клинический случай

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована на личные средства авторов.

Согласие пациентов: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Пономарев И.В., Топчий С.Б., Ключарева С.В., Пушкарева А.Е. Лечение гипертрофических резистентных винных пятен излучением лазера на парах меди на длине волны 578 нм. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):84–94. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16937> EDN: lhaqna



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16937>

EDN: lhaqna

Treatment of hypertrophic resistant port-wine stains with copper vapor laser radiation (578 nm)

© Igor V. Ponomarev^{1*}, Sergey B. Topchiy¹, Svetlana V. Klyuchareva², Alexandra E. Pushkareva³¹Lebedev Physical Institute of the RAS, Moscow, Russia²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia³ITMO University, Saint Petersburg, Russia

Port-wine stains are congenital vascular malformations characterized by dilated capillaries in the papillary dermis. Port-wine stains typically appear at birth and tend to become darker and thicker with age. Laser treatments for port-wine stains have proven effective. However, less than 10% of patients are completely cured by pulsed dye laser treatment, and 16–50% relapse after pulsed dye laser treatment. The aim of the study is to evaluate the efficacy of treatment of hypertrophic resistant port-wine stains with variable pulse copper vapor laser radiation at a yellow wavelength of 578 nm. A series of four clinical cases of diagnosed hypertrophic resistant port-wine stains is presented and issues of treatment thereof with the copper vapor laser at a yellow wavelength of 578 nm are discussed. The port-wine stains were treated at the following copper vapor laser settings: an average power of 0.6–0.8 W; an exposure time of 0.2–0.9 s; the light spot diameter was 1 mm. The treatment was carried out in 2–6 sessions with a 2-month interval. A good cosmetic effect was achieved without formation of scars and without relapses during the two-year follow-up period after treatment.

Keywords: laser treatment of port-wine stains; copper vapor laser; non-ablative laser treatment; computer simulation; capillary angiodysplasia; clinical case

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Funding source: the work was prepared and published using the authors' personal funds.

Patients consent: the patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Ponomarev IV, Topchiy SB, Klyuchareva SV, Pushkareva AE. Treatment of hypertrophic resistant port-wine stains with copper vapor laser radiation (578 nm). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):84–94. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16937> EDN: lhaqna



Введение

Винные пятна являются врожденными сосудистыми пороками развития, которые характеризуются расширенными капиллярами в сосочковом слое дермы и встречаются у 3–5 новорожденных на 1000 [1, 2]. Во всем мире насчитывается около 25 млн пациентов с винными пятнами.

Клинически винные пятна варьируются по цвету от бледно-розового до фиолетово-синего, с различной степенью гипертрофии мягких тканей. С возрастом винные пятна обычно темнеют, становятся приподнятыми, утолщенными, с неровной поверхностью и интенсивно окрашенными и могут развиваться узелковые утолщения. Винные пятна могут вызывать значительные косметические проблемы и психологический стресс, особенно когда они находятся на открытых областях тела, в частности на лице.

По данным многолетних теоретических и клинических исследований, одними из наиболее эффективных лазерных источников света для лечения сосудистых заболеваний кожи и слизистых оболочек методом селективного фототермолиза являются лазеры, работающие на длинах волн вблизи локального максимума поглощения оксигемоглобина 577 нм.

Это излучение в значительной степени поглощается кровью, но слабо поглощается водой и другими компонентами дермы [3, 4]. Критерием эффективности лазерного лечения ангиодисплазий является закупорка патологически трансформированных сосудов вследствие их селективного нагрева лазерным излучением. Выбор оптимальных параметров лазерного воздействия при лечении ангиодисплазий минимизирует пострадиационное воздействие на соединительнотканые компоненты папиллярного слоя дермы.

Импульсный лазер на красителе является на сегодняшний день «золотым стандартом» для лечения винных пятен. Однако полное излечение с помощью импульсного лазера на красителе достигается менее чем у 10% пациентов [5, 6]. Более того, у 16–50% пациентов после лечения импульсным лазером на красителе винные пятна появляются вновь [7, 8]. Цвет винного пятна и его толщина определяются диаметром диспластичных сосудов, что, в свою очередь, обуславливает скорость кровотока в них. Поэтому неудивительно, что фиксированная длина волны и фиксированная длительность импульса лазерной системы на красителе не всегда обеспечивают оптимальные результаты на различных типах винных пятен. Например, лазер на красителе с возможностью изменения длительности импульса от 1,5 до 10 мс позволил у 17 из 40 пациентов добиться хороших или отличных результатов за 4 сеанса лечения [9].

По данным Z. Fu и соавт. [10], винные пятна у 44,4% пациентов на конечностях и у 15,2% пациентов на лице оказались устойчивы к лазерному воздействию лазера на красителе. Причем кровеносные сосуды в винных пятнах, устойчивых к лазерному излучению, имели значительно более высокий кровоток, больший диаметр и были расположены глубже в коже.

Винные пятна на верхнем веке и гипертрофические винные пятна оказались наиболее устойчивы к лечению импульсным лазером на красителях из-за большего диаметра и глубины расположения сосудов [11]. В связи с этим остается актуальным вопрос поиска эффектив-

ных методов лечения резистентных винных пятен лазерными источниками света.

Излучение лазеров на парах меди и лазеров на бромиде меди на длине волны 578 нм соответствует локальному максимуму поглощения оксигемоглобина, поэтому эти лазеры получили наибольшее применение для лечения капиллярных мальформаций кожи [12, 13] с минимальным пострадиационным воздействием на соединительнотканые компоненты папиллярного слоя дермы [14].

Цель исследования — оценить эффективность лечения гипертрофических резистентных винных пятен излучением лазера на парах меди на желтой длине волны 578 нм с переменной длительностью импульса.

В данной статье представлена серия из четырех клинических случаев установленного диагноза гипертрофических резистентных винных пятен.

Описание лазерной процедуры

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским протоколом, по которому было получено информированное согласие всех пациентов. Для лечения использовалось квазипрерывное излучение на длине волны 578 нм с длительностью импульса 20 нс и частотой повторения импульсов 16,6 кГц лазерного аппарата на парах меди «Яхрома-Мед» (Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСР 2008/03743). Для воздействия на кожу при помощи электромеханического затвора формировался цуг из нескольких тысяч коротких лазерных импульсов общей длительностью 0,2–0,9 с [15]. Размер светового пятна лазерного излучения в области воздействия на кожу составлял 1 мм. Средняя мощность лазера на парах меди для лечения винных пятен устанавливалась в диапазоне от 0,50 до 0,80 Вт. Также для обработки винных пятен было использовано сканирующее устройство, которое обеспечивало автоматическое позиционирование световых пятен по заданным шаблонам [16]. Поверхность «винного пятна» плотно обрабатывалась лазерными импульсами до тех пор, пока вся обработанная область не приобрела сероватый оттенок. Охлаждающее устройство не использовалось.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1

32-летний мужчина с типом кожи III по Фитцпатрику жаловался на наличие красного родимого пятна на правой щеке с рождения. С возрастом поражение становилось темнее, и пятно начало возвышаться над поверхностью кожи. В семейном анамнезе подобного родимого пятна не отмечалось (рис. 1, а).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. Физический осмотр выявил винное пятно с четким краем. Размер винного пятна составил 10 см². При натяжении кожи визуализируется плотная сеть мелких расширенных сосудов (при осмотре через дерматоскоп с 10-кратным увеличением).

Диагноз. Винное пятно темно-фиолетовое, гипертрофированное.

Лечение, исход и результаты последующего наблюдения. Пациент прошел лечение с помощью лазера на парах меди на длине волны 578 нм: три сеанса с интервалом в 4 недели, средняя мощность —



а

б

Рис. 1. Пациент М., 32 лет. Гипертрофированное одностороннее винное пятно темно-красно-фиолетового цвета на правой щеке с захватом периорбитальной области до лечения (а) и через 6 месяцев после трех сеансов лечения лазером на парах меди (б). Средняя мощность — 0,67–0,75 Вт; длительность экспозиции — 0,2–0,3 с
Fig. 1. Patient M., 32 years old. Hypertrophic unilateral port-wine stain of dark red-violet color on the right cheek with the peri-orbital area before treatment (a) and 6 weeks after three sessions of copper vapor laser treatment (b). Average power — 0.67–0.75 W; exposure time — 0.2–0.3 s

0,67–0,75 Вт; длительность экспозиции — 0,2–0,3 с. Для удаления более утолщенной части гипертрофированного винного пятна сначала использовались более высокие энергии импульса — 0,75 Вт, в последующие сеансы для обработки винного пятна выбирались более короткие по длительности экспозиции и меньшие энергии — 0,67 Вт. Световые пятна на поверхности винного пятна позиционировались плотно, без пропусков. Результаты фотодеструкции сосудов проявлялись в виде незначительного посерения всей поверхности. После процедуры наблюдался незначительный отек в течение 24 ч. Через несколько дней сформировались тонкие корочки, которые самостоятельно отшелушивались в сроки от 3 до 7 дней.

Результаты. После трех сеансов лазерной терапии отмечено более чем 75%-е осветление винного пятна без образования рубца (рис. 1, б), что оценено как отличный результат. За двухлетний период наблюдения после процедуры побочных эффектов и рецидивов не наблюдалось.

Клинический случай 2

Пациентка Е., 54 года. Жалобы на изменение образования на лице — рост узелков синего цвета. Анамнез: считает себя больной с рождения. В течение жизни синюшное пятно не беспокоило, не менялось. Все это время пациентка не лечилась и маскировала пятно макияжем. В 50 лет отметила появление узелков синюшного цвета на винном пятне, его поверхность стала более плотной и неровной и легко кровоточила при незначительной травматизации. За 4 года узелки существенно увеличились в размере.

Результаты физикального исследования. На правой щеке и в области правой носогубной складки на небольшом расстоянии друг от друга (1 см) имеются

два очага синюшного цвета с четкими краями размером с детскую ладонь. На поверхности очагов имеются узелки размером 0,2–0,5 см и более крупные узлы размером до 1,0 см (рис. 2, а).

Диагноз. Винное пятно темно-фиолетовое, гипертрофированное, кавернозное.

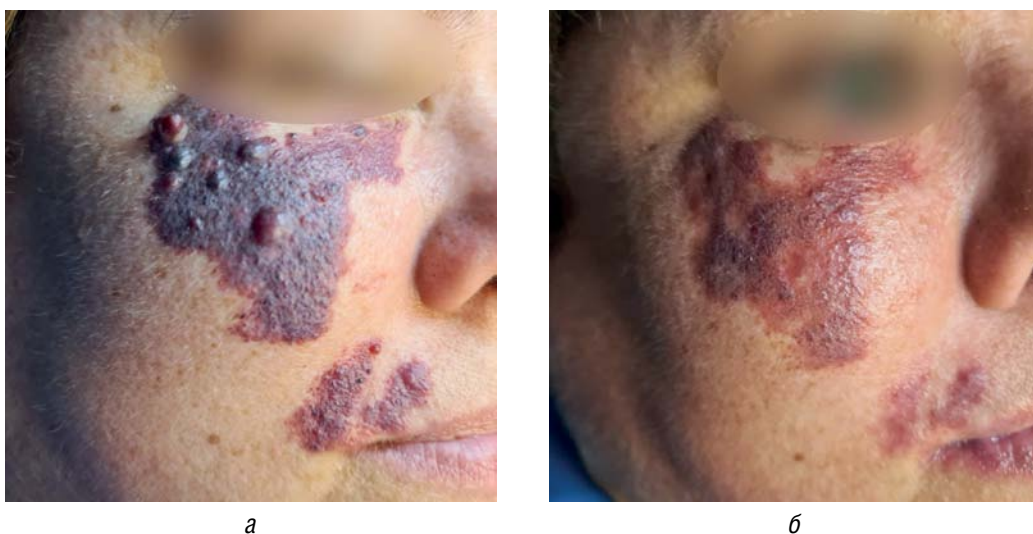
Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. В предоперационном периоде мы провели комплексную дерматоскопическую оценку винного пятна. Результаты дерматоскопии до лечения (рис. 3, а): преобладание узелков сосудов (сосудистых долек); видны очень толстые темно-фиолетовые сосуды (глубокие озера), имеющие прямую и округлую формы; цвет варьирует от красного до фиолетового и темно-фиолетового.

Лечение. Перед лечением лазером пациентке было рекомендовано не загорать, процедура проводилась поздней осенью для дополнительной защиты от послеоперационного воздействия солнца.

За конечную точку обработки выбрано равномерное изменение цвета винного пятна на серый.

Процедура с помощью лазерного аппарата «Яхрома-Мед» выполнялась последовательно: сначала на кавернозные очаги с длительностью экспозиции 0,5 с и средней мощностью 0,9 Вт. Обработка винного пятна проводилась до изменения цвета образования до серого и визуального уменьшения объема гипертрофического винного пятна на 50%. Для остальных участков винного пятна применялась длительность экспозиции 0,3 с, средняя мощность — 0,75 Вт.

Исход и результаты последующего наблюдения. После процедуры наблюдался небольшой отек и периферическая гиперемия кожи в течение суток. В области узелков и узлов на второй день сформировались корочки, которые самостоятельно отпали через 7 дней.



а

б

Рис. 2. Пациентка Е., 54 года: а — до лечения винное пятно на правой щеке и в области правой носогубной складки; б — через 8 недель после лечения излучением лазерного аппарата «Яхрома-Мед» на длине волны 578 нм, мощностью 0,75–0,90 Вт. Длительность экспозиции — 0,9 с

Fig. 2. Patient E., 54 years old: a — port-wine stain on the right cheek and in the area of the right nasolabial fold before treatment; б — 8 weeks after copper vapor laser treatment on Yachroma-Med at 578 nm, with an average power of 0.75–0.90 W. Exposure time — 0.9 s



а

б

Рис. 3. Дерматоскопия ($\times 10$): а — до лечения, наблюдается преобладание узелков сосудов (сосудистых долек), видны очень толстые темно-фиолетовые сосуды (глубокие озера), имеющие прямую и округлую формы, цвет варьирует от красного до фиолетового и темно-фиолетового; б — через 1 месяц после лазерного воздействия, селективный нагрев лазерным излучением вызвал изменение сосудистого рисунка, отсутствие сине-фиолетовых сосудов, имеются поверхностные и глубокие сосуды красного цвета

Fig. 3. Dermoscopy ($\times 10$): a — before treatment, predominance of vascular nodules (vascular lobules) is observed, very thick dark purple vessels (deep lakes) are visible, straight and round in shape, the color varies from red to purple and dark purple; б — one month after laser exposure, selective heating by laser radiation caused a change in the vascular pattern, the absence of blue-violet vessels, there are superficial and deep red vessels

На фото пациентки, полученном через два месяца после лазерного воздействия, отмечается положительная динамика (рис. 2, б). Весь очаг изменил окраску от темно-фиолетового до светлого. Все узелки и узлы разрешились, на их месте — здоровая кожа.

Эффективность терапии гемангиомы подтверждается данными дерматоскопии: отмечается отсутствие сине-фиолетовых сосудов, глубоких озер, имеются поверхностные и глубокие сосуды красного цвета (рис. 3, б).

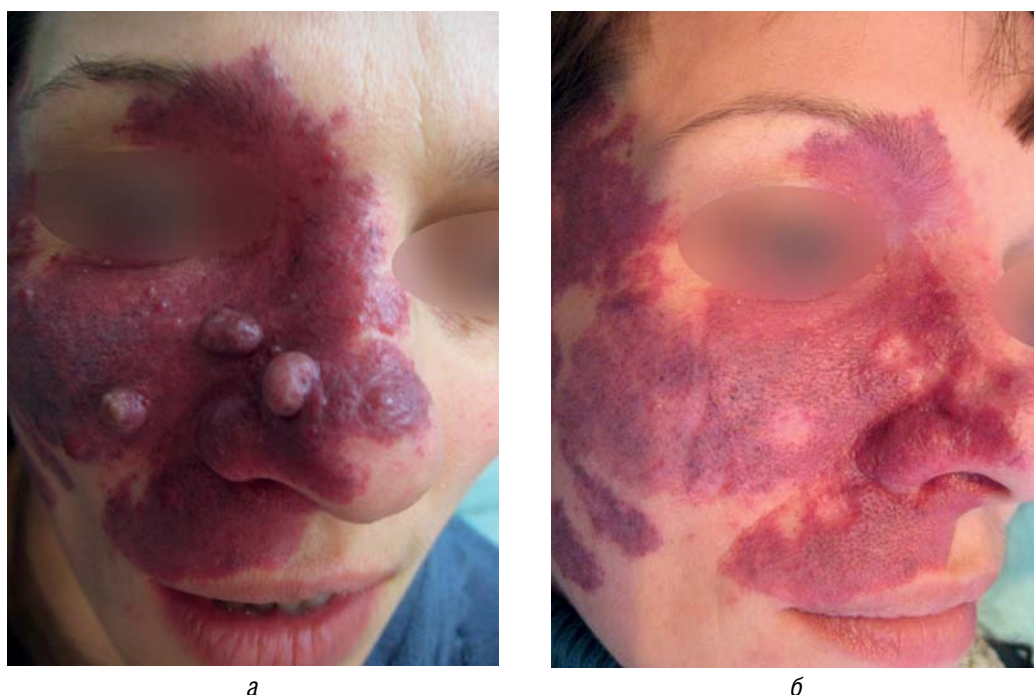
Получен отличный результат — в области обработки лазером структура кожи восстановилась. Пациентка продолжает лечение.

Клинический случай 3

Пациентка Е., 44 года. Жалобы на изменение образования на лице — рост узелков синего цвета. Анамнез: считает себя больной с рождения. В течение жизни синюшное пятно не беспокоило, не менялось. Все это время пациентка не лечилась и маскировала пятно макияжем. В 40 лет отметила появление узелков синюшного цвета на винном пятне, его поверхность стала более плотной. За 4 года узелки существенно увеличились в размере.

Результаты физикального исследования.

На лице справа от надбровной дуги до верхней губы имеется сплошной очаг синюшного цвета с нечеткими



а

б

Рис. 4. Пациентка Е., 44 года: а — до лечения винное пятно в области правой надбровной дуги до верхней губы; б — через 8 недель после лечения излучением лазерного аппарата «Яхрома-Мед» на длине волны 578 нм, мощностью 0,75–0,9 Вт. Длительность экспозиции — 0,5 с
 Fig. 4. Patient E., 44 years old: а — port-wine stain on the right cheek and in the area of the right nasolabial fold before treatment; б — 8 weeks after copper vapor laser treatment on Yachroma-Med at 578 nm, with an average power of 0.75–0.9 W. Exposure time — 0.5 s

краями. На поверхности очагов имеются узлы размером от 0,5 до 2,0 см (рис. 4, а).

Диагноз. Винное пятно темно-фиолетовое, гипертрофированное, кавернозное.

Лечение. Перед лечением лазером пациентке было рекомендовано не загорать, процедура проводилась поздней осенью для дополнительной защиты от послеоперационного воздействия солнца. Критерием завершения обработки винного пятна было выбрано равномерное изменение цвета на серый.

Процедура с помощью лазерного аппарата «Яхрома-Мед» выполнялась последовательно: сначала на кавернозные участки (средняя мощность — 0,9 Вт, длительность экспозиции — 0,5 с). Для остальных участков применялись следующие параметры: средняя мощность — 0,75 Вт; длительность экспозиции — 0,3 с.

После процедуры наблюдался небольшой отек и периферическая гиперемия кожи в течение суток. В области узелков и узлов на второй день сформировались корочки, которые самостоятельно отпали через 7 дней.

Исход и результаты последующего наблюдения. На фото пациентки, полученном через месяц после лазерного воздействия, отмечается положительная динамика (рис. 4, б). Весь очаг изменил окраску от темно-фиолетового до светлого. Все узелки и узлы разрешились: на их месте — здоровая кожа.

Получен отличный результат — в области обработки лазером структура кожи восстановилась. Пациентка продолжает лечение.

Клинический случай 4

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. Пациентка С. 47 лет обратилась с жалобами на винное пятно в области

носа, подбородка и на нижнем веке слева (рис. 5, а). Площадь винного пятна — 37 см². Сосудистая мальформация при рождении была изначально розовой и плоской. После полового созревания цвет стал более ярким — от розового до темно-красного и фиолетового.

Диагноз. Винное пятно темно-фиолетовое, гипертрофированное.

Лечение. Лазерная обработка проводилась 6 раз с интервалом 4 месяца. Первая обработка — при времени экспозиции 0,1 с и средней мощности 0,7 Вт. Через 4 месяца была проведена вторая обработка при времени экспозиции 0,2 с и средней мощности 0,7 Вт.

Исход и результаты последующего наблюдения. На фото пациентки, полученном через 6 месяцев после последнего лазерного воздействия, отмечается положительная динамика (рис. 5, б). Весь очаг изменил окраску от темно-фиолетового до светлого. Получено более 75%-е осветление винного пятна без образования рубца.

Отмечен отличный результат — структура кожи восстановилась. За двухлетний период наблюдения после процедуры побочных эффектов и рецидивов не наблюдалось.

Обсуждение

Импульсный лазер на красителе широко используется для лечения винных пятен. Однако параметры импульсного лазера на красителе не всегда дают оптимальный результат на различных типах винных пятен [10]. Гистопатологический анализ винных пятен до и после лечения импульсным лазером на красителе показал, что коагулированные эритроциты и коагуляция стенки сосуда были ограничены максимальной глуби-



а



б

Рис. 5. Пациентка К. 47 лет, винное пятно в области носа, подбородка и на нижнем веке слева: а — до лечения; б — через 4 месяца после 6 сеансов лечения излучением лазерного аппарата «Яхрома-Мед» на длине волны 578 нм, мощностью 0,75–0,90 Вт. Длительность экспозиции — 0,1–0,2 с
Fig. 5. Patient K., 47 years old, port-wine stain on the nose, chin and lower eyelid on the left. The area of the wine stain is 37 cm². а — before treatment; б — 4 months after 6 sessions of copper vapor laser treatment on Yachroma-Med at 578 nm, with average power of 0.75–0.90 W. Exposure time — 0.1–0.2 s

ной 1,3 мм ($0,86 \pm 0,32$ мм) и 0,65 мм ($0,37 \pm 0,17$ мм) соответственно [17]. Причем в сосудах с диаметром более 200 мкм только эритроциты в верхней половине сосуда (по направлению падающего света) показали наибольшее термическое повреждение, тогда как эритроциты в нижней половине сосуда — лишь незначительное повреждение. В другом исследовании импульсный лазер на красителе продемонстрировал хорошую эффективность для сосудов со средним диаметром 38 ± 19 мкм, расположенных на глубине менее 400 мкм в дерме, но низкую эффективность для сосудов со средним диаметром $19 \pm 6,5$ мкм [18].

По мере прогрессирования заболевания диаметр и глубина сосудов в фиолетовых, гипертрофических и узелковых винных пятнах постепенно увеличиваются. Винные пятна на верхнем веке и гипертрофические винные пятна оказались наиболее устойчивы к лечению импульсным лазером на красителях из-за большего диаметра и глубины расположения сосудов [11]. Гистологическое исследование, проведенное в работе L. Liu и соавт. [19], показало различный диаметр сосудов в винных пятнах: для гипертрофических винных пятен — $155,6 \pm 21,8$ мкм; для узелковых — $155,6 \pm 29,54$ мкм. Глубина расположения сосудов: для гипертрофических винных пятен — $2971 \pm 161,3$ мкм; для узелковых — $3594 \pm 364,6$ мкм.

В связи с этим остается актуальным вопрос поиска эффективных методов лечения резистентных гипертрофических винных пятен лазерными источниками света.

Для изучения нагрева расположенных в дерме сосудов различного диаметра излучением лазера на парах меди и импульсного лазера на красителе мы использовали компьютерное моделирование. Методика расчета была описана ранее [20, 21].

Для расчета динамики оптических и термодиффузионных процессов при воздействии света на кожу использовалось программное обеспечение Matlab и его приложение Femlab для решения дифференциальных уравнений в частных производных методом конечных элементов. При расчете значение толщины базального слоя кожи устанавливалось равным 15 мкм, а толщины эпидермиса — 70 мкм. В модели рассчитывалось пространственное распределение интенсивности света в ткани и связанное с ним распределение температуры нагрева ткани и сосудов различного диаметра. Выбраны следующие параметры лазера на парах меди: средняя мощность — до 3 Вт; длительность импульса — 20 нс; частота повторения импульсов — 16,6 кГц; время экспозиции — 200–600 мс; диаметр области фокусировки лазерного излучения на коже — 1 мм.

На рис. 6 представлены расчетные данные максимальной глубины H , при которой возможен неселективный нагрев ткани H_{heat} и селективный нагрев кровеносных сосудов различного диаметров D в диапазоне 30–300 мкм до температуры 65–100 °C излучением лазера на парах меди на желтой длине волны 578 нм с различными энергетическими экспозициями. Максимальная расчетная глубина селективной коагуляции сосудов диаметром 30 мкм составляет 800 мкм; диаметром 50 мкм — 1100 мкм; диаметром 100 мкм — 1270 мкм; диаметром 200 мкм — 1210 мкм. При увеличении энергетической экспозиции лазера на парах меди более 18 Дж/см² сосуды и окружающая ткань в поверхностном слое кожи нагреваются до 65–100 °C, т.е. нагрев сосудов перестает быть селективным (на рис. 6 область неселективного нагрева H_{heat} выделена красным).

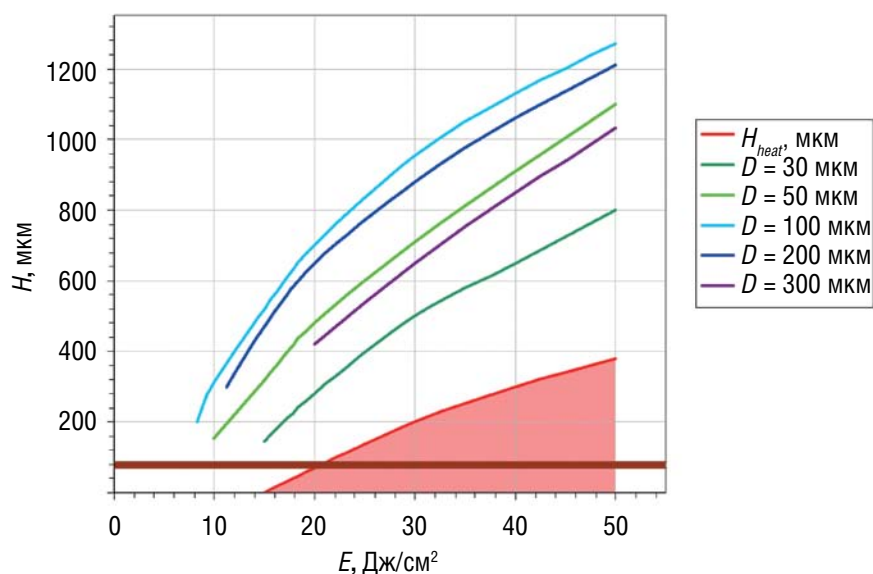


Рис. 6. Расчетная зависимость глубины H , при которой возможен неселективный нагрев ткани и селективный нагрев кровеносных сосудов различных диаметров D до температур 65–100 °С от энергетической экспозиции лазера на парах меди (E) на длине волны 578 нм. Длительность экспозиции принималась равной 0,3 с
Fig. 6. Calculated dependence of the depth H at which non-selective heating of tissue and selective heating of blood vessels of various diameters D to temperatures of 65–100 °C are possible on the fluence of a copper vapor laser (E) at 578 nm. The exposure time was taken to be 0.3 s

На рис. 7 приведены результаты расчета максимальной глубины H_{\max} , до которой сосуды разного диаметра могут селективно нагреваться до температур 65–100 °С, при которых возможна их фотодеструкция без перегрева окружающей ткани, излучением лазера на красителе с длиной волны 595 нм (длительность экспозиции — 1,5 мс) и лазером на парах меди на длине волны 578 нм (длительность экспозиции — 90 и 300 мс). Результаты численного моделирования ука-

зывают на высокую эффективность излучения лазера на парах меди на длине волны 578 нм для селективного нагрева сосудов среднего диаметра (100–300 мкм).

По данным гистологического исследования [19] средний диаметр сосудов в гипертрофических винных пятнах составляет $155,6 \pm 21,8$ мкм, и глубина их расположения — $2971 \pm 161,3$ мкм, излучение лазера на парах меди может обеспечивать высокую селективность нагрева сосудов, которые встречаются в гипер-

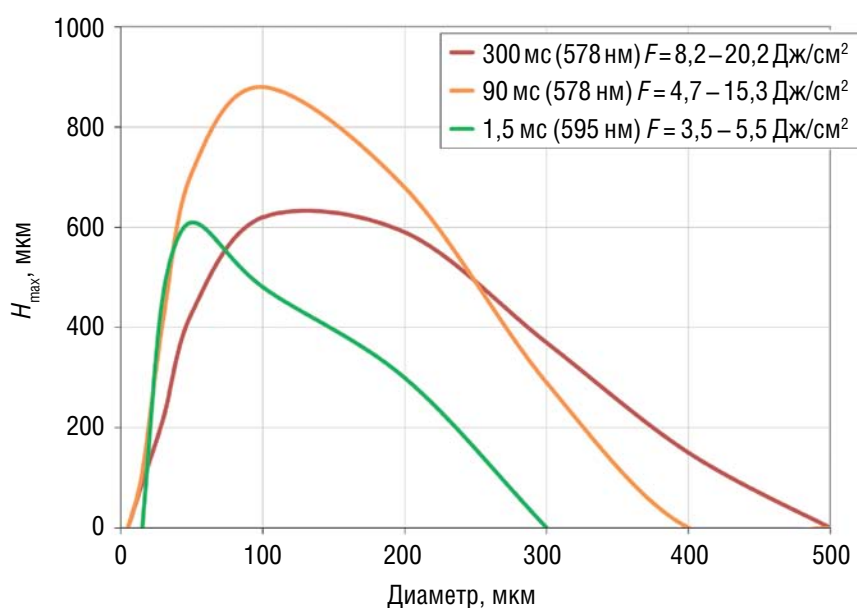


Рис. 7. Расчетная максимальная глубина H_{\max} и диапазон энергетических экспозиций для излучения лазера на красителе на длине волны 595 нм с длительностью экспозиции 1,5 мс, и лазера на парах меди на длине волны 578 нм, с длительностью экспозиции 90 и 300 мс, при которой сосуды разного диаметра D могут селективно нагреваться до температур 60–100 °С без перегрева окружающей ткани
Fig. 7. Calculated maximum depth H_{\max} and energy fluences for dye laser radiation at 595 nm with an exposure duration of 1.5 ms, and a copper vapor laser at 578 nm with an exposure duration of 90 and 300 ms, at which vessels of different diameters D can be selectively heated to temperatures of 60–100 °C, without overheating the surrounding tissue

трофических винных пятнах на глубине, сравнимой с толщиной кожи (см. рис. 7). Излучение импульсного лазера на красителе более оптимально для селективного нагрева сосудов мелкого диаметра (30–150 мкм), которые встречаются в красных винных пятнах. Например, по данным гистологического исследования [19] средний диаметр сосудов и глубина их расположения для красного винного пятна составляли соответственно $38,7 \pm 5,9$ и $396,4 \pm 31$ мкм.

В работе американских исследователей описывался опыт использования лазера на парах меди и лазера на красителе для лечения винных пятен [12]. По мнению авторов, при лечении гипертрофических или узелковых винных пятен, которые обычно имеют пурпурный или темно-фиолетовый цвет, лазер на парах меди обеспечивал явное преимущество по сравнению с другими лазерами, а импульсный лазер на красителях более предпочтителен для лечения розовых или красных винных пятен у детей. В большинстве описанных случаев лечение гипертрофического винного пятна начиналось с помощью лазера на парах меди с последующим переключением на импульсный лазер на красителе для завершающей обработки [12].

В работе J.W. Pickering и соавт. [22] проводилось лечение винных пятен лазером на парах меди у 297 пациентов. У 36 пациентов получено более чем 70%-е осветление после проведения в среднем 4 процедур. При средней мощности до 6,5 Вт на длине волны 578 нм и энергетической экспозиции 20–30 Дж/см² осветление винных пятен было более выраженным у пациентов, цвет винного пятна которых изначально был более темным и насыщенным.

Результаты численного моделирования также согласуются с результатами работы S.E. McCoy [23], в ко-

торой максимальная эффективность лечения телеангиэктазий излучением лазера на парах бромида меди на длине волны 578 нм наблюдалась для сосудов среднего диаметра (100–300 мкм).

Таким образом, можно заключить, что лазер на парах меди с переменной длительностью импульса обеспечивает более оптимальные параметры лечения для пурпурных, гипертрофированных и узелковых винных пятен, чем импульсных лазер на красителе.

Заключение

Применение излучения лазера на парах меди с переменной длительностью импульса на желтой длине волны 578 нм продемонстрировало возможность эффективного лечения гипертрофических винных пятен, резистентных к импульсному лазеру на красителе. Процедура проводилась амбулаторно, неинвазивно, бесконтактно (исключен риск инфицирования). Авторы планируют дальнейшее изучение применения лазера на парах меди для лечения гипертрофических винных пятен, чтобы определить оптимальные параметры лечения.

Дерматоскопическая диагностика винных пятен может быть полезной в прогнозировании результатов лазерного воздействия, так как позволяет обнаружить изменения в микрососудистой структуре кожи, которые не видны невооруженным глазом, оптимизировать режим лазерного воздействия и, таким образом, улучшить результаты лазерной терапии винных пятен. Наличие толстых и поверхностных сосудов, поверхностных и глубоких озер при дерматоскопическом исследовании может прогнозировать хороший результат лечения винного пятна лазером. ■

Литература/References

- Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, van Drooge AM, Wolkerstorfer A, Kelly KM, et al. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):289–304. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.938
- Wang T, Chen D, Yang J, Ma G, Yu W, Lin X. Safety and efficacy of dual-wavelength laser (1064 + 595 nm) for treatment of non-treated port-wine stains. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):260–264. doi: 10.1111/jdv.14490
- Anderson RR, Parrish JA. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: A basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers Surg Med*. 1981;1(3):263–276. doi: 10.1002/lsm.1900010310
- Patel AD, Chopra R, Avram M, Sakamoto FH, Kilmer S, Anderson RR, et al. Updates on Lasers in Dermatology. *Dermatol Clin*. 2024;42(1):33–44. doi: 10.1016/j.det.2023.07.004
- Lanigan SW. Port-wine stains unresponsive to pulsed dye laser: explanations and solutions. *Br J Dermatol*. 1998;139(2):173–177. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02351.x
- Белянина Е.О. Особенности лазерной коагуляции «винных пятен» (случаи из практики). Амбулаторная хирургия. 2019;1–2:64–71. [Beljanina EO. Osobennosti lazernoj koaguljacii "vinnyh pjaten" (sluchai iz praktiki). *Ambulatojnaja hirurgija*. 2019;1–2:64–71. (In Russ.)] doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-64-71
- Orten SS, Waner M, Flock S, Roberson PK, Kincannon J. Port-wine stains. An assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(11):1174–1179. doi: 10.1001/archotol.1996.01890230022005
- Michel S, Landthaler M, Hohenleutner U. Recurrence of port-wine stains after treatment with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Br J Dermatol*. 2000;143(6):1230–1234. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03893.x
- Kono T, Sakurai H, Takeuchi M, Yamaki T, Soejima K, Groff WF, et al. Treatment of resistant port-wine stains with a variable-pulse pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 2007;33(8):951–956. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33197.x
- Fu Z, Huang J, Xiang Y, Huang J, Tang Z, Chen J, et al. Characterization of Laser-Resistant Port Wine Stain Blood Vessels Using In Vivo Reflectance Confocal Microscopy. *Lasers Surg Med*. 2019;51(10):841–849. doi: 10.1002/lsm.23134
- Lekwuttikarn R, Pimsiri A, Somsak T. Long-term follow-up outcomes of laser-treated port wine stain patients: A double-blinded retrospective study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(8):2246–2251. doi: 10.1111/jocd.15727
- Dinehart SM, Waner M, Flock S. The copper vapor laser for treatment of cutaneous vascular and pigmented lesions. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993;19(4):370–375. doi: 10.1111/j.1524-4725.1993.tb00359.x
- Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Pushkareva AE. Numerical Modeling and Clinical Evaluation of Pulsed Dye Laser and Copper Vapor Laser in Skin Vascular Lesions Treatment. *J Lasers Med Sci*. 2019;10(1):44–49. doi: 10.15171/jlms.2019.07

14. Neumann RA, Knobler RM, Leonhartsberger H, Gebhart W. Comparative histochemistry of port-wine stains after copper vapor laser (578 nm) and argon laser treatment. *J Invest Dermatol.* 1992;99(2):160–167. doi: 10.1111/1523-1747.ep12616789
15. Ponomarev IV, Topchiy SB, Evtushenko GS. An electromechanical shutter for a medical copper vapor laser system. *Biomed Eng.* 2024;58:163–166. doi: 10.1007/s10527-024-10388-x
16. Ponomarev IV, Topchiy SB. A medical scanner for focusing and positioning laser radiation onto a patient's skin. *Biomed Eng.* 2024;58:89–92. doi: 10.1007/s10527-024-10372-5
17. Hohenleutner U, Hilbert M, Wlotzke U, Landthaler M. Epidermal damage and limited coagulation depth with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: a histochemical study. *J Invest Dermatol.* 1995;104(5):798–802. doi: 10.1111/1523-1747.ep12606996
18. Fiskerstrand EJ, Svaasand LO, Kopstad G, Ryggen K, Aase S. Photothermally induced vessel-wall necrosis after pulsed dye laser treatment: lack of response in port-wine stains with small sized or deeply located vessels. *J Invest Dermatol.* 1996;107(5):671–675. doi: 10.1111/1523-1747.ep12365566
19. Liu L, Zhou L, Zhao Q, Li X, Yang L, Li E, et al. Histological analysis of different types of port-wine stains to guide clinical decision making: A retrospective study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023;89(2):204–212. doi: 10.25259/IJDVL_730_2021
20. Ponomarev IV, Topchiy SB, Pushkareva AE. Selection of optimal irradiation parameters for a medical laser for nonablative tumor removal in the periorbital area. *Biomed Eng.* 2024;58(2):247–252. doi: 10.1007/s10527-024-10409-9
21. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Пушкарева А.Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(1):67–77. [Kljuchareva SV, Ponomarev IV, Pushkareva AE. Lechenie sosudistyh mal'formacij kozhi s primeneniem lazerov na parah medi i impul'snogo lazera na krasitele. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(1):67–77. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-67-77
22. Pickering JW, Walker EP, Butler PH, van Halewyn CN. Copper vapour laser treatment of port-wine stains and other vascular malformations. *Br J Plast Surg.* 1990;43(3):273–282. doi: 10.1016/0007-1226(90)90072-8
23. McCoy SE. Copper bromide laser treatment of facial telangiectasia: results of patients treated over five years. *Lasers Surg Med.* 1997;21(4):329–340. doi: 10.1002/(sici)1096-9101(1997)21:4<329::aid-lsm4>3.0.co;2-s

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Концепция и дизайн исследования — И.В. Пономарев, С.В. Ключарева; сбор и обработка материала — С.В. Топчий, С.В. Ключарева, А.Е. Пушкарева; написание текста — И.В. Пономарев; редактирование — С.В. Ключарева. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept and design of the study — Igor V. Ponomarev, Svetlana V. Klyuchareva; collection and processing of the material — Sergey B. Topchy, Svetlana V. Klyuchareva, Alexandra E. Pushkareva; writing of the text — Igor V. Ponomarev; editing — Svetlana V. Klyuchareva. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Благодарности: авторы выражают благодарность лазерному хирургу, онкодерматологу Карине Гугешашвили (Kuzanov Clinic, Тбилиси, Грузия) за помощь в подготовке и обсуждении материалов статьи.

Acknowledgments: the authors wish to thank Dr. Karina Gugeshashvili (Kuzanov Clinic, Tbilisi, Georgia) for supporting this study.

Информация об авторах

***Пonomarev Игорь Владимирович** — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник; адрес: 119991, Москва, Ленинский пр-кт, д. 53; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3345-3482>; eLibrary SPIN: 7643-0784; e-mail: luklalukla@ya.ru

Топчий Сергей Борисович — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9235>; eLibrary SPIN: 2426-3858; e-mail: sergtopchiy@mail.ru

Ключарева Светлана Викторовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0801-6181>; eLibrary SPIN: 9701-1400; e-mail: genasveta@rambler.ru

Пушкарева Александра Евгеньевна — к.т.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0082-984X>; eLibrary SPIN: 8117-1266; e-mail: aepushkareva@itmo.ru

Information about the authors

***Igor V. Ponomarev** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher; address: 53 Leninsky prospekt, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3345-3482>; eLibrary SPIN: 7643-0784; e-mail: luklalukla@ya.ru

Sergey B. Topchiy — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9235>; eLibrary SPIN: 2426-3858; e-mail: sergtopchiy@mail.ru

Svetlana V. Klyuchareva — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0801-6181>; eLibrary SPIN: 9701-1400; e-mail: genasveta@rambler.ru

Alexandra E. Pushkareva — Cand. Sci. (Technical Sciences); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0082-984X>; eLibrary SPIN: 8117-1266; e-mail: aepushkareva@itmo.ru

Статья поступила в редакцию: 04.09.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 15.01.2026

Submitted: 04.09.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 15.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16914>

EDN: mjyxmn

Случай окклюзионной кожной васкулопатии вследствие мутации гена протромбина F2(20210)GA

© Ковалева А.Д.^{1*}, Соколова М.В.¹, Патрушев А.В.^{1,2}, Белоусова И.Э.¹¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия²Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Описан случай васкулопатии кожи вследствие системной коагулопатии. У пациентки 37 лет на фоне полного благополучия в течение 3 месяцев развились обширные зоны некроза кожи преимущественно в области нижних конечностей. При первичном обращении в кожно-венерологический диспансер поставлен диагноз «папулонекротический васкулит», назначена системная терапия глюкокортикостероидами, которая оказалась неэффективной. Повторное гистологическое исследование, проведенное в клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, позволило поставить окончательный диагноз — «окклюзионная васкулопатия». При оценке коагулограммы у больной зафиксирован повышенный уровень протромбина (165%) и незначительное снижение АЧТВ (22,3 с). С учетом нормального уровня тромбоцитов, отсутствия сопутствующей патологии со стороны внутренних органов, отсутствия данных анамнеза о применении варфарина, перенесенных инфекциях состояние пациентки расценено как проявление системной коагулопатии. В ходе поиска возможных причин гиперкоагуляции выявлена значимая мутация гена протромбина F2(20210)GA. После консультации гематолога начата антикоагулянтная терапия. С учетом больших по площади язвенных дефектов кожи пациентка переведена для дальнейшего лечения в хирургический стационар. Благодаря совместной работе специалистов дерматологического, гематологического и хирургического профилей удалось достигнуть заживления дефектов кожи без выполнения пластических операций, а также предотвратить повторные тромботические события (отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев наблюдения).

Ключевые слова: васкулопатия кожи; протромбин; фактор II свертывания; клинический случай

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Ковалева А.Д., Соколова М.В., Патрушев А.В., Белоусова И.Э. Случай окклюзионной кожной васкулопатии вследствие мутации гена протромбина F2(20210)GA. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):95–102. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16914> EDN: mjyxmn



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16914>

EDN: mjjxmn

Clinical case of cutaneous vasculopathy due to mutation of prothrombin gene F2(20210)GA

© Anastasiia D. Kovaleva^{1*}, Maria V. Sokolova¹, Alexandr V. Patrushev^{1,2}, Irena E. Belousova¹¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

The article describes a case of skin vasculopathy due to systemic coagulopathy. In the setting of complete well-being, a 37-year-old female patient developed extensive areas of skin necrosis, predominantly in the lower extremities, over a period of 3 months. At the initial visit to the dermatovenerologic dispensary, papulonecrotic vasculitis was diagnosed, and systemic therapy with glucocorticosteroids was prescribed, which turned out to be ineffective. A repeated histological examination carried out at the Skin and Venereal Diseases Clinic of the Military Medical Academy allowed to make a final diagnosis — occlusive vasculopathy. When evaluating the coagulogram, the patient was found to have elevated prothrombin level (165 %) and a slight decrease in aPTT (22.3 s). Considering the normal platelet count, absence of concomitant visceral pathology, lack of history of warfarin use, and past infections, the patient's condition was regarded as a manifestation of systemic coagulopathy. A search for possible causes of hypercoagulation revealed a significant mutation in the prothrombin gene F2(20210)GA. Anticoagulant therapy was initiated after consultation with a hematologist. Taking into account the large area of ulcerative skin defects, the patient was transferred to a surgical inpatient facility for further treatment. Thanks to the joint work of specialists in Dermatology, Hematology, and Surgery, it was possible to achieve healing of skin defects without plastic surgery, as well as to prevent repeated thrombotic events (no relapses during 6 months of follow-up).

Keywords: cutaneous vasculopathy; prothrombin; coagulation factor II; case report

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the work was done through funding at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Kovaleva AD, Sokolova MV, Patrushev AV, Belousova IE. Clinical case of cutaneous vasculopathy due to mutation of prothrombin gene F2(20210)GA. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):95–102.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16914> EDN: mjjxmn

■ Актуальность

Окклюзионные васкулопатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся закупоркой сосудов кожи без признаков поражения (воспаления) сосудистой стенки [1]. Патофизиологические механизмы, приводящие к окклюзии просвета сосудов, лежат в основе классификации окклюзионных васкулопатий [2].

Этиологическим фактором выступают различные по происхождению эмболы (холестериновые, оксалатные, микробные, кожные внутрисосудистые метастазы висцеральных злокачественных новообразований, инородные тела), тромбы, образующиеся вследствие нарушений в системе гемостаза (гепаринового некроза, реактивного тромбоцитоза, тромботической тромбоцитопенической пурпуры), системных и сосудистых коагулопатий (варфаринового некроза, антифосфолипидного синдрома, синдрома Снеддона, ливедоидной васкулопатии), состояний, сопровождающихся изменением реологических свойств крови на фоне воздействия низких температур (криоагглютинации и криопреципитации), а также другие варианты факторов окклюзии — эритроциты, кожные кальцификаты, прием некоторых лекарственных (препаратов гидроксимочевины, левамизола, интерферона) и наркотических (кокаина) средств [3].

Отличительной особенностью случая является окклюзия, ассоциированная с тромбофилией на фоне мутации гена протромбина (F2(20210)GA). Тромбин играет ключевую роль в регуляции каскада свертывания крови, поскольку он действует как прокоагулянтный фермент, стимулирует факторы XIII, XI, VIII и V, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, а также расщепляет фибриноген для высвобождения фибрина. Не менее важно, что тромбин также действует как антикоагулянтный фермент, активируя протеин С. Повышение уровня протромбина в плазме крови увеличивает риск развития тромбоза в 3–4 раза [4]. Наиболее частыми вариантами тромботических осложнений при тромбофилии на фоне мутации F2 у женщин репродуктивного возраста являются тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен и привычное невынашивание беременности [5].

Описание случая

В декабре 2023 г. в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова обратилась пациентка 37 лет с жалобами на высыпания в области голени и бедер, вызывающие чувство стягивания, выраженную болезненность при ходьбе. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с августа 2023 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже ушных раковин. Самостоятельно не лечилась, обратилась за медицинской помощью в районный кожно-венерологический диспансер по месту жительства, назначены топические глюкокортикостероиды, на фоне применения которых высыпания полностью разрешились. В сентябре 2023 г. отметила появление аналогичных высыпаний на коже ушных раковин, голени и бедер (рис. 1). При повторном обращении за медицинской помощью установлен предварительный диагноз: «папулонекротический васкулит». Проводилась общая и наружная противовоспалительная терапия — без эффекта, в связи с чем направлена в городской кожно-венерологический дис-

пансер для проведения дообследования и лечения. 20.09.2023 выполнена диагностическая биопсия кожи, установлен диагноз «васкулит кожи». Назначена системная терапия дексаметазоном (4 мг/сут перорально) с постепенным снижением дозы (на момент поступления принимала 1,5 мг/сут), а также общая десенсибилизирующая, антигистаминная и антибактериальная терапия. На фоне проводимого лечения положительной динамики не отмечалось.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Из анамнеза пациентки известно, что до 2023 г. эпизодов подобных высыпаний, а также тромбозов других локализаций не было. Семейный анамнез оценить невозможно ввиду того, что пациентка воспитывалась опекунами, сведений о биологических родителях не имеет. Из акушерского анамнеза: беременность в возрасте 19 лет, выполнен медикаментозный аборт. Далее беременности не планировала. Пероральные контрацептивы не назначались, самостоятельно не принимает. При осмотре: на коже голени и бедер (преимущественно на задней поверхности правой голени) отмечались единичные язвы округлой формы, размерами от 4,0 до 5,0 см в диаметре, с умеренным количеством фибрина на дне язв, множественные очаги некроза кожи различных форм и размеров, максимально до 17,0 см, за счет слияния очагов, с незначительными признаками воспаления по периферии (рис. 2).

Пациентке были выполнены: общий анализ мочи, анализ крови на маркеры гемоконтактных вирусных



Рис. 1. На коже голени и бедер визуализируются пузыри, обширные зоны некроза
Fig.1. Blisters and extensive necrosis areas are visualized on the skin of the lower legs and thighs

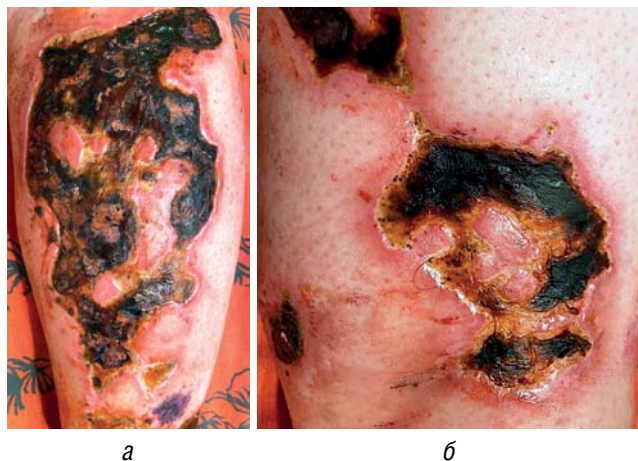


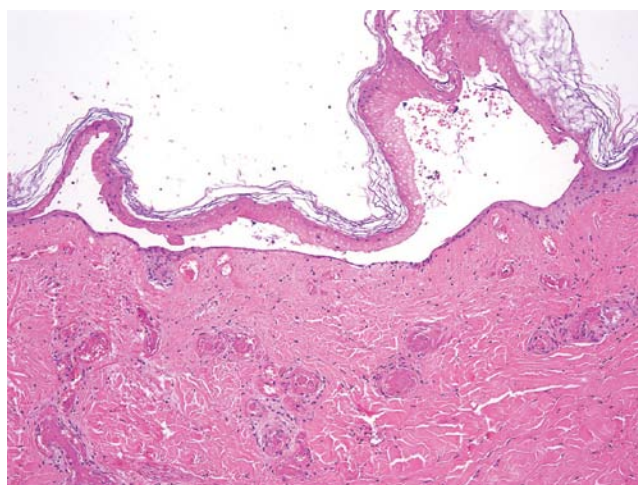
Рис. 2. Обширный очаг поражения на коже голени (а) и бедер (б) (преимущественно на задней поверхности правой голени): множественные, местами сливающиеся очаги некроза различных форм и размеров, максимально до 17 см, с незначительными признаками воспаления по периферии, а также язвы округлой формы, от 4 до 5 см в диаметре, с умеренным количеством фибрина на дне язв

Fig. 2. Extensive lesion on the skin of the lower legs (a) and thighs (b) (mainly on the posterior surface of the right lower leg): multiple, sometimes merging foci of necrosis of various shapes and sizes, up to 17 cm, with minor signs of peripheral inflammation, as well as round ulcers, 4 to 5 cm in diameter, with a moderate amount of fibrin at the bottom of the ulcers

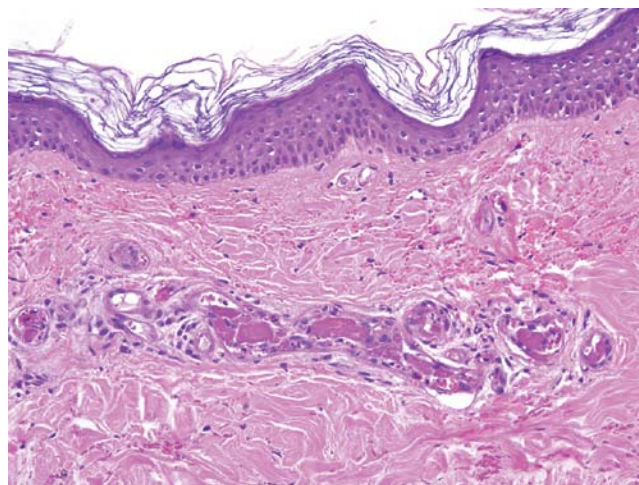
инфекций и сифилис, скрининг на онкомаркеры (РЭА, АФП, СА, СА 125, СА 15-3), АСЛО — без патологии. При оценке коагулограммы у больной зафиксирован повышенный уровень протромбина (165%) и незначительное снижение АЧТВ (22,3 с). В клиническом анализе крови обращает на себя внимание ускорение СОЭ до 30 мм/ч, остальные показатели в пределах референсных значений.

Для уточнения диагноза в клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии был выполнен пересмотр биопсийного материала от сентября 2023 г. При гистологическом исследовании: эпидермис истончен, под эпидермисом обнаруживалась субэпидермальная частично резепитализованная полость. В дерме: сосуды поверхностной и глубокой сети расширены, большинство из них с признаками тромбоза. Тромбы содержат фрагменты ядер лейкоцитов. Стенки сосудов интактны. В отдельных сосудах признаки реканализации. Коллагеновые волокна дермы утолщены, между ними имеются многочисленные экстравазаты эритроцитов (рис. 3).

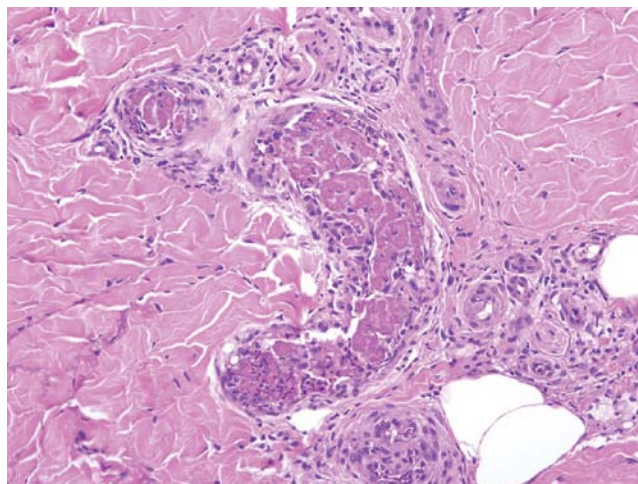
На основании анамнеза, клинической картины и гистологического исследования был установлен диагноз «окклюзионная васкулопатия сосудов кожи неясной этиологии». Для выявления причин васкулопатии пациентке проведено дообследование: маркеры аутоиммунных заболеваний (антинуклеарные антитела, ANCA



а



б



в

Рис. 3. Гистологическое исследование: а — эпидермис истончен, под эпидермисом обнаруживалась субэпидермальная частично резепитализованная полость, тромбоз сосудов дермы; б — в дерме сосуды поверхностной и глубокой сети расширены, большинство из них с признаками тромбоза, тромбы содержат фрагменты ядер лейкоцитов, в отдельных сосудах признаки реканализации; в — коллагеновые волокна дермы утолщены, между ними имеются многочисленные экстравазаты эритроцитов, тромбоз сосудов в нижних отделах дермы

Fig. 3. Histological examination: a — the epidermis is thinned, a subepidermal, partially re-epithelialized cavity was found under the epidermis, thrombosis of the dermal vessels; б — in the dermis, the vessels of the superficial and deep networks are dilated, most of them have signs of thrombosis, the thrombi contain leukocyte nucleus fragments, and there are signs of recanalization in some vessels; в — the collagen fibers of the dermis are thickened, with numerous extravasates of erythrocytes between them, thrombosis of the vessels in the lower dermis

анти-MPO, ANCA анти-PR3, антитела к кардиолипину IgM, IgG, антитела к бета-2-гликопротеину IgM, IgG, волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор) — в пределах референсных значений; коагулогические исследования: антитромбин, протеин С, фактор II — в пределах референсных значений, гомоцистеин — 12,1 ммоль/л (верхняя граница референса — 12,0); генетические исследования: F5-протромбин (фактор V свертывания) — без особенностей; выявлена мутация гена, кодирующего синтез F2-протромбина (фактор II свертывания). Для уточнения наличия очагов хронической инфекции выполнена обзорная ортопантомография, по результатам которой диагностирована частичная вторичная адентия верхней и нижней челюстей, распространенный пародонтит.

Лечение

На основании выявленной патологии консультирована гематологом, рекомендован прием антикоагулянтов на постоянной основе в профилактической дозе (капсулы Дабигатрана этексилата 150 мг 1 раз/сут). В ходе госпитализации проводилось постепенное снижение дозы дексаметазона до полной отмены в течение 15 дней, антигистаминная, общая сосудистая, местная симптоматическая терапия.

Исход и результаты дальнейшего наблюдения

В период с 22.01.2024 по 03.02.2024 проходила дальнейшее лечение в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. Проведено лечение: некрэктомия на всей площади с УЗ-кавитацией; туалет ран, асептические повязки, системная антибактериальная терапия, десенсибилизирующая терапия. На фоне лечения достигнут положительный эффект в виде очищения ран, восполнения дефектов грануляциями, краевой эпителизации ран (рис. 4). При дальнейшем наблюдении пациентки кожный процесс полностью разрешился в течение 3 месяцев с частичной реэпителизацией ран и формированием рубцов (рис. 5). На фоне профилактического приема антикоагулянтов рецидивов заболевания в течение 6 месяцев зарегистрировано не было.

Обсуждение

Постановка диагноза кожной окклюзионной васкулопатии представляет непростую задачу для врача-дерматовенеролога. На первом этапе необходимо провести дифференциальную диагностику с васкулитами кожи, при которых могут наблюдаться схожие симптомы (древовидное ливедо, некрозы, язвы, сетчатая пурпура). Отличием в клинической картине является отсутствие ярких воспалительных изменений кожи вокруг высыпаний. При этом решающей находкой будет закупорка сосудов без признаков васкулита в ходе анализа результатов патоморфологического исследования. Необходимо помнить, что ключевым фактором для выполнения информативного гистологического исследования является время от момента появления эфлоресценций до взятия материала, которое не должно превышать 24 ч. В течение этого периода развивается полная окклюзия сосудов, проявляющаяся максимальной ишемией тканей, но отсутствуют признаки вторичного васкулита. Дополнительными важными техническими моментами являются правильная методика взятия ма-



Рис. 4. Во время лечения пациентки в НИИ СМП им. И.И. Джанелидзе наблюдалось очищение ран, восполнение дефектов грануляциями, краевая эпителизация ран

Fig. 4. During the patient's treatment at the I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, wound cleansing, defect filling with granulation, and marginal wound epithelialization were observed



Рис. 5. Результат лечения пациентки спустя 3 месяца

Fig. 5. The patient's treatment result after 3 months

териала (глубокая биопсия) и при необходимости выполнение серийных срезов [6].

Следующим этапом идет дифференциальная диагностика внутри спектра окклюзионных васкулопатий, который включает разные по этиопатогенезу заболевания и синдромы, объединенные в группы по типу окклюзии. Здесь, как и на предыдущем этапе, ключевую роль играет гистологическое исследование. В большинстве случаев удается определить причину окклюзии — эмболия (холестерин, оксалаты, опухолевые клетки, инородный материал и др.), тромбоз, микроорганизмы, гиалиноз, отложения кальция. При наличии тромбоза заболевание может попадать в группы тромбоцитарной окклюзии, сосудистой или системной коагулопатии [7].

В случае сосудистой коагулопатии выявляются характерные гистологические изменения, что в совокупности с особой клинической картиной позволяет поставить правильный диагноз. Синдром Снеддона проявляется древовидным ливедо и поражением сосудов головного мозга (хронические инфаркты, выявляемые при проведении МРТ головного мозга), часто развивается на фоне антифосфолипидного синдрома. Биопсия кожи показывает вовлечение мелких артерий и артериол с субэндотелиальной гиперплазией мышечного слоя. При ливедоидной васкулопатии определяются гиалинизированные поверхностные кожные сосуды, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты и экстравазаты эритроцитов. Болезнь Дегоса характеризуется типичными высыпаниями в виде небольших (2–5 мм) папул розово-красного цвета с образованием в центре элементов западения или фарфорово-белого рубца с ободком из телеангиэктазий. При гистологическом исследовании обнаруживается клиновидная область некроза, в основании которой имеется артериола с гиалинизированной стенкой и/или тромбозом просвета [1].

В группу тромбоцитарной окклюзии входят заболевания, при которых основные патофизиологические механизмы связаны с нарушением количества и функции тромбоцитов. Гепариновый некроз обусловлен образованием антител к комплексу гепарина и фактора тромбоцитов 4, что приводит к агрегации и потреблению тромбоцитов. Миелопролиферативные заболевания могут сопровождаться тромбоцитозом и дисфункцией тромбоцитов. При тромботической тромбоцитопенической пурпуре помимо образования тромбоцитарных микротромбов будут диагностироваться другие отклонения (анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность и неврологические симптомы) [1].

С учетом отсутствия у пациентки изменений в общем анализе крови, нормального уровня тромбоцитов, отсутствия патологии со стороны внутренних органов развившееся состояние микрососудистой окклюзии было расценено как проявление системной коагулопатии. При этом в анамнезе не было применения варфарина и перенесенных инфекционных заболеваний, в том числе менингококковой инфекции. Указанные причины приводят к нарушениям в работе ключевой антикоагулянтной системы, состоящей из тромбомодулина, протеина С и протеина S. Еще одним системным механизмом развития окклюзионных васкулопатий является образование антифосфолипидных антител, определение которых дало отрицательный результат.

При оценке коагулограммы у больной обращают внимание повышенный уровень протромбина (165%) и незначительное снижение АЧТВ (22,3 с), что говорит

о состоянии гиперкоагуляции. В связи с этим выполнено генетическое исследование, направленное на поиск мутаций в генах F2 (II фактор свертывания или протромбин) и F5 (V фактор свертывания или проакцелерин). Нарушения в работе данных генов обуславливают развитие наследственной тромбофилии и ассоциированных с ней заболеваний. Выявлена мутация гена F2 (G20210A), при которой происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 [8]. Изменение происходит в регуляторном участке гена, поэтому нарушения структуры белка не происходит, но увеличивается экспрессия гена, что приводит к повышению уровня протромбина в плазме крови (в среднем в 1,5–2,0 раза) и возрастанию риска образования тромбов как в венозном, так и в артериальном сосудистых бассейнах [5, 9]. Мутация в гене F2 наследуется по аутосомно-доминантному типу, в связи с этим патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена (генотип G/A). Встречаемость аллеля A в европейской популяции составляет от 2 до 5% [4, 10].

Интересно, что увеличение активности протромбина само по себе не является свидетельством повышенного уровня текущей гемостатической активации, так как уровень фрагмента протромбина 1 + 2 (F1 + 2) у этих пациентов зачастую находятся в пределах нормы [11]. Тем не менее при действии провоцирующих факторов может запускаться процесс тромбообразования, который реализуется через этап генерации тромбина и приводит к образованию аномальных по структуре фибриновых сгустков (с измененной структурой волокон) [12]. Основными факторами риска тромботических осложнений при мутации F2(20210)GA могут являться беременность, прием оральных контрацептивов, повышенный уровень гомоцистеина в крови, гормональная заместительная терапия, длительная иммобилизация и др. [5]. В нашем случае значимым фактором развития васкулопатии могло стать курение (по 10 сигарет в день в течение более 10 лет).

Таким образом, уникальность описанной клинической ситуации заключается в сочетании кожной окклюзионной васкулопатии с мутацией гена протромбина F2(20210)GA. Поиск в отечественной и зарубежной литературе показал отсутствие данных о подобной ассоциации.

Заключение

Ведущее место в диагностике сосудистых болезней кожи занимает выполнение биопсии с гистологическим исследованием, что позволяет провести дифференциальную диагностику между васкулопатиями и васкулитами кожи. При диагностике окклюзионных васкулопатий вследствие системных нарушений процессов коагуляции помимо гистологического исследования требуются проведение развернутой лабораторной и инструментальной диагностики, привлечение специалистов гематологического и ревматологического профилей, а также выполнение генетического тестирования на наличие мутаций F2 G20210A и F5 G1691A.

При назначении терапии необходимо участие врачей-гематологов для выбора антикоагулянта и подбора дозировок сначала в лечебных, а затем и в профилактических целях. Также важно выполнение ряда мероприятий по изменению образа жизни (умеренная бытовая физическая активность, отказ от ношения тесной одежды, компрессионного белья, избегание длитель-

ного пребывания в однообразной вынужденной позе), проведение психологической коррекции пациентов, разъяснение важности постоянного приема антикоагулянтов.

В случае возникновения обширных зон некроза требуется участие комбустиологов или пластических хирургов для определения показаний к проведению аутодермопластики. ■

Литература/References

1. Самцов А.В., Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р., Патрушев А.В. Сосудистые болезни кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. С. 115–129. [Samstov AV, Belousova IE, Khairutdinov VR, Patrushev AV. Vascular diseases of skin. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 115–129. (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-7059-6-VDS-2022-1-200
2. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Вaskулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(1):18–27. [Khairutdinov VR, Belousova IE, Samstov AV. Cutaneous vasculitis: classification, diagnosis and differential diagnosis (part 1). Vestnik Dermatologii i Vererologii. 2020;96(1):18–27. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv548-2020-96-1-18-27
3. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. Amsterdam: Elsevier Limited; 2018. P. 390–407.
4. Spector EB, Grody WW, Matteson CJ, Palomaki GE, Bellissimo DB, Wolff DJ, et al. Technical standards and guidelines: venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G > A testing): a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories. Genet Med. 2005;7(6):444–453. doi: 10.1097/01.gim.0000172641.57755.3a
5. Николаева М.Г., Ясаfoва Н.Н., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Тараненко И.А. Фенотипические проявления мутации протромбина, генотип F2(20210)GA, у женщин репродуктивного возраста. Флебология. 2019;13(4):285–292. [Nikolaeva MG, Yasafova NN, Momot AP, Zainulina MS, Momot KA, Taranenko IA. Phenotypic manifestations of prothrombin gene mutation, genotype, in women of reproductive age. Journal of Venous Disorders. 2019;13(4):285–293. (In Russ.)] doi: 10.17116/flebo201913041285
6. Sunderkötter C, Michl C. Cutaneous alterations in vasculitides: Part 1: Nomenclature, classification and correlation between clinical signs and histological features. Internist (Berl). 2019;60(8):799–804. doi: 10.1007/s00108-019-0641-4
7. Holl-Ulrich K, Rose C. Cutaneous vasculitis and vasculopathy: Differential diagnosis in biopsies of the lower extremities. Pathologe. 2020;41(4):355–363. doi: 10.1007/s00292-020-00786-9
8. Danckwardt S, Gehring NH, Neu-Yilik G, Hundsdoerfer P, Pforsich M, Frede U, et al. The prothrombin 3'end formation signal reveals a unique architecture that is sensitive to thrombophilic gain-of-function mutations. Blood. 2004;104(2):428–435. doi: 10.1182/blood-2003-08-2894
9. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88(10):3698–3703. doi: 10.1182/blood.v88.10.3698.bloodjournal88103698
10. Dziadosz M, Baxi LV. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(5):481–489. doi: 10.1097/mbc.0000000000000562
11. Kyrle PA, Mannhalter C, Béguin S, Stümpflen A, Hirschl M, Weltermann A, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(8):1287–1291. doi: 10.1161/01.atv.18.8.1287
12. Wolberg AS, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Elevated prothrombin results in clots with an altered fiber structure: a possible mechanism of the increased thrombotic risk. Blood. 2003;101(8):3008–3013. doi: 10.1182/blood-2002-08-2527

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Сбор и обработка материала — А.Д. Ковалева, М.В. Соколова; написание текста — А.Д. Ковалева, А.В. Патрушев; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — И.Э. Белоусова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing of material — Anastasiia D. Kovaleva, Maria V. Sokolova; text writing — Anastasiia D. Kovaleva, Alexandr V. Patrushev; editing — Irena E. Belousova. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

*Ковалева Анастасия Денисовна — ординатор; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2288-8169>; eLibrary SPIN: 6157-8394; e-mail: dr.nalivaiko@mail.ru

Соколова Мария Викторовна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0550-8599>; eLibrary SPIN: 6157-8394; e-mail: mashkileison@mail.ru

Патрушев Александр Владимирович — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Белоусова Ирена Эдуардовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Information about the authors

***Anastasiia D. Kovaleva** — Resident; address: 6 Academician Lebedev street, 194044 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2288-8169>; eLibrary SPIN: 6157-8394; e-mail: dr.nalivaiko@mail.ru

Maria V. Sokolova — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0550-8599>; eLibrary SPIN: 6157-8394; e-mail: mashkileison@mail.ru

Aleksandr V. Patrushev — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Irena E. Belousova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 11.06.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 16.01.2026

Submitted: 11.06.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 16.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16855>

EDN: drmvlu

Диагностика и терапия онихомикоза, вызванного *Trichophyton Schoenleinii* и дрожжеподобным грибом рода *Candida*

© Хисматуллина З.Р., Гиниятова И.В., Корешкова К.М.*

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

В статье описан клинический случай диагностики и лечения онихомикоза, вызванного сочетанной флорой — возбудителем фавуса *Trichophyton schoenleinii* и дрожжеподобным грибом рода *Candida*. Была обследована пациентка 85 лет, в течение 14 дней находившаяся под наблюдением в отделении круглосуточного стационара государственного бюджетного учреждения здравоохранения Башкортостана «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Уфа. Были проведены сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, микроскопическое и культуральное исследования патологического материала, системное и наружное лечение. В результате при двукратной микроскопии были обнаружены мицелий и дрожжеподобные клетки, по результатам посева — *T. schoenleinii*. Проведенное лечение привело к регрессу клинических проявлений. Особенности клинической картины в данном случае явились длительное стертое течение, сочетание двух возбудителей, медленный ответ на терапию. Коморбидность пациентов, пожилой возраст, стертая клиника выступают важными факторами затяжного течения онихомикоза, множественного поражения ногтевых пластин, необходимости более длительного и комбинированного лечения.

Ключевые слова: онихомикоз; *Trichophyton*; *Candida*; итраконазол; сертаконазол; клинический случай

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет средств авторов.

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Хисматуллина З.Р., Гиниятова И.В., Корешкова К.М. Диагностика и терапия онихомикоза, вызванного *Trichophyton Schoenleinii* и дрожжеподобным грибом рода *Candida*. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):103–109. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16855> EDN: drmvlu



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16855>

EDN: drmvlu

Diagnosis and therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton Schoenleinii* and yeast-like fungi of the *Candida* genus

© Zarema R. Hismatullina, Irina V. Giniyatova, Ksenia M. Koreshkova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The article describes a clinical case of diagnosis and treatment of onychomycosis caused by combined flora — the causative agent of favus *Trichophyton schoenleinii* and yeast-like fungi of the *Candida* genus. An 85-year-old female patient was examined, who was under observation for 14 days in the 24-hour inpatient department of the State Budgetary Healthcare Institution of Bashkortostan “Republican Skin and Venereal Diseases Dispensary” in Ufa. Complaints and medical history were collected, physical examination, microscopic examination and microbiological culture of pathological material, systemic and topical treatment were performed. As a result, microscopy done twice revealed mycelium and yeast-like cells, and culture results revealed *T. schoenleinii*. The treatment resulted in regression of clinical manifestations. In this case, the clinical picture was characterized by a prolonged, subtle disease course, a combination of two pathogens, and a slow response to therapy. Patients’ comorbidity, elderly age, and subtle clinical symptoms are important factors of prolonged onychomycosis, multiple lesions of the nail plates, and the need for longer and combined treatment.

Keywords: onychomycosis; *Trichophyton*; *Candida*; itraconazole; sertaconazole; case report

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the work was done through funding at the expense of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal “Vestnik Dermatologii i Venerologii”.

For citation: Hismatullina ZR, Giniyatova IV, Koreshkova KM. Diagnosis and therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton Schoenleinii* and yeast-like fungi of the *Candida* genus. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):103–109. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16855> EDN: drmvlu



■ Актуальность

Онихомикозы — частая клиническая разновидность дерматофитий, где наиболее распространенным возбудителем (более 90% случаев) является *Trichophyton rubrum*. Среди других возбудителей встречаются как дерматофиты, так и дрожжеподобные, плесневые и почвенные грибы [1]. В клинической картине отмечают изменения цвета, формы и структуры ногтей, при длительном течении микоз может переходить на гладкую кожу [2, 3]. Диагностика онихомикоза при первом обращении пациента зачастую затруднена, так как требует неоднократного назначения микроскопического и/или культурального исследования, которые при однократном проведении примерно в 40% случаев бывают ложноотрицательными [4–6]. Повторное микроскопическое исследование повышает вероятность обнаружения грибов до 80–90%, но редко проводится, что способствует высокой распространенности этого заболевания [6, 7].

В статье приведен клинический случай диагностики и терапии онихомикоза, вызванного *Trichophyton schoenleinii*, у пациентки пожилого возраста, страдающей сахарным диабетом, которая пять лет назад перенесла дерматофитию волосистой части головы (фавус). Многолетнее носительство патогенного гриба привело к поражению ногтевых пластин данным грибом, в настоящее время практически не встречающимся на территории России. Данный случай демонстрирует важную роль своевременной диагностики и адекватного лечения фавуса с контролем излеченности, учитывая его антропонозный характер и контагиозность, а также своевременного выявления и обследования контактных лиц.

■ Описание случая

Была обследована пациентка 85 лет, в течение 14 дней находившаяся под наблюдением в круглосуточном стационаре на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Уфа (ГБУЗ РКВД). Для диагностики заболевания использованы стандартные методы, рекомендованные Федеральными клиническими рекомендациями (2020 г.), — консультирование дерматовенерологом, физикальное обследование, общеклинический скрининг крови и мочи, микроскопическое исследование на грибы (материал — ногтевые пластины), культуральный посев с определением чувствительности к антимикотикам [1].

Пациентка З.М., 85 лет, проживает одна в сельской местности Благоварского района Республики Башкортостан, самостоятельно обратилась в поликлиническое отделение ГБУЗ РКВД г. Уфы к дерматовенерологу для решения вопроса о госпитализации 14 октября 2024 г. Жалобы при обращении: сильный генерализованный зуд кожи; наличие «волдырей» на кистях и стопах; бессонница; повышение температуры тела до 37,0–37,5 °С; изменение «всех ногтей». Эмоционально лабильна, также предъявляла жалобы на отсутствие эффекта от проведенной ранее терапии.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение последних пяти лет, когда впервые стала отмечать зуд, «волдыри» и трещины на коже стоп, кистей с последующим распространением на другие участки кожи, а также изменения ногтевых пластин — с ее слов, частично они крошились, расслаивались, частично изменяли окраску (становились белыми или желтоватыми, некоторые — черными). По поводу онихомико-

за ранее никогда не наблюдалась, микроскопическое и бактериологическое исследование не проводилось. Связывает поражение ногтей с заболеванием кожи, по поводу которого наблюдалась у дерматовенеролога (отмечает, что в разные годы были выставлены диагнозы «дерматит», «экзема»), назначенное ранее лечение считает неэффективным, предпринимала попытки переехать в регионы с теплым климатом (без улучшения). Активно занималась самолечением (горячие ванночки с чистотелом, чередой, ромашкой, цинковая паста 25% на пораженные участки кожи, ногти смазывала столовым уксусом — без эффекта).

Анамнез жизни. Проживает одна в частном доме в сельской местности, в теплое время года ухаживает за садовой территорией. Росла и развивалась соответственно полу и возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает сахарный диабет 2 типа, а также пять лет назад, со слов, перенесла заболевание с поражением кожи головы в виде высыпаний и последующего выпадения волос, по поводу которого нигде не наблюдалась и за помощью не обращалась, так как субъективно почти не беспокоило. Аллергологический анамнез: со слов, отрицательный. Семейный анамнез: отец страдал экземой. Принимает препараты: метформин, периодически антигипертензивные (названия не помнит).

Эпидемиологический анамнез. Более 10 лет не выезжает за территорию сельской местности (исключение — поездка в ГБУЗ РКВД г. Уфы), по месту жительства передвигается до магазинов и участковой поликлиники, вдова более пяти лет. Предположительно при жизни супруг болел фавусом — со слов, у него была алопеция и длительное поражение кожи в области затылка, которое он тоже пытался лечить цинковой пастой и чистотелом (диагноз и давность заболевания неизвестны). Дети (двое) и внуки много лет проживают за пределами республики, с ними связь не поддерживает. Поездки за границу, контакты с приезжими жителями стран СНГ отрицает.

Настоящее ухудшение отмечает последние 3 месяца, когда на коже стоп и кистей стали появляться «волдыри», которые самостоятельно обрабатывала чистотелом, делала растительные ванночки и обтирания растворами растений (череды, ромашки). Ухудшение связывает с наступлением осени. Обращалась к дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства в начале сентября 2024 г., где был выставлен диагноз «дерматит неуточненный» (L30.9) и назначен топический глюкокортикостероид (мазь метилпреднизолон ацепонат 0,1% 1 раз/сут), от которого пациентка отказалась. Дополнительные методы обследования не проводились. Второй и третий визит к дерматовенерологу по месту жительства также состоялись в сентябре, диагноз не менялся (L30.9), дополнительно с целью снижения зуда был назначен крем на основе синтетического танина 2 раза/сут на очаги поражения (пациентка не применяла этот препарат).

На фоне безуспешного самостоятельного лечения пациентка отметила ухудшение состояния — появились выраженный зуд, распространяющийся со стоп и кистей на конечности и туловище, боль при надавливании на кожу стоп при ходьбе, «красноту» кожи, истончение и расслаивание ногтей. Самостоятельно стала принимать хлоропирамин по 25 мг 2–3 раза/сут, делала горячие ванночки для стоп и кистей (без эффекта).

Общее состояние при поступлении средней тяжести: температура тела — 37,2 °С, слабость, эмоциональная лабильность, отсутствие аппетита. Первичный осмотр кожи был затруднен, так как пациентка самостоятельно полностью обработала кожу (включая лицо и волосистую часть головы) цинковой пастой 25%.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Status localis после очищения кожи: на фоне разлитой эритемы в области стоп и кистей определяются единичные мелкие везикулы 4–5 мм с серозным содержанием, выраженный зуд в области высыпаний, при пальпации тургор значительно снижен, симптом Никольского отрицательный. Ногтевые пластины стоп и кистей истончены, частично крошатся, имеют измененную окраску (рис. 1). Слизистые оболочки ротовой полости нормальной окраски, высыпаний нет, язык слегка обложен белым, сухой. Кожа остальных участков тела (верхние и нижние конечности, туловище, волосистая часть головы и лицо) гиперемирована, сухая, элементы сыпи — единичные серозные везикулы на тыле кистей и стоп, остальные участки кожи свободны от высыпаний. На волосистой части головы волосы редкие, седые, длина до плеч. Лимфатические узлы (передне- и заднеушные, затылочные, передне- и заднешейные, над- и подключичные, поднижнечелюстные, паховые) не пальпируются.

Пациентка была направлена в отделение круглосуточного стационара с предварительным диагнозом «микоз стоп». Была взята кровь для проведения общеклинического анализа крови и мочи, общего биохимического скрининга, комплекса серологических реакций (КСР) (14.10.2024) — результаты этих исследований были в пределах референсных значений, КСР отрицательный.

Учитывая характер поражения кожи и ногтей, а также самолечение, клиническая дифференциальная диагностика была затруднена и проводилась: с простым контактным дерматитом (отмечена большая длительность заболевания, поражены и закрытые участки кожи, не обнаружен очаг острого или подострого воспаления непосредственно в месте возможного раздражителя, в анамнезе нет указания на облигатные раздражители); учитывая работу в саду — с фитофотодерматитом

при воздействии борщевика (не соответствуют большая длительность заболевания и сезонность, поражения и закрытые участки кожи, нет типичной пигментации на месте попадания сока *Heracleum sosnowskyi*); учитывая семейный анамнез — с экземой (высыпания единичные, нет полиморфизма, серозных колодцев, нет множественных везикул или многокамерных пузырей с толстой покрывкой, свойственных дисгидротической экземе, или «зерен саго», свойственных тилотической экземе), с кандидозом интертригинозным (нет поражения непосредственно межпальцевых складок, особенно между III и IV, IV и V пальцами, однако присутствовали зуд и поражение кожи боковых поверхностей пальцев, поэтому полностью кандидоз не был исключен) [1].

Микроскопический и культуральный методы исследования материала с очагов. С очагов поражения (ногтевые пластины) был взят материал на микроскопическое исследование (дважды с интервалом 2 дня, 14 и 16 октября 2024 г.), а также проведен соскоб из очага (кожа вблизи очагов, ногтевые пластины) для бактериологического исследования. При первой микроскопии были обнаружены дрожжеподобные грибы, при второй — мицелий, а также дрожжеподобные грибы в большом количестве.

На основании собранного анамнеза, данных осмотра и лабораторных исследований был установлен основной клинический диагноз: «Микоз стоп и кистей, вызванный сочетанной флорой. Осложнение: аллергиды». Сопутствующий диагноз: «Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация». При исследовании на чувствительность к антимикотикам через 2 недели после посева (стандартная агаризованная среда Сабуро с антимикотиками) была обнаружена высокая чувствительность обнаруженного гриба (*T. schoenleinii*) к гризеофульвину и итраконазолу (табл. 1).

Лечение

Лечение было комплексным и включало системный и топический антимикотик, обработку ногтевых пластин и кожи. Пациентка была госпитализирована ввиду пожилого возраста, малой мобильности, несоблюдения ранее сделанных назначений в амбулаторных условиях, невозможности самостоятельной обработки ногтей и приема препаратов. Несмотря на то что посев был проведен однократно и удалось добиться роста только



Рис. 1. Пациентка З.М. до лечения: в области большого пальца кисти, указательного пальца кисти, пальцев стопы видны дистрофические изменения — неравномерное истончение, белые полосы, пожелтение, подногтевой гиперкератоз
Fig. 1. Patient Z.M. before treatment: dystrophic changes can be seen in the area of the thumb, index finger and toes — uneven thinning, white stripes, yellowing, subungual hyperkeratosis

Таблица 1. Спектр чувствительности к антимикотикам грибковой культуры *T. schoenleinii* у пациентки З.М.
Table 1. Spectrum of sensitivity of fungal culture *Trichophyton schoenleinii* in patient Z.M.

| Чувствительность | Микроорганизм |
|------------------|---------------|
| Кетоконазол | R |
| Флуконазол | R |
| Итраконазол | S |
| Тербинафин | R/S |
| Клотримазол | R/S |
| Гризеофульвин | S |
| Амфотерицин В | R |

Примечание. R — резистентность; S — чувствительность; R/S — умеренная резистентность.
Note. R — resistance; S — sensitivity; R/S — moderate resistance.

T. schoenleinii, с учетом дважды обнаруженных при микроскопическом исследовании дрожжеподобных клеток в большом количестве, а также с учетом показателей печеночных трансфераз пациентки З.М. в качестве системного антимикотика был выбран итраконазол, проявляющий активность в отношении грибов как рода *Trichophyton*, так и рода *Candida*, по схеме 400 мг/сут (по 200 мг 2 раза/сут) 1 неделю в месяц в течение минимум 3 месяцев. Дополнительно для уменьшения зуда был назначен антигистаминный препарат второго поколения — лоратадин 10 мг/сут вечером, на чистые от высыпаний участки кожи — эмоленты. Местно обработку пораженной кожи проводили после размягчения ногтевых пластин кремом на основе 40% мочевины, после состригания ногтей обработку проводили 2% кремом сертраконазола 2 раза/сут.

Через 2 недели с начала специфической терапии наблюдалось клиническое улучшение со стороны кожи и ногтевых пластин. Прекратилось появление новых везикул на тыле кистей и стоп, имеющиеся элементы подсохли без вскрытия, исчезла эритема. Повторный прием (во время третьего курса приема

итраконазола) ногтевые пластины неравномерно истончены, не крошатся, нормальной окраски, воспалительных явлений нет, общее состояние пациентки удовлетворительное (рис. 2).

Исход и результаты последующего наблюдения

Далее пациентка амбулаторно находилась под наблюдением у районного дерматовенеролога (по месту жительства) согласно регламентированным срокам (до отрастания здоровых ногтей и трех отрицательных результатов микроскопического исследования 1 раз / 7 дней) [1]. Контакты с лицами, страдающими кожными заболеваниями, пациентка исключала; текущая дезинфекция проводилась в стационаре, заключительная — в доме пациентки. Через месяц после окончания лечения получен отрицательный результат микроскопического исследования ногтевых пластин.

Обсуждение

T. schoenleinii — атропонозный гриб, являющийся возбудителем фавуса (парши) у людей. Источником инфекции выступает больной человек, в редких случаях — грызуны [8]. Микоз характеризуется длительным, иногда многолетним течением с исходом в рубцовую атрофию и часто поражает волосистую часть головы, что предположительно и являлось причиной перенесенного пять лет назад заболевания у данной пациентки, также имело место совместное проживание с больным супругом [9]. В редких случаях *T. schoenleinii* может первично поражать ногти, однако в данном случае предполагается аутоинокуляция с волосистой части головы на ногтевые пластины, что имело место с учетом длительного самолечения, отсутствия адекватной диагностики и наличия сопутствующих заболеваний (сахарный диабет). Дополнительными трудностями в диагностировании данного микоза явилось анамнестическое указание на «неуточненный дерматит» и «экзему», однако при осмотре кожи при поступлении не было обнаружено соответствующих признаков экзематозной реакции, а единичные везикулезные высыпания без островоспалительных явлений предположительно можно связать с сенсibilизацией организма к антигенам гриба, которую удалось купировать на фоне длительного приема антигистаминных препаратов [10].



Рис. 2. Пациентка З.М. к концу третьего курса лечения: ногтевые пластины нормальной окраски, не истончены, на тыле кисти визуализируются остаточные единичные везикулы 4–5 мм в диаметре с серозным содержимым
Fig. 2. Patient Z.M. by the end of the third treatment course: nail plates are normal in color, not thinned, residual isolated vesicles 4–5 mm in diameter with serous contents are visualized on the back of the hand

Большое значение в диагностировании микоза имела необходимость проведения неоднократного микроскопического исследования, которое позволило обнаружить дрожжеподобные грибы при обеих пробах, а мицелий гриба — только во время второго исследования, и, напротив, обнаружение роста *T. schoenleinii* при культуральном исследовании без роста грибов рода *Candida* [5, 6]. Наконец с учетом объективных данных, а также возраста пациентки, показателей печеночных трансфераз в качестве системного антимикотика был выбран итраконазол по схеме пульс-терапии. Хотя и итраконазол, и гризеофульвин метаболизируются через цитохром P450 (особенно CYP3A4), доказаны лишь единичные случаи выраженного гепатотоксического действия итраконазола, в то время как заболевания печени и печеночная недостаточность являются прямыми противопоказаниями

к применению гризеофульвина (для итраконазола — только гиперчувствительность) [11].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует особенности стертого и длительного течения онихомикоза у лиц пожилого возраста, вызванного сочетанной грибковой флорой, что в совокупности с самолечением и наличием сопутствующих заболеваний привело к поздней диагностике. Отмечается необходимость неоднократного микроскопического исследования для подтверждения грибковой природы заболевания в случае поражения не только кожи, но и ногтевых пластин, особенно на фоне длительного течения и наличия в анамнезе перенесенного заболевания предположительно грибковой этиологии. ■

Литература/References

1. Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп: федеральные клинические рекомендации. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. [Mycoses of the scalp, trunk, hands and feet: federal clinical guidelines. Moscow: Russian Society of Dermatology and Venereology; 2020. (In Russ.)] URL: <https://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/KP/микозы-кожи-головы-туловища-кистей-и-стоп> (accessed: 24.07.2025).
2. Хисматуллина З.Р., Власова Н.А., Рустамханова Г.Р. Оптимизация диагностики и лечения больных онихомикозом стоп на фоне неалкогольной жировой болезни печени. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):36–42. [Hismatullina ZR, Vlasova NA, Rustamkhanova GR. Optimization of diagnostics and treatment of patients with onychomycosis of the feet against the background of non-alcoholic fatty liver disease. Clinical dermatology and venereology. 2020;19(1):36–42. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20201901136
3. Яковлев А.Б. Алгоритм основного и восстановительного наружного лечения онихомикозов. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(35):14–18. [Yakovlev AB. Algorithm for the primary and restorative external treatment of onychomycosis. Effective pharmacotherapy. 2019;15(35):14–18. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-35-14-18
4. Цыкин А.А., Круглова Л.С., Курбатова И.В., Жукова О.В. К вопросу о профилактических мероприятиях при онихомикозах. Клиническая дерматология и венерология. 2014;12(5):54–57. [Tsykin AA, Kruglova LS, Kurbatova IV, Zhukova OV. On the issue of preventive measures for onychomycosis. Clinical dermatology and venereology. 2014;12(5):54–57. (In Russ.)]
5. Немчанинова О.Б., Позднякова О.Н., Лыкова С.Г., Шишкина М.А. Микозы стоп у пациентов с рецидивирующей розей нижних конечностей: особенности течения сочетанной патологии. Современные проблемы науки и образования. 2018;6. [Nemchaninova OB, Pozdnyakova ON, Lykova SG, Shishkina MA. Mycoses of the feet in patients with recurrent erysipelas of the lower extremities: features of the course of combined pathology. Modern problems of science and education. 2018;6. (In Russ.)] doi: 10.17513/spno.28456
6. Onalan O, Adar A, Keles H, Ertugrul G, Ozkan N, Aktas H., et al. Onychomycosis is associated with subclinical atherosclerosis in patients with diabetes. Vasa. 2015;44(1):59–64. doi: 10.1024/0301-1526/a000407
7. Бурова С.А., Привольнев В.В. Онихомикозы: взгляд дерматолога и хирурга. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко. 2015;2(2):17–23. [Burova SA, Privolnev VV. Onychomycosis: a view of a dermatologist and a surgeon. Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal. 2015;2(2):17–23. (In Russ.)] doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-2-17-23
8. Shruti SG, Yugal KS, Rabindranath M, Kedar ND, Milind AP, Kirti SD. An unusual case of tinea capitis caused by Trichophyton schoenleinii in an elderly female. Indian Dermatol Online J. 2015;6(1):49–50. doi: 10.4103/2229-5178.148944
9. Гаджимурадов М.Н. Случаи фавуса на юге России. Успехи мед. микологии. 2015;14:17–20. [Gadzhimuradov MN. Cases of favus in the south of Russia. Advances in medical mycology. 2015;14:17–20. (In Russ.)]
10. Медведева Т.В., Чилина Г.А., Леина Л.М., Петунова Я.Г., Чилина Г.А., Пчелин И.М. Антропонозная трихофития: представления об этиологии, эпидемиологии, дифференциальной диагностике. Клинические случаи и обзор литературы. Проблемы медицинской микологии. 2021;23(3):29–37. [Medvedeva TV, Chilina GA, Leina LM, Petunova YaG, Chilina GA, Pchelin IM. Anthropoietic trichophytosis: ideas about etiology, epidemiology, differential diagnostics. Clinical cases and literature review. Problems of medical mycology. 2021;23(3):29–37. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2021-3-29-37
11. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов. Российский медицинский журнал. 2016;14:958–963. [Shikh EV, Sizova OS, Makhova AA. Possibilities of using hepatoprotectors in combination therapy of onychomycosis. Russian Medical Journal. 2016;14:958–963. (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи, курация пациента — З.Р. Хисматуллина; обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи — И.В. Гиниятова; курация, лечение пациента, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи — К.М. Корешкова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature review, collection and analysis of literary sources, editing the article, patient supervision — Zarema R. Hismatullina; literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article — Irina V. Giniyatova; supervision, patient treatment, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article — Ksenia M. Koreshkova. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Корешкова Ксения Михайловна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>; eLibrary SPIN: 4010-2873; e-mail: saitik16@yandex.ru

Хисматуллина Зарема Римовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzi7@mail.ru

Гиниятова Ирина Валерьевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0659-0721>; eLibrary SPIN: 2771-1661; e-mail: detki78@mail.ru

Information about the authors

***Ksenia M. Koreshkova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 3 Lenin Street, 450000 Ufa, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>; eLibrary SPIN: 4010-2873; e-mail: saitik16@yandex.ru

Zarema R. Hismatullina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzi7@mail.ru

Irina V. Giniyatova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0659-0721>; eLibrary SPIN: 2771-1661; e-mail: detki78@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 18.12.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 15.01.2026

Submitted: 18.12.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 15.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16893>

EDN: wkvkdm

Развитие амилоидного лихена у пациентки с atopическим дерматитом

© Биткина О.А.^{1*}, Мурашова В.С.², Темнова И.В.³, Дерпалюк Е.Н.⁴, Биткина Е.В.⁵

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

³Нижегородский областной кожно-венерологический диспансер, Нижний Новгород, Россия

⁴Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Россия

⁵Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Представлено описание 32-летней пациентки с atopическим дерматитом, на фоне которого развился амилоидоз кожи. Пациентка больна atopическим дерматитом с первых месяцев жизни, для лечения применялись гомеопатические препараты. В результате лечения, проведенного традиционными медикаментозными и физиотерапевтическими средствами в возрасте 20 лет, наступила длительная ремиссия, но пациентка обратила внимание на уплотнение кожи в участках бывших высыпаний. Использование патологоанатомического исследования биопсийного материала кожи и гистохимическое исследование (окраски гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, толуидиновым синим, конго красным, ШИК-реакция) позволили установить диагноз амилоидного лихена. Амилоидный лихен является редким и тяжелым осложнением atopического дерматита. Частота его встречаемости у пациентов с atopическим дерматитом составляет приблизительно 0,8%. Обсуждены современные методы терапии больных atopическим дерматитом, сопровождающимся амилоидозом кожи. Для начального лечения амилоидного лихена используются топические препараты, направленные на купирование воспаления и зуда. Возможно применение хирургических методов лечения, а также лазеро- и фототерапии. Эффективным способом лечения являются системные препараты (антигистаминные препараты, ацитретин, циклофосфамид и циклоспорин, упадацитиниб, барицитиниб). Сообщалось об успешном применении биологических препаратов (дупилумаб).

Ключевые слова: амилоидоз кожи; atopический дерматит; гистология

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет личных средств авторов.

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Биткина О.А., Мурашова В.С., Темнова И.В., Дерпалюк Е.Н., Биткина Е.В. Развитие амилоидного лихена у пациентки с atopическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):110–117. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16893> EDN: wkvkdm



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16893>

EDN: wkvkdm

Development of amyloid lichen in a patient with atopic dermatitis

© Oksana A. Bitkina^{1*}, Vera S. Murashova², Irina V. Temnova³, Elena N. Derpaluk⁴, Elizaveta V. Bitkina⁵¹Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia²Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia³Nizhegorodsky Regional Dermatovenereal Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia⁴Nizhny Novgorod Filial of State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia⁵People Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

The article considers a case of cutaneous amyloidosis that occurred in the setting of atopic dermatitis in a 32-year-old female patient. The patient has suffered from atopic dermatitis since the first months of her life, and homeopathic preparations have been used for treatment. Treatment with conventional medications and physiotherapy at the age of 20 years old resulted in a long-term remission, however, the patient noticed skin thickening in the areas of former rashes. Pathological examination of skin biopsy material and histochemical examination (hematoxylin and eosin, Van Gieson, toluidine blue, Congo red staining, PAS reaction) allowed to diagnose amyloid lichen. Amyloid lichen is a rare and severe complication of atopic dermatitis. Its incidence in patients with atopic dermatitis is approximately 0.8%. Contemporary methods of treating patients with atopic dermatitis accompanied by cutaneous amyloidosis are discussed. Topical products aimed at relieving inflammation and itching are used for initial treatment of amyloid lichen. Surgical treatments, as well as laser and phototherapy, may be used. Systemic medications (antihistamines, acitretin, cyclophosphamide and cyclosporine, upadacitinib, baricitinib) are an effective treatment option. Successful use of biological agents (dupilumab) has been reported.

Keywords: skin amyloidosis; atopic dermatitis; histology**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.**Funding source:** the work was prepared and published at the expense of the authors' personal funds.**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".**For citation:** Bitkina OA, Murashova VS, Temnova IV, Derpaluk EN, Bitkina EV. Development of amyloid lichen in a patient with atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):110–117.DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16893> EDN: wkvkdm

■ Актуальность

Атопический дерматит является распространенным хроническим заболеванием кожи, которое характеризуется зудом, воспалением и сухостью кожи. Амилоидный лишай как одно из осложнений атопического дерматита требует изучения, поскольку его особенности влияют на качество жизни пациентов, а само заболевание резистентно к терапии. Понимание патогенеза амилоидоза кожи на фоне атопического дерматита может способствовать не только улучшению методов диагностики, но и разработке более эффективных стратегий лечения.

Амилоидоз — это редкое метаболическое заболевание, характеризующееся образованием необычного белка амилоида в тканях мезенхимального происхождения [1]. Этиопатогенез его до конца не известен. Причины данного заболевания могут быть связаны с действием генетических, эндокринных, ферментативных и иммунных факторов, а его развитие сопровождается образованием амилоидобластов — клеток, продуцирующих амилоид [2].

Амилоидоз может проявляться как в системной, так и в локализованной форме. Системный амилоидоз характеризуется отложением амилоида в разнообразных органах и тканях и может быть первичным и вторичным. В последнем случае ассоциируется с другими заболеваниями, включая аутоиммунные, инфекционные и опухолевые заболевания, такие как болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит, болезнь Рейтера, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, псориаз, псориатический артрит, неспецифический язвенный колит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, атопический дерматит, лепра, туберкулез, третичный сифилис, болезнь Ходжкина, а также миелома [3]. Локализованный амилоидоз кожи может проявляться как самостоятельное заболевание или быть следствием других заболеваний кожи. Клинически проявляется высыпаниями, возникающими симметрично, преимущественно на передних поверхностях голени, представленными множественными, плотными, тесно прилегающими друг к другу, но не сливающимися очагами, которые состоят из полупрозрачных, блестящих и слегка возвышающихся полушаровидных папул с гладкой поверхностью или покрытых мелкими грязно-серыми чешуйками. Цвет папул варьирует от телесного до светло-розового с красновато-коричневатым или синюшным оттенком. Характерен сильный зуд [4, 5].

Различают три клинических варианта первичного местного амилоидоза кожи — лихеноидный, макулярный и узловато-бляшечный [6]. В последних обзорах, посвященных первичному амилоидозу кожи, упоминается и двухфазный вариант, для которого характерно наличие клинических признаков макулярного и лихеноидного амилоидоза [7].

Диагностика амилоидоза кожи основывается на оценке клинической картины и данных гистологических исследований. При гистохимическом исследовании обнаруживается отложение амилоида в виде розовых кристаллов или аморфных глыбок в дерме, вокруг волосных фолликулов, сосудов, протоков потовых и сальных желез [8]. Для идентификации амилоидных фибрилл применяется метод поляризационной микроскопии с использованием красителей, которые, накапливаясь в фибриллах, повышают их анизотроп-

ные свойства и вызывают свечение при двойном лучепреломлении [9, 10].

Приводим наше наблюдение амилоидного лишая у пациентки с длительным анамнезом атопического дерматита.

Описание случая

Пациентка П. с атопическим дерматитом, 1992 г.р., 12.09.2022 обратилась в клинику в возрасте 30 лет с вновь возникшими жалобами на появление уплотнения кожи в области нижних конечностей и кожный зуд.

Анамнез жизни

Имеется отягощенная наследственность в отношении аллергических заболеваний (у деда по линии матери был атопический дерматит, у прабабушки по линии матери — экзема и бронхиальная астма). Перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в феврале 2022 г., лечилась амбулаторно. В аллергологическом анамнезе — пищевая аллергия на цитрусовые и клубнику, проявляющаяся кожными высыпаниями, которые сопровождаются зудом. Акушерско-гинекологический анамнез: 06.06.2018 установлен диагноз кисты левого яичника; 21.04.2020 — диагноз полипа эндометрия; 07.12.2020 — диагноз дисплазии шейки матки. Вредных привычек нет. Профессиональных вредностей не имеет. Пребывание в эндемичных очагах за последние 6 месяцев отрицает.

Анамнез заболевания

Диагноз «атопический дерматит» установлен с первых месяцев жизни. В подростковом возрасте длительно лечилась гомеопатическими средствами. Процесс принял непрерывно рецидивирующее течение, высыпания имели диффузный характер с вовлечением кожи туловища, конечностей и лица. В области локтевых и коленных сгибов, на задней поверхности шеи поражение кожи характеризовалось наличием инфильтрации, лихенификации, эксфолиаций точечного и линейного характера. При обострениях наблюдался стойкий белый дермографизм. Беспокоили сухость кожи, зуд, который в вечернее и ночное время становился интенсивным. В осенне-зимний период отмечалось ухудшение, проявлявшееся экзематизацией очагов. В 2012 г., с 20 лет, начата традиционная медикаментозная терапия антигистаминными препаратами, витамином А, гипосенсибилизирующими средствами, проводились курсы озонотерапии (малая аутогеомоозонотерапия и внутривенные вливания озонированного физиологического раствора), аппликации местных кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, эмоленов со значительным улучшением. Значительно уменьшилась сухость кожи, снизилась выраженность лихенификации в области локтевых и коленных сгибов, на задней поверхности шеи. Наблюдалась длительная ремиссия после начала медикаментозной терапии. Весной 2021 г. на фоне ремиссии атопического дерматита пациентка заметила уплотнение кожи бедер и голени.

Status localis

Кожные покровы сухие, в области локтевых и коленных сгибов, на коже шеи — слабовыраженные очаги лихенификации, единичные эксфолиации линейного характера. Имеются складки Денье–Моргана под нижними веками. На передней поверхности нижних конечностей



Рис. 1. Амилоидоз кожи. Плоские папулы округлой формы цвета кожи, без тенденции к слиянию

Fig. 1. Cutaneous amyloidosis. Flat, round papules that are skin-colored, with no tendency to merge

стей — плотные блестящие узелки округлых очертаний полушаровидной формы до 2 мм в диаметре, телесной окраски. Высыпания тесно расположены, не сливаются. Был поставлен диагноз «атопический дерматит». Назначены прием антигистаминных препаратов и аппликации кортикостероидных средств и эмоленов.

При повторном осмотре 08.11.2023: кожные покровы сухие, имеются фолликулярно расположенные множественные мелкие округлые папулы полушаровидной формы на разгибательной поверхности плечевых зон и кожи голеней и бедер. Сохраняются инфильтрация и лихенификация в области локтевых и коленных сгибов, складки Денье–Моргана. Отмечена сухость красной каймы губ. Больная предъявляла жалобы на кожный зуд (рис. 1, 2). Проведено дерматоскопическое исследование лихеноидных папул кожи голеней с помощью дерматоскопа DermLite-3. Визуализированы бесструктурные полупрозрачные белые участки ткани, перифолликулярная пигментация со светлым пигментированным ободком (рис. 3). Диагноз: «Атопический дерматит. Фолликулярный кератоз?». В представленных

пациенткой результатах общего анализа крови выявлено несколько эпизодов повышения уровня эозинофилов от 7 до 15% за последние два года. Пациентка была направлена на консультацию инфекциониста для уточнения причины эозинофилии в общем анализе крови.

11.01.2024 проведена консультация инфекциониста ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России. Заключение: состояние удовлетворительное. При исследовании кала выявлены умеренные концентрации грибов рода *Candida*. Антител к гельминтам не обнаружено, результат исследования кала на яйца гельминтов — отрицательный. Анамнез жизни: улучшение самочувствия в период беременности, после родов 1,5 года назад было обострение кожного процесса и подъем уровня эозинофилов в крови. Подтвержден диагноз «атопический дерматит».

17.01.2024 пациентка направлена в Нижегородский областной кожно-венерологический диспансер для проведения гистологического исследования. Предварительный клинический диагноз: «фолликулярный муциноз на фоне атопического дерматита». Динамики клинических проявлений на момент направления не выявлено, сохранялась незначительная сухость кожного покрова, слабо выраженная лихенификация в области локтевых и коленных сгибов, на задней поверхности шеи. На коже нижних конечностей имелись множественные, не сливающиеся, мелкие (2–3 мм в диаметре), плотные, тесно расположенные папулы желтоватой окраски, сопровождающиеся зудом. Из очага поражения на коже левой голени получен биопсийный материал для патологоанатомического исследования. Использованы окраски: гематоксилин-эозин, ШИК. Обнаружены очаговый гиперкератоз, небольшой очаговый папилломатоз, равномерный акантоз, увеличенное количество пигмента в базальном слое. В сосочковом слое дермы имеются скопления гомогенных эозинофильных ШИК-положительных (амилоидных) глыбок. Отдельные сосочки целиком заполнены гомогенными эозинофильными массами (рис. 4). Капилляры дермы расширены, стенки отечны. Имеются небольшие периваскулярные лимфо-гистиоцитарные инфильтраты.



Рис. 2. Поражение кожи у пациентки П. Высыпания, характерные для атопического дерматита в виде лихенификации кожи в области локтевого сгиба (а), эксориаций кожи шеи и верхней части спины (б). Высыпания амилоидного лихена на передней поверхности голеней в виде симметрично расположенных мелких папул округлых очертаний полушаровидной формы (в)

Fig. 2. Skin lesions in patient P. Rashes typical of atopic dermatitis in the form of lichenification of the skin in the elbow flexure (a), excoriations of the skin on the neck and upper back (b). Amyloid lichen eruptions on the anterior surface of the lower legs in the form of symmetrically arranged small rounded papules with hemispherical contours (c)



Рис. 3. Дерматоскопическое фото лихеноидных папул кожи голени: бесструктурные полупрозрачные белые участки ткани, перифолликулярная пигментация со светлым пигментированным ободком
Fig. 3. Dermatoscopic photo of lichenoid papules on the skin of the lower legs: unstructured, translucent, white tissue areas, perifollicular pigmentation with a light pigmented rim

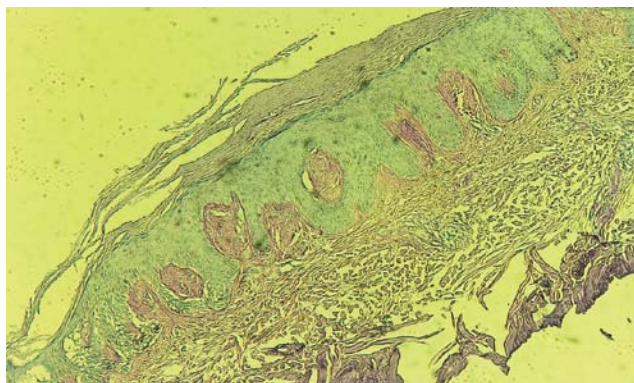


Рис. 4. Амилоидоз кожи: скопления гомогенных эозинофильных ШИК-положительных амилоидных глыбок. ШИК-реакция, x 20
Fig. 4. Cutaneous amyloidosis: clusters of homogeneous eosinophilic PAS-positive amyloid lumps. Periodic Acid-Schiff (PAS) reaction, x 20

31.01.2024 на основании данных анамнеза, клинической картины и гистологического исследования кожи был установлен диагноз «амилоидный лихен».

27.02.2024 дополнительно проведено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (окраски гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, толуидиновым синим, конго красным) в гистологической лаборатории Нижегородского филиала ФГБУ «ГНЦДК».

Микроскопическое описание:

- окраска гематоксилин-эозином — фрагмент многослойного плоского эпителия с дермой, роговой слой неравномерно утолщен, сетчатый гиперкератоз. Неравномерный гипергранулез с гипертрофией клеток. Умеренная гиперплазия шиповатого слоя по неравномерному типу. Участки увеличенного количества пигмента в базальном слое. В сосочках соединительная ткань гомогенизирована, очаговые скопления аморфных эозинофильных масс, которые местами занимают весь сосочек. Капилляры дермы расширены, стенки отечны. Имеются небольшие периваскулярные лимфо-гистиоцитарные инфильтраты (рис. 5);

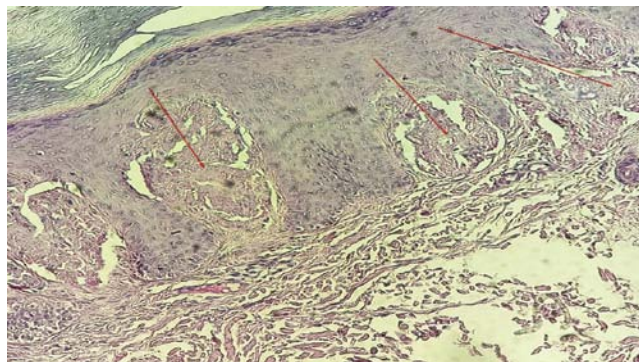


Рис. 5. Амилоидоз кожи: очаговые скопления аморфных эозинофильных масс. Окраска гематоксилин-эозином, x 20
Fig. 5. Cutaneous amyloidosis: focal clusters of amorphous eosinophilic masses. Hematoxylin-eosin staining, x 20

- окраска по Ван-Гизону — соединительнотканые волокна окрашены в яркий красно-малиновый цвет, аморфные массы в сосочках — в желто-оранжевый (рис. 6);
- окраска толуидиновым синим — аморфные массы в сосочках более интенсивно окрашены в синий цвет (рис. 7);
- окраска конго красным демонстрирует выявление конгофильных масс в сосочках дермы (рис. 8).

Заключение: имеются гистологические и гистохимические признаки амилоидоза кожи.

Пациентка П. направлена на консультацию в НФ ГНЦДК для обсуждения возможности терапии дупилумабом.

Обсуждение

Амилоидный лихен представляет собой мезенхимальный диспротеиноз, при котором характерно отложение амилоида только в коже. Впервые термин «амилоидоз» был использован Рудольфом Вирховым в середине XIX в., когда он обнаружил, что амилоидные отложения в головном мозге меняют свой цвет на фиолетовый после обработки серной кислотой и на свет-

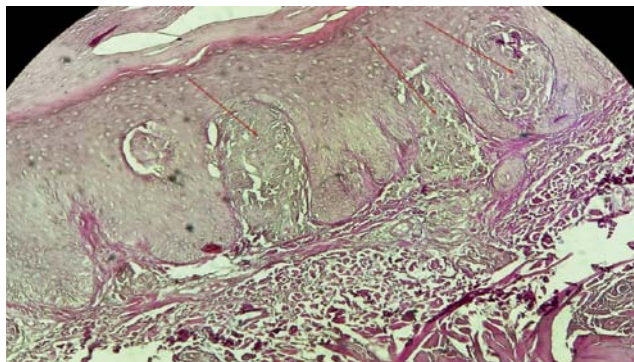


Рис. 6. Амилоидоз кожи: аморфные массы в сосочках. Окраска по Ван Гизону, x 20
Fig. 6. Cutaneous amyloidosis: amorphous masses in papillae. Van Gieson's staining, x 20

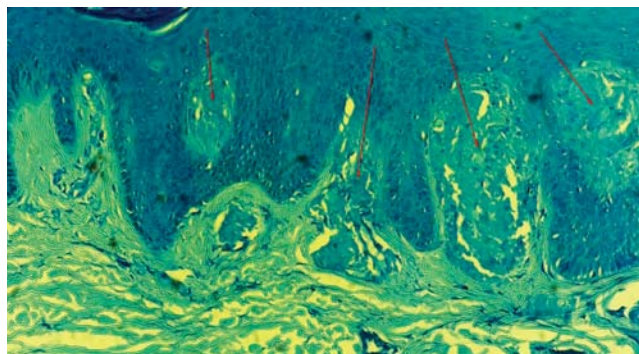


Рис. 7. Амилоидоз кожи: аморфные массы в сосочках дермы. Окраска толуидиновым синим, $\times 10$
Fig. 7. Cutaneous amyloidosis: amorphous masses in the dermal papillae. Toluidine blue staining, $\times 10$

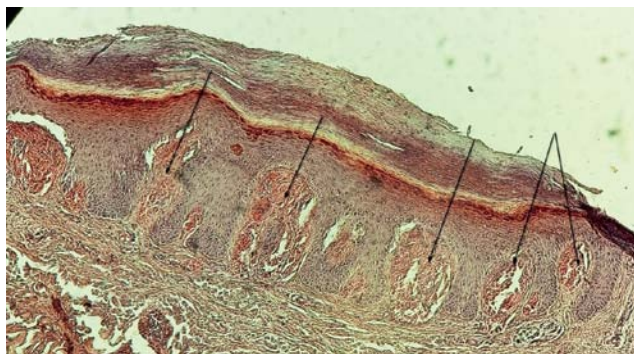


Рис. 8. Амилоидоз кожи: конгофильные массы в сосочках дермы. Окраска конго красным, $\times 20$
Fig. 8. Cutaneous amyloidosis: congophilic masses in the dermal papillae. Congo red staining, $\times 20$

ло-голубой — после воздействия йода, что аналогично реакции крахмала и растительной целлюлозы [9, 10].

«Золотым стандартом» диагностики амилоидного лишена продолжает оставаться гистологическое исследование с применением дополнительных методик окрашивания [11]. Диагностическую ценность в плане проведения дифференциального диагноза амилоидного лишена с другими дерматозами и различными формами амилоидоза кожи имеет дерматоскопия. Описаны основные дерматоскопические признаки амилоидных папул: центральные коричневатые или серо-коричневые зоны (скопления амилоида в сосочковом слое дермы), звездчатые или радиально расходящиеся коричневые линии, белые или жемчужно-белые участки (фиброз и атрофия в хронических очагах), точечные или линейные сосуды по периферии, отсутствие пигментной сети (в отличие от меланокитарных поражений), шероховатая или чешуйчатая поверхность (гиперкератоз) [12–14].

В ходе ретроспективного исследования «Клинические характеристики амилоидного лишена, ассоциированного с atopическим дерматитом: единый центр», проведенного в период с марта 2020 по февраль 2022 г., было проанализировано 2481 случай atopического дерматита [15]. Выявлено 20 пациентов, составивших группу наблюдения, у которых на момент исследования установлены диагнозы как atopического дерматита, так и амилоидного лишена. Для сравнения была сформирована контрольная группа из 20 пациентов с диагнозом «atopический дерматит», сопоставимых по возрасту и полу.

Частота встречаемости амилоидоза кожи у пациентов с atopическим дерматитом составила приблизительно 0,8%. Наблюдалось преобладание мужского пола (соотношение мужчин к женщинам — 2,33 : 1,00). Начало проявлений кожного амилоидоза чаще фиксировалось у взрослых пациентов с atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести.

Локализация поражений кожи при амилоидозе у пациентов с atopическим дерматитом преимущественно наблюдалась на конечностях, без вовлечения области головы и шеи. При этом наличие амилоидоза кожи не оказывало существенного влияния на тяжесть течения atopического дерматита [15].

В настоящее время для начального лечения амилоидоза кожи используются наружные препараты, на-

правленные на купирование воспаления и зуда. В качестве таких средств преимущественно рекомендуются топические кортикостероиды или ингибиторы кальциневрина. Применение диметилсульфоксида ограничено из-за возможности развития побочных эффектов, таких как контактный дерматит, шелушение кожи и жжение. Кальципотриол не продемонстрировал преимущества перед кортикостероидами [16].

При недостаточной эффективности наружной терапии возможно применение хирургических методов лечения, включающих электрокоагуляцию, дермабразию, а также лазерное удаление. Эффективным способом являются фототерапия (узкополосная УФ-В и ПУВА-терапия) или системные препараты, такие как пероральные антигистаминные препараты, ацитретин, циклофосфамид, циклоспорин, упадацитиниб и барицитиниб [16–20]. В отдельных клинических случаях сообщалось об успешном применении биологического препарата дупилумаб [21–25].

Амилоидный лишень существенно снижает качество жизни пациентов из-за наличия косметических дефектов и зуда [16]. Ввиду редкости заболевания описанные в литературе терапевтические стратегии основаны на оценке их эффективности в лечении отдельных пациентов и на результатах небольших исследований, а не крупных клинических испытаний. Поэтому разработать единый протокол лечения для достижения полной ремиссии пока затруднительно. Выбор оптимального лечения в случае неэффективности наружной терапии и системных иммунодепрессантов остается сложной задачей.

В. Tiron и соавт. (2024) начали терапию дупилумабом пациенту с atopическим дерматитом, у которого развился амилоидоз кожи. В 2022 г. проведена индукционная терапия (2 инъекции по 300 мг в разные места подкожно), и далее продолжалась поддерживающая терапия (300 мг 1 раз / 2 недели подкожно). Лечение оказалось эффективным, продемонстрировав значительное улучшение состояния пациента через 3 месяца после начала терапии. Наблюдалось уменьшение зуда и распространения высыпаний. В то же время поражения на нижних конечностях сохранялись. Через год терапии было достигнуто полное выздоровление от основного заболевания, а также неожиданное исчезновение амилоидных папул [25].

В другом исследовании были представлены наблюдения 4 пациентов, страдающих рецидивирующей

кожной сыпью с выраженным генерализованным зудом, трудно поддающимся терапии. У всех пациентов был диагностирован atopический дерматит, осложненный амилоидозом кожи. Предыдущие методы лечения не принесли желаемого эффекта. В связи с этим была применена схема подкожного введения дупилумаба: начальная доза — 600 мг, далее — по 300 мг каждые 2 недели. Применение дупилумаба привело к положительной динамике и улучшению состояния кожи у всех пациентов в очагах не только atopического дерматита, но и амилоидного лишена [23].

Биологические препараты демонстрируют многообещающие результаты в лечении амилоидоза кожи, однако их применение ограничено небольшим количеством клинических наблюдений. Потенциальное использование биологических препаратов заслуживает дальнейшего изучения.

Заключение

Представленный клинический случай амилоидного лишена у пациентки с atopическим дерматитом подчер-

кивает сложность взаимодействия различных дерматозов и важность их ранней диагностики и дифференциального диагноза.

Данный случай из практики представляет интерес в связи с редкостью дерматоза. Появление амилоидоза на фоне atopического дерматита может указывать на необходимость углубленного обследования пациента. Данный случай демонстрирует, как сопутствующие заболевания могут усложнять клиническую картину и требовать индивидуализированного подхода к терапии. Необходимо продолжать исследование взаимосвязи между этими состояниями для разработки эффективных стратегий управления и профилактики.

У пациентки П. амилоидоз имеет локализованный характер с поражением кожи. Данный клинический случай демонстрирует развитие амилоидоза кожи на фоне atopического дерматита, не леченного на протяжении 20 лет эффективными медикаментозными средствами. Развитие дерматоза усложнило диагностику из-за сходства клинической картины с atopическим дерматитом. ■

Литература/References

- Molina-Ruiz AM, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Cutaneous deposits. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(1):1–48. doi: 10.1097/DAD.0b013e3182740122
- Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med.* 2006;57:223–241. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131243
- Carretero M, Aguirre MA, Villanueva E, Nucifora E, Posadas-Martínez ML. Features and evolution of patients with systemic amyloidosis and cardiac involvement. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(1):60–67. doi: 10.24875/ACM.21000011
- Weyers W, Weyers I, Bonczkowitz M, Diaz-Cascajo C, Schill WB. Lichen amyloidosis: a consequence of scratching. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(6):923–928. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70066-5
- Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Znamenskaya LF, Kondrashova VV, Nefedova MA. Cutaneous lichen amyloidosis within scratched areas. *Russian Open Medical Journal.* 2018;7(2):e0205. doi: 10.15275/rusomj.2018.0205
- Денисова Е.В., Невозинская З.А., Плиева К.Т., Чепрасова А.В., Корсунская И.М. Редкие дерматологические патологии: амилоидоз кожи. *Дерматология. Consilium Medicum.* 2018;3:46–48. [Denisova EV, Nevozhinskaya ZA, Plieva KT, Cheprasova AV, Korsunskaya IM. Rare dermatological diseases: amyloidosis of the skin. *Dermatology (Suppl. Consilium Medicum).* 2018;3:46–48. (In Russ.)] doi: 10.26442/2414-3537_2018.3.46-48
- Guillet C, Steinmann S, Maul JT, Colm I. Primary localized cutaneous amyloidosis: a retrospective study of an uncommon skin diseases in the tertiary care center in Switzerland. *Dermatology.* 2022;238(3):579–586. doi: 10.1159/00518948
- Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):312–321. doi: 10.1159/000508022
- Bély M. Histochemical differential diagnosis and polarization optical analysis of amyloid and amyloidosis. *Scientific World Journal.* 2006;6:154–168. doi: 10.1100/tsw.2006.35
- Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol.* 2000;130(2–3):88–98. doi: 10.1006/jsbi.2000.4221
- Oh SM, Ahn HJ, Shin MK. Clinical characteristics of lichen amyloidosis associated with atopical dermatitis: A single center, retrospective study. *Ann Dermatol.* 2023;35(6):432–438. doi: 10.5021/ad.23.006
- Weidner T, Illing T, Elsner P. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(5):629–642. doi: 10.1007/s40257-017-0278-9
- Atacan D, Ergin C, Çelik G, Gönül M, Adabağ A. Oral isotretinoin: A new treatment alternative for generalized lichen amyloidosis. *Australas J Dermatol.* 2016;57(3):246–247. doi: 10.1111/ajd.12316
- Koh WS, Oh EH, Kim JE, Ro YS. Alitretinoin treatment of lichen amyloidosis. *Dermatol Ther.* 2017;30(6). doi: 10.1111/dth.12537
- Solimani F, Dilling A, Ghoreschi FC, Nast A, Ghoreschi K, Meier K. Upadacitinib for treatment-resistant Lichen amyloidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(5):e633–e635. doi: 10.1111/jdv.18756
- Xia D, Xiao Y, Li M, Li W. Refractory cutaneous lichen amyloidosis coexisting with atopical dermatitis responds to the Janus Kinase inhibitor baricitinib. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15724. doi: 10.1111/dth.15724
- Humeda Y, Beasley J, Calder K. Clinical resolution of generalized lichen amyloidosis with dupilumab: a new alternative therapy. *Dermatology Online J.* 2020;26(12):13030/qt64s0s466.
- Zhao XQ, Zhu WJ, Mou Y, Xu M, Xia JX. Dupilumab for treatment of severe atopical dermatitis accompanied by lichenoid amyloidosis in adults: Two case reports. *World J Clin Cases.* 2023;11(10):2301–2307. doi: 10.12998/wjcc.v11.i10.2301
- Zhu Q, Gao BQ, Zhang JF, Shi LP, Zhang GQ. Successful treatment of lichen amyloidosis coexisting with atopical dermatitis by dupilumab: Four case reports. *World J Clin Cases.* 2023;11(11):2549–2558. doi: 10.12998/wjcc.v11.i11.2549
- Zahid S, Saussine A, Calugareanu A, Jachiet M, Vignon-Pennamen MD, Rybojad M. Dramatic response to dupilumab in papular amyloidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(12):e1071–e1072. doi: 10.1111/jdv.18482
- Tirone B, Cazzato G, Ambrogio F, Foti C, Bellino M. Lichen Amyloidosis in an Atopic Patient Treated with Dupilumab: A New Therapeutic Option. *Diseases.* 2024;12(5):94. doi: 10.3390/diseases12050094
- Einstein D, Sarumathy G, Shobini Vishali VM, Prahhiba A, Perumal M, Sruthi P. Histopathological insights to primary

localized cutaneous amiloidosis: a case series. 2025;17(2):e79603. doi: 10.7759/cureus.79603

23. Sabban ENC, Errichetti E, Cabo HA, Maronna E. Dermoscopy as a Supportive Tool to Differentiate Lichen Amyloidosis from Clinical Mimickers. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(3):e2022133. doi: 10.5826/dpc.1203a133

24. Sonthalia S, Agrawal M, Sehgal VN. Dermoscopy of macular amyloidosis. *Indian Dermatol Online J*. 2020;12(1):203–205. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_507_19

25. Chatterjee M, Neema S. Dermoscopy of Pigmentary Disorders in Brown Skin. *Dermatol Clin*. 2018;36(4):473–485. doi: 10.1016/j.det.2018.05.014

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Концепция и дизайн исследования — О.А. Биткина; сбор и обработка материала — О.А. Биткина, В.С. Мурашова, И.В. Темнова, Е.Н. Дерпалюк, Биткина Е.В.; написание текста — В.С. Мурашова; редактирование — О.А. Биткина. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept and design of the study — Oksana A. Bitkina; collection and processing of the material — Oksana A. Bitkina, Vera S. Murashova, Irina V. Temnova, Elena N. Derpaluk, Elizaveta V. Bitkina; writing of the text — Vera S. Murashova; editing — Oksana A. Bitkina. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Биткина Оксана Анатольевна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4993-3269>; eLibrary SPIN: 7241-9483; e-mail: oksana381@yandex.ru

Мурашова Вера Сергеевна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2447-2719>; eLibrary SPIN: 9453-9271; e-mail: v.murashova2013@yandex.ru

Темнова Ирина Владимировна — к.м.н.; e-mail: temnova1@yandex.ru

Дерпалюк Елена Николаевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2516-1529>; eLibrary SPIN: 9655-9614; e-mail: lena_derpaluk@mail.ru

Биткина Елизавета Владимировна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3175-0836>; eLibrary SPIN: 3543-2833; e-mail: bitkinalisa@yandex.ru

Information about the authors

***Oksana A. Bitkina** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603000, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4993-3269>; eLibrary SPIN: 7241-9483; e-mail: oksana381@yandex.ru

Vera S. Murashova — ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2447-2719>; eLibrary SPIN: 9453-9271; e-mail: v.murashova2013@yandex.ru

Irina V. Temnova — MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: temnova1@yandex.ru

Elena N. Derpaluk — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2516-1529>; eLibrary SPIN: 9655-9614; e-mail: lena_derpaluk@mail.ru

Elizaveta V. Bitkina — ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3175-0836>; eLibrary SPIN: 3543-2833; e-mail: bitkinalisa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 18.04.2025

Принята к публикации: 07.11.2025

Опубликована онлайн: 15.01.2026

Submitted: 18.04.2025

Accepted: 07.11.2025

Published online: 15.01.2026

