

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

*научно-практический журнал*

# VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

*scientific and practical journal*

Том 95  
№ 1  
2019



# ПРОТИВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ УГРЕВОЙ СЫПИ

## Зеркалин®



- Сокращает количество папул, пустул, комедонов\*
- Нормализует секрецию кожного сала\*
- Выразительно снижает гиперемию кожи\*

1% раствор  
克林дамыцина

Может использоваться в летнее время года



\* Сирмайс Н.С. и соавт. "Опыт использования наружных антибактериальных препаратов в терапии акне".  
Клиническая дерматология и венерология 2014 №5. Рег. номер: ЛП – 000534



ООО «ЯДРАН»,  
119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII  
Тел.: +7 (499) 143 33 71. email: jadran@jgl.ru, www.jgl.ru

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

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 95, № 1, 2019



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 за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

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

### Адрес редакции

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

### Менеджер по рекламе

тел.: (499) 785-20-21  
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «Буки-Веди»

Индекс для подписчиков — 72082

## Редакционная коллегия

### Главный редактор

Кубанова А. А.

### Заместитель главного редактора

Самцов А. В.

### Ответственный секретарь

Карамова А. Э.

### Научные редакторы

Заславский Д. В.

Соколовский Е. В.

### Редакционная коллегия

Аравийская Е. А. (С.-Петербург)

Бакулев А. Л. (Саратов)

Волнухин В. А. (Москва)

Дубенский В. В. (Тверь)

Иванов А. М. (С.-Петербург)

Кубанов А. А. (Москва)

Мартынов А. А. (Москва)

Новиков А. И. (Омск)

Олисова О. Ю. (Москва)

Охлопков В. А. (Омск)

Перламутров Ю. Н. (Москва)

Рахматулина М. Р. (Москва)

Сидоренко С. В. (С.-Петербург)

Тищенко А. Л. (Москва)

Утц С. Р. (Саратов)

## Международный редакционный совет

Jacek Szepietowski (Польша)

Jana Hercogova (Чехия)

Lasse R. Braathen

(Швейцария)

Torello Lotti (Италия)

Адаскевич В. П. (Беларусь)

Арифов С. С. (Узбекистан)

Балтабаев М. К. (Киргизия)

Батпенова Г. Р. (Казахстан)

Ешимов У. И. (Казахстан)

Знаменская Л. Ф. (Россия)

Иванов О. Л. (Россия)

Керимов С. Г. (Азербайджан)

Лукьянов А. М. (Беларусь)

Мавров Г. И. (Украина)

Молочков В. А. (Россия)

Рубинс А. Я. (Латвия)

Сабиров У. Ю. (Узбекистан)

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](http://www.vestnikdv.ru) и сайте Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://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.

# VESTNIK

## DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

V. 95, No. 1, 2019



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



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION  
«RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS AND  
COSMETOLOGISTS»

### VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.

Established in 1924.

The journal is registered with the Federal Service for Media Law Compliance and Cultural Heritage.

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

#### Editorial Address

Korolenko str. 3, bldg 6, 107076, Moscow

tel.: (499) 785-20-96

e-mail: [vestnik@cnikvi.ru](mailto:vestnik@cnikvi.ru)

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

#### Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21

e-mail: [ershova@cnikvi.ru](mailto:ershova@cnikvi.ru)

Materials or their fragments may be reprinted only as agreed upon with the Editorial Office in writing.

Free price.

Run: 4600 copies

Printed by "Buki-Vedi"

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

### Editorial Board

#### Editor-in-Chief

Kubanova A. A.

#### Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V.

#### Executive Editor

Karamova A. E.

#### Science Editors

Zaslavsky D. V.

Sokolovskiy E. V.

#### Editorial Board

Araviyskaya E. A. (St. Petersburg)

Bakulev A. L. (Saratov)

Volnukhin V. A. (Moscow)

Dubensky V. V. (Tver)

Ivanov A. M. (St. Petersburg)

Kubanov A. A. (Moscow)

Martynov A. A. (Moscow)

Novikov A. I. (Omsk)

Olisova O.Yu. (Moscow)

Okhlopov V. A. (Omsk)

Perlamutrov Yu.N. (Moscow)

Rakhmatulina M. R. (Moscow)

Sidorenko S. V. (St. Petersburg)

Tishchenko A. L. (Moscow)

Utz S. R. (Saratov)

### International Advisory Board

Jacek Szepietowski (Poland)

Jana Hercogova (Czech)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Torello Lotti (Italy)

Adaskevich V. P. (Belarus)

Arifov S. S. (Uzbekistan)

Baltabaev M. K. (Kyrgyzstan)

Batpenova G. R. (Kazakhstan)

Eshimov U. I. (Kazakhstan)

Znamenskaya L. F. (Russia)

Ivanov O. L. (Russia)

Kerimov S. G. (Azerbaijan)

Lukiyanov A. M. (Belarus)

Mavrov G. I. (Ukraine)

Molochkov V. A. (Russia)

Rubins A.Ya. (Latvia)

Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, Russian Ministry of Education and Science.

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru) and on the website of the Scientific Online Library. Please visit [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) to learn how to get access to the journal.

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.



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПЛАТОНОВА А. В., ЖУКОВ А. С., ХАЙРУТДИНОВ В. Р., САМЦОВ А. В.  
Псориатическая ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2)

ДРОЖДИНА М. Б., КОШКИН С. В.  
Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона:  
Обзор современной литературы

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УТЦ С. Р., СУХОРУКОВ Г. Б., ТУЧИН В. В., ГОРИН Д. А., ГЕНИНА Э. А., СВЕНСКАЯ Ю. И., ТАЛЬНИКОВА Е. Е.  
Адресная доставка фотосенсибилизатора для фотохимиотерапии витилиго

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

КУБАНОВ А. А., КАРАМОВА А. Э., АЛЬБАНОВА В. И., МОНЧАКОВСКАЯ Е. С.  
Терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ПРОШУТИНСКАЯ Д. В., МАКОВЕЦКАЯ О. С., НЕФЕДОВА М. А.  
Пепельный дерматоз у ребенка

ЧЕПУШТАНОВА К. О., ГОРБУНОВ Ю. Г., БЕЛОУСОВА И. Э., САМЦОВ А. В.  
Фолликулярный опухолевидный красный плоский лишай (*lichen planus follicularis tumidus*)

ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

АКСЕНЕНКО И. П.  
Современный подход «продвинутой ботулинотерапии»: применение различных разведений, техник и уровней введения

ПЕТРУНИН Д. Д.  
Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера

САМЦОВ А. В.  
Современная патогенетическая терапия акне

## LITERATURE REVIEW

ANNA V. PLATONOVA, ALEKSANDER S. ZHUKOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEKSEY V. SAMTSOV  
Psoriatic onychodystrophy: indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy (part 2)

MARIANNA B. DROZHDINA, SERGEY V. KOSHKIN  
Sneddon — Wilkinson disease: Review of the modern literature

## SCIENTIFIC RESEARCHES

SERGEY R. UTZ, GLEB B. SUKHORUKOV, VALERY V. TUCHIN, DMITRY A. GORIN, ELINA A. GENINA, YULIYA I. SVENSKAYA, EKATERINA E. TALNIKOVA  
Targeted photosensitizer delivery: A prospective approach to vitiligo photochemotherapy

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ALEXEY A. KUBANOV, ARFENYA E. KARAMOVA, VERA I. ALBANOVA, EKATERINA S. MONCHAKOVSKAYA  
Therapy of patients with congenital epidermolysis bullosa using modern non-adherent wound dressings

## CLINICAL CASES

DIANA V. PROSHUTINSKAYA, OKSANA S. MAKOVETSKAYA, MARIA A. NEFEDOVA  
Ashy dermatosis in a child

KSENIYA O. CHEPUSHTANOVA, YURY G. GORBUNOV, IRENA E. BELOUSOVA, ALEKSEY V. SAMTSOV  
*Lichen planus follicularis tumidus*

DRUG TREATMENT  
IN DERMATOVENEROLOGY

IRINA P. AKSENENKO  
The modern approach of advanced botulinum toxin therapy: application of various dilutions, techniques and levels of administration

DMITRY D. PETRUNIN  
Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier

ALEKSEY V. SAMTSOV  
Modern pathogenetic therapy of acne

9

15

21

30

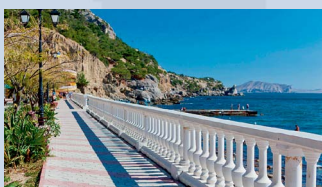
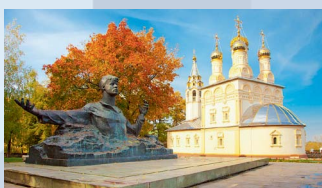
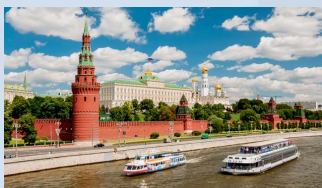
41

46

52

59

77



## Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2019 году

### Мероприятия, состоявшиеся в 2019 году

**КРАСНОДАР** • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.  
28–29 марта

**САМАРА** • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.  
19 апреля

**ВЛАДИКАВКАЗ** • IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.  
17 мая

**САРАТОВ** • VI научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».  
30–31 мая

### Планируемые мероприятия

**МОСКВА** • XIX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.  
18–21 июня

**ПЕТРОЗАВОДСК** • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.  
6 сентября

**РЯЗАНЬ** • III Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.  
13 сентября

**АЛУШТА** • V Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.  
27 сентября

**НОВОСИБИРСК** • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.  
17–18 октября

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ** • XIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».  
24–26 октября

**КАЗАНЬ** • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.  
14–15 ноября

**МОСКВА** • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».  
29–30 ноября

**МОСКВА** • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».  
13–14 декабря

# Комплексная терапия акне<sup>1</sup>

шаг

1

## ОСНОВНАЯ ТЕРАПИЯ



Адапален + Клиндамицин



ПРИМЕНЯТЬ ЕЖЕДНЕВНО ВЕЧЕРОМ (до 3-х месяцев)<sup>2</sup>



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ<sup>1</sup>

РП № ЛСР-005531/07 от 28.02.2007

шаг

2

## УСТОЙЧИВЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ



Адапален



ПРИМЕНЯТЬ ВЕЧЕРОМ (до 12 месяцев)<sup>1</sup>



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ<sup>1</sup>

РП № ЛСР-005106/07 от 24.12.2007

## ЕЖЕДНЕВНОЕ ОЧИЩЕНИЕ НА ВСЕХ ЭТАПАХ ТЕРАПИИ



Клензит Skincare гель для умывания



ПРИМЕНЯТЬ ЕЖЕДНЕВНО УТРОМ И ВЕЧЕРОМ<sup>3</sup>



№ ЕАЭС № RU/Д-Н/АС.В.046/04 от 06.10.2017

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне (как МНН адапален+клиндамицин, адапален) / под ред. А.В.Самцова, Е.Р. Аравийской. – Москва, 2015. – с9–23.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клензит-С. 3. Лист-вкладыш Клензит skincare гель для умывания.

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Клензит-С:

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации, возраст до 12 лет (данные по безопасности и эффективности отсутствуют). При одновременном системном (пероральном, внутривенном, внутримышечном) применении клиндамицина: болезнь Крона, язвенный колит, псевдомембранозный колит, в т.ч. в анамнезе. С осторожностью. Дерматит, экзема, аллергические заболевания, одновременный прием миорелаксантов. Особые указания. На начальных стадиях лечения может наблюдаться обострение угревой сыпи, которое исчезает в процессе лечения. При раздражении кожи прекратить использование геля (времено или совсем). Избегать контакта с глазами, ротовой полостью, полостью носа и другими слизистыми оболочками. При случайном попадании препарата в глаза, рот или нос следует немедленно промыть их теплой водой. Следует избегать чрезмерного воздействия солнечного света или ультрафиолетового излучения. В случае длительного пребывания на солнце не наносить гель за день до этого, а также в день солнечной экспозиции и последующий день. Не рекомендуется одновременное применение косметических средств с подсушивающим или раздражающим эффектом (например, одеколон, духи и другие этаноносодержащие средства). При наружном применении клиндамицина случаи возникновения диареи и колита крайне редки, тем не менее, следует проявлять осторожность, и при развитии выраженной или продолжительной диареи препарат следует отменить и при необходимости провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Псевдомембранозный колит может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2 – 3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе (иногда сопровождающимися выделениями с каловыми массами крови и слизи). При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол (коlestиромин, коlestипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидозола. Нельзя применять средства, тормозящие перистальтику кишечника. Побочное действие. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сухость кожи, раздражение, ощущение жжения, эритема, контактный дерматит, ощущение дискомфорта, солнечный ожог в месте нанесения препарата, шелушение кожи, болезненность кожи, припухлость кожи, повышение продукции сальных желез, крапивница. Со стороны органов зрения: раздражение век, зуд век, припухлость век, эритема в области век, чувство жжения в глазах. Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота, рвота). Прочие: аллергические реакции, фолликулит, вызванный грамотрицательной флорой, возможно развитие псевдомембранозного колита. В случае развития раздражения кожи, лечение необходимо приостановить до исчезновения раздражения или сократить частоту применения. Проконсультируйтесь с врачом, если у Вас появились любой из упомянутых побочных эффектов или другие побочные эффекты, не указанные выше.

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Клензит:

Противопоказания. Повышенная чувствительность к одному из ингредиентов препарата, беременность, период лактации. Особые указания. Избегать попадания геля в глаза и на губы. При случайном попадании препарата на слизистые глаза, рта или носа тщательно промыть их теплой водой. Избегать прямых солнечных лучей, т.к. может появиться раздражение кожи. Лечение может быть продолжено, если солнечная экспозиция сведена к минимуму (использование солнцезащитных очков и шляп). Не рекомендуется одновременное использование косметических средств с подсушивающим и раздражающим эффектом на кожу (например, духи или алкогольсодержащие средства). Адапален, наносимый на кожу вечером, можно сочетать с препаратами для лечения угрей, применяемыми утром. С осторожностью. Дерматит, экзема. Побочное действие. Раздражение кожи (лечение необходимо приостановить до исчезновения раздражения кожи или сократить частоту применения).

  
**glenmark**

ООО «Гленмарк Импэкс» Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза»  
Тел./Факс 7 499 951 00 00 www.glenmarkpharma.com / www.glenmark-pharma.ru

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ КЛЕНЗИТ-С/КЛЕНЗИТ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ КЛЕНЗИТ-С/КЛЕНЗИТ.



## ИЗБАВЛЯЕТ ОТ МОРЩИН, А НЕ ОТ МИМИКИ!

Ксеомин® – инновационный препарат ботулотоксина типа А, свободный от комплексообразующих белков, с доказанной безопасностью и эффективностью:

- предсказуемые, стабильно воспроизводимые и длительные результаты;
- возможность титрования дозы и гибкие интервалы введения;
- доказанная безопасность использования суммарно высоких доз;
- основательная доказательная база: более 100 публикаций, 80 масштабных клинических исследований;
- удобные условия транспортировки и хранения ( $t \leq 25^\circ\text{C}$ );
- гибкий подход к дозированию (50 и 100 ЕД).



# Ксеомин®

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КСЕОМИН®

**Ксеомин®, 50 и 100 единиц.** Регистрационное удостоверение № ЛСР-004746/08.

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Ксеомин® представляет собой ботулинический токсин, продуцируемый штаммом бактерии *Clostridium botulinum* типа А, освобожденный от комплексообразующих белков.

**Состав (1 флакон):** Активный компонент: ботулинический токсин типа А, 50 ЕД или 100 ЕД. Вспомогательные вещества: сахароза 4,7 мг, сорбитолный альбумин человека 1,0 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** периферический миорелаксант.

**Биологические свойства и фармакодинамика:** Ксеомин® действует селективно на периферические холинергические нервные окончания, ингибируя выделение ацетилхолина. Внедрение в холинергические нервные окончания происходит в три этапа: связывание молекулы с внешними компонентами мембраны, интернализация токсина путем эндоцитоза и транслокация эндопептидазного домена токсина из эндосомы в цитозоль. В цитозоле эндопептидазный домен молекулы токсина селективно расщепляет SNAP-25, важный протеиновый компонент механизма, контролирующего мембранное движение экзосом, прекращая таким образом выделение ацетилхолина. Конечным эффектом является расслабление инъекционной мышцы. Действие препарата начинается в течение 4-7 дней после инъекции. Эффект каждой процедуры длится, как правило, 3-4 месяца, хотя он может длиться существенно дольше или меньше.

**Показание к применению в эстетической медицине:** гиперкинетические складки (мимические морщины) лица.

**Противопоказания:** аллергия к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи (миастения гравис, синдром Ламберта-Итона). Ксеомин® не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях. Ксеомин® не вводят при наличии инфекции и воспалительного процесса в местах инъекций. Детский возраст до 2 лет при показаниях: спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при детском церебральном параличе, до 18 лет по остальным показаниям (эффективность и безопасность применения не определены).

**С осторожностью:** нужно соблюдать меры предосторожности для того, чтобы Ксеомин® не был введен в кровеносный сосуд. Ксеомин® следует применять с осторожностью: если наблюдается нарушение свертываемости; в случае получения пациентом терапии антикоагулянтами или приема других веществ в антикоагулянтных дозах; у пациентов с амиотрофическим боковым склерозом; у пациентов с другими заболеваниями, которые приводят к периферической нейромышечной дисфункции; в случаях, когда наблюдается выраженная мышечная слабость или атрофия мышц-мишеней. Не рекомендуется применять Ксеомин® в эстетических целях у пациентов с дисфагией и аспирацией в анамнезе при лечении неврологических заболеваний.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Ксеомин® противопоказан при беременности и лактации.

**Побочные действия:** обычно нежелательные эффекты наблюдаются в течение первой недели после применения препарата и являются временными. Нежелательные эффекты могут быть связаны с активным веществом и/или с процедурой введения. Ожидаемым фармакологическим эффектом применения ботулинического токсина является локализованная мышечная слабость. Побочные реакции классифи-

цированы по частоте встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/10000$ ), очень редко ( $\leq 1/10000$ ), частота не установлена (не может быть оценена по имеющимся данным). Как и при любой инъекции, возможно появление боли в месте инъекции, воспаления, парестезии, гипестезии, болезненности, припухлости, отека, эритемы, зуда, локализованной инфекции, гематомы, кровотечения и синяков.

**Способ применения и дозы:** Ксеомин® могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином и с оборудованием для электромиографии. Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально.

**Форма выпуска:** по 50 ЕД или 100 ЕД во флаконе. 1 флакон в пластиковом поддоне в картонной пачке с контролем первого вскрытия вместе с инструкцией по применению на русском языке. По 2, 3 или 6 картонных пачек упакованы в пачку картонную.

ООО «Мерц Фарма», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб. 10, блок С «Башня на набережной», Тел.: +7 (495) 653 8 555; Факс: +7 (495) 653 8 554  
www.merz.ru  
www.merz-aesthetics.ru

РУ № ЛСР-004746/08





- Негормональный препарат<sup>1</sup>
- Первый выбор после снятия обострения стероидом<sup>2</sup>
- Восстанавливает кожный барьер<sup>3</sup>
- Подавляет воспаление<sup>1</sup>

# Протопик®

{такролимус 0,03%, 0,1%}



Выход из замкнутого круга.  
Контроль. Уверенность. Комфорт.

# LEO®



**Регистрационное удостоверение:** ЛСР-001885/10

**МНН:** такролимус.

**Лекарственная форма:** мазь для наружного применения.

**Показания к применению:** мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм).

**Противопоказания:** гиперчувствительность, беременность и грудное вскармливание; мазь 0,1% противопоказана у детей и подростков до 16 лет, 0,03% - у детей до 2 лет. Не следует применять Протопик® у пациентов с серьезными нарушениями эпидермального барьера, в частности, синдромом Нетертона, ламеллярным ихтиозом, кожными проявлениями реакции «трансплантат против хозяина», а также при генерализованной эритродермии в связи с риском увеличения системной абсорбции такролимуса.

**Способ применения и дозы:** два раза в сутки до полного очищения очагов поражения. У детей и подростков длительность применения не должна превышать 3 недель. Для профилактики обострений (поддерживающая терапия) у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях.

Временной интервал между нанесениями препарата должен составлять не менее 2-3 дней.

**Побочное действие:** симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезии и сыпь) в месте нанесения. Часто встречается непереносимость алкоголя. Отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. За весь период наблюдения препарата были зарегистрированы единичные случаи розацеа, малигнизации.

**Особые указания:** нельзя использовать у больных с иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. На фоне лечения необходимо минимизировать УФО-облучение. Не применять для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч после нанесения мази нельзя использовать смягчающие средства. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (при случайном попадании мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть водой). Не рекомендуется наносить мазь Протопик® под окклюзионные повязки.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

## Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению;
2. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. J Dermatolog Treat. 2003;14(Suppl 1):5-16.
3. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM et al. Br J Dermatol. 2004; 150:1174-81.

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»

125313, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 2. Тел.: +7 495 789-11-60

info.ru@leo-pharma.com, www.leo-pharma.ru

МАТ-06981



# XIII САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

24-26

ОКТАБРЯ 2019

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

## ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
- МИКОЛОГИЯ: ЧТО НОВОГО ДЛЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГОВ
- ИПП: ПРЕВЕНЦИЯ + ЛЕЧЕНИЕ = КОНТРОЛЬ?
- НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
- ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ, ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ
- ДЕРМАТОЗЫ В ДЕТСКОМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
- НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ
- КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
- ДИЕТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ
- ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

- КОСМЕТОЛОГИЯ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ЗАДАЧ
- ТРИХОЛОГИЯ
- СОВРЕМЕННЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
- ЭСТЕТИКА ТЕЛА
- АППАРАТНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ
- ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ
- РЕАБИЛИТАЦИЯ В КОСМЕТОЛОГИИ
- ВОПРОСЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
- МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- ВОПРОСЫ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
- СЕМИНАР ПО ДЕРМАТОСКОПИИ
- СЕМИНАР ПО ТРИХОЛОГИИ

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ ИМ. В.М. ТАРНОВСКОГО (ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ)
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МО РФ
- ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА
- ОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»
- ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР: ОО «АЙ СИ ЭС»

### ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ – ДО 15 АПРЕЛЯ 2019 Г.
- ПРИЕМ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ – ДО 3 ИЮНЯ 2019 Г.
- ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ – ДО 3 СЕНТЯБРЯ 2019 Г.



WWW.CONGRESS-PH.RU

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14>

## Псориазная ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2)

Платонова А. В., Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р.\*, Самцов А. В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации  
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Псориазная ониходистрофия является важным клиническим проявлением псориаза и характеризуется многочисленными симптомами поражения ногтевого ложа и ногтевого матрикса. Для определения степени тяжести псориазной ониходистрофии и терапевтической эффективности лекарственных препаратов необходима унифицированная шкала оценки выявляемых признаков. В статье дано описание наиболее распространенных индексов: NAPSI, mNAPSI, target NAPSI, NAS, PNSS, шкала по Baran, N-NAIL. Представлена методология работы с каждым из них, проведена сравнительная характеристика выявляемых симптомов. Проведенный обзор свидетельствует об отсутствии универсального индекса для оценки степени тяжести псориазной ониходистрофии и определяет необходимость поиска новых диагностических алгоритмов.

Ключевые слова: **псориаз, псориазная ониходистрофия, оценка степени тяжести, индексы, NAPSI**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Платонова А. В., Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Псориазная ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2). Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):9–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14>





# Psoriatic onychodystrophy: indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy (part 2)

Anna V. Platonova, Aleksander S. Zhukov, Vladislav R. Khairutdinov\*, Aleksey V. Samtsov

---

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation  
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Psoriatic onychodystrophy constitutes an important clinical manifestation of psoriasis and is characterised by multiple symptoms of damage to the nail bed and nail matrix. In order to determine the severity of psoriatic onychodystrophy, as well as the therapeutic efficacy of medications, a unified scale is needed. The article describes the most common indices: NAPSI, mNAPSI, target NAPSI, NAS, PNSS, Baran scale, N-NAIL. In this work, the authors present a methodology for working with each of them, as well as a comparative analysis of detectable symptoms. The conducted literature review indicates the absence of a universal index for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy and determines the need to search for new diagnostic algorithms.

**Keywords:** psoriasis, psoriatic onychodystrophy, severity assessment, indices, NAPSI

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Platonova A. V., Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Psoriatic onychodystrophy: indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy (part 2). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):9–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14>

---

■ Ногтевые пластинки играют важную роль в жизни современного человека. Это открытые участки тела, которые придают эстетическую привлекательность кистям и стопам, защищают мягкие ткани ногтевых фаланг от механических повреждений. Больные псориазом с выраженными проявлениями псориатической ониходистрофии часто предъявляют жалобы на эстетический дискомфорт, болезненность кончиков пальцев и затруднения при выполнении руками простейших манипуляций. Поражение ногтей оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, таким пациентам требуется индивидуальный терапевтический подход [1–4].

Изменение ногтевых пластинок при псориазе является значимым прогностическим диагностическим критерием псориатического артрита. Псориатическая ониходистрофия рассматривается многими специалистами как проявление псориаза с «проблемной локализацией», определяющее назначение в тяжелых случаях системной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов [2–4].

Для определения степени тяжести поражения и мониторинга динамики состояния ногтевых пластинок необходимы унифицированные методики [4–7]. С этой целью было разработано несколько индексов и шкал, при подсчете которых проводится качественная и количественная оценка определенных диагностических критериев. Учитывая высокую распространенность микотического поражения ногтей стоп, маскирующих изменения ногтевых пластинок при псориазе, оценку степени тяжести псориатической ониходистрофии обычно проводят только на кистях [8, 16].

Наиболее часто используются следующие индексы и шкалы оценки степени тяжести псориатической ониходистрофии:

- Индекс тяжести псориатической ониходистрофии — NAPSИ (Nail Psoriasis Severity Index) [10];
- модифицированный индекс тяжести псориатической ониходистрофии — mNAPSИ (modified NAPSИ) [9];
- прицельный индекс тяжести псориатической ониходистрофии — target NAPSИ [15];
- индекс тяжести и площади поражения ногтей — NAS (Nail Area Severity) [11];
- шкала оценки тяжести псориатической ониходистрофии — PNSS (The Psoriasis Nail Severity Score) [12];
- шкала оценки тяжести псориатической ониходистрофии по Baran [13];
- Неймегенский индекс тяжести псориатической ониходистрофии — N-NAIL [14].

Индекс NAPSИ был предложен в 2003 году и с тех пор является наиболее используемой методикой определения тяжести псориатической ониходистрофии. При расчете данного индекса каждый ноготь условно делится на 4 квадранта. Каждый квадрант оценивают на наличие симптомов: отдельно поражение ногтевого матрикса (точечные вдавления — симптом «наперстка», лейконихии, красные пятна в лунке, крошение) и ногтевого ложа (симптом «масляного пятна», онихолизис, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии). При отсутствии перечисленных признаков псориатической ониходистрофии выставляется 0 баллов. Наличие любого симптома вовлечения ногтевого ложа и матрикса в квадранте оценивается в 1 балл для каждого симптома. Для отдельного ногтя общая сумма может

достигать 8 баллов: от 0 до 4 баллов — при поражении ногтевого ложа и от 0 до 4 баллов — при изменении ногтевого матрикса. Максимальные значения индекса NAPSИ составляют 80 баллов для кистей и 160 баллов для кистей и стоп [10].

Индекс mNAPSИ был разработан в целях усовершенствования NAPSИ. При его подсчете проводится количественная или качественная оценка 8 признаков псориатической ониходистрофии на каждом ногте: точечные вдавления, онихолизис, симптом «масляного пятна», крошение, лейконихии, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз и красные пятна в лунке. Точечные вдавления, онихолизис, симптом «масляного пятна» и крошение оценивают от 0 до 3 баллов в зависимости от степени выраженности проявлений. Учитывается количество точечных вдавлений, при их отсутствии выставляется 0 баллов, от 1 до 10 вдавлений — 1 балл, от 11 до 49 — 2 балла, 50 и более — 3 балла. Крошение ногтевой пластинки определяют по площади поражения: отсутствие — 0 баллов, поражение от 1 до 25 % поверхности — 1 балл, от 26 до 50 % — 2 балла, более 50 % — 3 балла. Онихолизис и симптом «масляного пятна» оцениваются вместе: отсутствие этих проявлений — 0 баллов, поражение до 10 % площади ногтя — 1 балл, от 10 до 30 % — 2 балла, 30 % и более — 3 балла. Лейконихии, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз и красные пятна в лунке регистрируются только по наличию или их отсутствию в 1 или 0 баллов за каждый соответственно. Суммарно для одного пальца можно получить 13 баллов. Наибольшее значение индекса mNAPSИ для кистей — 130 баллов [9].

TargetNAPSИ позволяет оценить только один наиболее пораженный ноготь на кистях и стопах по 8 показателям: точечные вдавления, лейконихии, крошение, красные пятна в лунке, продольные геморрагии, онихолизис, симптом «масляного пятна», подногтевой гиперкератоз. Каждый симптом оценивается от 0 до 3 баллов. Отсутствие признака — 0 баллов, незначительные проявления — 1 балл, умеренные — 2 балла, выраженные — 3 балла. Максимальная сумма — 24 балла [15].

Индекс NAS оценивается по 4 симптомам: точечные вдавления (учитывается отдельно площадь поражения и количество углублений), онихолизис, симптом «масляного пятна», подногтевой гиперкератоз. Выставляется от 0 до 4 баллов за каждый признак. При выявлении точечных вдавлений, онихолизиса и симптома «масляных пятен» определяется площадь пораженного участка ногтя: отсутствие поражения — 0 баллов, поражение до 25 % поверхности — 1 балл, от 25 до 50 % — 2 балла, от 50 до 75 % — 3 балла, 75 % и более — 4 балла. Точечные вдавления на одной ногтевой пластинке в количестве от 1 до 15 оценивают в 1 балл, от 15 до 30 — 2 балла, от 30 до 45 — 3 балла, 45 и более — 4 балла. Подногтевой гиперкератоз измеряют по толщине гиперкератотических масс под дистальным краем ногтя: отсутствие признака — 0 баллов, подногтевой гиперкератоз толщиной до 1 мм — 1 балл, от 1 до 2 мм — 2 балла, от 2 до 3 мм — 3 балла, более 3 мм — 4 балла. Максимальное значение — 20 баллов для одной ногтевой пластинки и 200 баллов для 10 пальцев [11].

Индекс PNSS позволяет определить степень тяжести поражения ногтевых пластинок по 4 симптомам: точечные вдавления, крошение ногтя, подногтевой гиперкератоз, онихолизис. Каждое проявление оценивают

по его наличию или отсутствию — 1 или 0 баллов соответственно. Суммарно можно получить 40 баллов для 10 пальцев [12].

Шкала оценки тяжести псориатической ониходистрофии по Baran включает 4 симптома: точечные вдавления, подногтевой гиперкератоз, онихолизис и линии Бо (поперечные борозды). При выявлении до 10 точечных вдавлений на одном ногте выставляется 1 балл, от 10 до 20 — 2 балла, 20 и более — 3 балла. Выраженность подногтевого гиперкератоза определяют по толщине гиперкератотических масс под дистальным краем ногтевой пластинки: до 2 мм — 1 балл, от 2 до 3 мм — 2 балла, более 3 мм — 3 балла. Наличие 1 поперечной борозды (линии Бо) оценивается в 1 балл, 2–3 борозд — 2 балла, более 3 — 3 балла. Для определения площади онихолизиса авторы рекомендуют делить ногтевую пластинку на 8 частей, каждая из которых будет соответствовать 12,5 % поверхности ногтя. При поражении до 25 % ногтевой пластинки выставляется 1 балл, от 25 до 50 % — 2 балла, больше 50 % — 3 балла. Суммарно можно получить до 12 баллов для одного и до 120 баллов для 10 ногтей соответственно [13].

Индекс N-NAIL был разработан с учетом результатов сравнительной характеристики представленных выше индексов. N-NAIL включает оценку 6 симптомов поражения ногтевых пластинок: линии Бо, точечные вдавления, крошение ногтя, онихолизис / симптом «масляного пятна» и подногтевой гиперкератоз. Каждый симптом оценивается по 3-балльной системе. При наличии 1 поперечной борозды (линии Бо) выставляют 1 балл, 2–3 борозд — 2 балла, более 3 — 3 балла. Определяют степень выраженности точечных вдавлений и крошение ногтя: отсутствие признака — 0 баллов, незначительные проявления — 1 балл, умеренные — 2 балла, значительные — 3 балла. Онихолизис и симптом «масляного пятна» оценивают по площади поражений ногтевой пластинки. Отсутствие онихолизиса и «масляных пятен» — 0 баллов, поражение до 25 % ногтя — 1 балл, от 25 до 50 % — 2 балла, более 50 % — 3 балла. Подногтевой гиперкератоз измеряют по толщине гиперкератотических масс под дистальным краем ногтевой пластинки: отсутствие симптома — 0 баллов, до 1 мм — 1 балл, от 1 до 3 мм — 2 балла, более 3 мм —

3 балла. Максимальное значение данного индекса для 10 пальцев — 150.

В настоящее время отсутствует общепринятая система оценки степени тяжести псориатической ониходистрофии. Существующие индексы и шкалы отличаются методикой подсчета (сложностью и субъективностью), набором определяемых клинических симптомов, применением качественной и/или количественной оценки изменений (табл. 1).

Индекс NAPSИ наиболее часто используется в практической деятельности для оценки тяжести псориатической ониходистрофии. Однако он дает информацию исключительно о наличии или отсутствии симптомов поражения ногтевого ложа и матрикса без определения степени выраженности проявлений. Используя этот индекс, трудно отследить динамику в состоянии ногтей. В перечень определяемых признаков псориатической ониходистрофии включено крайне редкое проявление поражения ногтевого матрикса — красные пятна в лунке и низкоспецифичный симптом — лейконихии. В то же время при подсчете индекса не учитывается такой признак, как линии Бо, который нередко встречается у больных псориазом, что снижает объективность полученных данных. Поражение ногтей часто носит асимметричный характер, при этом деление ногтевой пластинки на равные квадранты приводит к уменьшению итоговых значений NAPSИ. Важно отметить, что NAPSИ — единственный стандартизированный индекс, прошедший валидацию.

Использование индекса mNAPSИ позволяет получить более объективные данные по сравнению с NAPSИ. В mNAPSИ оценивается не только номинальное наличие или отсутствие ряда признаков, но и количественно определяется выраженность четырех симптомов псориатической ониходистрофии: точечных вдавлений, крошения, симптома «масляных пятен» и онихолизиса. Методика подсчета данного индекса более сложная, но она позволяет оценивать состояние ногтевых пластинок в динамике.

Индекс targetNAPSИ достаточно прост в использовании. В этом индексе определяются те же симптомы, что и в NAPSИ, но выполняется не качественная, а количественная оценка. К недостаткам targetNAPSИ следует

Таблица 1. Сравнительная характеристика индексов оценки степени тяжести псориатической ониходистрофии  
Table 1. Comparative analysis of indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy

Симптомы	NAPSИ		mNAPSИ		Target NAPSИ		Baran		PNSS		NAS		N-Nail	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Онихолизис	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+
Симптом «масляного пятна»	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
Точечные вдавления	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+
Подногтевой гиперкератоз	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+
Красные пятна в лунке	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Линии Бо	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Крошение	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+
Лейконихия	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Продольные геморрагии	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: «+» — симптом оценивается; «-» — симптом не оценивается; «1» — качественная оценка симптома; «2» — количественная оценка симптома  
Note: «+» symptom is assessed; «-» symptom is not assessed; «1» qualitative assessment of symptoms; «2» quantitative assessment of symptoms

отнести высокую субъективность методики вследствие отсутствия четкой градации степеней тяжести проявлений, что может существенно влиять на итоговые значения показателя. Оценка только одной ногтевой пластинки, которую выбирает специалист, не отражает целостной клинической картины и не позволяет судить о состоянии ногтей на других пальцах. С помощью индекса targetNAPSI затруднительно отслеживать проявления псориатической ониходистрофии в процессе терапии.

В индексе NAS тяжесть псориатической ониходистрофии оценивают по пяти показателям, используется всего четыре наиболее часто встречаемых проявления псориатической ониходистрофии из двенадцати возможных. Методика подсчета для каждого симптома количественная, все признаки имеют точные критерии, определяющие количество начисляемых баллов. Необходимо отметить, что симптом «масляного пятна» и онихолизис являются проявлением одного и того же патологического процесса на разных этапах. В некоторых случаях бывает достаточно трудно определить границы между этими поражениями в области дистальных отделов ногтевого ложа.

Метод подсчета индекса PNSS является наиболее простым и быстрым из рассмотренных. В индексе PNSS, как и NAPSI, осуществляется только качественная оценка симптомов псориатической ониходистрофии. В связи с этим PNSS неудобен для изучения динамики состояния ногтевых пластинок на фоне проводимого лечения. Выявлена высокая корреляция между этим индексом и оценкой PGA (Physician global assessment — общая оценка врачом) больных псориазом [14].

В шкале оценки тяжести псориатической ониходистрофии по Baran используется количественная методика, имеется четкая градация степеней выраженности признаков. В этой шкале учитывается наличие линий Бо, но не оценивается часто встречаемый у больных псориазом симптом «масляного пятна».

Индекс N-NAIL позволяет наиболее полно и объективно определить степень тяжести поражения ногтей при псориазе. Этот индекс рассчитывается на основе количественной оценки наиболее часто встречающихся проявлений псориатической ониходистрофии. Для всех признаков поражения ногтевых пластинок установлены точные границы, соответствующие определенному количеству баллов. Симптомы «масляного пятна» и онихолизис оценивают вместе, что повышает точность метода. Использование индекса N-NAIL позволяет получать более корректные данные о степени тяжести псориатической ониходистрофии и изменении состояния ногтевых пластинок в процессе терапии. К недостаткам метода стоит отнести сложность подсчета и значительные затраты по времени при определении индекса N-NAIL.

Обзор литературы свидетельствует об отсутствии единого удобного и объективного индекса оценки степени тяжести псориатической ониходистрофии. Ближе всех, на наш взгляд, к «универсальному» методу находится индекс N-NAIL, но он не валидирован в Российской Федерации. В настоящее время существует потребность в разработке новых алгоритмов, позволяющих оценить тяжесть поражения ногтевых пластинок у больных псориазом, исследовать терапевтическую эффективность лекарственных препаратов в лечении псориатической ониходистрофии. ■

## Литература/References

- Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol.* 1996;35(9):633–642.
- Danielsen K., Olsen A. O., Wilsgaard T., Furberg A. S. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population — based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168:1303–1310.
- Jiaravuthisan M. M., Sasseville D., Vender R. B. et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1–27.
- Crowley J., Weinberg J., Wu J. et al. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015;151:87–94.
- Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(1):15–21.
- Armesto S., Esteve A., Coto-Segura P. et al. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:365–372.
- Parlo-Castello V., Pardo O. A. Disease of the nails. Springfield: Thomas, 1960. 48 p.
- Samman P. D. The nails in Disease. London: Heinemann, 1978. 238 p.
- Cassell S. E., Bieber J. D., Rich P. et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;3:123–132.
- Rich P., Scher R. K. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206–212.
- Jong E. M., Menke H. E., van de Praag M. C., van De Kerkhof P. C. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1 % 5-fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: a double-blind study. *Dermatology.* 1999;199:313–321.
- Jones S. M., Armas J. B., Cohen M. G. et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol.* 1994;33:834–843.
- Baran R. L. A nail psoriasis severity index. *Br J Dermatol.* 2004;150:568–577.
- Karlijn M. G., Klaassen M. D., Peter C. M. et al. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;6:1061–1066.
- Parrish C. A., Sobera J. O., Elewski B. E. Modification of the nail psoriasis severity index. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:745–751.
- Klaassen K. M. G., Dulak M. G., van de Kerkhof P. C. M., Pasch M. C. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):533–574.

**Информация об авторах**

**Анна Вячеславовна Платонова** — аспирант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: platonova1105@gmail.com

**Александр Сергеевич Жуков** — к.м.н., докторант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: doctor-vma@mail.ru

**Владислав Ринатович Хайрутдинов\*** — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: haric03@list.ru

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamtsov@mail.ru

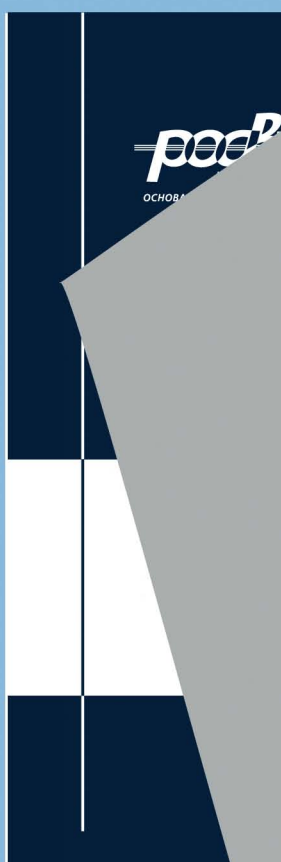
**Information about the authors**

**Anna V. Platonova** — PhD researcher, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: platonova1105@gmail.com

**Aleksander S. Zhukov** — Cand. Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: doctor-vma@mail.ru

**Vladislav R. Khairutdinov\*** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

**Aleksey V. Samtsov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamtsov@mail.ru



# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2019 года

в каталоге агентства  
«Роспечать»

**«Газеты. Журналы»**  
во всех отделениях  
связи России

Индекс  
подписки

**72082**

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20>

# Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона: Обзор современной литературы

Дрождина М. Б.\*, Кошкин С. В.

Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

В статье описаны современные данные о взаимосвязи редкого дерматоза, субкорнеального пустулеза Снеддона — Уилкинсона, с различными заболеваниями внутренних органов, об особенностях иммунологических изменений, роли десмоколлина-1, хемоаттрактантов, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, лейкотриена В4, фактора некроза опухоли-альфа и фракции К5а комплемента в патогенезе заболевания. Описаны особенности клинической картины заболевания, критерии диагностики, включая применение электрофореза сывороточного протеина. Подробно обсуждены гистологические особенности заболевания. Представлены современные методики лечения данного заболевания, включая применение дапсона, ацитретина, инфликсимаба, ПУВА-терапии.

**Ключевые слова:** субкорнеальный пустулез, IgA-моноклональная гаммапатия, десмоколлин-1, хемоаттрактанты, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, лейкотриен В4, фактор некроза опухоли, электрофорез сывороточного протеина, дапсон

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Для цитирования:** Дрождина М. Б., Кошкин С. В. Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона: Обзор современной литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):15–20.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20>





# Sneddon — Wilkinson disease: Review of the modern literature

Marianna B. Drozhdina\*, Sergey V. Koshkin

---

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Karla Marksa str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

The article provides a current overview of the correlation between a rare dermatosis — subcorneal pustulosis (Sneddon — Wilkinson disease) — and various diseases of internal organs; features of immunological changes; the role of desmocollin 1, chemoattractants, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, leukotriene B4, tumour necrosis factor-alpha and K5a complement fraction in the pathogenesis of the disease. In this work, the authors describe the features of the clinical picture of the disease, as well as diagnostic criteria, including the use of serum protein electrophoresis. Histological features of the disease are discussed in detail. In addition, modern methods for treating this disease, including the use of dapsone, acitretin, infliximab, PUVA therapy are presented.

**Keywords:** subcorneal pustular dermatosis, IgA monoclonal gammopathy, desmocollin 1, chemoattractants, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, leukotriene B4, tumor necrosis factor, serum protein electrophoresis, dapsone

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Drozhdina M. B., Koshkin S. V. Sneddon — Wilkinson disease: Review of the modern literature. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):15–20. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20>

---



■ Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона (СП) — редкое хроническое рецидивирующее везикуло-пустулезное заболевание, характеризующееся появлением множественных внутриэпидермальных пустул, содержащих нейтрофилы. Впервые описан Sneddon и Wilkinson в 1956 году [1, 2]. Заболевание чаще встречается у людей среднего возраста и пожилых женщин, но в литературе описаны и казуистические случаи возникновения данной патологии у детей [3]. Как правило, клиника заболевания представлена вялыми пустулами или сгруппированными везикулами, поражающими преимущественно сгибательные поверхности. В редких случаях в патологический процесс вовлекаются лицо, ладони и подошвы [4].

В настоящее время считается, что СП является одним из двух подтипов IgA пузырчатки, что подтверждается выявляемыми межклеточными отложениями иммуноглобулина А (IgA) против гликопротеина десмоколлина-1 (разновидность десмосомального кадгерина) в верхних слоях эпидермиса, что можно выявить при прямой РИФ, а также циркулирующих в крови IgA при непрямой иммунофлюоресценции [5]. В настоящее время принято называть десмоколлин-1 целевым аутоантигеном субкорнеального пустулеза. Связывание антител IgA с Fc-рецептором CD89 на поверхности клеток вызывает массивную воспалительную реакцию, приводящую к нейтрофильной инфильтрации эпидермиса, которая клинически проявляется в виде пузырей и образования пустул. Хотя мишени антител IgA были идентифицированы, точный пошаговый механизм, лежащий в основе получающейся клинической картины пузырчатки IgA, недостаточно известен и требует дальнейшего изучения. Накопление нейтрофилов под роговым слоем свидетельствует о наличии хемоаттрактантов в верхнем эпидермисе, но субстанция для стимулирования привлечения данных хемоаттрактантов пока не идентифицирована. Повышенное содержание уровней интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, лейкотриена В4 и фракции К5а комплемента были выявлены у пациентов с субкорнеальным пустулезом в сравнении с группой контроля, но выполняют ли они функции хемоаттрактантов, пока доказать не удалось. Установлено, что в сыворотке крови и пузырной жидкости пациентов с СП значительно повышен уровень ФНО- $\alpha$  [5, 6]. Тем не менее применение в терапевтических целях блокаторов ФНО не показало 100 % эффективность у всех больных с субкорнеальным пустулезом, хотя есть и весьма успешные сообщения о применении этих препаратов у пациентов с СП [7, 8].

Имеются описания СП в ассоциации с так называемыми IgA моноклональными гаммапатиями [9], множественной миеломой [10] и аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит [11] и болезнь Крона [12].

По мнению некоторых авторов, субкорнеальный пустулез может быть классифицирован как один из нейтрофильных дерматозов вместе с гангренозной пиодермией, синдромом Свита и стойкой возвышающейся эритемой Крокера — Вильямса [3], в то время как другие причисляют СП к группе гнойничковых нейтрофильных аутовоспалительных заболеваний, таких как пустулезный псориаз [14]. Эти заболевания являются общепризнанно ассоциированными

с субкорнеальным пустулезом (они могут развиваться как до, так и после выставленного диагноза СП). Кроме того, в последнее время были выявлены ассоциации СП и с другими дерматозами, характеризующимися инфильтрацией кожи нейтрофилами, такими как гангренозная пиодермия и синдром SAPHO (синовит, акне, гангренозная пиодермия, остеоит) [15]. Есть сообщения о взаимосвязи СП с апластической анемией [16], микоплазменной пневмонией [17], цистозными поражениями печени при некоторых гельминтозах [18], гипертиреозом [19] и тимомой [20].

У пациентов с субкорнеальным пустулезом должен быть тщательно собран семейный анамнез псориаза, так как дифференцировать СП от пустулезного псориаза иногда бывает чрезвычайно трудно.

Многочисленные попытки доказать взаимосвязь субкорнеального пустулеза и каких-либо инфекционных агентов или иммунных триггеров не дали результатов. Содержимое гнойничков считается стерильным, хотя казуистически может быть вторично инфицировано золотистым стафилококком или некоторыми видами стрептококков. В одном из исследований в содержимом пустул была высеяна *Mycoplasma pneumoniae*, но, по данным этого же исследования, пациент получал 3-месячное лечение дапсоном и рецидива заболевания зарегистрировано не было, несмотря на отсутствие антибиотикотерапии [17].

Говоря о клинике субкорнеального пустулеза, необходимо отметить, что везикуло-пустулезная сыпь имеет рецидивирующий характер с вовлечением в патологический процесс туловища и проксимальных отделов конечностей (рис. 1–3).



Рис. 1. Общий вид пациента с субкорнеальным пустулезом  
Fig. 1. General view of a patient with subcorneal pustular dermatosis



Рис. 2. Вовлечение в патологический процесс туловища и проксимальных отделов конечностей  
Fig. 2. Involvement of the trunk and proximal extremities into the pathological process



Рис. 3. Вид сзади  
Fig. 3. Rear view



Рис. 4. Вялые поверхностные пустулы, склонные к слиянию  
Fig. 4. Flaccid surface pustules having a tendency to merge



Рис. 5. Слившиеся элементы образуют причудливые узоры  
Fig. 5. Merged elements forming fancy patterns

Клинические проявления представлены вялыми пустулами, расположенными поверхностно, величиной 2–5 миллиметров в диаметре, на неизменной или эритематозной коже (рис. 4).

Вновь появляющиеся пустулезные высыпания имеют тенденцию к слиянию и часто образуют кольцевые или причудливые змеевидные узоры (рис. 5).

У некоторых больных патологический процесс может возникнуть в течение нескольких часов. Зуд и раздражение кожных покровов обычно не являются значимыми симптомами. Во время обострения заболевания не отмечаются интоксикационно-воспалительный синдром и системность поражения. У пациентов, как правило, отсутствуют симптомы поражения слизистых оболочек. После разрешения клиники зачастую остается легкая гиперпигментация.

Дифференциальный диагноз включает в себя острый генерализованный экзантематозный пустулез, дерматофитию, эозинофильный пустулезный фолликулит, герпетиформный дерматоз Дюринга, стрептококковое импетиго, мигрирующую эритему, аутоиммунный линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз и пустулезный псориаз.



Лабораторная диагностика за рубежом осуществляется посредством применения электрофореза сывороточного протеина. Документально подтверждена ассоциация парапротеинемии с субкорнеальным пустулезом. Считается, что целесообразно проводить повторные проспективные исследования методом электрофореза сывороточного протеина, так как развитие парапротеинемии может происходить даже спустя несколько лет после впервые диагностированного СП.

Биопсию кожи проводят с целью ранней диагностики для гистологического анализа и применения прямого иммунофлуоресцентного тестирования.

Классическое гистологическое исследование при СП выявляет в содержимом пустул главным образом нейтрофилы и единичные эозинофилы. Однако аналогичная гистологическая картина может быть выявлена и при других дерматозах, таких как пустулезный псориаз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, листовидная пузырчатка, стрептококковое импетиго и при дерматофитиях. Тем не менее при СП, в отличие от пустулезного псориаза, эпидермис обычно имеет минимальный спонгиоз. Дерма при субкорнеальном пустулезе имеет признаки периваскулярной инфильтрации нейтрофилами и единичными моноцитами, а также эозинофилами. Явления акантолиза отсутствуют.

Прямая и непрямая иммунофлуоресценция обычно демонстрируют отрицательные результаты при субкорнеальном пустулезе Снеддона — Уилкинсона.

Лечение СП в настоящее время подвержено дискуссии. Препаратом выбора для терапии данного дерматоза является дапсон. Ответ на лечение формируется более медленно, чем при герпетиформном дерматозе Дюринга, составляет обычно около 4 недель. Как только происходит разрешение клиники заболевания, дозу препарата сразу же начинают снижать до минимума в качестве поддерживающей терапии. Сульфapiридин и сульфаметоксиперидазин также используются, но информация об их эффективности представлена в ли-

тературе очень скудно. У пациентов, не восприимчивых к дапсону, предложено использовать в качестве альтернативы терапию ацитретином (этретином). Предлагаемый метод лечения с использованием изотретиноина в дозировке 0,5 мг/кг/сут оказался неэффективным.

Положительные отзывы получила ПУВА-терапия с использованием псоралена в качестве фотосенсибилизатора [21], широкополосная UVB и узкополосная UVB отдельно или в комбинации с дапсоном и/или ретиноидами [22].

В качестве дополнительной терапии ряд авторов предлагают использовать инфликсимаб, максакальцитол [23, 24], мизорибин [25], кетоконазол [26], тетрациклин, миноциклин, бензилпенициллин, витамин Е [27], азитромицин [28], циклоспорин [29, 30], колхицин, адалимумаб с микофенолата мофетиллом [31].

Системные и топические кортикостероиды, как правило, не дают выраженного эффекта, но в ряде случаев могут частично контролировать процесс. Зачастую их используют в комбинации с дапсоном. В случае если наблюдается хороший ответ на применение системных кортикостероидов, следует более внимательно исключить диагноз пустулезного псориаза.

Субкорнеальный пустулез является хронически рецидивирующим заболеванием, но прогноз при нем доброкачественный. Ассоциация СП с парапротеинемией или лимфопролиферативными расстройствами, особенно множественной миеломой, может изменить прогноз.

Парапротеинемия, миелома и пустулезный псориаз могут развиваться через несколько лет после первоначально диагностированного СП. Выявление этих состояний, а также других сопутствующих диагнозов может улучшить понимание этиологии и патогенеза субкорнеального пустулеза Снеддона — Уилкинсона, прояснить его взаимосвязь с аутоиммунной линейной IgA пузырчаткой и пустулезным псориазом, а также помочь определить его нозологическую классификацию. ■

## Литература/References

1. Sneddon I. B., Wilkinson D. S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1956 Dec.;68(12):385–394. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1977.tb01874.x
2. Sneddon I. B., Wilkinson D. S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1979 Jan.;100(1):61–68. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1979.tb03570.x
3. Bordignon M., Zattra E., Montesco M. C., Alaibac M. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease) with absence of desmoglein 1 and 3 antibodies: case report and literature review. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):51–55. DOI: 10.2165/00128071-200809010-00006
4. Ono S., Otsuka A., Miyachi Y., Kabashima K. Subcorneal Pustular Dermatitis Exhibiting a High Serum TARC/CCL17 Level. *Case Rep Dermatol.* 2013 Jan.;5(1):38–42. DOI: 10.1159/000348241
5. Hashimoto T., Teye K., Ishii N. Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol.* 2016 Jun 3. DOI: 10.1111/bjd.14780
6. Kasha E. E. Jr., Epinete W. W. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) in association with a monoclonal IgA gammopathy: a report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Nov.;19(5 Pt 1):854–858.
7. Cohen P. R. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301–312. DOI: 10.2165/11310730-000000000-00000
8. Naik H. B., Cowen E. W. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* 2013 Jul.;31(3):405–425. DOI: 10.1016/j.det.2013.04.001
9. Puechguiral-Renaud I., Carpentier O., Piette F., Delaporte E. Subcorneal pustulosis and Pyoderma gangrenosum associated with a biclonal gammopathy. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec.;16(6):687–690. DOI: 10.2165/00128071-200809010-00006
10. Takata M., Inaoki M., Shodo M., Hirone T., Kaya H. Subcorneal pustular dermatosis associated with IgA myeloma and intraepidermal IgA deposits. *Dermatology.* 1994;189(Suppl 1):111–114. DOI: 10.1159/000246947

11. Butt A., Burge S. M., Sneddon — Wilkinson disease in association with rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol.* 1995 Feb.;132(2):313–315.
12. García-Salces I., Baldellou R., Hördler C., Zubiri M. L. Subcorneal pustular dermatosis with pathergy phenomenon in a patient with Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Mar.;23(3):349–350. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02866.x
13. Voigtlander C., Luftl M., Schuler G., Hertl M. Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease). *Arch Dermatol.* 2001 Dec.;137(12):1571–1574. DOI: 10.1001/archderm.137.12.1571
14. Bonifati C., Trento E., Cordiali Fei P., Muscardin L., Amantea A., Carducci M. Early but not lasting improvement of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease) after infliximab therapy: relationships with variations in cytokine levels in suction blister fluids. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Nov.;30(6):662–665. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.01902.x
15. Scarpa R., Lubrano E., Cozzi R., Ames P. R., Oriente C. B., Oriente P. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson syndrome): another cutaneous manifestation of SAPHO syndrome? *Br J Rheumatol.* 1997 May;36(5):602–603. DOI: 10.1093/rheumatology/36.5.602
16. Park B. S., Cho K. H., Eun H. C., Youn J. I. Subcorneal pustular dermatosis in a patient with aplastic anemia. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Aug.;39(2 Pt 1):287–289. DOI: 10.1016/S0190-9622(98)70093-3
17. Lombart F., Dhaille F., Lok C., Dadban A. Subcorneal pustular dermatosis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Sep.;71(3):85–86. DOI: 10.1016/S0190-9622(98)70093-3
18. Iyengar S., Chambers C. J., Chang S., Fung M. A., Sharon V. R. Subcorneal pustular dermatosis associated with *Coccidioides immitis*. *Dermatol Online J.* 2015 Aug 15;21(8).
19. Taniguchi S., Tsuruta D., Kutsuna H., Hamada T. Subcorneal pustular dermatosis in a patient with hyperthyroidism. *Dermatology.* 1995;190(1):64–66. DOI: 10.1159/000246638
20. Agarwal A., Shivaswamy K. N., Barani R. et al. Subcorneal pustular dermatosis and thymoma: an association or a coincidence? *Indian J Dermatol.* 2006;51:272–274.
21. Bauwens M., De Coninck A., Roseeuw D. Subcorneal pustular dermatosis treated with PUVA therapy. A case report and review of the literature. *Dermatology.* 1999;198(2):203–205.
22. Marliere V., Beylot-Barry M., Beylot C., Doutre M. Successful treatment of subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease) by acitretin: report of a case. *Dermatology.* 1999;199(2):153–155. DOI: 10.1159/000018224
23. Kawaguchi M., Mitsuhashi Y., Kondo S. A case of subcorneal pustular dermatosis treated with tacalcitol (1alpha, 24-dihydroxyvitamin D3). *J Dermatol.* 2000 Oct.;27(10):669–672.
24. Hoshina D., Tsujikawa M., Furuya K. Successful treatment of subcorneal pustular dermatosis with maxacalcitol. *Clin Exp Dermatol.* 2016 Jan.;41(1):102–103. DOI: 10.1111/ced.12680
25. Kono T., Terashima T., Oura H., Ishii M., Taniguchi S., Muramatsu T. Recalcitrant subcorneal pustular dermatosis and bullous pemphigoid treated with mizoribine, an immunosuppressive, purine biosynthesis inhibitor. *Br J Dermatol.* 2000 Dec.;143(6):1328–1330. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03917.x
26. Verma K. K., Pasricha J. S. Ketoconazole as a therapeutic modality in subcorneal pustular dermatosis. *Acta Derm Venereol.* 1997 Sep.;77(5):407–408.
27. Ayres S. Jr., Mihan R. Letter: Subcorneal pustular dermatosis controlled by vitamin E. *Arch Dermatol.* 1974 Jun.;109(6):914. DOI: 10.1001/archderm.109.6.914b
28. Bliziotis I., Rafailidis P., Vergidis P., Falagas M. E. Regression of subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus lesions with azithromycin. *J Infect.* 2005 Aug.;51(2):E31–E34. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.08.009
29. Zachariae C. O., Rossen K., Weismann K. An unusual severe case of subcorneal pustular dermatosis treated with cyclosporine and prednisolone. *Acta Derm Venereol.* 2000 Sep-Oct.;80(5):386–387.
30. Karadogan S. K., Aydogan K., Baskan E. B., Tunali S. A case of subcorneal pustular dermatosis treated successfully with a combination of cyclosporin and prednisolone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Apr.;21(4):536–537.
31. Howell S. M., Bessinger G. T., Altman C. E., Belnap C. M. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep.;53(3):541–543. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.02.051

## Информация об авторах

**Марианна Борисовна Дрождина\*** — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: drozhkina@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

**Сергей Владимирович Кошкин** — д.м.н., доцент, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: koshkin\_sergei@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>

## Information about the authors

**Marianna B. Drozhkina\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: drozhkina@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

**Sergey V. Koshkin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: koshkin\_sergei@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-21-29>

# Адресная доставка фотосенсибилизатора для фотохимиотерапии витилиго

Утц С. Р.<sup>1</sup>, Сухоруков Г. Б.<sup>2</sup>, Тучин В. В.<sup>3,4</sup>, Горин Д. А.<sup>3</sup>, Генина Э. А.<sup>3,4</sup>, Свенская Ю. И.<sup>3,\*</sup>, Тальникова Е. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

<sup>2</sup> Лондонский университет Королевы Марии  
E14NS, United Kingdom, London, Mile End Road

<sup>3</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского  
410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

<sup>4</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет  
634050, Российская Федерация, г. Томск, просп. Ленина, д. 36

**Цель:** разработка эффективного способа доставки фотосенсибилизатора *Ammi majus fructuum furocumarines* (AMFF) в волосяные фолликулы с последующим применением УФА-облучения ( $\lambda = 320\text{--}400$  нм).

**Материалы и методы.** Предлагаемый способ доставки заключается в применении частиц карбоната кальция, выступающих в роли контейнера-носителя AMFF. Исследование заполнения волосяных фолликулов было проведено *in vivo* методом оптической когерентной томографии, а также путем экстракции волос с последующим исследованием методом лазерной конфокальной флуоресцентной микроскопии. Регистрация характера пигментации кожи 3 здоровых добровольцев после сеанса УФА-облучения участков с предварительным внедрением препарата AMFF в свободном и иммобилизованном виде была осуществлена методом дерматоскопии.

**Результаты.** Продемонстрировано обильное заполнение волосяных фолликулов частицами карбоната кальция, доказана возможность интрафолликулярной доставки фотосенсибилизатора с их помощью. Установлено, что в результате УФА-облучения в месте внедрения контейнеров, нагруженных AMFF, происходит значительное накопление пигмента.

**Заключение.** Предложенный способ адресной доставки фотосенсибилизатора позволяет оптимизировать методику фотохимиотерапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** адресная доставка лекарств, трансдермальный перенос, фотохимиотерапия, карбонат кальция, контейнер-носитель

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Для цитирования:** Утц С. Р., Сухоруков Г. Б., Тучин В. В., Горин Д. А., Генина Э. А., Свенская Ю. И., Тальникова Е. Е. Адресная доставка фотосенсибилизатора для фотохимиотерапии витилиго. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):21–29. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-21-29>



# Targeted photosensitizer delivery: A prospective approach to vitiligo photochemotherapy

Sergey R. Utz<sup>1</sup>, Gleb B. Sukhorukov<sup>2</sup>, Valery V. Tuchin<sup>3,4</sup>, Dmitry A. Gorin<sup>3</sup>, Elina A. Genina<sup>3,4</sup>, Yuliya I. Svenskaya<sup>3,\*</sup>, Ekaterina E. Talnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation  
Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

<sup>2</sup> Queen Mary University of London  
Mile End Road, London, E14NS, United Kingdom

<sup>3</sup> Saratov State University  
Astrakhanskaya str., 83, Saratov, 410012, Russian Federation

<sup>4</sup> National Research Tomsk State University  
Lenina prospect, 36, Tomsk, 634050, Russian Federation

**Aim.** In this work, the authors set out to develop an effective method for the intrafollicular delivery of “*Ammi majus fructuum furocumarines*” photosensitizer (AMFF) followed by UVA irradiation ( $\lambda = 320\text{--}400\text{ nm}$ ).

**Materials and methods.** The proposed delivery method consists in using calcium carbonate particles acting as AMFF carriers. *In vivo* monitoring of hair follicle filling was carried out via optical coherence tomography, as well as by means of analyzing epilated hair using confocal laser scanning microscopy. Following the administration of free and encapsulated AMFF to three healthy volunteers, the character of UVA-induced skin pigmentation was registered under dermatoscopic examination.

**Results.** The obtained results demonstrate a profuse filling of hair follicles with calcium carbonate particles, thus confirming the possibility of intrafollicular photosensitizer delivery. It was established that exposure to UVA irradiation causes intense pigment accumulation in the area of AMFF carrier administration.

**Conclusion.** The proposed method of the targeted photosensitizer delivery allows photochemical therapy to be improved.

**Keywords:** targeted drug delivery, transdermal delivery route, photochemical therapy, calcium carbonate, carriers

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Utz S. R., Sukhorukov G. B., Tuchin V. V., Gorin D. A., Genina E. A., Svenskaya Y. I., Talnikova E. E. Targeted photosensitizer delivery: A prospective approach to vitiligo photochemotherapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):21–29. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-21-29>

## Введение

Витилиго (В) — хроническое заболевание, клиническим проявлением которого является формирование на коже и ее производных, а также слизистых оболочках депигментированных пятен различной формы и размера, возникающих вследствие разрушения и снижения количества меланоцитов. Популяционная частота В достигает 2 % [1, 2]. Для лечения В предложены различные методы, каждый из которых обладает совокупностью достоинств и недостатков. Одним из наиболее эффективных способов является фототерапия: узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (NB-UVB), фотохимиотерапия с использованием в качестве фотосенсибилизаторов соединений фурукумаринового ряда (псораленов) в комбинации с УФА излучением (PUVA-терапия) и эксимерное лазерное излучение ( $\lambda = 308$  нм) [2], однако каждый из обсуждаемых методов имеет ряд побочных эффектов. К наиболее часто наблюдаемым относят широкий спектр местных реакций (зуд, эритема, чувство жжения, ксероз и др.) и нарушение общего состояния (лихорадка, астения, диспепсические явления). Возможны и более грозные осложнения: фотостарение кожи и канцерогенез. Учитывая возможность развития кумулятивных эффектов, важную роль играет тщательно выполняемая дозиметрия ультрафиолетового излучения и строгое соблюдение рекомендованных схем проведения фототерапии [3, 4]. Таким образом, современное состояние проблемы в области лечения витилиго диктует необходимость проведения исследований по оптимизации терапии данного дерматоза.

В последние десятилетия активно исследуется возможность применения наночастиц для трансдермального переноса лекарственных препаратов при их наружном нанесении с целью улучшения их проникающей способности и адресной доставки [5]. Особое внимание уделяется транспортировке через придатки кожи: волосяные воронки и фолликулы, протоки сальных и потовых желез [6, 7]. Адресная доставка лекарственных веществ в пространство сально-волосяного фолликула способна сыграть особую роль в лечении В, поскольку открывает возможность локализации терапевтического воздействия препарата именно в зоне сосредоточения стволовых клеток меланоцитов [8–10]. Применение матриц-носителей для инкапсуляции лекарственной суспензии играет ключевую роль в обеспечении ее эффективной трансфолликулярной доставки. Физико-химические параметры таких носителей оказывают большое влияние на глубину и обильность заполнения фолликулов [5, 11, 12].

Целью данной работы явилась разработка эффективного метода доставки препарата AMFF в волосяные фолликулы с последующим облучением УФА ( $\lambda = 320–400$  нм). Такой метод терапии основан на применении пористых матриц-носителей, обеспечивающих инкапсуляцию фотосенсибилизатора с возможностью его доставки в волосяные фолликулы.

## Материалы и методы

### Синтез и параметры частиц-контейнеров

Для приготовления частиц кальция карбоната ( $\text{CaCO}_3$ ), выступающих в роли контейнера-носителя лекарственной композиции, были использованы соли карбоната натрия и хлорида кальция (Sigma-Aldrich Chemie, Германия). Синтез осуществлялся по методи-

ке, описанной в работе [13], все реакционные растворы были простерилизованы. Приготовленные частицы были выдержаны в 95 % этиловом спирте и высушены в асептических условиях при температуре 60 °С.

Иммобилизация фотосенсибилизатора AMFF («Амифуриин», «Вилар», Россия) в полученные контейнеры осуществлялась методом его адсорбции из раствора [14]. Для этого навеска сухих частиц карбоната кальция была диспергирована в растворе иммобилизуемого вещества и выдержана в нем в течение 30 минут при непрерывном встряхивании с помощью шейкера TS-100 (Biosan, Латвия). Затем осадок частиц был однократно промыт раствором этилового спирта и высушен в асептических условиях при температуре 37 °С.

Исследование морфологии полученных структур осуществлялось методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на приборе MIRA II LMU (Tescan) со сканирующим электронным микроскопом XL 30 ESEM FEG (Philips). Оптическое исследование процесса иммобилизации AMFF в  $\text{CaCO}_3$ -контейнеры было проведено методом флуоресцентной микроскопии на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Leica TCS SP8 (Leica Microsystems, Великобритания). Препарат обладает выраженной флуоресценцией с максимумом на  $\lambda = 460$  нм при возбуждении светом с длиной волны  $\lambda = 405$  нм. Количественное определение эффективности загрузки препарата осуществлялось путем исследования спектров флуоресценции исходного раствора и собранных в процессе загрузки частиц надосадочных жидкостей с помощью многофункционального гибридного фотометра для микропланшетов Synergy H1 (BioTek, США).

### Исследование внедрения частиц карбоната кальция в волосяные фолликулы *in vivo*

Визуализация и изучение состояния волосяных фолликулов *in vivo* осуществлялось методом оптической когерентной томографии (ОКТ) с помощью установки для спектральной ОКТ OCP930SR (Thorlabs, США) со следующими параметрами: центральная длина волны излучения  $930 \pm 5$  нм, ширина полосы излучения  $100 \pm 5$  нм, длина области сканирования 6 мм, аксиальное и латеральное разрешение на воздухе 6,2 и 9,6 мкм соответственно.

Интрафолликулярное внедрение матриц-носителей осуществлялось путем аппликации суспензии частиц на поверхность кожи с последующей обработкой зоны нанесения низкоинтенсивным терапевтическим ультразвуком УЗТ-1.01Ф («МедТеКо», Россия) частотой 0,88 МГц и интенсивностью 0,4 Вт/см<sup>2</sup> с целью увеличения трансдермального переноса суспензии.

Исследование заполнения волосяных фолликулов после внедрения частиц  $\text{CaCO}_3$ , нагруженных AMFF, осуществлялось *in vivo* методом ОКТ, а также путем экстракции не менее 10 волос с последующим исследованием флуоресцентного сигнала от них методом конфокальной флуоресцентной микроскопии (Leica TCS SP8, Leica Microsystems, Великобритания) при возбуждении лазером с длиной волны  $\lambda = 405$  нм.

### Схема эксперимента

Исследование проводилось *in vivo* на внешней стороне предплечья 3 здоровых добровольцев женского пола в возрасте 25–26 лет, с 1–2 фототипом кожи (по



Фитцпатрику) [15]. Изучался характер пигментации кожи после сеанса УФА-облучения с помощью люминесцентной лампы мощностью 9 Вт (METEC-SUNNY 2000, Германия). С целью дифференциации эффекта, связанного с применением нагруженных препаратом частиц, от стандартного PUVA-эффекта, а также с целью исключения возможного эффекта от применения самой матрицы и ультразвукового воздействия на предплечьях добровольца были выбраны 5 зон. В *зоне 1* осуществлялась аппликация суспензии ненагруженных частиц  $\text{CaCO}_3$ , в *зоне 2* — нагруженных AMFF частиц, в *зоне 3* осуществлялось нанесение свободного раствора AMFF. Навеска ненагруженных и нагруженных AMFF частиц карбоната кальция массой 30 мг диспергировалась в 100 мкл 70 % этилового спирта. Нагрузка частиц действующим веществом составляла 1 % массовой (что соответствует аппликации 0,3 мг AMFF в зоне 2). При нанесении раствора фотосенсибилизатора в свободном виде осуществлялась аппликация 3 мг AMFF. Для усиления трансдермального переноса лекарственной суспензии было осуществлено воздействие при помощи низкоинтенсивного терапевтического ультразвука УЗТ-1.01Ф («МедТeКо», Россия) с частотой 0,88 МГц и интенсивностью 0,4 Вт/см<sup>2</sup>. По завершении процедуры избыток частиц и фотосенсибилизатора был тщательно смыт с поверхности кожи ватным тампоном. *Зоны 4 и 5* были выбраны контрольными, без аппликации частиц и препарата, однако в зоне 4 осуществлялось ультразвуковое воздействие при тех же параметрах, что и в зонах 1–3. Далее осуществлялось облучение УФА всех исследуемых зон в течение 2,5 минуты.

Дерматоскопическое исследование проводилось на аппарате Soft Plus (Callegari, Италия) при увеличении  $\times 400$ . С помощью этой же многофункциональной дерматологической установки был измерен индекс пигментации в исследуемых участках.

Создание макро- и микроизображений производилось компетентным практикующим врачом, чтобы избежать диверсификации во время процедуры. Анализ данных был выполнен двумя независимыми специалистами.

### Результаты и их обсуждение

Пористые частицы карбоната кальция являются перспективными матричными контейнерами для иммобилизации биологически активных веществ. Данные частицы обладают рядом таких достоинств, как биосовместимость, мягкие условия разрушения (растворение при  $\text{pH} < 6,5$ ), простота приготовления и низкая себестоимость [16]. Возможность использования  $\text{CaCO}_3$ -контейнеров для инкапсуляции лекарственных средств обусловлена низкой цитотоксичностью карбоната кальция и отсутствием его влияния на жизнеспособность клеточных культур, а также эффективностью их применения в качестве контейнеров для внутриклеточной доставки [17, 18]. Было показано, что использование таких частиц для инкапсуляции лекарственного соединения усиливает терапевтический эффект от его применения благодаря повышению локальной концентрации действующего вещества, доставляемого внутрь клетки.

СЭМ-изображения частиц карбоната кальция, предлагаемых для использования в качестве контейнера-носителя лекарственного вещества, приведены

на рис. 1, средний размер полученных контейнеров составил  $0,7 \pm 0,2$  мкм.

Частицы обладают пористой структурой (рис. 1б), что определяет высокую эффективность включения лекарственных форм в их объем, а также обуславливает развитость поверхности, увеличивая ее адсорбционную емкость [16, 19].

Инкапсуляция препарата AMFF была осуществлена методом его адсорбции из раствора, СЭМ- и флуоресцентное изображение нагруженных препаратом частиц приведены на рис. 2 (а и б соответственно). По сравнению с ненагруженными матрицами данные частицы имели более гладкую поверхность (рис. 2а), а также обладали выраженной флуоресценцией при возбуждении лазером с  $\lambda = 405$  нм (рис. 2б), что свидетельствует об успешности включения в них фотосенсибилизатора.

Спектрофлуориметрическое исследование показало, что эффективность загрузки AMFF в контейнеры, представляющая собой отношение массы загруженного действующего вещества к массе частиц, выраженное в процентах, составила 1 %.

Разработка эффективного метода доставки AMFF с помощью пористых  $\text{CaCO}_3$ -матриц-носителей в волосяные фолликулы для последующего проведения фотохимиотерапии является перспективной задачей в рамках оптимизации методики лечения витилиго. В связи с этим было проведено исследование возможности внедрения полученных контейнеров в волосные фол-

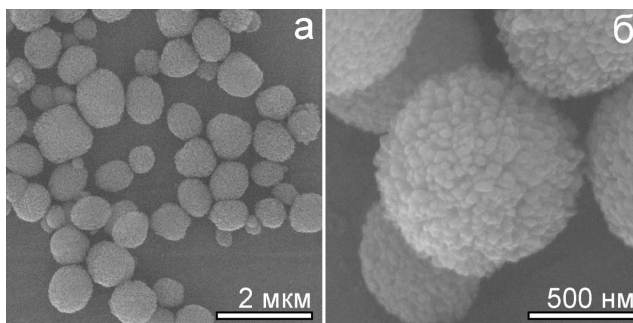


Рис. 1. Изображения ненагруженных частиц карбоната кальция, полученные методом сканирующей электронной микроскопии при различных увеличениях  
Fig. 1. Images of non-loaded calcium carbonate particles obtained by scanning electron microscopy at various magnifications

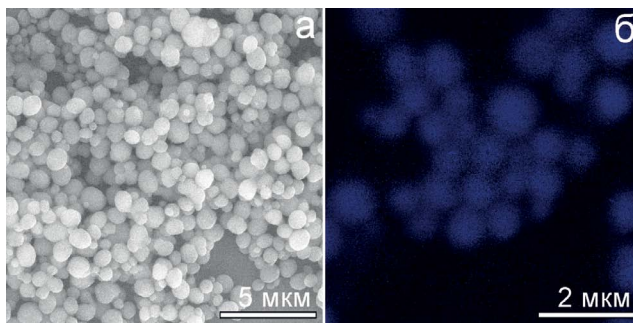


Рис. 2. Изображения частиц карбоната кальция, содержащих препарат AMFF, полученные методом сканирующей электронной (а) и флуоресцентной конфокальной микроскопии (б)  
Fig. 2. Images of calcium carbonate particles containing the AMFF composition, obtained by scanning electron (a) and fluorescent confocal microscopy (b)

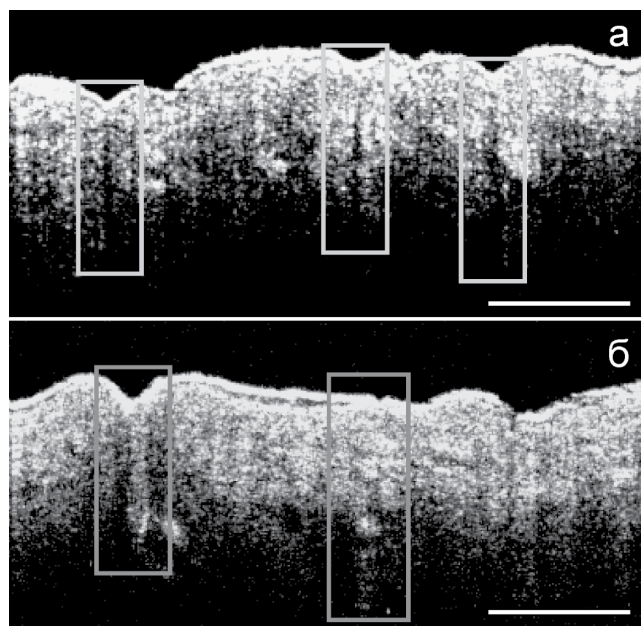


Рис. 3. А-сканы контрольного участка кожи (а) и участка с внедрением частиц карбоната кальция, нагруженных AMFF (б), полученные *in vivo* с помощью оптической когерентной томографии. Длина масштабного отрезка соответствует 500 мкм, прямоугольниками выделены пустые (а) и обильно заполненные частицами (б) волосные фолликулы

Fig. 3. A-scans of the control area of the skin (a) and the area with introduced calcium carbonate particles loaded with AMFF (b), obtained *in vivo* using optical coherent tomography. The length of the scale segment corresponds to 500  $\mu\text{m}$ ; empty (a) and hair follicles copiously filled with the particles (b) are highlighted with rectangles

ликулы *in vivo* в область предплечья здорового добровольца.

Оценка эффективности интрафолликулярного внедрения частиц, нагруженных фотосенсибилизатором, проводилась путем *in vivo* ОКТ визуализации волося-

ных фолликулов участка кожи до (рис. 3а) и после нанесения их суспензии (рис. 3б).

Незаполненные волосные фолликулы контрольного участка (темные каналы, выделенные прямоугольниками, на рис. 3а) четко различимы на продольных виртуальных ОКТ-сканах кожи. Изображение после внедрения контейнеров демонстрирует обильное заполнение фолликулов на всю визуализируемую глубину (заполненные фолликулы выделены прямоугольниками на рис. 3б).

Успешность заполнения волосных фолликулов предположительно обусловлена тем, что физические свойства (шероховатость поверхности, плотность, масса и размер) пористых частиц карбоната кальция удовлетворяют условиям проникновения вдоль волоса. Механизм продвижения частиц вглубь волосного фолликула ранее был описан на основе предположения, что при механическом воздействии на поверхность кожи (массаж, ультразвук и т. д.) стержень волоса с чешуйками кератиноцитов, формирующих его зигзагообразный рельеф, колеблется и тем самым выполняет роль внедряющей «помпы», проталкивая частицы, нанесенные на поверхность кожи, все глубже внутрь фолликула [5]. Определяющую роль в глубоком проникновении частиц при таком подходе играет размер внедряемых частиц, который должен быть сопоставим с размером кератиноцитов, составляющим 500–800 нм.

Для оценки эффективности интрафолликулярного внедрения AMFF с помощью матриц-носителей осуществлялось исследование флуоресцентного сигнала изъятых из фолликулов волос до (рис. 4а–в) и после внедрения нагруженных препаратом контейнеров (рис. 4г–е) при помощи конфокальной флуоресцентной микроскопии.

Наличие яркого флуоресцентного сигнала, регистрируемого от россыпи частиц после разрушения

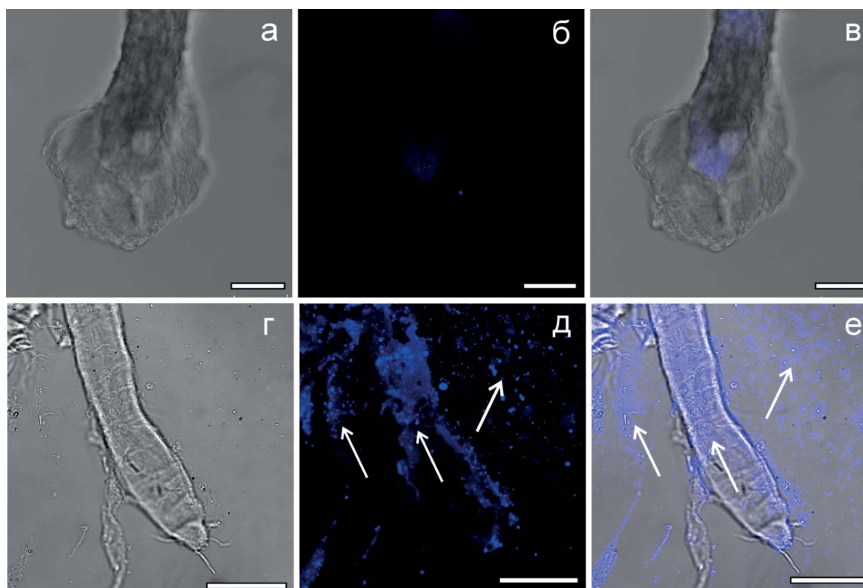


Рис. 4. Флуоресцентные изображения волоса, изъятых из фолликула, до (а–в) и после внедрения нагруженных AMFF частиц (г–е), полученные методом сканирующей лазерной конфокальной микроскопии: а, г — светлопольные изображения; б, д — флуоресцентные изображения; в, е — наложение светлопольного и флуоресцентного каналов. Стрелки указывают на скопления контейнеров. Масштабный отрезок на верхних изображениях (а–в) соответствует 50 мкм, на нижних (г–е) — 20 мкм

Fig. 4. Fluorescent images of a hair removed from the follicle before (a–b) and after the introduction of AMFF loaded particles (g–e) obtained by scanning laser confocal microscopy: a, g — bright field images; б, д — fluorescent images; в, е — overlapping of the bright-field and fluorescent channels. Arrows indicate clusters of containers. The scale section in the upper images (a–b) and lower (g–e) images corresponds to 50  $\mu\text{m}$  and 20  $\mu\text{m}$ , respectively

волосяного «мешочка» (рис. 4д–е), указывает на успешность переноса фотосенсибилизатора по волосьям фолликулам при помощи  $\text{CaCO}_3$ -частиц. Отсутствие выраженной флуоресценции при заданных параметрах съемки до внедрения частиц (рис. 4б–в) подтвердило, что указанный сигнал относится к внедренным в фолликул контейнерам.

В связи с успешностью внедрения нагруженных фотосенсибилизатором частиц целесообразным явилось проведение пилотного эксперимента по формированию пигментированных участков кожи *in vivo* под действием УФА ( $\lambda = 320\text{--}400\text{ нм}$ ).

Согласно модели эксперимента, измерение и фотофиксация исследуемых участков проводились до нанесения веществ, а также через 30 минут, 24, 48, 72, 96, 120, 168, 192, 360 часов и через 75 дней (2,5 месяца). Макрофотографии представлены на рис. 5 и 6, результаты дерматоскопического исследования приведены на рис. 7.

При визуальном осмотре двумя независимыми наблюдателями получены следующие результаты. *До нанесения:* в зонах 1, 2 и 3 дополнительных очагов пигментации не наблюдалось. *Через 30 минут* (рис. 5) после нанесения суспензий и облучения УФА в зоне 1 (внедрение ненагруженных частиц  $\text{CaCO}_3$ ) и зоне 2 (внедрение частиц  $\text{CaCO}_3$ , нагруженных AMFF) видимых изменений не наблюдалось, в то время как в зоне 3 (внедрение свободного раствора AMFF) было зарегистрировано пятно светло-коричневого цвета без четких границ и склонности к распространению. Зона 1 в дальнейшем в течение всего эксперимента (2,5 месяца) сохраняла свое состояние без клинически значимых изменений. *В течение 48 часов* (рис. 5) в зоне 2 формировался очаг легкой гиперпигментации светло-коричневого цвета без четких границ и склонности к росту и слиянию, пятно в зоне 3 приобретало более интенсивный цвет, округлую форму и четкие границы. Далее в зонах 2 и 3 наблюдалось постепенное прогрессирующее изменение клинической

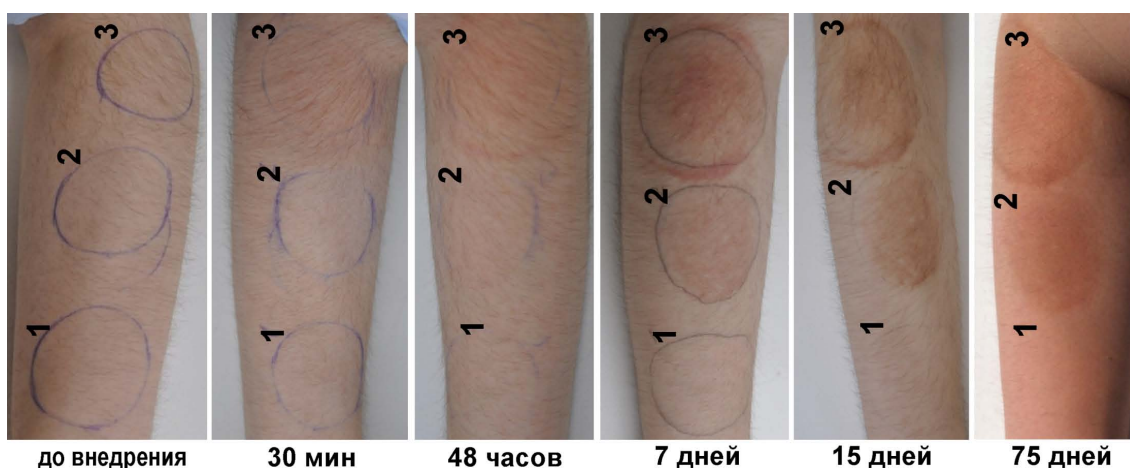


Рис. 5. Макрофотографии 1–3 зон предплечья добровольца до и после нанесения исследуемых композиций, сопровождаемого облучением длинноволновым ультрафиолетом в течение 2,5 минуты: зона 1 — внедрение ненагруженных частиц карбоната кальция; зона 2 — частиц карбоната кальция, нагруженных AMFF; зона 3 — свободного раствора AMFF

Fig. 5. Macro photographs of 1–3 zones of the volunteer's forearm before and after the application of the studied compositions, followed by irradiation with long-wave ultraviolet for 2.5 minutes: zone 1 — introduction of unloaded calcium carbonate particles; zone 2 — introduction of calcium carbonate particles loaded with AMFF; zone 3 — introduction of free AMFF solution

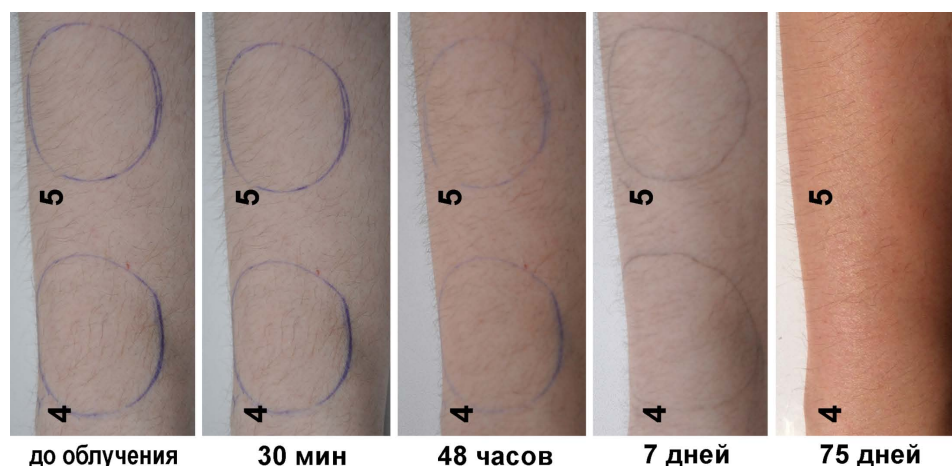


Рис. 6. Макрофотографии контрольных зон предплечья добровольца до и после облучения длинноволновым ультрафиолетом в течение 2,5 минуты: зона 4 — ультразвуковое воздействие на зону без аппликации препарата; зона 5 — без аппликации и ультразвукового воздействия

Fig. 6. Macro photographs of the control zones of the volunteer's forearm before and after irradiation with long-wave ultraviolet for 2.5 minutes: zone 4 — ultrasound impact on the zone without the application of the compositions; zone 5 — without compositions and ultrasound exposure



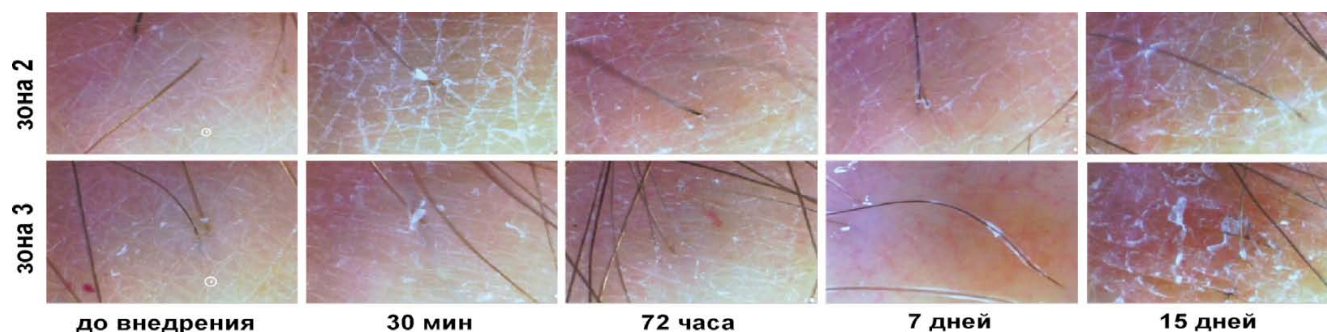


Рис. 7. Микрофотографии 2 и 3 зон предплечья добровольца до и после нанесения исследуемых композиций, сопровождаемого облучением длинноволновым ультрафиолетом в течение 2,5 минуты: зона 2 (верхняя линия) — внедрение частиц карбоната кальция, нагруженных AMFF; зона 3 (нижняя линия) — аппликация свободного раствора AMFF

Fig. 7. Micrographs of 2 and 3 zones of the volunteer's forearm before and after the application of the studied compositions, followed by irradiation with long-wave ultraviolet for 2.5 minutes: zone 2 (upper line) — introduction of calcium carbonate particles loaded with AMFF; zone 3 (bottom line) — application of free AMFF solution

картины с заметным усилением интенсивности пигментации: *через 96 часов* очаг в зоне 3 приобрел красно-коричневую окраску, *через 168 часов (7 дней)* очаг в зоне 2 также приобрел красно-коричневую окраску (рис. 5). Далее в зонах 2 и 3 продолжалось прогрессирование изменений, *через 360 часов (15 дней)* результирующее в формирование очагов гиперпигментации ярко-коричневого цвета овальной формы с четкими границами (рис. 5). *Через 75 дней (2,5 месяца)* очаги имели выраженный коричневый оттенок, было отмечено разрастание и выравнивание пигментации по всей области внедрения фотосенсибилизатора в зонах 2 и 3, особенно однородной являлась пигментация в области 2, соответствующей внедрению иммобилизованного в  $\text{CaCO}_3$ -частицы препарата AMFF.

В зоне 4 наблюдались незначительно выраженные очаги пигментации, являющиеся результатом воздействия длинноволнового ультрафиолетового излучения в течение 2,5 минуты. В зоне 5 на протяжении всего периода проведения исследования клинически значимых изменений в структуре кожного покрова не отмечалось (рис. 6).

При анализе данных, полученных в результате дерматоскопического исследования (рис. 7), ведущим диагностическим признаком выступал характер распределения пигмента в исследуемых участках. *До нанесения* в зонах 2 и 3 дополнительных очагов пигментации не наблюдалось. *Через 30 минут* в обеих зонах появились отдельные скопления пигмента. *В течение 72 часов* в зонах 2 и 3 отмечалось незначительное скопление пигмента. По прошествии *96 часов* (рис. 7) в зоне 2 проявились признаки перифолликулярной концентрации пигмента желтовато-коричневого цвета, в зоне 3 было отмечено прогрессирование и интенсификация пигментации. В дальнейшем в зонах 2 и 3 наблюдалось формирование пигментации желтовато-коричневого цвета, а также появление сосудистого компонента и чешуек белесоватой окраски, выступающих в качестве ответа на воздействие ультрафиолетового излучения. *Через 168 часов (7 дней)* в зонах 2 и 3 наблюдалось усиление изменений дерматоскопической картины в виде скопления пигмента ярко-коричневого цвета, причем в зоне 2 отмечалась тенденция к его перифолликулярной локализации. *Через 360 часов (15 дней)* зона 2 была охарактеризована диффузным распределением пигмента с преимущественной концентрацией вокруг

волосяных фолликулов, наличием чешуек белесоватой окраски и присутствием сосудистого компонента, в то время как в зоне 3 наблюдалось равномерное распределение пигмента ярко-коричневого цвета, также сопряженное с наличием большого количества чешуек белесоватого цвета и капилляров.

Дерматоскопическое исследование также не выявило клинически значимых изменений в зонах 1, 4 и 5.

Таким образом, анализ микрофотографий подтвердил и уточнил выводы, сделанные в результате визуального осмотра кожных покровов предплечья добровольцев. Особого внимания заслуживает перифолликулярный характер пигментации, формируемой в течение 15 дней после УФА-облучения зон с внедрением AMFF, иммобилизованного в  $\text{CaCO}_3$ -частицы, подтверждающий факт успешной доставки фотосенсибилизатора в пространство волосяных фолликулов.

На рис. 8 представлены результаты измерения индекса пигментации от времени после УФА-облучения в зоне 1 (внедрение ненагруженных частиц  $\text{CaCO}_3$ ), зоне 2 (внедрение частиц  $\text{CaCO}_3$ , нагруженных фотосенсибилизатором) и зоне 3 (аппликация раствора AMFF).

На рис. 8 отчетливо различимы две волны пигментации после УФА-облучения. Первая — так называемое мгновенное пигментное потемнение — объясняется фотоокислением уже присутствующих в тканях предшественников меланина. Этот процесс начинается сразу же после воздействия УФА-излучения и длится до 72 часов. Далее на первый план выходит пигментация, называемая замедленным пигментным потемнением и являющаяся следствием расширения пула меланоцитов и активацией продукции меланина — «вторая волна пигментации» [20, 21]. Таким образом, при адресной доставке фотосенсибилизатора в объем волосяных фолликулов с помощью частиц карбоната кальция (зона 2) минимизируется фотосенсибилизатор-стимулированная мобилизация присутствующих в эпидермисе предшественников меланина, что обуславливает более умеренный характер пигментации этой зоны в течение первых 96 часов по сравнению с зоной, где осуществлялась аппликация свободной формы препарата (зона 3). Через 168 часов большой вклад в формирование очага пигментации вносит «вторая волна», вызванная активацией продукции меланина, и в связи с этим интенсифицируется пигментация зоны 2.

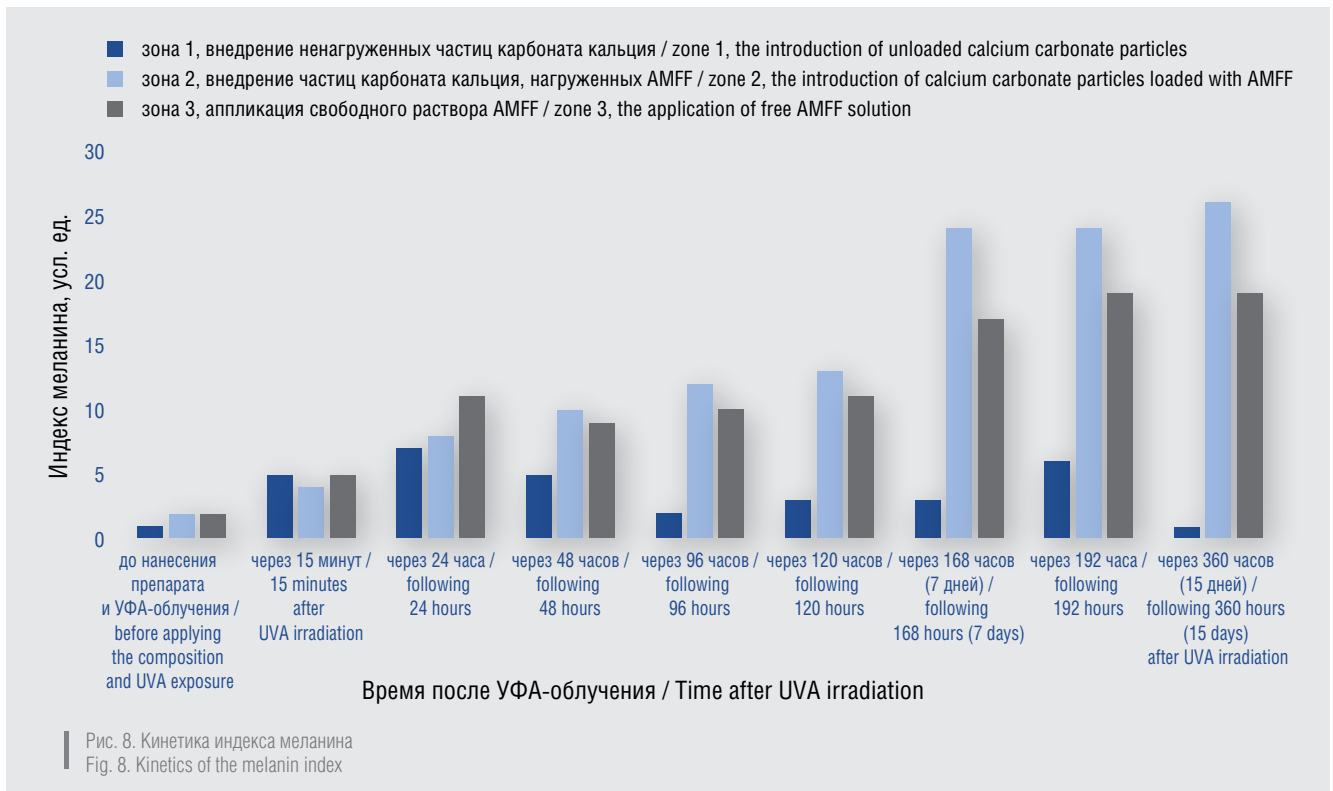


Рис. 8. Кинетика индекса меланина  
Fig. 8. Kinetics of the melanin index

Еще в 60-х годах прошлого столетия было показано, что при В последними участки депигментации покидают меланоциты, локализирующиеся в волосяных фолликулах [22]. Именно эти меланоциты являются привлекательной мишенью для воздействия лекарственных препаратов и ультрафиолетовых лучей. Таким образом, при адресном введении (зона 2 с внедрением нагруженных AMFF) осуществляется доставка фотосенсибилизатора в участки максимальной концентрации меланоцитов. В связи с этим предложенный способ адресной доставки AMFF позволяет оптимизировать методику фотохимиотерапевтического воздействия и открывает многообещающие перспективы в терапии В.

### Заключение

В результате проведенной работы достоверно установлено, что частицы карбоната кальция, выступающие в роли контейнера-носителя, способны осуществить адресную доставку фотосенсибилизатора AMFF в пространство волосяных фолликулов, что обеспечивает высокую избирательность и терапевтическую точность, способствуя повышению эффективности проводимой терапии и комплаентности для пациента. Планируются дальнейшие исследования по оптимизации методики адресной доставки лекарственных средств в очаг поражения и фотохимиотерапевтического воздействия. ■

### Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually Transmitted Infections. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Business express, 2016. (In Russ.)]
2. Afsheen B., Irfan A. Guidelines for the management of vitiligo. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2014;24(1):68–78.
3. Amanjot K. A., Sunil D. Narrowband ultraviolet B and beyond: Evolving role of phototherapy in vitiligo. Pigment International. 2015;2(1):9–20.
4. Bellet J. S., Prose N. S. Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. An Bras Dermatol. 2005;80(6):633–636.
5. Lademann J., Knorr F., Richter H., Jung S. et al. Hair follicles as a target structure for nanoparticles. Journal of Innovative Optical Health Sciences. 2015;8(4):1530004 1–8.
6. Knorr F., Lademann J., Patzelt A. et al. Follicular transport route—research progress and future perspectives. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009;71(2):173–180.
7. Wosicka H., Cal K. Targeting to the hair follicles: current status and potential. Journal of dermatological science. 2010;57(2):83–89.
8. Cui J., Shen L. Y., Wang, G. C. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. Journal of Invest Dermatol. 1991;97(3):410–416.
9. Ortonne J. P., Schmitt D., Thivolet J. PUVA-induced repigmentation of vitiligo: scanning electron microscopy of hair follicles. Journal of Invest Dermatol. 1980;74(1):40–42.

10. Meidan V. M., Bonner M. C., Michniak B. B. Transfollicular drug delivery — is it a reality? *International Journal of Pharmaceutics*. 2005;306:1–14.
11. Toll R., Jacobi U., Richter H. et al. Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004;123(1):168–176.
12. Fang C. L., Aljuffali I. A., Li Y. C. et al. Delivery and targeting of nanoparticles into hair follicles. *Therapeutic delivery*. 2014;5(9):991–1006.
13. Parakhonskiy B. V., Haase A., Antolini R. Sub Micrometer Vaterite Containers: Synthesis, Substance Loading, and Release. *Angewandte Chemie International Edition*. 2012;51(5):1195–1197.
14. Svenskaya Y., Parakhonskiy B., Haase A. et al. Anticancer drug delivery system based on calcium carbonate particles loaded with a photosensitizer. *Biophysical chemistry*. 2013;182:11–15.
15. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Полано М. и др. Дерматология: Атлас-справочник. Мак-Гроу-Хилл: Практика, 1999. [Fitzpatrick T., Dzhonson R., Polano M. et al. *Dermatology: Atlas Handbook*. McGraw Hill: Practice, 1999. (In Russ.)].
16. Volodkin D. V., Petrov A. I., Prevot M. et al. Matrix polyelectrolyte microcapsules: new system for macromolecule encapsulation. *Langmuir*. 2004;20(8):3398–3406.
17. Svenskaya Y. I., Pavlov A. M., Gorin D. A. et al. Photodynamic therapy platform based on localized delivery of photosensitizer by vaterite submicron particles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;146:171–179.
18. Parakhonskiy B. V., Foss C., Carletti E. et al. Tailored intracellular delivery via a crystal phase transition in 400 nm vaterite particles. *Biomaterials Science*. 2013;1(12):1273–1281.
19. Fujiwara M., Shiokawa K., Morigaki K. et al. Calcium carbonate microcapsules encapsulating biomacromolecules. *Chemical Engineering Journal*. 2008;137(1):14–22.
20. Skotarczak K., Osmola-Mankowska A., Lodyga M. et al. Photoprotection: facts and controversies. *European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2015;19:98–112.
21. Fajuyigbe D., Young A. R. The impact of skin colour on human photobiological responses. *Pigment Cell Melanoma*. 2016;29(6):607–618.
22. Pathak M. A., Riley F. C., Fitzpatrick T. B. Melanogenesis in human skin following exposure to long-wave ultraviolet and visible light. *Journal of Invest Dermatol*. 1962:435–443.

### Информация об авторах

**Сергей Рудольфович Утц** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Глеб Борисович Сухоруков** — к.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой биомедицинских материалов Школы материаловедения и инженерии Лондонского университета Королевы Марии

**Валерий Викторович Тучин** — д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой оптики и биофотоники, директор Научно-образовательного института оптики и биофотоники Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского; научный руководитель лаборатории биофотоники Национального исследовательского Томского государственного университета

**Дмитрий Александрович Горин** — д.х.н., доцент, заместитель директора Образовательно-научного института наноструктур и биосистем, профессор кафедры физики полупроводников Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского

**Элина Алексеевна Генина** — к.ф.-м.н., доцент кафедры оптики и биофотоники, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской оптики Научно-образовательного института оптики и биофотоники Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского; ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники Национального исследовательского Томского государственного университета

**Юлия Игоревна Свенская\*** — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского; e-mail: yulia\_svenskaya@mail.ru

**Екатерина Евгеньевна Тальникова** — ординатор кафедры кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Information about the authors

**Sergey R. Utz** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Venereal Diseases, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: s\_utz@mail.ru

**Gleb B. Sukhorukov** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Chair of Biomedical Materials Division, School of Engineering and Materials Science, Queen Mary University of London

**Valery V. Tuchin** — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Departmental Head, Department of Optics and Biophotonics, Director of Research and Educational Institute of Optics and Biophotonics, Saratov State University; Research Supervisor, Laboratory of Biophotonics, National Research Tomsk State University

**Dmitry A. Gorin** — Dr. Sci. (Chem.) Associate Professor, Deputy Director of Research and Educational Institute of Optics and Biophotonics; Prof., Department of Semiconductor Physics, Saratov State University

**Elina A. Genina** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Department of Optics and Biophotonics, Senior Researcher, Laboratory of Biomedical Optics, Research and Educational Institute of Optics and Biophotonics, Saratov State University; Leading Researcher, Laboratory of Biophotonics, National Research Tomsk State University

**Yuliya I. Svenskaya\*** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Laboratory of Remote Controlled Theranostic Systems, Saratov State University; e-mail: yulia\_svenskaya@mail.ru

**Ekaterina E. Talnikova** — Registrar, Department of Skin and Venereal Diseases, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-30-40>

# Терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств

Кубанов А. А.<sup>1</sup>, Карамова А. Э.<sup>1\*</sup>, Альбанова В. И.<sup>1,2</sup>, Мончаковская Е. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

**Цель.** Оценить клиническую эффективность применения современных атравматичных неадгезивных перевязочных средств у больных врожденным буллезным эпидермолизом.

**Материал и методы.** В исследование были включены 9 больных с диагнозом «Врожденный буллезный эпидермолиз» (7 женщин и 2 мужчин в возрасте от 21 до 50 лет). Всем больным проведено иммуофлюоресцентное антигенное картирование биоптатов кожи с целью подтверждения клинического диагноза. Наружная терапия с применением современных неадгезивных атравматических перевязочных средств проведена 9 больным. Оценка клинической эффективности терапии проводилась на 14 и 30 день в соответствии со следующими критериями: полное заживление эрозии или язвы; значительное улучшение (уменьшение площади эрозии/язвы не менее чем на 75 % по сравнению с исходными данными, уменьшение количества экссудата, наличие грануляций, уменьшение воспалительных явлений, снижение выраженности боли); улучшение (уменьшение площади эрозии/язвы менее чем на 75 %, но более 25 % по сравнению с исходными данными, уменьшение количества экссудата, наличие грануляций, уменьшение воспалительных явлений, снижение выраженности боли); без изменений (уменьшение площади эрозии/язвы менее чем на 25 % или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными, незначительное уменьшение количества экссудата, отсутствие грануляций, незначительное уменьшение воспалительных явлений, незначительное снижение выраженности боли); ухудшение (увеличение площади и/или глубины эрозии/язвы; количество экссудата, выраженность воспалительных явлений и субъективных ощущений сохраняется на прежнем уровне или увеличивается).

**Результаты.** На 14 день полной эпителизации подверглись 22 эрозии из 58 (37,9 %). Площадь 15 эрозий сократилась более чем на 75 %. Площадь 12 эрозий (20,6 %) сократилась более чем на 25 %, но менее чем на 75 %. Площадь 7 (12,25 %) эрозий уменьшилась менее чем на 25 %. Площадь 2 эрозий у больных тяжелым генерализованным РДБЭ увеличилась (3,45 %). Из 36 эрозий, которые не эпителизировались к 14 дню, 20 (55,5 %) достигли полного заживления к 30 дню. Размеры и характеристики 5 (13,8 %) длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов к 30 дню остались без изменений. Доля сокращения площади данных дефектов не превышала 30 %.

**Заключение.** Полученные результаты продемонстрировали клиническую эффективность наружной терапии с применением современных атравматичных неадгезивных перевязочных средств. Динамическое наблюдение за эрозивно-язвенными дефектами, регулярное документирование изменений параметров эрозивно-язвенных дефектов позволяет стандартизировать назначение рациональной наружной терапии, включая выбор неадгезивных перевязочных средств, объективизировать оценку заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи и составление индивидуального плана лечения пациента с ВБЭ.

**Ключевые слова:** врожденный буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз, рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, эрозии, заживление, наружная терапия, атравматичные неадгезивные перевязочные средства

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Кубанов А. А., Карамова А. Э., Альбанова В. И., Мончаковская Е. С. Терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):30–40. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-30-40>



# Therapy of patients with congenital epidermolysis bullosa using modern non-adherent wound dressings

Alexey A. Kubanov<sup>1</sup>, Arfenya E. Karamova<sup>1,\*</sup>, Vera I. Albanova<sup>1,2</sup>, Ekaterina S. Monchakovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

**Aim.** To evaluate the clinical efficacy of modern atraumatic non-adherent wound dressings in patients with congenital epidermolysis bullosa.

**Materials and methods.** The study involved 9 patients diagnosed with congenital epidermolysis bullosa (EB), including 7 women and 2 men aged 21–50 years. All the patients underwent immunofluorescent antigenic mapping of skin biopsies to confirm the clinical diagnosis. External therapy using modern atraumatic non-adherent wound dressings was performed in all the patients. The evaluation of the clinical efficacy of the applied therapy was carried out on the 14th and 30th day in accordance with the following criteria: complete healing of erosions or ulcers; significant improvement (reduction of erosions/ulceration by at least 75 % compared with the baseline data, reduction of exudate, the presence of granulations, reduction of inflammation signs, reduction of pain); improvement (reduction of erosions/ulceration area by less than 75 %, but more than 25 % compared with the baseline data, reduction of exudate, presence of granulations, reduction of inflammation signs, reduction of pain); without change (reduction of erosions/ulceration by less than 25 % or no change compared with the baseline data, a slight decrease in the amount of exudate, no granulations, a slight decrease in inflammation signs, a slight reduction of pain); deterioration (increase in the area of erosions/ulceration, increase in the amount of exudate, the level of inflammation and subjective estimation either increases or remains the same).

**Results.** On the 14th day, 22 out of 58 (37.9 %) erosions were epithelized. The area of 15 erosions was reduced by more than 75 %. The area of 12 erosions (20.6 %) was reduced by more than 25 %, but less than 75 %. The area of 7 (12.25 %) erosions decreased by less than 25 %. The area of 2 erosions in patients with severe generalised recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) increased (3.45 %). Out of 36 erosions that had not been epithelized by the 14th day, 20 (55.5 %) achieved complete healing by the 30th day. The dimensions and characteristics of 5 (13.8 %) non-healing erosive-ulcerative defects had remained unchanged by the 30th day. The share of reduction in the area of these defects did not exceed 30 %.

**Conclusion.** The obtained results demonstrate the clinical efficacy of external therapy using modern atraumatic non-adherent wound dressings. The dynamic observation of erosive-ulcerative defects, regular documentation of changes in the parameters of erosive and ulcerative defects allows the development of standardised approaches of efficient external therapy in such conditions, including the selection of non-adherent dressings. Objective assessment of the dynamics of erosive-ulcerative skin defects contributes to the development of individualized plans for treating EB patients.

**Keywords:** congenital epidermolysis bullosa, border epidermolysis bullosa, recessive dystrophic epidermolysis bullosa, erosions, healing, external therapy, atraumatic non-adherent wound dressings

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Kubanov A. A., Karamova A. E., Albanova V. I., Monchakovskaya E. S. Therapy of patients with congenital epidermolysis bullosa using modern non-adherent wound dressings. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):30–40. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-30-40>

## Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, характеризующаяся образованием пузырей и/или эрозий в ответ на незначительное механическое воздействие [1]. Механическая слабость кожи обусловлена мутациями в генах структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения, которые отвечают за прочность соединения эпидермиса и дермы [2]. В зависимости от уровня образования пузыря выделяют 4 основных типа ВБЭ:

- *простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ)* соответствует интраэпидермальному уровню расщепления;
- при *пограничном буллезном эпидермолизе (ПгрБЭ)* расщепление происходит на уровне светлой пластинки базальной мембраны;
- при *дистрофическом буллезном эпидермолизе (ДБЭ)* расщепление располагается на уровне темной пластинки базальной мембраны;
- для *синдрома Киндлер* характерно образование расщепления на разных уровнях [1].

Согласно классификации ВБЭ от 2014 года, утвержденной на Согласительном совещании по диагностике и классификации ВБЭ, в настоящее время выделяют более 30 клинических подтипов [1]. Клиническое проявление, характерное для всех типов ВБЭ, — образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках вследствие незначительной механической травмы. Для ВБЭ характерна манифестация заболевания с рождения или первых дней, иногда и месяцев, жизни [1].

Клиническая картина ВБЭ характеризуется разнообразием и зависит от клинического подтипа. При локализованном подтипе ПБЭ высыпания ограничены кожей ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. При данном подтипе сроки эпителизации не нарушаются, и заживление происходит без образования рубцов [3, 4]. Рекомендации по лечению больных локализованным подтипом ПБЭ ограничиваются избеганием травм, перегревания, вскрытием пузырей и профилактикой вторичной инфекции в области пузырей/эрозий. Ввиду ограниченного характера высыпаний пациентам не требуются регулярные перевязки [5].

Среднетяжелый и тяжелый генерализованный ПБЭ, ПгрБЭ и рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз (РДБЭ) характеризуются генерализованным характером поражения кожи с вовлечением слизистых оболочек внутренних органов [6, 7]. Множественные пузыри и эрозивно-язвенные дефекты, постоянно возникающие не только вследствие травмы, но и спонтанно, приводят к прогрессирующему рубцеванию и образованию распространенных очагов рубцовой атрофии, псевдосиндактилий, деформаций кистей по типу «варежки» и контрактур суставов [6]. Для тяжелого генерализованного РДБЭ и тяжелого генерализованного ПгрБЭ также характерно нарушение сроков заживления и вследствие этого образование длительно (>1 месяца) существующих эрозивно-язвенных дефектов, которые являются предрасполагающим фактором развития плоскоклеточного рака кожи у больных ВБЭ [8]. С целью снижения риска развития плоскоклеточного рака необходимо проводить регулярный осмотр всего кожного покрова у больных тяжелым генерализованным РДБЭ и тяжелым генерализованным ПгрБЭ и тща-

тельно мониторировать процесс заживления всех эрозивно-язвенных дефектов кожи, имеющих у больных, в частности тех, длительность заживления которых превышает 1 месяц [9].

Поскольку у пациентов с тяжелым генерализованным подтипом ПБЭ, РДБЭ и ПгрБЭ высыпания имеют распространенный характер, таким больным показаны регулярные перевязки с применением атравматичных неадгезивных перевязочных средств, обработка эрозий/язв растворами антисептиков, хирургическая обработка при наличии струпа или некротических масс на поверхности язв [5]. Наружная терапия с применением неадгезивных перевязочных средств остается основным методом лечения больных ВБЭ с тяжелыми подтипами, даже несмотря на развитие перспективных методов лечения, таких как протеиновая, клеточная и генная терапия [10].

## Цель

Оценить клиническую эффективность применения современных атравматичных неадгезивных перевязочных средств у больных врожденным буллезным эпидермолизом.

## Материал и методы

Проведено открытое контролируемое несравнительное исследование для оценки клинической эффективности современных атравматичных неадгезивных перевязочных средств в лечении больных ВБЭ.

В исследование были включены 9 больных с клинически установленным ВБЭ (7 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 21 года до 49 лет. Всем 9 больным клинический диагноз подтвержден методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования биоптатов кожи (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие, форма которого прошла одобрение и была утверждена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

У больных тяжелым генерализованным РДБЭ наблюдалось генерализованное поражение кожного покрова и слизистой оболочки полости рта (рис. 1А). На коже имелись множественные эрозивные дефекты и пузыри и единичные эрозии на слизистой оболочке ротовой полости. Эрозии с блестящим бледно-розовым и ярко-красным дном, с четкими границами, округлых, овальных и неправильных очертаний располагались на коже волосистой части головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей на фоне эритемы и обширных очагов рубцовой атрофии. На поверхности эрозий визуализировался серозный, гнойный и геморрагический экссудат, преимущественно в умеренном или обильном количестве. На поверхности ряда эрозий имелись грануляции. У всех больных — алопеция или сохранившиеся единичные дистрофичные ногтевые пластины (рис. 1 А, Б, В).

У больной РДБЭ (среднетяжелым генерализованным подтипом) высыпания носили менее распространенный характер, локализовались на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Очаги рубцовой атрофии на коже кистей, стоп, передней поверхности голени, туловища. Эрозии локализовались на слизистой оболочке полости рта. Ногтевые пластины кистей и стоп были изменены по типу ониходистрофии.

Таблица 1. Распределение больных по клиническим подтипам ВБЭ  
Table 1. Distribution of patients by the clinical subtypes of congenital epidermolysis bullosa

№	Возраст	Пол	Клинический диагноз	Диагноз после проведения иммунофлуоресцентного антигенного картирования
1	21	М	Тяжелый генерализованный РДБЭ	Тяжелый генерализованный РДБЭ
2	32	Ж	Тяжелый генерализованный РДБЭ	Тяжелый генерализованный РДБЭ
3	31	Ж	Тяжелый генерализованный РДБЭ	Тяжелый генерализованный РДБЭ
4	27	М	Тяжелый генерализованный РДБЭ	Тяжелый генерализованный РДБЭ
5	25	Ж	Среднетяжелый генерализованный РДБЭ	Среднетяжелый генерализованный РДБЭ
6	34	Ж	Пограничный БЭ? Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз?	Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз
7	49	Ж	Среднетяжелый генерализованный РДБЭ	Среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ
8	21	Ж	Претибиальный РДБЭ	Пограничный локализованный подтип
9	43	Ж	Синдром Киндлер	Синдром Киндлер



Рис. 1. Тяжелый генерализованный РДБЭ. Больной Х., 21 год. А — распространенные очаги рубцовой атрофии со множественными эрозиями на поверхности; Б — псевдосиндактилии, контрактуры суставов кистей; В — анонихии, псевдосиндактилии в области стоп  
Fig. 1. Severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB). Patient H., 21 years old. A — distributed foci of cicatricial atrophy with multiple erosions on the surface; Б — pseudosyndactyly, contractures of the joints of the hands; В — anonychies, pseudosyndactyly in the area of the feet

У больной ДДБЭ высыпания представлены единичными эрозиями и пузырями с геморрагическим содержимым на коже туловища и верхних и нижних конечностей, часть которых сопровождалась явлениями вторичного инфицирования. Ногтевые пластины стоп изменены по типу ониходистрофии.

У больной среднетяжелым генерализованным ПгрБЭ наблюдались пузыри, эрозии и язвы на коже слизистых оболочек полости рта, туловища, нижних и верхних конечностей. У больной также отмечалось кариозное поражение зубов, гипоплазия эмали и рубцовая алопеция. На коже передней поверхности голени, предплечий, туловища — очаги рубцовой атрофии эритемы. Анонихии кистей и стоп.

У больной синдромом Киндлер в клинической картине преобладали пойкилодермия, единичные эрозии на коже и слизистой оболочке ротовой полости и стеноз пищевода, левого мочеточника, влагалища, анального отверстия.

У больной локализованным ПгрБЭ высыпания преимущественно локализовались на коже предплечий и плеч. На коже голени — множественные пузыри и эрозии. Кожа голени представлена очагами рубцовой атрофии и эритемы. Ониходистрофия ногтевых пластин I пальцев правой и левой стоп.

У всех больных, за исключением пациентки с ДДБЭ, наблюдались единичные длительно не заживающие эрозивно-язвенные дефекты, существующие на коже более 1 месяца. Субъективными ощущениями данные высыпания не сопровождалось у 8 из 9 больных. У пациентки с синдромом Киндлер длительно не заживающая эрозия сопровождалась болезненностью. Уровень боли оценивался по шкале Вонга — Бейкера и соответствовал 5 баллам. Края всех длительно существующих эрозивно-язвенных дефектов были ровными, не возвышались над дном дефектов.

Среди осложнений у всех больных среднетяжелым и тяжелым генерализованным подтипом РДБЭ, ДДБЭ, среднетяжелым генерализованным ПгрБЭ и синдромом Киндлер выявлены частичная или полная адентия, микростомия, анкилоглоссия, заращение вестибулярных складок и стеноз пищевода. Псевдосиндактилии и контрактуры суставов кистей и стоп отмечены у пациентов со среднетяжелым и тяжелым генерализованным подтипом РДБЭ, среднетяжелым генерализованным пограничным БЭ, синдромом Киндлер. Деформация кистей по типу «варежки» наблюдалась у 2 больных тяжелым генерализованным подтипом РДБЭ. Выраженные контрактуры коленных суставов отмечались у 2 больных тяжелым генерализованным РДБЭ.

Согласно протоколу исследования, всем 9 пациентам проводилась наружная терапия с использованием современных неадгезивных атравматичных перевязочных средств.

Частота перевязок определялась степенью и скоростью пропитывания повязок экссудатом. Больным синдромом Киндлер, среднетяжелым генерализованным ПгрБЭ, среднетяжелым генерализованным РДБЭ, локализованным ПгрБЭ и ДДБЭ перевязки проводились 1 раз в 2 дня, а больным тяжелым генерализованным РДБЭ — ежедневно. Перевязочные средства накладывали на поверхность эрозивно-язвенных дефектов. Площадь эрозий/язв составляла от 0,196 до 300 см<sup>2</sup>; длительность их существования — от 2 дней до 10 месяцев. У всех больных имелись признаки вторичного инфицирования (гнояный экссудат на поверхности ряда эрозий, n = 16). Выбор перевязочного средства основывался на характеристиках эрозивно-язвенных дефектов (количество и характер экссудата, наличие вторичной инфекции), субъективных ощущениях и индивидуальной переносимости пациентов. Для наружной терапии применяли неадгезивные сетчатые мазевые повязки, пропитанные вазелином, неадгезивные сетчатые силиконовые повязки, губчатые пористые силиконовые повязки, неадгезивные гидрогелевые повязки и сорбирующие повязки с пропиткой натуральным пчелиным воском. На эрозии с гнойным экссудатом применяли неадгезивные мазевые сетчатые повязки с содержанием серебра, неадгезивные гидрогелевые повязки с содержанием серебра, неадгезивные губчатые повязки с содержанием серебра и неадгезивные сетчатые мазевые повязки с содержанием мази повидон-йода (табл. 2).

Во время каждой перевязки документально фиксировалось изменение площади, количества и характера

экссудата всех эрозивно-язвенных дефектов. Регистрировали также изменения краев длительно не заживающих эрозий/язв и субъективные ощущения в области дефекта.

Оценка клинической эффективности проводилась на 14 день (у 7 больных) и на 30 день в соответствии со следующими критериями:

- Полное заживление эрозии или язвы.
- Значительное улучшение — уменьшение площади эрозии/язвы не менее чем на 75 % по сравнению с исходными данными, уменьшение количества экссудата, наличие грануляций, уменьшение воспалительных явлений, снижение выраженности боли.
- Улучшение — уменьшение площади эрозии/язвы менее чем на 75 %, но более 25 % по сравнению с исходными данными, уменьшение количества экссудата, наличие грануляций, уменьшение воспалительных явлений, снижение выраженности боли.
- Без изменений — уменьшение площади эрозии/язвы менее чем на 25 % или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными, незначительное уменьшение количества экссудата, отсутствие грануляций, незначительное уменьшение воспалительных явлений, незначительное снижение выраженности боли.
- Ухудшение — увеличение площади и/или глубины эрозии/язвы; количество экссудата, выраженность воспалительных явлений и субъективных ощущений сохраняется на прежнем уровне или увеличивается.

## Результаты

На 14 день наружной терапии независимо от типа ВБЭ, установленного у пациентов, наблюдалась клиническая эффективность в виде полного заживления

Таблица 2. Выбор перевязочного средства для проведения наружной терапии  
Table 2. Selection of a wound dressing for external therapy

№	Тип ВБЭ	Характер и количество экссудата	Тип повязки
1	- Среднетяжелый генерализованный РДБЭ - Тяжелый генерализованный РДБЭ - Среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ - Локализованный ПгрБЭ - Синдром Киндлер	Скудный серозный	- Неадгезивные сетчатые мазевые повязки - Неадгезивные сетчатые силиконовые повязки - Неадгезивные губчатые силиконовые повязки - Неадгезивные гидрогелевые повязки
	Тяжелый генерализованный РДБЭ	Скудный геморрагический	Неадгезивные сетчатые силиконовые повязки
	Тяжелый генерализованный РДБЭ	Скудный серозно-геморрагический	Неадгезивные сетчатые силиконовые повязки
2	- Тяжелый генерализованный РДБЭ - Среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ	Умеренный серозный	- Неадгезивные сетчатые мазевые повязки - Неадгезивные сетчатые силиконовые повязки
	3	- Тяжелый генерализованный РДБЭ - Среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ	Обильный серозный
Среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ		Обильный геморрагический	Сорбирующие повязки с пропиткой натуральным пчелиным воском
4	- Тяжелый генерализованный РДБЭ - Среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ - Синдром Киндлер	Скудный гнойный	- Неадгезивные сетчатые мазевые повязки с содержанием мази повидон-йода - Неадгезивные мазевые сетчатые повязки с содержанием серебра - Неадгезивные гидрогелевые повязки с содержанием серебра
	5	- Тяжелый генерализованный РДБЭ - Среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ	Умеренный серозно-гнойный
6		- Тяжелый генерализованный РДБЭ - ДДБЭ	Умеренный гнойно-геморрагический
7	Тяжелый генерализованный РДБЭ	Обильный гнойно-геморрагический	Неадгезивные губчатые силиконовые повязки с содержанием серебра



эрозий, значительного улучшения (уменьшение площади эрозии/язвы >75 %), улучшения (уменьшение площади эрозии/язвы на 25–75 %). У 2 пациентов с тяжелым генерализованным РДБЭ и 1 больной синдромом Киндлера отмечалась слабopоложительная динамика (уменьшение площади эрозии/язвы было менее 25 %). У 1 больной тяжелым генерализованным РДБЭ на 14 день терапии зарегистрировано ухудшение в виде увеличения площади одного из язвенных дефектов.

На 14 день из 58 эрозий полной эпителизации подверглись 22 эрозии (37,9 %) (рис. 2 А, Б). Площадь 15 эрозий (25,8 %) сократилась более чем на 75 %. У 12 эрозий (20,6 %) площадь сократилась более чем на 25 %, но менее чем на 75 % (рис. 2 В–З). Площадь 7 (12,25 %) эрозий уменьшилась менее чем на 25 %. Площадь 2 эрозий у больных тяжелым генерализованным РДБЭ (3,45 %) увеличилась на 14 день терапии (рис. 3).

Площадь эрозий до лечения

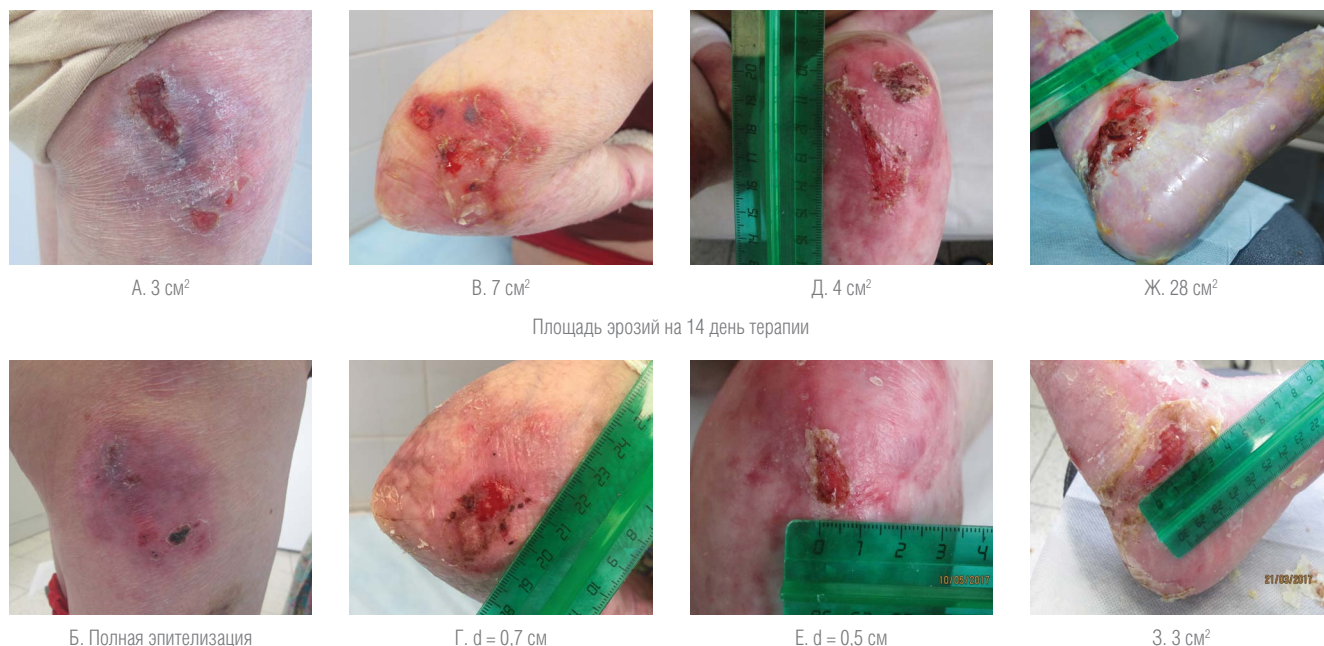


Рис. 2. Результаты проведенной наружной терапии на 14 день. А, Б — полная эпителизация эрозии у больной среднетяжелым генерализованным ПгрБЭ; В, Г — частичная эпителизация эрозии у больной среднетяжелым генерализованным ПгрБЭ; Д–З — частичная эпителизация эрозий у больных тяжелым генерализованным РДБЭ

Fig. 2. Results of external therapy on the 14th day. А, Б — complete epithelialization of an erosion in a patient with moderate generalized border EB; В, Г — partial epithelialization of erosions in a patient with moderate generalized border EB; Д–З — partial epithelialization of erosions in patients with severe generalized RDEB

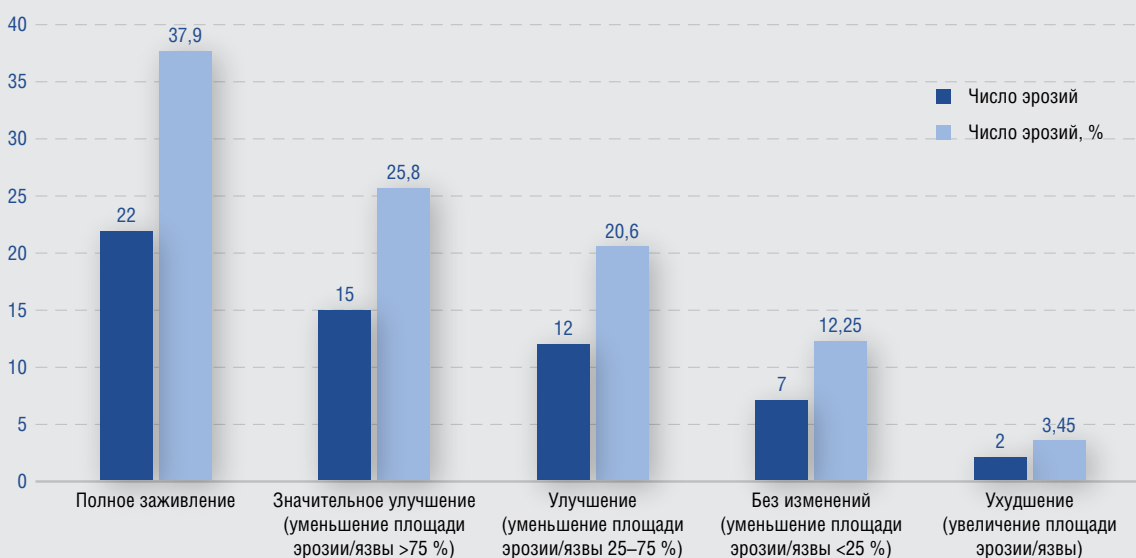


Рис. 3. Эффективность наружной терапии у больных врожденным буллезным эпидермолизом на 14 день

Fig. 3. Efficacy of external therapy in patients with congenital EB on the 14th day



Степень экссудации 49 эрозий уменьшилась (84,4 %). Выраженность экссудации оставшихся 9 эрозий со слабopоложительной и отрицательной динамикой (15,5 %) осталась прежней. На 14 день лечения продукция гнойного экссудата с поверхности всех 16 эрозий прекратилась.

Из 9 эрозивно-язвенных дефектов, со стороны которых наблюдалась слабopоложительная и отрицательная динамика, 5 (55,5 %) относились к длительно не заживающим (рис. 4).

У 2 больных (1 больная ДДБЭ и 1 больная среднетяжелым генерализованным пограничным БЭ) полная эпителизация трех эрозий наступила на 7 день и одной эрозии на 12 день, что, вероятно, связано с их изначально малыми размерами (рис. 5 А–Е).

Из 36 эрозий, которые не эпителизовались к 14 дню, 20 (55,5 %) достигли полного заживления к 30 дню. Размеры и характеристики 5 (13,8 %) длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов к 30 дню остались без изменений. Доля сокращения площади данных дефектов не превышала 30 %; аналогичный показатель оставшихся 11 (30,6 %) эрозий варьировал от 38,9 до 81,3 %, что свидетельствовало о клинической эффективности проводимой терапии (рис. 6).

На 30 день из 22 эрозий, которые эпителизовались к 14 дню терапии, на месте 19 высыпания отсутствовали. На месте оставшихся 3 эрозивно-язвенных дефектов вновь возникли высыпания вследствие механической травмы.

У 2 пациентов с тяжелым генерализованным РДБЭ, 27 лет и 31 года, ранее не обращавшихся за медицинской помощью, не получавших адекватной терапии и проводивших самостоятельное лечение с использо-

ванием исключительно марлевых салфеток, марлевых бинтов и мази с диоксометилтетрагидропиримидином (рис. 7), продемонстрирован положительный эффект в виде регресса признаков вторичной инфекции, уменьшения выраженности экссудации и эпителизации ряда эрозий (рис. 8, 9).

### Обсуждение

Полученные нами результаты продемонстрировали клинический эффект наружной терапии с применением атравматических неадгезивных перевязочных средств в отношении эрозивных дефектов, существующих на коже менее 1 месяца. Полная эпителизация 37,9 % эрозий, сокращение площади 25,8 % эрозий более чем на 75 % на 14 день терапии, полное заживление 20 (55,5 %) из 36 эрозивно-язвенных дефектов на 30 день, которые не эпителизовались к 14 дню, свидетельствуют о рациональном назначении перевязочных средств.

У ряда пациентов с тяжелым генерализованным РДБЭ и синдромом Киндлер, имеющих длительно (>1 месяца) существующие эрозивно-язвенные дефекты, отсутствовал эффект от проведенной стандартной наружной терапии с применением неадгезивных перевязочных средств. Доля сокращения площади этих эрозивно-язвенных дефектов составила менее 30 %, что свидетельствует об увеличении сроков заживления. По данным Margolis et al., если площадь раневого дефекта сократилась менее чем на 30 % к 4 неделе лечения, то возможность его полного заживления к 12 неделе маловероятна [11]. В таких случаях возможно рассмотрение альтернативных методов лечения, например различных видов клеточной терапии с применением аутологических или аллогенных клеточных продуктов [12].

Площадь эрозий до лечения



А. 11 см<sup>2</sup>



В. 1 см<sup>2</sup>



Д. d = 0,5 см



Ж. 45 см<sup>2</sup>

Площадь эрозий на 14 день терапии



Б. 5,5×3 см



В. 3 см<sup>2</sup>



Е. d = 0,5 см



З. 36,25 см<sup>2</sup>

Рис. 4. Результаты проведенной наружной терапии на 14 день у больных синдромом Киндлер и тяжелым генерализованным РДБЭ с длительно не заживающими эрозивно-язвенными дефектами: А–Г — увеличение площади эрозий у больных тяжелым генерализованным РДБЭ; Д, Е — отсутствие динамики у больной синдромом Киндлер; Ж, З — слабopоложительная динамика у больной тяжелым генерализованным РДБЭ

Fig. 4. Results of external therapy on the 14th day in patients with the Kindler syndrome and severe generalized RDEB with non-healing erosive-ulcerative defects: А–Г — an increase in the area of erosions in patients with severe generalized RDEB; Д, Е — the lack of dynamics in a patient with the Kindler syndrome; Ж, З — weakly positive dynamics in a patient with severe generalized RDEB



Рис. 5. Результаты проведенной терапии с применением неадгезивных перевязочных средств у больных ДДБЭ и среднетяжелым генерализованным ПгрБЭ с эрозиями малого размера. А–Г — полная эпителизация эрозий у больной ДДБЭ; Д, Е — полная эпителизация эрозий у больной среднетяжелым генерализованным ПгрБЭ  
 Fig. 5. Results of the therapy using non-adherent wound dressings in patients with dominant dystrophic EB (DDEB) and moderate generalized border EB with small erosions.  
 А–Г — complete epithelialization of erosions in a patient suffering from DDEB; Д, Е — complete epithelialization of erosions in a patient with moderate generalized border EB

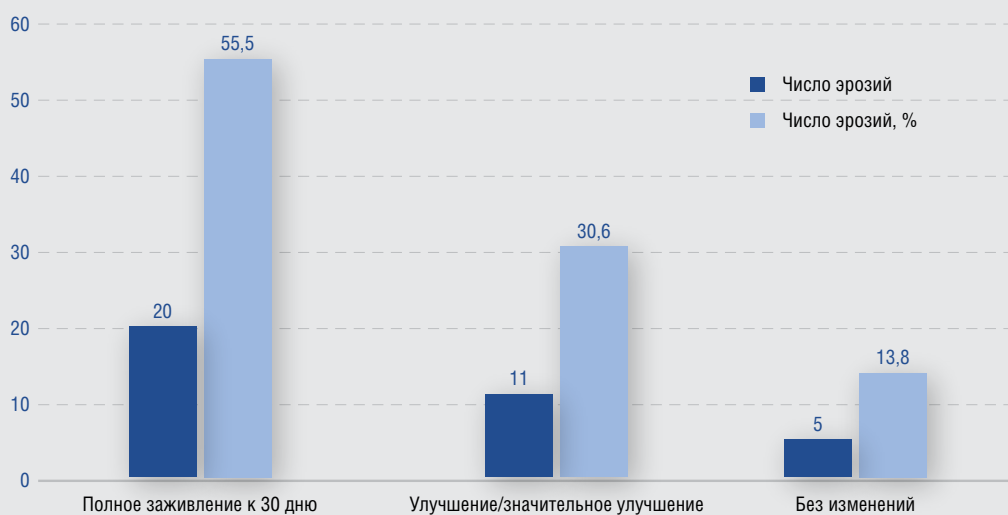


Рис. 6. Эффективность наружной терапии у больных врожденным буллезным эпидермолизом на 30 день  
 Fig. 6. Efficacy of external therapy in patients with congenital EB on the 30th day

Schultz et al. разработали алгоритм TIME для того, чтобы облегчить лечение пациентов с хроническими эрозивно-язвенными дефектами различного генеза [13]. Каждая буква в алгоритме TIME отображает 4 основных компонента кожного дефекта, на которые в первую очередь обращают внимание при назначении лечения: Т (tissue) — характеристика ткани на поверхности раны, I (infection/inflammation) — наличие инфицирования/воспаления, М (moisture imbalance) — степень экссудации, Е (edge) — характеристика краев раны.

В 2004 году D.H. Keast с соавт. предложили алгоритм MEASURE, который включает 7 параметров, которые следует обязательно мониторировать в процессе лечения хронических эрозивно-язвенных дефектов кожи различного генеза:

- М (measure) — измерение исходной площади эрозивно-язвенного дефекта;
- Е (exudate) — характеристика эксудата (серозный, геморрагический, гнойный, смешанный); его количество (отсутствует, скудный, умеренный, обильный);



Рис. 7. Пациент Ц., тяжелый генерализованный РДБЭ, 27 лет. А — распространенные очаги рубцовой атрофии на коже туловища и верхних конечностей, деформация кистей по типу «варежки»; Б, В — наслоения мази и бинтов на коже голени и стоп  
 Fig. 7. Patient С., severe generalized RDEB, 27 years old. А — distributed foci of cicatricial atrophy on the skin of the trunk and upper extremities, mitten-like deformation of the hands; Б, В — layers of ointment and bandages on the skin of the legs and feet

Площадь эрозий до лечения



А. 300 см²

В. 28 см²

Д. 17,5 см²

Площадь эрозий на 14 день терапии



Б. 72 см²

Г. 2 см²

Е. 3 см²

Рис. 8. Частичная эпителизация эрозий в результате применения неадгезивных губчатых силиконовых повязок (А, Б), неадгезивных сетчатых силиконовых повязок (В, Г) и неадгезивных сетчатых мазевых повязок (Д, Е) у больного тяжелым генерализованным РДБЭ  
 Fig. 8. Partial epithelialization of erosions as a result of the use of non-adherent spongy silicone dressings (А, Б), non-adherent mesh silicone dressings (В, Г) and non-adherent mesh ointment dressings (Д, Е) in a patient with severe generalized RDEB

– А (appearance) — характеристика раневой поверхности (описание цвета раневой поверхности, наличие грануляций, описание их цвета);

– S (suffering) — наличие субъективных ощущений в области дефекта;

– U (undermining) — наличие признаков деструкции тканей в области дефекта;

– R (reevaluate) — повторное регулярное измерение площади дефекта;

– E (edge) — описание краев и ткани, окружающей рану; наличие/отсутствие воспаления, мацерации, уплотнения [14].

В нашем исследовании документировалось изменение площади, количества и характера экссудата

всех эрозивно-язвенных дефектов и изменения краев и субъективных ощущений длительно не заживающих эрозий/язв. Данные параметры имеют большое значение в диагностике плоскоклеточного рака кожи у больных ВБЭ, который чаще всего возникает в области длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов. При подозрении на малигнизацию в первую очередь обращают внимание на длительность существования, которая не должна превышать 4 недель; долю сокращения площади дефекта кожи; края эрозии/язвы. Наличие приподнятых, подрывных краев или приподнятого валика окружающей ткани по периферии эрозии/язвы, появление парестезий или интенсивной боли в области эрозии/язвы может свидетельствовать о малигнизации [9].



## Эрозии до лечения



## Эрозии на 7 день терапии



Рис. 9. Пациентка Т., тяжелый генерализованный РДБЭ, 31 год. А–В — множественные эрозии с геморрагическим экссудатом и гнойными корками по периферии на коже ягодичной области, со скудным геморрагическим отделяемым на поверхности на коже правой боковой поверхности туловища, в правой паховой области с геморрагическим экссудатом на поверхности до лечения; Г–Е — уменьшение количества геморрагического экссудата на поверхности эрозий, отсутствие гнойных корок по периферии и незначительное уменьшение площади эрозий  
 Fig. 9. Patient T., severe generalized RDEB, 31 years old. А–В — multiple erosions with hemorrhagic exudate and purulent crusts on the periphery of the skin of the gluteal region, with scanty hemorrhagic discharge on the surface of the skin of the right lateral surface of the body, in the right inguinal area with hemorrhagic exudate on the surface before treatment; Г–Е — reduction in the amount of hemorrhagic exudate on the surface of erosions, the absence of purulent crusts on the periphery and a slight decrease in the area of erosions

Неадгезивные перевязочные средства обладают рядом преимуществ перед адгезивными перевязочными средствами, в первую очередь атравматичностью. Удаление адгезивной повязки с раневой поверхности сопровождается болью и может провоцировать дополнительную травматизацию раны, в то время как при удалении повязки на силиконовой основе болезненность значительно снижена. Кроме того, первичное применение марлевых бинтов требует частых перевязок (1–3 раза в день) в отличие от неадгезивных повязок [15]. Неадгезивные перевязочные средства обладают способностью поддерживать оптимальный баланс влажности в ране, так как, например, избыточная экссудация приводит к замедлению миграции кератиноцитов с краев раны, что имеет большое значение для процесса эпителизации [13]. Если в раневом ложе продукция экссудата снижена, возникает обезвоживание и образование корки на поверхности раны, которая также будет препятствовать заживлению и контракции краев раны [16]. На раны с обильной неконтролируемой экссудацией предпочтительнее использовать губчатые и суперабсорбирующие повязки на полимерной основе [17]. При наличии признаков обезвоживания раны назначаются гидрогелевые повязки, способствующие поддержанию оптимального баланса экссудата в ране [18]. Таким образом, корректный выбор перевязочного средства является

основополагающим для проведения успешной и эффективной наружной терапии.

Соблюдение рекомендаций по ведению больных ВБЭ, включающих рациональную наружную терапию с применением атравматичных неадгезивных перевязочных средств, регулярное динамическое наблюдение и фотодокументирование процесса заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи позволяет снизить возможность развития длительно не заживающих ран у больных ВБЭ и других инвалидирующих и смертельных осложнений заболевания.

### Заключение

Полученные результаты продемонстрировали клиническую эффективность наружной терапии с применением современных атравматичных неадгезивных перевязочных средств. Регулярный контроль размеров эрозивно-язвенного дефекта, количества и характера экссудата, характеристики поверхности (цвет, наличие грануляций, струпа, некротических масс), субъективных ощущений в области эрозии/язвы и их регулярное документирование позволяет объективизировать оценку заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи, стандартизировать назначение адекватной наружной терапии, включая выбор неадгезивных перевязочных средств и составление индивидуального плана лечения пациента с ВБЭ. ■

## Литература/References

1. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:931–950.
2. Has C., He Y. Research Techniques Made Simple: Immunofluorescence Antigen Mapping in Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 2016;136:e65–71.
3. Coulombe P. A., Hutton M. E., Vassar R., Fuchs E. A function for keratins and a common thread among different types of epidermolysis bullosa simplex diseases. *J Cell Biol.* 1991;115:1661–1674.
4. Coulombe P. A., Kerns M. L., Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: a paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Invest.* 2009;119:1784–1793.
5. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J., Martinez A., Schultz G., Burrell R. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:904–917.
6. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5–12.
7. Fine J. D., Johnson L. B., Suchindran C., Carter D. M., Moshell A. The National Epidermolysis Bullosa Registry: organization, goals, methodologic approaches, basic demography, and accomplishments. In: Fine J. D., Bauer E. A., McGuire J., Moshell A. (eds) *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999. P. 79–100.
8. Fine J. D., Johnson L. B., Weiner M., Li K. P., Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:203–211.
9. Mellerio J. E., Robertson S. J., Bernardis C. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol.* 2016;174:56–67.
10. Carulli S., Contin R., De Rosa L., Pellegrini G., De Luca M. The long and winding road that leads to a cure for epidermolysis bullosa. *Regen Med.* 2013;8:467–481.
11. Margolis D. J., Allen-Taylor L., Hoffstad O., Berlin J. A. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen.* 2004;12:163–168.
12. Petrof G., Abdul-Wahab A., McGrath J. A. Cell Therapy in Dermatology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4:a015156.
13. Schultz G., Sibbald G., Falanga V. et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003;11:1–28.
14. Keast D. H., Bowering C. K., Evans A. W., Mackean G. L., Burrows C., D'Souza L. MEASURE: a proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen.* 2004;12(3 Suppl):S1–17.
15. World Union of Wound Healing Societies. Principles of Best Practice: Minimising Pain at Wound Dressing-Related Procedures. A Consensus Document. London, UK: MEP Ltd, 2004. P. 1–10.
16. Dowsett C., Ayello E. TIME principles of chronic wound bed preparation and treatment. *Br J Nurs.* 2004;13(Suppl 15):S16–S23.
17. Faucher N., Safar H., Baret M., Philippe A., Farid R. Superabsorbent dressings for copiously exuding wounds. *Br J Nurs.* 2012;21(12):S22, S24, S26–S28.
18. Sibbald R., Elliott J.A., Ayello E.A., Somayaji R. Optimizing the Moisture Management Tightrope with Wound Bed Preparation 2015. *Adv Skin Wound Care.* 2015;28:466–476.

**Информация об авторах**

**Алексей Алексеевич Кубанов** — д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Арфеня Эдуардовна Карамова\*** — к.м.н., заведующий отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: karamova@cnikvi.ru

**Вера Игоревна Альбанова** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Екатерина Сергеевна Мончаковская** — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Information about the authors**

**Alexey A. Kubanov** — Dr. Sci. (Med.), RAS Corresponding Member, Prof., State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Arfenya E. Karamova\*** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: karamova@cnikvi.ru

**Vera I. Albanova** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; Prof., Department of Skin and Venereal Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Ekaterina S. Monchakovskaya** — Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-41-45>

# Пепельный дерматоз у ребенка

Прошутинская Д. В.<sup>1\*</sup>, Маковецкая О. С.<sup>2</sup>, Нефедова М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>2</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлено описание редкого заболевания — пепельного дерматоза у ребенка. Приведены данные литературы с обсуждением вопросов этиологии и патогенеза, а также клинической картины и диагностики заболевания.

Ключевые слова: **пепельный дерматоз, стойкая дисхромическая эритема, пятна серого цвета**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Прошутинская Д. В., Маковецкая О. С., Нефедова М. А. Пепельный дерматоз у ребенка. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):41–45. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-41-45>





# Ashy dermatosis in a child

Diana V. Proshutinskaya<sup>1\*</sup>, Oksana S. Makovetskaya<sup>2</sup>, Maria A. Nefedova<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

<sup>2</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

The paper provides a description of a rare skin condition, erythema dyschromicum perstans (also called ashy dermatosis), in a child. The authors present a literature review on the issue. A particular attention is given to the etiology and pathogenesis, as well as the clinical picture and diagnostics of the disease.

Keywords: **ashy dermatosis, erythema dyschromicum perstans, grey spots**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Proshutinskaya D. V., Makovetskaya O. S., Nefedova M. A. Ashy dermatosis in a child. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):41–45. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-41-45>

---

■ Пепельный дерматоз, или стойкая дисхромическая эритема, относится к группе заболеваний, характеризующихся приобретенными гиперпигментированными пятнистыми высыпаниями. Характерный пепельно-серый оттенок очагов обусловил название дерматоза [1, 19]. Первое клиническое описание принадлежит О. Ramirez, который в 1959 г. представил пациента с клиническими проявлениями пепельно-серого дерматоза на Конгрессе дерматологов Центральной Америки [2, 4, 13]. Позже M.B. Sulzberger обратил внимание на вариабельность цвета высыпаний, включая пепельно-черный, голубовато-серый, коричнево-серый и красноватый, в связи с чем ввел термин «стойкая дисхромическая эритема» [5, 6, 20]. Заболевание наиболее распространено в Центральной Америке, имеются описанные случаи в США, Японии, Центральной Европе [5, 8, 11, 19].

В настоящее время нет окончательных данных об этиологии и патогенезе пепельного дерматоза. Высказываются различные гипотезы о генезе заболевания.

J.R. Persob и R.S. Rogers на основании результатов гистологического исследования кожи больных пепельным дерматозом предположили поствоспалительный характер пигментации, в основе которого лежит базальноклеточный апоптоз с вакуолизацией базальных клеток эпидермиса и отложением IgM [3, 6, 19].

Preissl и Faff связывают развитие заболевания с токсико-аллергическим процессом, вызванным лекарственными препаратами, пищевыми продуктами или косметическими средствами [7–9, 11, 20]. Обсуждается также роль гельминтов, эндокринной патологии и иммунных нарушений [11, 20].

В настоящее время считается, что пепельный дерматоз может возникнуть в любом возрасте, как правило, старше пяти лет, независимо от расовой и половой принадлежности [12, 13]. Заболевание характеризуется внезапным появлением пепельно-серых пигментных пятен или слегка возвышающихся бляшек с неровными краями, гладкой поверхностью, различных размеров и очертаний, и медленным прогрессированием кожного процесса [14, 15]. На начальном этапе по периферии пятен обнаруживается узкий розовый венчик, который в более поздней стадии исчезает или замещается гипопигментацией. Высыпания могут локализоваться на любом участке кожи, чаще в области шеи, плеч, груди, спины, бедер. На туловище пятна нередко располагаются вдоль линий Лангера. Кроме того, кожный процесс может быть унилатеральным или линейным. Слизистые оболочки не поражаются. Общее состояние пациента не страдает. Субъективно может беспокоить незначительный зуд. Течение заболевания длительное, со временем может наблюдаться уменьшение интенсивности окрашивания элементов. Описаны случаи самопроизвольного регресса пятен в течение нескольких лет [4, 16, 17].

Дифференциальный диагноз проводят с гемохроматозом, фиксированной эритемой, пигментной формой красного плоского лишая, мастоцитозом, пятнистым амилоидозом, очаговой склеродермией, сифилисом [1, 4, 18].

Эффективных методов лечения заболевания не разработано. Описано использование топических и системных глюкокортикостероидов, дапсона, антиmalarийных препаратов, антибиотиков, кератолитических и солнцезащитных средств. Эффект от лечения в большинстве случаев неудовлетворительный. На-

ружно применяют эмолиенты с содержанием мочевины и крем с азелаиновой кислотой. В литературе есть единичные данные об успешном применении ультрафиолетового излучения, противомозолевых средств [20].

Представляем собственное клиническое наблюдение. В 2016–2017 гг. в отделении детской дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Минздравсоцразвития России наблюдалась девочка М., 15 лет, с диагнозом «пепельный дерматоз». Первые высыпания заметили за несколько месяцев до обращения в виде пятен по типу синяков (около 15 пятен). Обратились к педиатру по месту жительства, где диагноз не был установлен, была рекомендована консультация гематолога. В результате обследования данных за гематологическую патологию выявлено не было. При последующих обращениях к дерматологам были заподозрены диагнозы «васкулит», «мастоцитоз». В связи с прогрессированием кожного процесса родители ребенка обратилась в ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Минздравсоцразвития России для уточнения диагноза и определения тактики лечения. Из анамнеза жизни установлено, что аллергологический анамнез и наследственный анамнез не отягощены, из перенесенных заболеваний отмечают редкие ОРВИ, ветряную оспу.

При осмотре кожный патологический процесс носит распространенный характер с поражением груди, живота, спины, боковых поверхностей тела. Представлен множественными отдельными и местами сливающимися пепельно-серыми и серо-голубыми пигментными пятнами размером от 0,3 до 1,0 см (рис. 1, 2, 3). Субъективных жалоб нет. Придатки кожи и видимые слизистые не поражены.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови выявлен повышенный уровень эозинофилов (8 при норме до 5), общий анализ мочи без



Рис. 1. Множественные пепельно-серые и серо-голубые пятна на коже спины  
Fig. 1. Multiple ash gray and blue gray spots on the skin of the back



Рис. 2. Очаги пепельно-серого и серо-голубого цвета на боковой поверхности туловища справа  
Fig. 2. Foci of ash-gray and gray-blue colour on the lateral surface of the body on the right



Рис. 3. Дерматоскопическая картина пятнистого элемента при пепельном дерматозе  
Fig. 3. A dermatoscopic picture of the element of the spots in ashy dermatosis (erythema dyschromicum perstans)

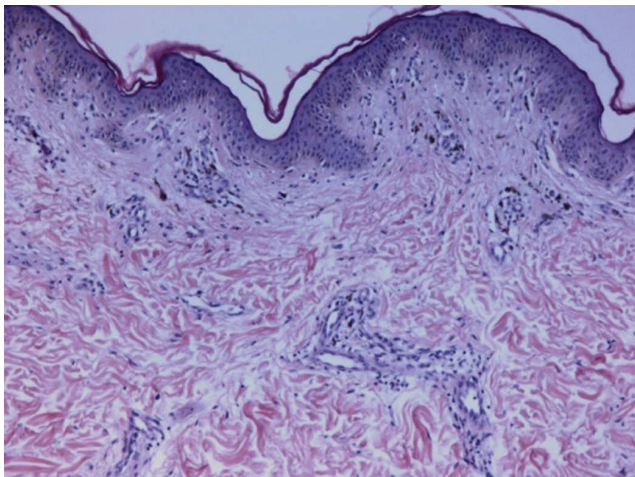


Рис. 4. Патологический процесс локализуется в сосочковой дерме, где отмечается диффузное и периваскулярное распределение коричневого пигмента (меланина). Эпидермис без выраженных изменений. Увеличение  $\times 100$   
Fig. 4. The pathological process is localized in the papillary dermis, where a diffuse and perivascular distribution of brown pigment (melanin) is observed. Epidermis without pronounced changes. Magnification  $\times 100$

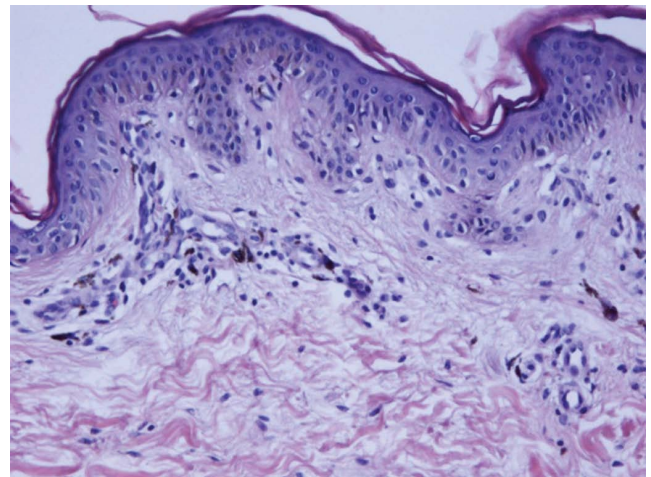


Рис. 5. В эпидермисе — умеренная пигментация и вакуолярная дистрофия базальных кератиноцитов. В сосочковой дерме пигмент локализуется преимущественно внутри меланофагов, окрашивая их цитоплазму в коричневый цвет. Признаки васкулита отсутствуют. Увеличение  $\times 200$   
Fig. 5. Moderate pigmentation and vacuolar dystrophy of basal keratinocytes in the epidermis. In the papillary dermis, the pigment is localized predominantly inside the melanophages, staining their cytoplasm brown. The signs of vasculitis are absent. Magnification  $\times 200$

патологических отклонений. Биохимический анализ крови и коагулограмма в пределах нормальных значений.

С целью уточнения диагноза была произведена диагностическая биопсия из очага высыпаний с последующим гистологическим исследованием, проводимым по стандартной методике с окрашиванием препаратов гематоксилином-эозином и их анализом на световом микроскопе с возможностью фотофиксации изображений (рис. 4, 5).

При гистологическом исследовании: эпидермис без значимых изменений, с умеренной пигментацией и вакуолярной дистрофией базальных кератиноцитов

и выраженным недержанием пигмента. В сосочковой дерме диффузно и в составе периваскулярных инфильтратов — большое количество меланофагов, нагруженных пигментом. Признаков васкулита не отмечалось.

С учетом данных анамнеза, клинической картины и гистологического исследования ребенку был установлен диагноз: пепельный дерматоз. Рекомендованы топические увлажняющие средства с содержанием мочевины 10–20 % и крем с азелаиновой кислотой.

Описанный клинический случай представляет интерес как редко встречающаяся патология в детской дерматологической практике. ■



## Литература/References

- Naidorf K. F., Cohen S. R. Erythema dyschromicum perstans and lichen planus. *Arch Dermatol.* 1982;118(9):683–685.
- Ramirez C. O. Los cenicientos: problema clinica. In: *Memoria del Primer Congreso Centroamericano de Dermatologica.* December 5–8, 1957, San Salvador. El Salvador; 1957. P. 122–130.
- Person J. R., Rogers R. S. Arch Dermatoses. An Apoptotic Disease? *Arch of Dermatol.* 1981;117(11):701–704.
- Vasquez-Ochoa L. A., Isaza-Guzman D. M., Orozco-Mora B., Restrepo-Molina R., Trujillo-Perez J., Tapia F. J. Immunopathologic study of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis). *Int J Dermatol.* 2006;45:937–941.
- Стойкая дисхромическая эритема (пепельный дерматоз). [http://dermline.ru/nav/main/jeritema\\_dishromicheskaja.htm](http://dermline.ru/nav/main/jeritema_dishromicheskaja.htm) [Erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis)]. [http://dermline.ru/nav/main/jeritema\\_dishromicheskaja.htm](http://dermline.ru/nav/main/jeritema_dishromicheskaja.htm) (In Russ.)]
- Urano-Suehisa S., Tagami H., Iwatsuki K. Unilateral ashy dermatosis occurring in a child. *Arch Dermatol.* 1984;120:1491–1493.
- Елькин В. И., Митрюковский Л. С., Седова Т. Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь; 2004. 946 с. + вкл. 197 с. [Elkin V. I., Mityukovskiy L. S., Sedova T. G. Featured dermatology. Rare dermatoses and dermatological syndromes. Illustrated guidebook on the diagnosis and treatment of dermatoses. Perm; 2004. 946 p. + suppl. 197 p. (In Russ.)]
- Schwartz R. A. Erythema dyschromicum perstans: the continuing enigma of Cinderella or ashy dermatosis. *Int J Dermatol.* 2004;43:230.
- Srivastava N., Solanki L. S., Chand S. et al. Ashy dermatosis — like pigmentation due to ethambutol. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(3):281–282.
- Yokozeki H., Ueno M., Komori K., Nishioka K. Multiple linear erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis) in the lines of Blaschko. *Dermatology.* 2005;210:356–357.
- Bahadir S., Cobanoglu U., Cimsit G., Yayli S., Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: response to dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 2004;43:220–222.
- Osswald S. S., Proffer L. H., Sartori C. R. Erythema dyschromicum perstans: a case report and review. *Cutis.* 2001;68:25–28.
- Torreló A., Zaballos P., Colmenero I., Mediero I. G., de Prada I., Zambrano A. Erythema dyschromicum perstans in children: a report of 14 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:422–426.
- Shirahama S., Yagi H., Takigawa M. A case of ashy dermatosis with unilateral and band-like distribution. *Acta Dermatol Kyoto.* 1994;89:15–17.
- Baranda L., Torres-Alvarez B., Cortes-Franco R., Moncada B., Portales-Perez D. P., Gonzalez-Amaro R. Involvement of cell adhesion and activation molecules in the pathogenesis of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatitis). The effect of clofazimine therapy. *Arch Dermatol.* 1997;133:325–329.
- Tschen J. A., Tschen E. A., McGavran M. H. Erythema dyschromicum perstans. *J Am Acad Dermatol.* 1980;2(4):295–302.
- Заводский В.Н. Пепельный дерматоз. В кн.: Междисциплинарная научно-практическая конференция «Новые методы диагностики и лечения кожных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем»: Сборник научных работ Ярославской государственной медицинской академии. М.; 2009. С. 46–48. [Zavodskij V. N. Ashy dermatosis. Interdisciplinary research and practice meeting “New methods of diagnosis and treatment of skin diseases and sexually transmitted infections”: Collection of scientific works of the Yaroslavl State Medical Academy. Moscow; 2009. P. 46–48 (In Russ.)]
- Родионов А. Н. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Наука и техника; 2011. 912 с. [Rodionov A. N. Dermatocosmetology. Lesions of the facial skin and mucous membranes. Diagnosis, treatment and prevention. St. Petersburg: Nauka i tekhnika; 2011. 912 p. (In Russ.)]
- Thougan B. E., Gonzalez M. E., Mandal R. V. et al. Erythema dyschromicum perstans. *Dermatol On-line J.* 2010 Nov. 15;16(11):17.
- Riquero-Martin J., Perez-Alfonzo R., Abrusci V. et al. Clinical trial with clofazimine on treating erythema dyschromicum perstans. *Int J Dermatol.* 1989;28:198.

## Информация об авторах

**Диана Владиславовна Прошутинская\*** — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: diana.dika@mail.ru

**Оксана Сергеевна Маковецкая** — врач-дерматовенеролог Консультативно-диагностического центра Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мария Андреевна Неведова** — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Information about the authors

**Diana V. Proshutinskaya\*** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: diana.dika@mail.ru

**Oksana S. Makovetskaya** — Dermatovenereology Doctor of the Consultative and Diagnostic Center, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Maria A. Nefedova** — Junior Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-46-51>

# Фолликулярный опухолевидный красный плоский лишай (*lichen planus follicularis tumidus*)

Чепуштанова К. О., Горбунов Ю. Г., Белоусова И. Э., Самцов А. В.

---

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации  
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В статье приводится клиническое наблюдение пациентки с редкой формой красного плоского лишая — *lichen planus follicularis tumidus*. Приведены данные литературы о клинических особенностях этого редкого дерматоза, рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, фолликулярный опухолевидный красный плоский лишай, *lichen planus follicularis tumidus*, дифференциальная диагностика, милиумы

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Чепуштанова К. О., Горбунов Ю. Г., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Фолликулярный опухолевидный красный плоский лишай (*lichen planus follicularis tumidus*). Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):46–51. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-46-51>

# *Lichen planus follicularis tumidus*

Kseniya O. Chepushtanova\*, Yury G. Gorbunov, Irena E. Belousova, Aleksey V. Samtsov

---

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation  
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

In this work, the authors described a case of a patient with *lichen planus follicularis tumidus* (LPFT), an extremely rare variant of lichen planus. The article provides an overview of literature on clinical features characterizing this rare condition. Differential diagnosis as well as treatment of this condition is considered.

Keywords: **lichen planus, lichen planus follicularis tumidus, differential diagnosis, milia**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Chepushtanova K. O., Gorbunov Yu. G., Belousova I. E., Samtsov A. V. *Lichen planus follicularis tumidus*. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):46–51. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-46-51>



■ Фолликулярный опухолевидный красный плоский лишай (*lichen planus follicularis tumidus*, LPFT) представляет собой редкий вариант красного плоского лишая и характеризуется опухолевидными образованиями в виде фиолетовых бляшек с многочисленными кистами и комедонами на поверхности. Типичной локализацией высыпаний является заушная область. Реже в процесс могут вовлекаться надключичная, подчелюстная области, а также кожа ушных раковин, щек, подбородка и волосистой части головы. На настоящий момент в мировой литературе описано 17 случаев данного заболевания. В связи с редкостью дерматоза приводим наше собственное наблюдение.

### Описание клинического случая

Больная К., 65 лет, обратилась в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с жалобами на высыпания в области кожи лица. Считает себя больной в течение семи лет, когда впервые обнаружила высыпания в области туловища, представленные папулами полигональной формы фиолетового цвета, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. В дальнейшем отметила прогрессирующее выпадение волос в затылочно-теменной области с последующим формированием очага рубцовой алопеции. Четыре года назад отметила появление новых высыпаний в области правой половины лица в виде пятен коричневато-фиолетового цвета, не сопровождавшихся субъективными ощущениями. На протяжении последних четырех лет отмечает рост пятен по периферии и формирование на их поверхности новых элементов в виде множественных милиумов. За медицинской помощью не обращалась, терапию не получала.

При осмотре на коже в области правой щеки, правой половины лба, предушной и височной областей имелись бляшки коричневато-фиолетового цвета, размерами до 7,0 см в диаметре, с множественными кистами на поверхности (рис. 1). В области волосистой части головы визуализировался очаг рубцовой алопеции размером 3,0×5,0 см в диаметре (рис. 2).

Была выполнена диагностическая биопсия элемента кожи лба. При гистологическом исследовании обнаруживались множественные частично сливающиеся инфундибулярные кисты, заполненные роговыми массами и окруженные плотным лихеноидным лимфоцитарным инфильтратом, состоящим преимущественно из CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (рис. 3, 4). Соотношение CD8:CD4 клеток было примерно 3:1. CD20-позитивные В-лимфоциты образовывали небольшие скопления. Плазматоидные дендритные CD123<sup>+</sup>-клетки были рассеяны в инфильтрате.

На основании данных клинической картины и гистологического исследования был установлен диагноз — фолликулярный опухолевидный красный плоский лишай.

Пациентке была предложена терапия препаратом циклоспорин, от которой она категорически отказалась.

### Обсуждение

В 1977 г. Balaich и соавт. впервые описали 3 пациентов с атипичной формой красного плоского лишая, локализованной в заушной области, и предложили назвать это заболевание «фолликулярная опухолевидная форма красного плоского лишая» (*lichen planus follicularis tumidus*, LPFT) [1]. Очаги поражения были представлены опухолевидными образованиями мягкой или плотной консистенции с милиумами на поверхности, в сочетании с характерными плоскими папулами красно-фиолетового цвета на других участках кожного покрова. В том же году Grupper и соавт. описали новый случай LPFT в сочетании с классическими проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта [2]. В 1980 г. Baptista и соавт. наблюдали первый случай LPFT с локализацией в области щек [3]. Rongioletti и соавт. предложили название данному состоянию *agminate lichen follicularis with cysts and comedones*. Однако это не нашло применения на практике [4].

На настоящий момент в литературе описано 17 случаев LPFT. Заболевание преимущественно встречается у женщин среднего возраста, однако описаны случаи заболевания у мужчин. LPFT клинически проявляется крас-



Рис. 1. Пациентка К. 65 лет, бляшки коричневато-фиолетового цвета с множественными кистами на поверхности  
Fig. 1. Patient K. 65 y.o., brown-purple plaques with multiple cysts on the surface



Рис. 2. Больная К. 65 лет, очаг рубцовой алопеции в области волосистой части головы размерами 3,0 × 5,0 см в диаметре  
Fig. 2. Patient K. 65 y.o., scar alopecia focus in the scalp with dimension of 3.0 × 5.0 cm in diameter

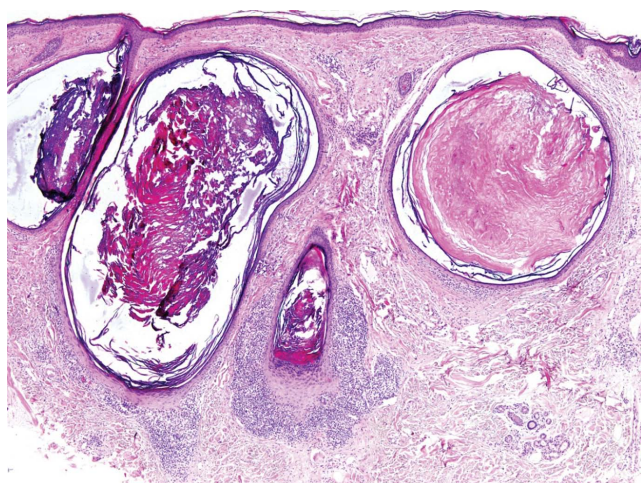


Рис. 3. Множественные частично сливающиеся инфундибулярные кисты, заполненные роговыми массами и окруженные плотным лихеноидным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$   
 Fig. 3. Multiple partially fused infundibular cysts filled with horn masses and surrounded by dense lichenoid infiltrate. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$

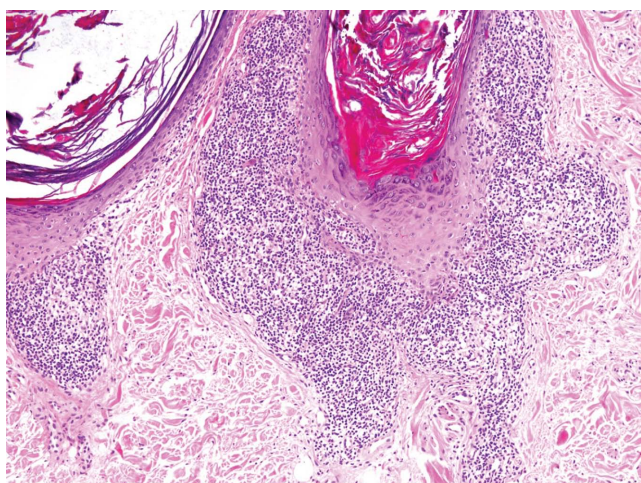


Рис. 4. Множественные частично сливающиеся инфундибулярные кисты, заполненные роговыми массами и окруженные плотным лихеноидным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$   
 Fig. 4. Multiple partially fused infundibular cysts filled with horn masses and surrounded by dense lichenoid infiltrate. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$

ными или фиолетовыми бляшками с многочисленными бело-желтыми кистами и комедонами, протекающими бессимптомно или сопровождающимися зудом. В ряде случаев может наблюдаться ониходистрофия. Заушная область является наиболее частой локализацией высыпаний [1, 3–6]. Реже встречаются высыпания в области шеи [7], щек [3, 4, 8], ушных раковин, подбородка [4], волосистой части головы, а также лобно-теменной и пояснично-крестцовой [6]. В некоторых случаях наблюдалась классическая клиническая картина красного плоского лишая. Однако у большинства пациентов бляшки с милиумами являлись единственным проявлением заболевания [1, 2, 8]. Гистологически LPFT характеризуется интрадермальными фолликулярными кистами, окруженными плотным лихеноидным инфильтратом, в котором могут быть обнаружены коллоидные массы и меланофаги. Наш случай описывает сочетание LPFT в области правой половины лица (с вовлечением лобно-теменной зоны, заушной области, а также области щек и подбородка) и рубцовой алопеции волосистой части головы без каких-либо проявлений красного плоского лишая на коже и слизистых оболочках. Гистологические изменения были характерны для данного состояния.

Милиумы являются разновидностью эпидермальных (инфундибулярных) кист, заполненных кератином. Среди них выделяют первичные, возникшие спонтанно на фоне видимо неизменной кожи, и вторичные, которые могут быть следствием ранее перенесенной травмы, длительного использования топических глюкокортикостероидов, системной терапии или проявлением различных заболеваний, таких как субэпидермальные буллезные дерматозы, поздняя кожная порфирия, дискоидная красная волчанка и фолликулярная форма грибкового микоза. Заболевание, описанное впервые в 1903 г. Balzer and Bouquet как *milium confluent retroauriculaires bilateral* (сливающиеся двусторонние заушные милиумы) [9] и в последующем переименованное Hubler и соавт. в 1978 г. в *milienplaque* (MEP), является редкой формой первичных милиумов и характеризуется множественными элементами на фоне эри-

тематозных, инфильтрированных бляшек с локализацией в заушной области [10].

Luske и соавт. описали 5 случаев образования кист у больных с красным плоским лишаем в стадии разрешения элементов и 1 случай при развитии лихеноидной реакции на татуировку. Они полагают, что возникновению милиумов может способствовать повреждение инфундибулярной части волосяных фолликулов вследствие выраженной лихеноидной реакции с вакуольной дегенерацией базальных кератиноцитов [11].

Дифференциальную диагностику LPFT проводят с первичной *milien en plaque*, трихоаденомой Nikolowski, фолликулярным вариантом грибкового микоза [12, 13] и дискоидной красной волчанкой [14]. Также следует исключить синдром Favre-Racouhort (также известный как узловатый эластоз), поражающий в основном подверженные солнечному воздействию периорбитальные области преимущественно у пожилых людей [15].

Первичная MEP, в отличие от LPFT, характеризуется отсутствием лихеноидного инфильтрата вокруг кистозных образований, однако несколько описанных в литературе случаев MEP характеризовались гистологической картиной, идентичной LPFT, подтверждающей гипотезу большинства авторов о том, что они являются клиническим проявлением одного дерматоза [16, 17].

В литературе описаны случаи возникновения MEP у пациентов с уже установленным диагнозом дискоидной красной волчанки (ДКВ) и как первичное проявление ДКВ [14, 16, 18, 19, 21]. ДКВ, в отличие от LPFT, характеризуется отложением муцина в дерме, а также иммунных комплексов, которые могут быть выявлены методом прямой РИФ [14, 16, 21].

Фолликулярная форма грибкового микоза — редкий вариант Т-клеточной лимфомы кожи. Клинически может проявляться комедонами, эпидермальными кистами и фолликулярными папулами. Заболевание гистологически характеризуется перифолликулярным инфильтратом атипичных Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Иногда может наблюдаться сопутствующий фолликулярный муциноз [11, 22, 23].



По данным ряда авторов, LPFT имеет склонность к хроническому рецидивирующему течению и плохо поддается терапии. Топические и системные глюкокортикостероиды могут давать хороший терапевтический эффект, который сохраняется, как правило, только во время терапии. Ряд авторов рекомендуют системные ретиноиды [4, 24]. Данные по применению топических ретиноидов противоречивы. Одни авторы считают, что они неэффективны, другие получали положительный эффект [25]. Хирургическое иссечение обычно вызыва-

ет рецидив заболевания. Не исключается возможность применения криотерапии, дермабразии, фотодинамической терапии. Описан случай применения циклоспорина с хорошим терапевтическим эффектом [26].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что фолликулярный опухолевидный красный плоский лишай является редким дерматозом, что в определенной мере объясняет трудность его диагностики и отсутствие эффективных общепринятых методов терапии. ■

## Литература/References

1. Belaich S., Bonvalet D., Civatte J. Lichen plan folliculare tumidus retro-auriculaire. *Ann Dermatol Venerol.* 1977;104:147.
2. Grupper C., Bensoussan L. Lichen plan folliculaire tumidus retro-auriculaire bilatéral associé à un lichen plan buccal banal leucokeratosique et érosif. *Ann Dermatol Venerol.* 1977;104:151.
3. Baptista A. P., Rodrigues J. B., Cortesao J. Lichen plan folliculare tumidus. *Ann Dermatol Venerol.* 1980;107:1057.
4. Rongioletti F., Ghigliotti G., Gambini C., Rebora A. Agminate lichen follicularis with cysts and comedones. *British Journal of Dermatology.* 1990;122:844–845.
5. Tsoitis G., Papadimitriou C., Asvesti C. et al. Retroauricular dermatitis of the "milia en plaque" type. *Ann Dermatol Venerol.* 1993;120(1):58–64 [In French].
6. Vazques Garcia J., Perez O. N., Peireio Ferreiros M. M., Toribio J. Lichen planus follicularis tumidus with cysts and comedones. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:346.
7. Aloï F. G., Del Piano A. C. Follicular lichen planus tumidus. *G Ital Dermatol Venerol.* 1985;120(6):447–449 [In Italian].
8. Jiménez-Gallo D., Albarrán-Planellas C., Linares-Barrios M. et al. Facial follicular cysts: a case of lichen planus follicularis tumidus? *J Cutan Pathol.* 2013;40(9):818–822.
9. Balzer F. Milium confluent retroauriculaires bilatéral. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie.* 1903;14:361.
10. Stefanidou M. P., Panayotides J. G., Tosca A. D. Milia en Plaque: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2002;28:291–295.
11. Lucke T., Fallowfield M., Burden D. Lichen planus associated with milia. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:266.
12. Gabriel-Carbia S., Malah V., Glorio R. et al. Milia en placa en varias y sucesivas áreas. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2005;33:183.
13. Fraser-Andrews E., Ashton R., Russel-Jones R. Pilotropic mycosis fungoides presenting with multiple cysts, comedones and alopecia. *Br J Dermatol.* 1999;140:141.
14. Rahbari H., Mehregan A. H., Pinkus H. Trichoadenoma of Nikolowski. *Journal of Cutaneous Pathology.* 1977;4:90–95.
15. de Anda G., Vignale R., Carlevara A., Cassela de Vilboa E. Quistes en placas infundibulares retroauriculares. *Medicina Cutanea Ibero latinoamericana.* 1985;13:331–334.
16. Belhadjali H., Youssef M., Yahia S., Njim L., Zakhama A., Zili J. Milia en plaque and discoid lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:356.
17. Gabriel-Carbia S., Malah V., Glorio R. et al. Milia en placa en varias y sucesivas áreas. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2005;33:183.
18. Boehm I., Schupp G., Bauer R. Milia en plaque arising in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1997;137(4):649–651.
19. de Wet J., Joordan H. F., Visser W. I. Bilateral malar milia en plaque as primary presentation of discoid lupus erythematosus. *JAAD case Rep.* 2017;3(2):106–109.
20. Losada-Campa A., De La Torre-Fraga C., Cruces-Prado M. Milia en plaque. *Br J Dermatol.* 1996;134:970–972.
21. Kouba D. J., Owens N. M., Mimouni D., Klein W., Nousari C. H. Milia en plaque: a novel manifestation of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2004;149:424.
22. Torres T., Velho G., Alves R., Selores M. Widespread comedones as the sole clinical manifestation of follicular mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 2010;20:534.
23. Leverkus M., Rose C., Brocker E. B., Goebeler M. Follicular cutaneous T-cell lymphoma: beneficial effect of isotretinoin for persisting cysts and comedones. *Br J Dermatol.* 2005;152:193.
24. Gimenes R., Velasco C. Liqueplano follicular tumidus retroauricular: a proposito de un caso. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:193.
25. Hubler W. R., Rudolph A. H., Kelleher R. M. Milia en plaque. *Cutis.* 1978;22:67–70.
26. Jimenez-Gallo D., Albarran-Planellas C., Linares-Barrios M. et al. Facial follicular cysts: a case of lichen planus follicular tumidus? *J Cutan Pathol.* 2013;40:8818–8820.



---

**Информация об авторах**

**Ксения Олеговна Чепуштанова\*** — врач-ординатор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: kseniyachepushtanova@mail.ru

**Юрий Геннадьевич Горбунов** — доцент, ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

**Ирэна Эдуардовна Белоусова** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

---

**Information about the authors**

**Kseniya O. Chepushtanova\*** — Registrar, Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: kseniyachepushtanova@mail.ru

**Yury G. Gorbunov** — Associate Professor, Teaching Assistant, Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

**Irena E. Belousova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

**Aleksey V. Samtsov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-52-58>

# Современный подход «продвинутой ботулинотерапии»: применение различных разведений, техник и уровней введения

Аксененко И. П.

ООО «Клиника эстетической медицины Dr. Aksenenko»  
121069, Российская Федерация, г. Москва, Трубниковский пер., д. 26, стр. 1

Одной из основных тенденцией современной ботулинотерапии в эстетической медицине является персонификация методики с учетом индивидуальных особенностей пациента. На примере применения инкоботулоксина А (ботулинического токсина типа А, БТА) в коррекции мимических морщин мы попытались рассмотреть возможности использования всего спектра концентраций, дифференцированного подхода в различных зонах и мышечных уровнях, что обеспечивает индивидуализацию методики и гармоничный эстетический результат.

**Целью** данной работы явилась оценка и обоснование возможности и эффективности применения БТА (на примере инкоботулоксина А) с использованием всего спектра концентраций в коррекции мимических морщин на разных зонах и мышечных уровнях.

**Ключевые слова:** коррекция мимических морщин, инкоботулоксин А, варианты восстановления БТА, персонификация методики ботулинотерапии, применение различных разведений БТА

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Аксененко И. П. Современный подход «продвинутой ботулинотерапии»: применение различных разведений, техник и уровней введения. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):52–58. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-52-58>

# The modern approach of advanced botulinum toxin therapy: application of various dilutions, techniques and levels of administration

Irina P. Aksenenko

---

Dr. Aksenenko's Clinic of Aesthetic Medicine, LLC  
Trubnikovskiy lane, 26, bldg 1, Moscow, 121069, Russian Federation

One modern direction of botulinum toxin therapy in aesthetic medicine is its individualization by taking into account patients' specific characteristics. On the example of using incobotulinumtoxin A (botulinum toxin type A, BTA), this paper considers the possibility of using the entire range of its concentrations in creating a differentiated approach to correcting mimic wrinkles in different zones and muscular levels. This is expected to achieve the required level of individualization for an optimal aesthetic result.

**Aim.** To assess and justify the efficacy of BTA (on the example of incobotulinumtoxin A) in various concentrations for correcting mimic wrinkles in different zones and muscular levels.

**Keywords:** mimic wrinkle correction, incobotulinumtoxin A, BTA restoration options, botulinum toxin therapy individualization, application of various BTA dilutions

**Conflict of interest:** the author states that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Aksenenko I. P. The modern approach of advanced botulinum toxin therapy: application of various dilutions, techniques and levels of administration. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):52–58.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-52-58>

---



■ Одна из самых сложных задач эстетической медицины при коррекции мимических морщин — максимальный учет индивидуальных анатомических, физиологических и психологических особенностей пациента.

Инкоботулоксин А (Ксеомин®/Бокутюр®/КСЕОМИН Косметик™, NT 201; «Мерц Фармасьютикалз ГмбХ», Франкфурт-на-Майне, Германия), в отличие от других основных лекарственных разновидностей ботулинического токсина, используемых в эстетической медицине, — аботулотоксина А, (Диспорт®, «Ипсен», Великобритания / Аззалюр®, «Галдерма», Швейцария) и онаботулотоксина А (Вистабель®, Вистабекс®, Ботокс® Косметик, «Аллерган Инк.», Ирвайн, Калифорния, США), не содержит комплексообразующих белков и, таким образом, состоит только из активного нейротоксина, что снижает риск развития иммуногенности с последующей потенциальной потерей эффективности метода. Важными преимуществами Ксеомина, помимо удобных условий хранения (при комнатной температуре), дифференцированного подхода к дозированию (100 и 50 ЕД), предсказуемого, стабильно воспроизводимого результата, являются использование, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, гибких интервалов введения от 6 до 20 недель в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, доказанная безопасность использования суммарно высоких доз и вариабельность разведения. Следует отметить, что области применения препарата Ксеомин в эстетической медицине за последние 10 лет значительно расширились: пациенты просят убрать мимические морщины не только в области верхней трети лица (глабелла, фронтальная, периорбитальная и нозальная зоны), но и в области средней и нижней трети лица (мелкие мимические морщины на щеках, верхней губе, по овалу лица). Несмотря на то что в инструкции по медицинскому применению Ксеомина по эстетическим показаниям значатся гиперкинетические складки (мимические морщины) лица, накоплен также огромный не только мой личный опыт, но и опыт коллег, использования по показаниям off label, то есть по показаниям, не указанным в инструкции, включая коррекцию морщин шеи и межгрудной складки. Помимо этого описаны многочисленные случаи положительных результатов применения Ксеомина off label в коррекции рубцов, розацеа, себореи, что требует применения особых техник введения препарата.

Кроме того, в последние 10–15 лет появились описания клинических случаев, при которых у пациентов

при регулярном применении ботулинотерапии в коррекции мимических морщин только в верхней трети лица наблюдалось компенсаторное усиление в сопряженных, чаще — синергичных, мышцах области носа или иных зонах лица и шеи, при этом качество кожи в зонах применения БТА значительно улучшалось и диссонировало с зонами, где ботулинотерапия не применялась. Это обосновывает целесообразность применения ботулинотерапии с разноуровневой техникой введения ботулотоксина, направленной как на коррекцию морщин, так и на улучшение качества кожи.

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата Ксеомин, «доза и точки для инъекции определяются индивидуально для каждого пациента». И это обосновано, невозможно следовать шаблону, применяя одни и те же дозы, разведения, точки и уровни введения для решения различных задач и у разных типов пациентов.

Разберемся в возможных разведениях и показаниях к ним. Существует несколько точек зрения о влиянии разведения препарата ботулотоксина на длительность и выраженность эффекта. Согласно данным литературы, на длительность и выраженность эффекта влияет в большей степени доза препарата, а не концентрация [1]. Однако мы считаем, что, варьируя разведением препарата ботулотоксина, мы в каждом конкретном случае можем добиться лучших эстетических результатов и наиболее полно удовлетворить потребности наших пациентов.

Для приготовления рабочего раствора Ксеомина имеет значение корректность техники восстановления препарата физиологическим раствором: тщательное, с плавным переворачиванием флакона. Иначе возможна потеря активности препарата [2].

Согласно инструкции по медицинскому применению, восстановление 100 ЕД Ксеомина возможно от 0,25 до 5 мл физ. р-ра, 50 ЕД — от 0,125 до 4 мл физ. р-ра. Чаще всего врачи пользуются стандартным разведением, 100 ЕД на 2–2,5 мл, 50 ЕД на 1–1,25 мл физ. р-ра соответственно. Это оправданно, особенно для начинающих врачей, при работе со «среднестатистическим» или первичным пациентом в верхней трети лица без каких-либо особенностей и требований. Но такая категория пациентов встречается все реже и реже. При различных разведениях следует учитывать фактор удобства использования разных видов шприцов. На схеме показано оптимальное сочетание типа разведения и вида шприца (табл. 1).

Таблица 1. Оптимальное сочетание типа разведения Ксеомина и вида шприца  
Table 1. Optimal combination of the type of Xeomin dilution and a syringe

Вид шприца	100 ЕД Ксеомина в 2,5 мл 0,9 % раствора NaCl или 50 ЕД Ксеомина в 1,25 мл 0,9 % раствора NaCl	100 ЕД Ксеомина в 2 мл 0,9 % раствора NaCl или 50 ЕД Ксеомина в 1 мл 0,9 % раствора NaCl	100 ЕД Ксеомина в 1 мл 0,9 % раствора NaCl или 50 ЕД Ксеомина в 0,5 мл 0,9 % раствора NaCl
1 мл — 50 делений*	1 ЕД = 1,25 деления	1 ЕД = 1 деление ✓	1 ЕД = 0,5 деления
1 мл — 40 делений	1 ЕД = 1 деление ✓	1 ЕД = 0,8 деления	1 ЕД = 0,4 деления
0,5 мл — 50 делений*	1 ЕД = 2,5 деления	1 ЕД = 2 деления ✓	1 ЕД = 1 деление ✓
0,3 мл — 30 делений	1 ЕД = 2,5 деления	1 ЕД = 2 деления ✓	1 ЕД = 1 деление ✓

Можно предложить выделять 3 типа разведения Ксеомина:

1. Классический (стандартный) тип разведения (КТ), наиболее часто используемое разведение (100 ЕД на 2–2,5 мл или 50 ЕД на 1–1,25 мл физ. р-ра соответственно).

2. Высококонцентрированный тип разведения (ВКТ) (100 ЕД на менее чем 2 мл и 50 ЕД менее чем на 1 мл физ. р-ра соответственно).

3. Низкоконцентрированный тип разведения (НКТ) (высокоразведенный) (100 ЕД на более чем 2,5 мл и 50 ЕД более чем на 1,25 мл физ. р-ра соответственно).

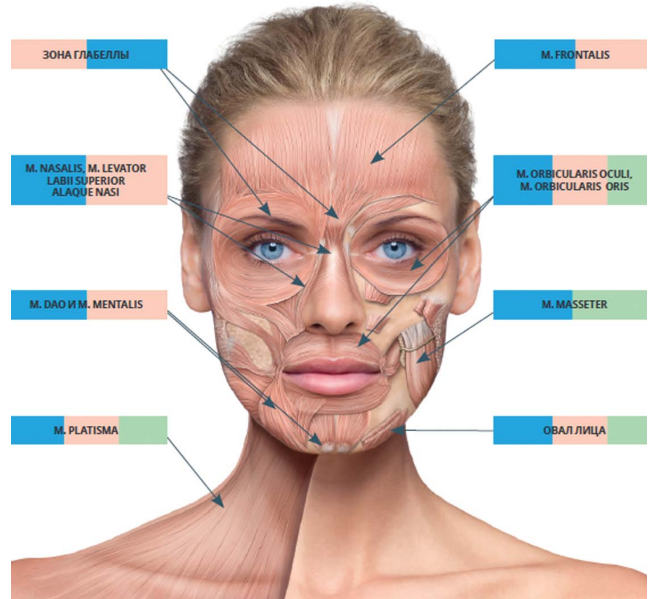
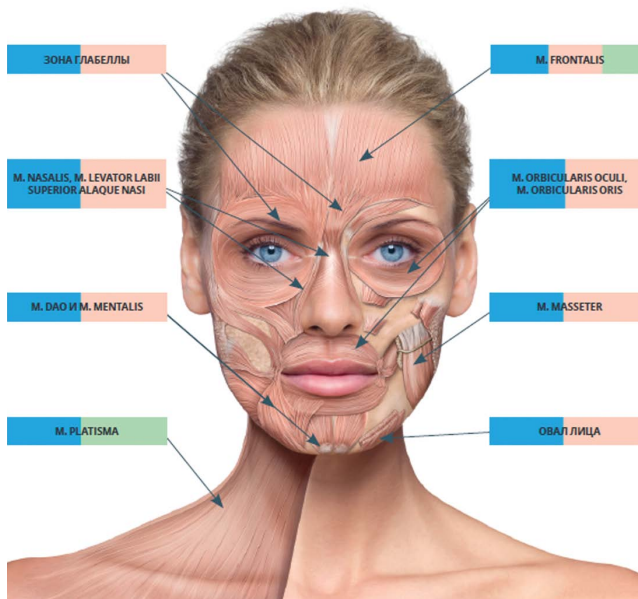
Исходя из целей ботулинотерапии, желаемой степени распространения и диффузии препарата, возможен самостоятельный выбор врачом объема растворителя в пределах, допускаемых действующей инструкцией по медицинскому применению. Использование фиксированной дозы ботулотоксина в меньшем объеме растворителя (ВКТ разведения) позволяет лучше контролировать процессы распространения за счет меньшей диффузии препарата. Это наиболее целесообразно при осуществлении инъекций в мелкие мышцы, при работе с пациентами, имеющими анатомические ограничения, а также при необходимости введения больших доз ботулотоксина (например, при работе с мимическими мышцами у спортсменов). Исходя из личного клинического опыта, предпочтение отдается ВКТ разведению при наличии усталого или деформационного типов старения лица (согласно классификации по Кольгуненко), что уменьшает возможное распространение и диффузию препарата и препятствует усугублению отечного компонента, часто сопровождающего данные типы старения. Также ВКТ разведение более обоснованно у пациентов с мышечным типом старения при наличии множественных гиперкинетических морщин. НКТ разведения используются в случаях,

когда необходимо охватить большую площадь мышцы (например, при инъекциях в *m. Platysma*), а также при наличии множественных поверхностных морщин и использовании внутрикожного введения ботулотоксина с целью расслабления поверхностных мышечных волокон, «вплетенных» в кожу.

По уровню введения Ксеомина можно выделять:

1. Глубокий (внутримышечный) уровень (рис. 1).
2. Поверхностный (субдермальный или интрадермальный) уровень (рис. 2).

В зависимости от уровня введения (глубокий или поверхностный) на разные зоны лица применяют преимущественно следующие (см. рис. 1, 2) концентрации. Чаще применяется внутримышечный уровень введения, но все более популярной становится и поверхностная техника микроинъекций. Мультифокальная (многоочечная, микроточечная, микрофокусная, микрокапельная техника микроинъекций) техника введения Ксеомина — техника поверхностного введения малого объема препарата (см. рис. 3). Цель микроинъекций — реализация дермального эффекта ботулотоксина с минимизацией воздействия на области концентрации концевых моторных пластинок. Серия поверхностных, чаще НКТ, разведений Ксеомина, микрокапельных инъекций воздействует только на поверхностные мышечные волокна. Чаще всего микроинъекции дополняют традиционную технику введения Ксеомина, при этом достигается плавный переход между областью внутримышечных инъекций и тканями, не подвергавшимися воздействию ботулотоксина, что приводит к более гармоничному результату. Техника поверхностных инъекций также позволяет проводить коррекцию тех областей лица, которых старались избегать при внутримышечном методе инъекций, например морщины области скулы и щек, появляющиеся при улыбке из-за сокращения мышц смеха (*m. Risorius*).



КТ — классический тип разведения    ВКТ — высококонцентрированный тип разведения    НКТ — низкоконцентрированный тип разведения

Рис. 1. Глубокий (внутримышечный) уровень введения Ксеомина  
Fig. 1. Deep (intramuscular) level of Xeomin administration

Рис. 2. Поверхностный (субдермальный или интрадермальный) уровень введения Ксеомина  
Fig. 2. Superficial (subdermal or intradermal) level of Xeomin administration

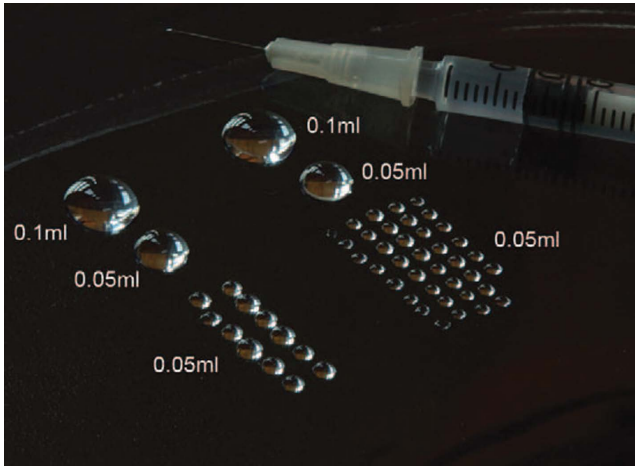


Рис. 3. Размер инъекционной капли в зависимости от объема введенного препарата БТА  
 Fig. 3. The size of the injection drop, depending on the amount of BTA administered



Рис. 4. Техника микроинъекций [6]. Техника инъекций — внутридермальная, в каждую точку инъекции — около 0,01 мл раствора, что соответствует 0,2 ЕД препарата БТА  
 Fig. 4. Microinjection technique [6]. The injection technique is intradermal: about 0.01 ml of solution is administered at every injection point, which amount corresponds to 0.2 units of BTA

По некоторым литературным данным [3–5], при поверхностном введении нейтропротеина наблюдалось:

- улучшение рельефа кожи;
- уменьшение пото- и салоотделения;
- уменьшение количества и глубины мелких морщин;
- увеличение эластичности и тургора кожи за счет стимуляции фибробластов и увеличения выработки коллагена, проколлагена и эластина.

Эти данные обосновывают более широкое применение поверхностного введения нейтропротеина с целью улучшения качества кожи в местах постоянной мышечной активности и воздействия на покровные ткани.

Поверхностно Ксеомин можно вводить, используя различные типы разведения препарата (КТ, ВКТ, НКТ). Показаниями для поверхностного введения ВКТ являются, по моему личному опыту, некоторые виды гипертрофических рубцов, коррекция морщин у мужчин при гиперкинетическом типе мышечной активности и значительном дефиците подкожно-жирового слоя, а также в некоторых случаях при мелкоморщинистом типе старения у пациентов с дефицитом подкожно-жирового слоя.

Мультифокальную (поверхностную) технику можно классифицировать следующим образом.

По значимости:

1. Как основная техника (монотерапия) — используется только мультифокальная техника:

- у пациентов со слабовыраженным подкожно-жировым слоем (чаще при мелкоморщинистом типе старения и гиперкинетическом типе мышечной активности);
- зонально (например, в области щек, скул, шеи при тонкой коже, где важно проводить инъецирование поверхностно) (см. рис. 4);
- при нестандартных показаниях (эритематозная стадия розацеа, коррекции рубцовой ткани).

2. Как дополнительная техника к стандартным внутримышечным инъекциям:

- при наличии «длинных» морщин, например в области латеральной порции круговой мышцы глаза, при низко расположенных фронтальных морщинах в надбровной области;
- при высокой вероятности появления компенсаторных морщин (например, в нижней части надбровной зоны).

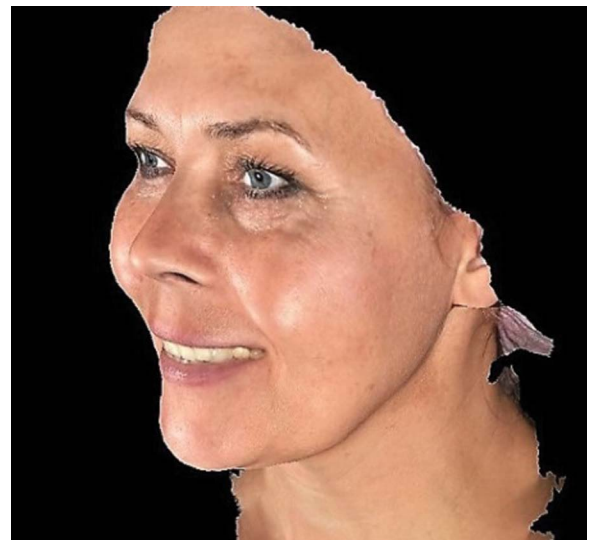


Рис. 5. На фото — результат применения техники микроинъекций в дозе 50 ЕД. Разведение 50 ЕД на 2,5 мл (до и через 1 месяц после процедуры)  
 Fig. 5. The result of the microinjection technique at a dose of 50 units. Dilution of 50 units in 2.5 ml (prior and 1 month following the treatment)



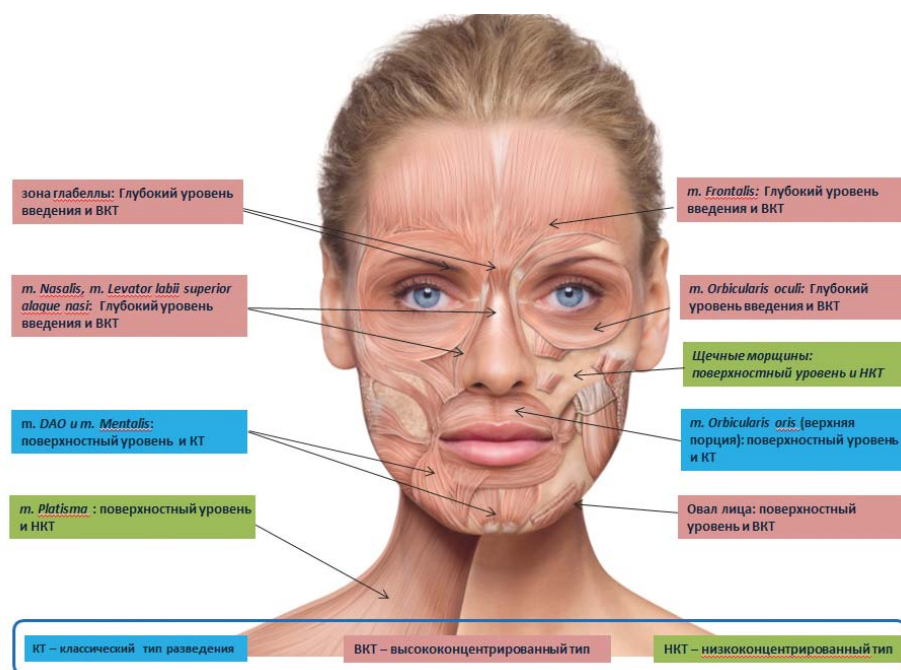


Рис. 6. Разные концентрации и уровни введения при сочетанном усталом и мелкоморщинистом типе старения  
 Fig. 6. Different concentrations and levels of administration under combined tired and fine-wrinkled type of aging

В зависимости от области введения мультифокальную технику можно классифицировать:

1. В пределах одной мышцы (одна или в разные ее порции, например, круговая мышца глаза).
2. В разные мышцы, чаще в мышцы-коактиваторы (например, *procerus* — *orbicularis oculi*).

Данные литературы [6] и личный клинический опыт показывают более гармоничные, длительные и красивые результаты при сочетанном применении внутримышечной и поверхностной техники введения. В некоторых случаях возможно использование микрокапельной техники в качестве монотерапии (см. рис. 5). По данным литературы, использование только поверхностного уровня введения давало не только положительный результат, но и гармоничный естественный вид и высокую удовлетворенность пациентов [7]. Поскольку комплекс мимических морщин лица и шеи составляет единую биомеханическую систему, применение ботулотоксина с целью коррекции мимических морщин лица стоит проводить с учетом наличия участков мимической активности и шеи, применяя сочетанно различные уровни и техники разведения. Вышеуказанные варианты введения Ксеомина (по концентрации: КТ, ВКТ, НКТ; по уровню: глубокий и поверхностный уровень) хорошо сочетаются и дополняют друг друга. Это особенно удобно и дает красивые предсказуемые результаты при коррекции в технике full face (от англ. full face — всё лицо) при различных типах старения.

Приведу пример сочетания применения Ксеомина в различных разведениях и на различных уровнях введения при смешанном типе: усталое лицо + мелкоморщинистый тип старения (рис. 6).

Хотела бы поделиться собственным опытом коррекции морщин межгрудной складки.

Расчет дозы для зоны декольте (см. рис. 7):

1. Выделяем и вычисляем площадь для введения ботулотоксина (обычно в виде треугольника).

2. Вычисляем необходимую дозу. На  $1 \text{ см}^2$  — 0,25 ЕД (из моего клинического опыта и данных литературы) [6]. В данном случае:  $10 \text{ см}$  — основание треугольника,  $12 \text{ см}$  — высота.

$$\text{Площадь} = \frac{1}{2} (10 \times 12) = 60 \text{ см}^2.$$

Доза — 15 ЕД Ксеомина.

Техника введения — микрокапельная, поверхностная. Концентрация — НКТ (см. рис. 8).

Учитывая многолетний мировой опыт, можно говорить о современном подходе в ботулинотерапии

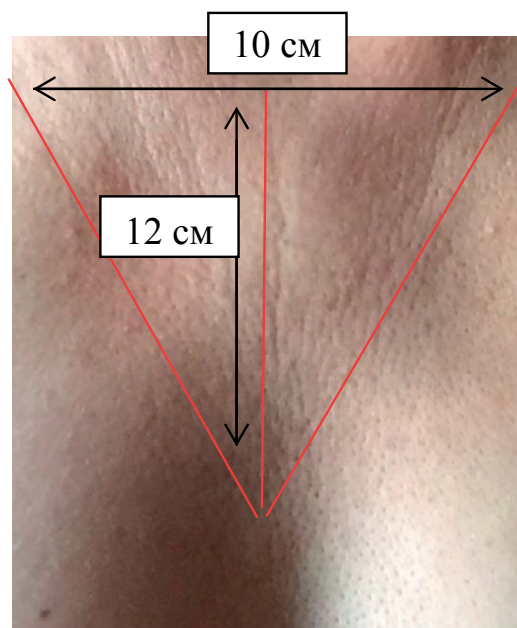


Рис. 7. Принцип вычисления площади зоны для инъекционирования  
 Fig. 7. The principle of calculating the area of the injection zone





А

Б

Рис. 8. Результат до и спустя 1 месяц после введения ботулотоксина  
 Fig. 8. The result 1 month prior and following the administration of botulinum toxin

как многоуровневой, многоточечной методике. Применение различных видов разведений (КТ, ВРТ, НКТ) Ксеомина дифференцируется в зависимости от целей и зоны коррекции, типа старения и индивидуальных

особенностей пациента, что дает не только эффект гармоничного лица, но и обеспечивает профилактику признаков преждевременного старения как кожи, так и конфигурации лица в целом. ■

## Литература/References

1. Muti G. F., Basso M. Treatment of Lateral Periorbital Lines with Different Dilutions of Incobotulinumtoxin A. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2017;27–31.
2. Carey W. Incorrect reconstitution leads to the loss of neurotoxin. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):735–738.
3. Bonaparte J. P., Ellis D. Alterations in the Elasticity, Pliability, and Viscoelastic Properties of Facial Skin after Injection of Onabotulinum Toxin A. *JAMA Facial Plastic Surgery*. May 21, 2015:E1–E8.
4. Oh S. H., Lee Y., Seo Y. J. et al. The potential effect of botulinum toxin type A on human dermal fibroblasts: an in vitro study. *Dermatol Surg*. 2012;38(10):1689–1694.
5. Xiaoxue W., Xi C., Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts. *Aesthet Surg J*. 2014;34(1):154–159.
6. Imhof M., Kuhne U. Introduction of the Microdroplet Technique with Incobotulinumtoxin A for the Treatment of Crow's Feet. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Jul;6(7):40–44.
7. Wu W. T. L. Microbotox of the Lower Face and Neck. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136(5 Suppl):92S–100S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001827

### Информация об авторе

**Ирина Павловна Аксененко** — к.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, директор ООО «Клиника эстетической медицины Dr. Aksenenko»; e-mail: i.aksenenko@yandex.ru

### Information about the author

**Irina P. Aksenenko** — Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Cosmetologist, Director of Dr. Aksenenko's Clinic of Aesthetic Medicine, LLC; e-mail: i.aksenenko@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76>

# Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера

Петрунин Д. Д.

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»  
125315, Российская Федерация, г. Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 2

Различные медикаментозные средства наружной и системной терапии способны оказывать значительное влияние на морфологические и физиологические характеристики человеческого эпидермиса и его барьерные свойства, что может влиять на течение кожных заболеваний и эффективность их лечения.

В данном обзоре литературы анализируются данные о влиянии различных классов лекарственных средств на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера и формулируются рекомендации, каким образом это может быть принято во внимание в клинической практике ведения пациентов с кожными заболеваниями.

Ключевые слова: **эпидермальный барьер, эпидермальные липиды, корнеодесмосомы, плотные контакты, трансэпидермальная потеря воды**

Конфликт интересов: Петрунин Д. Д. является сотрудником ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс».

Для цитирования: Петрунин Д. Д. Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):59–76.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76>



# Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier

Dmitry D. Petrunin

---

LEO Pharmaceutical Products, LLC  
Leningradsky prospekt, 72, korpus 2, Moscow, 125315, Russian Federation

Various pharmaceuticals used for topical and systemic therapy are capable of exerting significant impact on morphological and physiological characteristics of human epidermis, as well as its barrier properties. This may affect the course of dermatologic diseases and the efficacy of their treatment. In this literature review, the author analyzes the impact of various pharmaceutical classes on the morphofunctional characteristics of the epidermal barrier and formulates recommendations for skin disease treatment.

Keywords: **epidermal barrier, epidermal lipids, corneodesmosomes, tight junctions, transepidermal water loss**

Conflict of interest: Dmitry D. Petrunin is an employee of LEO Pharmaceutical Products, LLC.

For citation: Petrunin D. D. Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):59–76. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76>

---

## Введение

Сформировавшийся в ходе эволюционного развития перешедших к сухопутному образу жизни высших хордовых многослойный плоский ороговевающий эпителий, которым представлен эпидермис человека, является уникальной структурой, отражающей адаптацию к изменившейся среде обитания [1–3].

Ключевой функцией кожи как человеческого органа является формирование барьера между внутренней средой организма и агрессивным внешним окружением. Данный орган должен обеспечивать защиту организма от химических агентов, ультрафиолета, механических воздействий и патогенных микроорганизмов, но, что особенно важно, служить эффективным водонепроницаемым барьером, предотвращающим потерю воды и электролитов, без чего невозможно существование живых существ на суше [4].

Бытовавшее до середины XX века представление, что эпидермис является лишь нагромождением мертвых роговых чешуек, обеспечивающих механическую защиту [5], сегодня воспринимается лишь как исторический анекдот и анахронизм. Последующие исследования, в основу которых легла работа А.М. Kligman 1964 года [6], наглядно показали, сколь глубоко заблуждались авторы прошлых лет и веков, придерживаясь столь упрощенных взглядов на одну из самых сложных структур человеческого организма. Со временем кропотливое изучение человеческого эпидермиса привело к появлению целого раздела дерматологии, иногда называемого корнеологией [7] (т.е., в дословном переводе, науки, посвященной изучению рогового слоя эпидермиса). Только за период с 2000 по 2010 год было опубликовано свыше 500 работ на семи языках, посвященных человеческому эпидермальному барьеру [8].

Также за последние три десятилетия был аккумулирован большой массив данных о влиянии на те или иные параметры эпидермального барьера различных экзогенных факторов, включая наружную и системную медикаментозную терапию. О последнем аспекте и пойдет речь в данном обзоре.

### Общие представления о физиологии кожного барьера человека

Эпидермис является «первым эшелонem обороны» человеческого организма, непосредственно контактирующим с внешней средой. Принято условно разделять его на 4 (на ладонях и подошвах, где присутствует дополнительный блестящий (*stratum lucidum*) слой — 5) слоя, отражающих последовательные этапы дифференцировки основной клеточной популяции эпидермиса — кератиноцитов [4, 9, 10]. Самым глубоким является базальный слой, также именуемый зародышевым (*stratum basale sed germinativum*), представленный клетками с высоким митотическим индексом; далее в направлении поверхности выделяют шиповатый слой (*stratum spinosum*) и зернистый слой (*stratum granulosum*). Указанные слои представляют т. н. живую часть эпидермиса и имеют совокупную толщину 50–100 мкм, тогда как следующий за ними самый верхний слой эпидермиса, роговой (*stratum corneum*), имеет толщину 10–20 мкм и представляет неживую часть эпидермиса, т. к. состоит из мертвых роговых чешуек (корнеоцитов), являющихся терминальной стадией дифференцировки корнеоцитов. На этой стадии данные клетки уплощаются, утрачивают

ядро, их цитоплазма заполняется микрофибриллярным белком кератином, формируется роговой конверт, состоящий из структурных белков инволюкрина, лорикрина и других [4, 9, 10].

Роговой слой эпидермиса насчитывает от 10 до 25 слоев корнеоцитов, ориентированных параллельно поверхности кожи и погруженных в липидный матрикс [11–13]. Предшественники липидов этого матрикса, а также ферменты для их процессинга содержатся в специализированных временных органеллах — ламеллярных (пластинчатых) тельцах (или, по автору, гранулах Одланда). Синтез ламеллярных телец начинается в дистальных отделах шиповатого слоя, созревание происходит в зернистом слое и в области перехода зернистого в роговой слой их содержимое путем экзоцитоза попадает во внеклеточное пространство, формируя липидный матрикс.

Для правильной организации липидного матрикса важны также т. н. липидные конверты корнеоцитов. Липидный конверт представляет собой монослой неполярных липидов, связанный эфирными связями с роговым конвертом (преимущественно с глутаминовыми группами инволюкрина). Данный липидный конверт служит своего рода «трафаретом», на основании которого формируются внеклеточные липидные слои [12–15].

Именно роговой слой эпидермиса и заполняющий его межклеточные пространства липидный матрикс обеспечивают барьерные свойства кожи, причем благодаря липидному матриксу вода и электролиты удерживаются в организме. Первые исследования в этой области, проведенные Gray и соавт. и в дальнейшем подтвержденные рядом других, продемонстрировали, что данный матрикс, составляющий около 10 % массы рогового слоя, имеет уникальную ламеллярную структуру и химический состав, в который входят керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты (СЖК) при очень низком содержании фосфолипидов [9, 16].

Эти три категории липидов являются доминирующими в роговом слое и присутствуют в нем в примерно эквимолярном соотношении. Если же оценивать их соотношение в абсолютном массовом выражении, то доля керамидов, холестерина и СЖК в роговом слое эпидермиса составляет 50, 25 и 10 % соответственно. Сбалансированное соотношение указанных компонентов принципиально важно для обеспечения структурной целостности и барьерных свойств рогового слоя. Данные липиды присутствуют в роговом слое как в виде межклеточного ламеллярного матрикса, так и будучи ковалентно связанными с роговым конвертом корнеоцитов, формируя упомянутый ранее липидный конверт [1, 17–19].

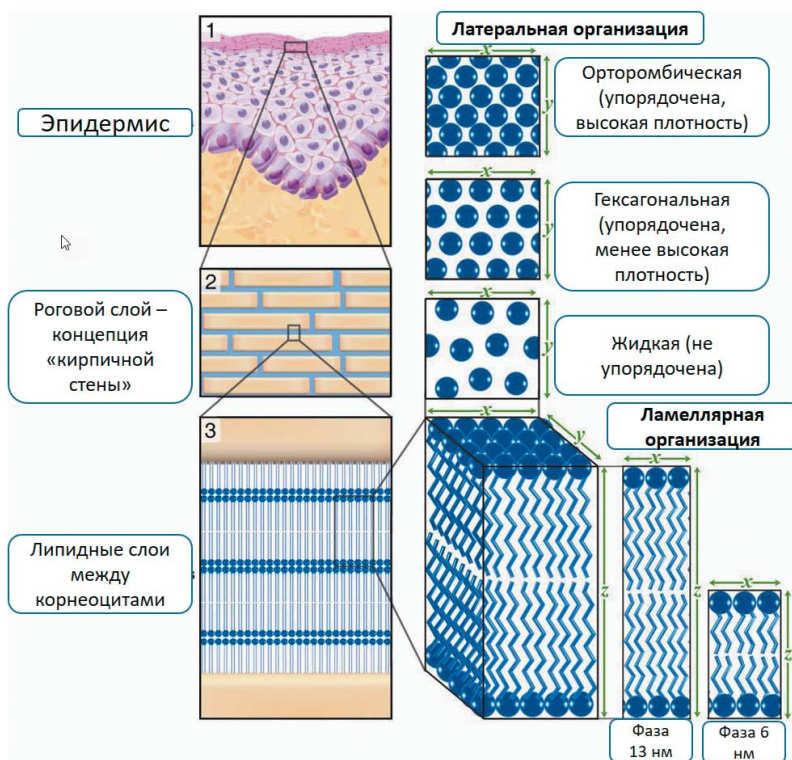
Помимо указанных, в роговом слое присутствуют еще два класса липидов, составляющих значительно меньшую долю, — сульфат холестерина и свободные сфингоидные основания. Сульфат холестерина играет роль в процессе десквамации корнеоцитов; в случае генетического дефекта фермента, ответственного за его гидролиз (стероидной сульфатазы), развивается аутосомно-рецессивный генодерматоз — X-сцепленный ихтиоз [20–22]. Свободные сфингоидные основания образуются в результате воздействия на керамиды ферментов-керамидаз и присутствуют во всей толще эпидермиса. Они являются важным фактором антимикробной защиты, а также участвуют в регуляции процессов кератинизации за счет ингибирования протеинкиназы С [23–25].



Липидный матрикс рогового слоя человеческого эпидермиса организован в уникальную ламеллярную структуру; было продемонстрировано, что липиды в межклеточных пространствах рогового слоя организованы в виде пластинок («ламелей»), представляющих собой бислои керамидов и наложенных друг на друга наподобие пачки листов бумаги (рис. 1). Способность керамидов формировать бислои является их уникальным свойством, определяющим барьерные свойства эпидермиса. Будучи амфифильными липидами (т.е. имеющими в составе полярную (следовательно, гидрофильную) головку и неполярный (гидрофобный) хвост), керамиды в роговом слое разворачиваются неполярной частью друг к другу, а полярной — наружу и, вытягиваясь в пространстве, формируют ламеллярные структуры [9, 26, 27]. Поскольку алифатические цепи («хвосты») керамидов и связанных с ними ЖК представлены в большинстве своем неветвящимися длинноцепочечными насыщенными соединениями с высокой точкой плавления, образованный ими ламеллярный матрикс находится преимущественно в кристаллическом либо гелевом состоянии, что резко ограничивает возможность латеральной диффузии и его проницаемость при физиологической температуре [28]. Так, известно, что проницаемость для воды рогового слоя человеческого эпидермиса составляет всего 1/1000 от проницаемости других биомембран [29].

Очень важным с точки зрения физиологии эпидермального барьера и, в частности, дифференцировки клеток эпидермиса фактором является белок филаггрин, впервые выделенный из рогового слоя Steinert и соавт. (1981) [30]; его название представляет собой аббревиатуру, расшифровываемую как filament-aggregating

protein — белок, связывающий филаменты. Он синтезируется в виде гигантского белка-предшественника, профилаггина (>400 КДа), являющегося основным содержимым кератогиалиновых гранул, обнаруживаемых в зернистом слое эпидермиса. Далее, на поздних стадиях дифференцировки, профилаггрин подвергается дефосфорилированию и протеолизу с образованием множества мономеров филаггина, которые связываются с промежуточными филаментами кератина, что приводит к агрегации последних в макрофибриллы. Это дает возможность поперечной сшивки нитей кератина дисульфидными мостиками под воздействием ферментов-трансглутаминаз, в результате чего образуется плотный нерастворимый кератиновый матрикс, служащий каркасом для прикрепления белков рогового конверта и липидов, что в итоге приводит к формированию рогового слоя эпидермиса [31–33]. Далее выполнивший свою биологическую функцию филаггрин подвергается дальнейшему протеолизу с участием ферментов-деиминаз и гистидаз, что приводит к образованию большого количества обладающих гигроскопическими свойствами аминокислот и их производных (пирролидонкарбоновая кислота, трансурокановая кислота), которые становятся основным компонентом естественного увлажняющего фактора (ЕУФ). ЕУФ — собирательное название для обладающих гигроскопичностью соединений, от которых зависят влагоудерживающие свойства эпидермиса [31, 33, 34]. Мутации гена филаггина (FLG), а также снижение его экспрессии под влиянием некоторых медикаментозных средств играют важную роль в дисфункции эпидермального барьера и патогенезе ряда кожных заболеваний — атопический дерматит (АД), вульгарный ихтиоз и т. д. [31–33].



Примечание: изображение адаптировано на основании оригинального рисунка [35]  
 Note: the image was adapted on the basis of the original picture [35]

Рис. 1. Принципы организации липидов в роговом слое человеческого эпидермиса [1]  
 Fig. 1. Principles behind lipid organization in the cornified layer of the epidermis [1]

Также критическое значение для интегративности эпидермального барьера играют межклеточные контакты — корнеодесмосомы и плотные контакты. Основными межклеточными контактами клеток эпидермиса являются корнеодесмосомы (с базальной мембраной клетки базального слоя соединены полудесмосомами). Межклеточные десмосомальные контакты опосредуются белками-кадгеринами (десмоколлины, десмоглеины), которые связаны с фиксированными на клеточной мембране бляшками прикрепления, образованными белками плакоглобином, десмоплакином и плакофиллинами, а также внешними компонентами рогового конверта — корнеодесмозином, периплакином, энвоплакином, инволюкрином и казрином. С внутренней стороны с бляшкой прикрепления соединяются кератиновые филаменты. Корнеодесмосомы обеспечивают необходимую прочность и барьерные свойства эпидермиса, а также опосредуют передачу ряда межклеточных сигналов [36–39]. Мутации, приводящие к дефициту или отсутствию десмосомальных белков, ведут к тяжелым нарушениям эпидермального барьера, некоторые из них летальны [38–40]; выработка аутоантител к десмоглеинам 1 и 3 лежит в основе патогенеза таких тяжелых дерматозов, как вульгарная и листовидная пузырчатка [41, 42]. В дистальных отделах рогового слоя корнеодесмосомы разрушаются ферментами — сериновыми протеазами (калликреины 5 и 7), что обеспечивает разделение роговых чешуек и их десквамацию [43].

В зернистом слое эпидермиса появляется новый важный тип межклеточного соединения — плотные контакты (англ. tight junctions). Как следует из их названия, какое-либо пространство между мембранами соседних клеток в зоне этих контактов отсутствует; белками, их

формирующими, являются окклюдин и семейство клаудинов [44, 45]. Помимо обеспечения необходимой когезии, плотные контакты играют крайне важную роль в предотвращении трансэпидермальной потери воды — клаудин-1-дефицитные животные погибают в первый день жизни от тяжелого обезвоживания [46].

Ряд лекарственных средств могут влиять как на сами межклеточные контакты эпидермиса, так и на экспрессию белков, их формирующих.

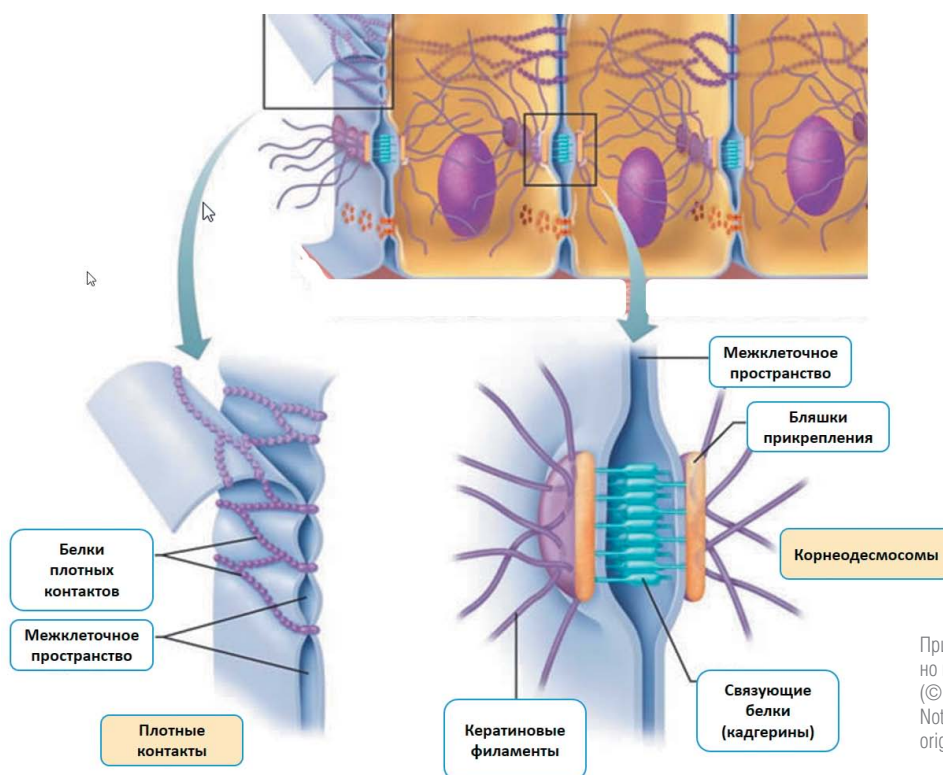
Схематическое изображение корнеодесмосом и плотных контактов приводится на рисунке 2.

### Влияние различных средств наружной и системной терапии на эпидермальный барьер

#### Поверхностно-активные вещества и растворители

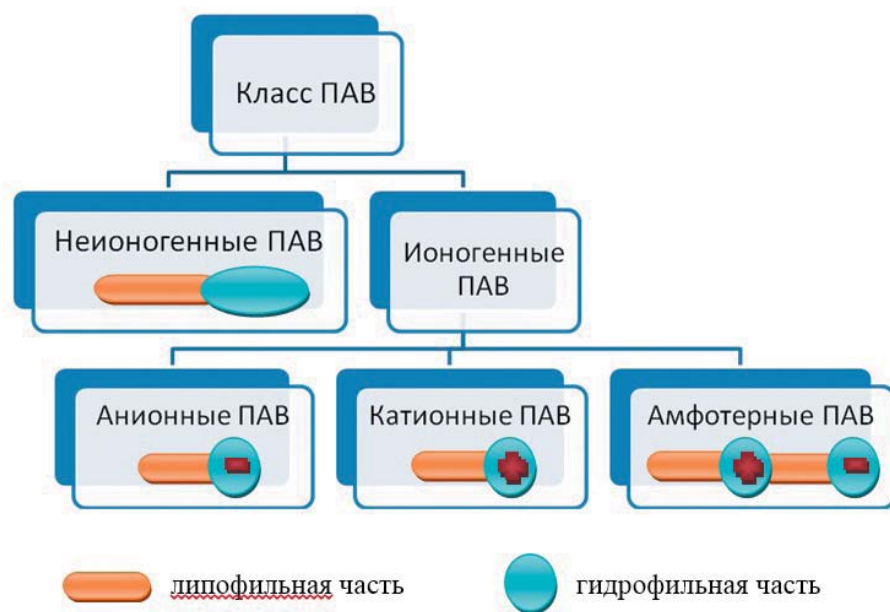
В эмульсионных структурах, имеющих в своем составе водную и масляную фазы, сложно обойтись без применения эмульгаторов (поверхностно-активных веществ — ПАВ, они же сурфактанты). Дело в том, что подобные системы нестабильны и легко разделяются на составные части. Чтобы избежать этого, применяют эмульгаторы, которые представляют собой амфифильную молекулу, имеющую гидрофильную и липофильную часть (рис. 3). В силу подобного строения данные молекулы скапливаются на границе раздела фаз и резко снижают поверхностное натяжение, в силу чего уменьшается вероятность конгломерации и сепарирования дисперсионной фазы (т.е. вещества, находящегося в виде мельчайших капель в т. н. непрерывной фазе, или дисперсионной среде).

Согласно существующей классификации, ПАВ разделяют на следующие типы (рис. 3):



Примечание: изображение адаптировано на основании оригинального рисунка (© 2013 Pearson Education, Inc.)  
Note: the image was adapted on the basis of the original picture (© 2013 Pearson Education, Inc.)

Рис. 2. Корнеодесмосомы и плотные контакты  
Fig. 2. Corneodesmosomes and tight junctions



Примечание: изображение адаптировано на основании оригинального рисунка [48]  
 Note: the image was adapted on the basis of the original picture [48]

Рис. 3. Химическая классификация поверхностно-активных веществ  
 Fig. 3. Chemical classification of surfactants

1. Анионные эмульгаторы диссоциируют с образованием длинноцепочечных анионов, определяющих их эмульгирующее действие, при этом противоион также определяет их свойства. К этой группе относятся длинноцепочечные мыла (щелочные, металлические и органические) и сульфозфиры (сульфаты и сульфонаты) жирных спиртов и этоксиатов спиртов: лаурилсульфат натрия, алкилбензосульфат, додецилсульфонат натрия и т. д. Анионные ПАВ — это высокоэффективные эмульгаторы, но при этом они являются наиболее частой причиной контактного дерматита [47], вызывают сильные повреждения липидного барьера рогового слоя, а потому относительно редко применяются в средствах наружной терапии и косметике, однако широко используются в моющих средствах.

2. Катионные эмульгаторы диссоциируют с образованием поверхностно-активного катиона, отличаются высокой гидрофильностью. К данной группе относятся амины и их соли, а также четвертичные аммониевые соединения (бензалкония хлорид, бензэтония хлорид). Как эмульгаторы катионные ПАВ менее эффективны, чем анионные, однако также могут вызывать раздражение кожи и обладают большей цитотоксичностью. Последнее свойство позволяет в отдельных случаях использовать катионные эмульгаторы в качестве консервантов, однако в целом сейчас их применяют тоже очень редко.

3. Амфотерные (цивиттерионные) эмульгаторы имеют гидрофильный радикал и гидрофобную часть, способную быть акцептором или донатором протона в зависимости от pH раствора и таким образом проявлять свойства анионных или катионных ПАВ. Важнейшими представителями амфотерных эмульгаторов являются фосфолипиды, в частности фосфатидилхолин (лецитин) и бетаины. С их помощью можно составлять рецептуры эмульсий и кремов, которые в зависимости от наличия воды имеют липофильный или гидрофильный характер. Амфотерные ПАВ малотоксичны, не обладают комедогенным эффектом и не раздражают кожу.

4. Неионогенные эмульгаторы присутствуют в водной среде в недиссоциированной форме (не образуют ионов), что дает им некоторые преимущества по сравнению с ионогенными — на их потребительские свойства не влияют электролиты, они химически индифферентны, не взаимодействуют с другими компонентами рецептуры. Хотя их эмульгирующая способность несколько уступает ионогенным, ведется поиск новых соединений с улучшенными показателями. Наиболее типичными представителями неионогенных эмульгаторов являются жирнокислотные эфиры макрогола, глицерина, сорбитана, сахарозы, а также стеролы (например, холестерин). Эти эмульгаторы приобретают в последнее время все большую популярность в силу их мягкости.

К патогенетическим механизмам отрицательного влияния ПАВ на характеристики эпидермального барьера можно, в частности, отнести эмульгирование и экстракцию липидов рогового слоя эпидермиса, что приводит к нарушению их организации и снижению количества; повреждение белков кожи — взаимодействие с кератинами с их денатурацией, набухание клеточных мембран и волокон коллагена, цитотоксическое действие и т. д. Одним из важных механизмов сегодня считается первичная гипергидратация рогового слоя, связанная с вызванным ПАВ нарушением вторичной и третичной структуры кератинов и обнажением новых связывающих воду участков, что приводит к гидратации мембраны. После испарения избытка воды способность ее связывать у денатурированного кератина резко снижается, что приводит к ухудшению барьерных свойств рогового слоя [49].

В литературе имеются многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие описанное отрицательное влияние ПАВ на эпидермальный барьер. Например, K. Yanase и I. Hatta (2018) [50] изучили влияние додоцилсульфата натрия на структуру липидов эпидермиса при помощи синхротронной рентгеновской дифракции. Было установлено, что контакт с водным



раствором данного ПАВ приводил к дезорганизации липидных ламелей с длинной периодичностью. До этого M. Xian и соавт. (2016) [51] продемонстрировали, что анионные ПАВ и коммерческие моющие средства нарушают целостность плотных соединений кератиноцитов.

Эти свойства ПАВ необходимо учитывать при выборе средств наружной терапии, а также средств для ухода и очищения кожи пациентов, страдающих различными дерматозами, т. к. использование агрессивных ПАВ (например, обычных моющих средств у атопиков или кремов со значительным содержанием водной фазы и эмульгаторов при хроническом процессе с выраженной сухостью) может привести к усугублению кожного процесса.

Органические растворители, в т. ч. спирты, влияют на эпидермальный барьер за счет растворения и экстракции липидов с поверхности кожи и из рогового слоя, что приводит к повышению трансэпидермальной потери воды и усилению пенетрации в кожу различных экзогенных соединений, а также оказывают раздражающее действие. Примеры: уайт-спирит, керосин, этанол, скипидар, ацетон. Указанные свойства органических растворителей продемонстрированы в ряде экспериментальных работ [52–54]; в частности, V. Gofin и соавт. [54] при помощи метода корнеоксенометрии установили, что с точки зрения влияния на структуру и функцию эпидермального барьера изученные растворители распределялись в порядке возрастания агрессивности следующим образом: гексан, этанол, метанол, смесь гексан-этанол, хлороформ, смесь хлороформ-метанол и смесь гексан-метанол.

С клинической точки зрения необходимо учитывать делипидизирующее и раздражающее действие спиртовых основ; препараты на их основе не следует применять при остром (усиление воспаления) и, напротив, хроническом (усугубление сухости) воспалении, а также у детей раннего возраста. Обращает на себя внимание, что основы ряда топических глюкокортикостероидных препаратов в форме лосьонов (Элоком®, Белосалик®) содержат изопропанол — низкомолекулярный спирт, по свойствам близкий к этиловому, а потому в той или иной мере обладают всеми указанными свойствами.

При этом не следует путать низкомолекулярные спирты с высшими жирными (цетиловый, цетостеариловый и т. д.) — последние не обладают свойствами растворителей, а, напротив, относятся к категории эмоленгов.

### Топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина

Первой линией и «золотым стандартом» терапии обострений множества воспалительных дерматозов являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС).

Мощный противовоспалительный, иммуносупрессивный и антипролиферативный эффект ТГКС обуславливает эффективность данного класса лекарственных средств у большинства дерматологических пациентов.

В то же время хорошо изучено выраженное отрицательное влияние наружной стероидной терапии, особенно при длительном применении, на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера [1, 55]. Активность модифицированных синтетических ТГКС во много раз превышает активность глюкокортикостероидов, синтезируемых в организме человека [56], а потому и их воздействие на эпидермальный барьер может быть гораздо более разрушительным. В частности, было продемонстрировано, что даже краткий курс сильных топических ГКС приводит к выраженным нарушениям эпидермального барьера [55].

J.S. Kao и соавт. [55] установили, что применение 0,05 % клобетазола пропионата дважды в день в течение всего трех дней приводит к выраженному (на 70 %) замедлению регенерации эпидермиса по сравнению с нормой, снижению продукции и секреции ламеллярных телец и уменьшению содержания липидов в межклеточном пространстве рогового слоя. При этом указанные нарушения барьерной функции и структурной целостности рогового слоя поддавались коррекции путем наружного применения смеси физиологических липидов (церамиды, холестерин, СЖК) в эквимолярном соотношении; это указывает, что описанные негативные изменения являются следствием подавляющего действия ТГКС на выработку эпидермальных липидов.

В исследовании L. Kolbe и соавт. [56] при помощи различных неинвазивных методов изучалось влияние на эпидермальный барьер наружной терапии 0,05 % кремом клобетазола пропионата, наносившимся дважды в день на кожу предплечий 24 здоровых добровольцев женского пола в течение 3–4 недель. Было установлено, что применение клобетазола пропионата привело к значительному уменьшению толщины рогового слоя, размера клеток зернистого слоя ( $572 \pm 89$  до  $378 \pm 5$  мкм<sup>2</sup>), числа капилляров и глубины их залегания (в контрольной группе глубина составила  $68 \pm 9$  мкм, в группе, подвергшейся воздействию клобетазола, —  $59 \pm 12$  мкм), очень выраженному истончению дермы по данным УЗИ ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным; причем наиболее выраженное уменьшение толщины дермы имело место в первую неделю применения ТГКС), а также значительному снижению всех липидных фракций эпидермиса (табл. 1).

H.M. Sheu и соавт. [57] провели исследование с участием 10 пациентов с атрофией кожи лица, вызванной терапией наружными стероидами. Все они длительно применяли различные ТГКС (в среднем 15 месяцев) и имели характерные проявления атрофии

Таблица 1. Влияние наружной терапии 0,05 % клобетазола пропионатом на содержание липидов в роговом слое эпидермиса здоровых добровольцев  
Table 1. Effect of the topical application of 0.05 % clobetasol propionate on the lipid content in the cornified layer of healthy epidermis

Класс липидов*	Церамид 7	Церамид 6	Церамид 5	Церамид 4	Церамид 3	Церамид 1	Стероиды	СЖК
Уменьшение по сравнению с исходным (%), среднее $\pm$ СО	29 $\pm$ 11	20 $\pm$ 9	38 $\pm$ 7	15 $\pm$ 7	35 $\pm$ 6	37 $\pm$ 5	30 $\pm$ 20	24 $\pm$ 14

Примечание: \* — содержание церамида 2 в данном эксперименте не удалось определить по техническим причинам  
По данным Kolbe L. и соавт. [56]

Note: \* — the content of ceramide 2 could not be determined in this experiment for technical reasons  
In accordance with Kolbe L. et al. [56]



эпидермиса — истонченная кожа с блестящей поверхностью, утрата кожного рисунка, диффузная эритема, телеангиоэктазии и т. д. Авторы провели сравнительный анализ биоптатов из очагов поражения и участков здоровой кожи (контроль) с помощью световой и электронной микроскопии, включая изучение криостатных срезов (срезы эпидермиса, подвергнувшиеся заморозке при сверхнизкой температуре с тетраоксидом рутения), а также показатели трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Полученные результаты достаточно наглядны — число слоев рогового слоя кожи, подвергшейся воздействию ТГКС, составило  $9,4 \pm 1,3$ , контрольных образцов —  $18,0 \pm 1,2$  ( $p < 0,001$ ), в опытных образцах также наблюдалось резкое снижение содержания и образования кератогиалиновых и ламеллярных гранул, содержания липидов (по данным полуколичественной денситометрии,  $0,22 \pm 0,09$  против  $1,00 \pm 0,22$ ,  $p < 0,001$ ) и уменьшение количества межклеточных липидных пластин. Эти изменения сопровождались выраженным повышением:  $21,30 \pm 11,80$  против  $6,70 \pm 1,29$  г/м<sup>2</sup>. Эти данные свидетельствуют о выраженном негативном влиянии ТГКС на морфофункциональные характеристики эпидермального липидного барьера.

В еще одном исследовании К.М. Naarasaari и соавт. [58] изучали влияние наружной стероидной терапии на синтез коллагена с учетом содержания аминоконцевых пропептидов проколлагена I (PINP) и III (PIIINP) типа в эпидермисе 14 здоровых добровольцев, в течение одной недели дважды в день наносивших различные мази ТГКС и плацебо (контроль). Было установлено, что через 7 дней применения гидрокортизона и бетаметазона содержание PINP снизилось на 35 и 69 %, а PIIINP — на 35 и 62 % соответственно, что говорит о развитии атрофических изменений уже в течение первой недели применения ТГКС.

Применение ТГКС оказывает выраженное негативное влияние не только на синтез и структуру эпидермальных белков и липидов, но и других важных компонентов межклеточного матрикса — мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Так, в исследовании С. Gebhardt и соавт. [59] после внесения в культуру клеток фибробластов и HaCaT кератиноцитов 150 нМ дексаметазона через 24 часа отмечалось выраженное, почти двукратное снижение гиалуронана — ключевого гликозаминогликана человеческой кожи, участвующего в процессах тканевого гомеостаза, пролиферации клеток, гидратации эпидермиса и репарации ( $p = 0,027$  для фибробластов и  $p = 0,015$  для кератиноцитов), причем первые признаки снижения отмечались уже через 3 часа. Полученные данные были подтверждены результатами исследования *in vivo*, в рамках которого 0,1 % мазь дексаметазона наносилась на кожу здоровых добровольцев трижды в день в течение 3 дней, что повлекло резкое снижение гиалуронана в полученных после этого биоптатах.

Эти результаты перекликаются с более ранними исследованиями — например, в исследовании W. Zhang и соавт. [60] было продемонстрировано, что внесение в культуру фибробластов дермы  $10^{-6}$  дексаметазона приводило к почти полной — на 97–98 % супрессии экспрессии мРНК гиалуронансинтазы, причем данный эффект развивался очень быстро: через 1 час после внесения стероида экспрессия HAS2 составляла 28 % от контрольной, а через 2 часа — 1,2 %.

Таким образом, отрицательное влияние ТГКС на эпидермальный барьер не только затрагивает различные структуры кожи, но и отмечается уже в начале применения препаратов, что должно учитываться при назначении терапии.

В одной из работ Н. Saarni и соавт. [61] продемонстрировали, что даже в очень низкой концентрации ГКС угнетают синтез гиалуроновой кислоты фибробластами — в концентрации  $10^{-10}$  гидрокортизона бутирата и бетаметазона валерата снижение составило 50 и 95 % соответственно. При этом отмечено, что для подавления синтеза гиалуроновой кислоты требуются концентрации стероидов, в 100–1000 раз меньшие, чем необходимые для ингибирования синтеза коллагена.

Одним из вариантов решения проблемы может быть переход после уменьшения первичной остроты процесса с ТГКС на другой класс наружных противовоспалительных средств, не обладающий описанными для ТГКС неблагоприятными эффектами в отношении эпидермального барьера — сегодня таковым классом являются топические ингибиторы кальциневрина, в перспективе еще одной альтернативой могут стать топические ингибиторы янус-киназ.

В многочисленных клинических исследованиях было продемонстрировано, что наиболее активный представитель класса ингибиторов кальциневрина, такролимус (Протопик® мазь) по клинической эффективности сопоставим с сильными ТГКС и превосходит ТГКС слабой и умеренной активности [62], при этом, в отличие от стероидов, оказывая положительный эффект на параметры эпидермального барьера.

Так, Н. Kyllonen и соавт. [63] провели открытое исследование влияния длительной интермиттирующей терапии мазью такролимуса и ТГКС на синтез коллагена и толщину эпидермиса. В исследовании приняли участие 2 группы пациентов, из которых 56 в течение 12 месяцев получали интермиттирующие курсы лечения мазью такролимуса 0,1 %, а 36 — ТГКС II–III класса активности по той же схеме. Контрольную группу составили здоровые добровольцы. Исходно и через 12 месяцев лечения у участников определялись уровни пропептидов коллагена I (PINP) и III (PIIINP), а также толщина эпидермиса при помощи УЗИ (DUB20-S; Tabernapro medicum, Люнебург, Германия; 30 МГц, 8 точек). Через 12 месяцев в группе, получавшей лечение мазью такролимуса, толщина эпидермиса увеличилась на 114,7 мкм (+9,0 %,  $p < 0,001$ ), тогда как в группе, получавшей ТГКС, уменьшилась на 110,7 мкм (–8,2 %,  $p < 0,001$ ) (рис. 4). При использовании такролимуса совокупный уровень PINP и PIIINP возрос на 272,0 мкг/л (+149,9 %,  $p < 0,001$ ); для сравнения, в группе, получавшей ТГКС, этот показатель увеличился лишь на 11,0 мкг/л (+3,9 %, статистически не значимо) (табл. 2). Эти данные свидетельствуют об отсутствии атрофического действия и инициации репаративных процессов в эпидермисе на фоне терапии мазью такролимуса.

Примечательно, что в группе, получавшей лечение Протопиком, были 3 пациента, у которых на фоне длительной предшествующей стероидной терапии имелись признаки атрофии кожи. Через 12 месяцев лечения у всех трех пациентов наблюдалось увеличение синтеза коллагена, толщины кожи и устранение визуальных симптомов атрофии.

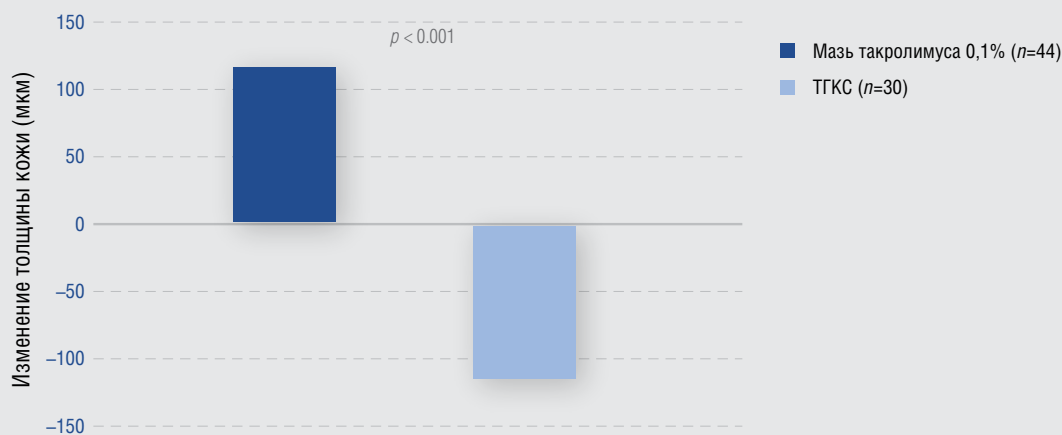


Рис. 4. Влияние длительной (12 месяцев) интермиттирующей терапии мазью такролимуса (Протопик®) и ТГКС на толщину кожи  
Fig. 4. Effect of long-term (12 months) intermittent therapy with tacrolimus ointment (Protopic®) and topical corticosteroids on skin thickness

Таблица 2. Совокупный уровень пропептидов коллагена PINP и PIIINP, мкг/л  
Table 2. Overall level of collagen propeptides PINP and PIIINP, µg/l

Группа	Исходно	Через 12 месяцев
Мазь такролимуса (Протопик®) (n = 56)	193,0	465,0 (+149,9 %, p < 0,001)
ТГКС (n = 36)	285,0	296,0 (+3,9 %, не значимо)
Контроль (n = 27)	515,0	ND

Позднее указанные результаты получили подтверждение в исследовании А.Л. Бакулева и соавт. [64]. Под наблюдением находились 60 пациентов с атопическим дерматитом, из которых 22 получали лечение мазью Протопик® 0,1 % 1 раз в день в течение 14 дней, а 38 — мазью метилпреднизолона ацепоната по той же схеме. Наряду с клинической оценкой проводилось исследование кожи с помощью цифровой ультразвуковой системы высокого разрешения DUB (TPMGmbH, Германия; 33 МГц, разрешение 78 мкм). Клиническая эффективность терапии была высокой в обеих группах и не имела статистических различий ( $p \geq 0,05$ ). Данные УЗИ после лечения у больных, получавших ТГКС и Протопик®, имели существенные различия. В частности, снижение абсолютных значений толщины дермы после лечения метилпреднизолона ацепонатом в сравнении с контрольными значениями ( $p < 0,001$ ), зарегистрированное у данной группы, свидетельствовало о наличии субклинических атрофических процессов в дерме. Применение Протопика характеризовалось ультразвукографическими признаками нормализации плотности эпидермиса и дермы, что говорит о мощном противовоспалительном действии данного препарата в различных слоях кожи, вовлеченных в патологический процесс; при этом толщина дермы соответствовала контрольным значениям данного показателя и была выше абсолютных цифр, зарегистрированных у лиц, получавших метилпреднизолона ацепонат ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об отсутствии атрофического действия такролимуса, характерного для ТГКС, включая препараты умеренной активности (метилпреднизолона ацепонат).

В дальнейшем схожие результаты были получены с использованием конфокальной микроскопии в исследовании А. Jiráková и соавт. [65], в котором приняли участие 45 пациентов с атопическим дерматитом: 1 группа (n = 23) в течение 3 месяцев 1 раз в день наружно применяла метилпреднизолона ацепонат, а вторая (n = 22) — мазь Протопик® дважды в день в течение того же срока. В группе, получавшей метилпреднизолона ацепонат, отмечалось заметное и статистически значимое снижение толщины эпидермиса, чего не наблюдалось в группе, получавшей такролимус. Кроме того, в шиповатом слое эпидермиса пациентов из группы, получавшей ТГКС, была увеличена доля кератиноцитов с измененной формой.

В исследовании J. Chittock и соавт. [66] 17 добровольцев с атопическим дерматитом в фазу ремиссии в течение 8 недель дважды в неделю наносили 0,1 % мазь такролимуса и 0,1 % крем бетаметазона валерата на внутреннюю поверхность правого и левого предплечья соответственно. Оцениваемыми параметрами были трансэпидермальная потеря воды, показатели инфракрасной денситометрии, pH поверхности кожи, электрическая емкость и протеазная активность в роговом слое эпидермиса. После завершения 8-недельного курса проводилась оценка нарастания ТЭПВ при последовательном удалении слоев клеток рогового слоя эпидермиса при помощи липкой ленты (20 повторений). Применение Протопика приводило к значительно более медленному нарастанию данного показателя (AUC 480,7 г/м<sup>2</sup>/ч в сравнении с AUC 598,5 г/м<sup>2</sup>/ч для бетаметазона валерата ( $p < 0,01$ ) и AUC 579,2 г/м<sup>2</sup>/ч для не подвергавшихся лечению участков кожи, а также значительному снижению ТЭПВ в сравнении с исходным значением ( $p < 0,0001$ ), что говорит о благоприятном влиянии терапии такролимусом на структуру рогового слоя. ТГКС при применении по данной схеме (2 раза в неделю в течение 8 недель) не оказал значимого влияния на этот параметр. Также бетаметазона валерат оказывал выраженное негативное влияние на когезию (межклеточные связи) клеток рогового слоя по данным денситометрии. В группе пациентов, применявших Протопик®, наблюдалось достоверное повышение электрической емкости эпидермиса и превосходство по данному параметру перед ТГКС ( $p < 0,05$ ) и исходным значением ( $p < 0,01$ );  $43,35 \pm 1,45$ ,  $40,76 \pm 1,47$  и  $37,29 \pm 1,23$  отнесенных единиц емкости. Терапия ТГКС приводила

к значительно большему повышению рН поверхности кожи в сравнении с такролимусом (5,34 и 5,20;  $p < 0,01$ ) и с исходным значением (5,10;  $p < 0,001$ ), что снижает активность сфингомиелиназы и бета-глюкоцереброзидазы (ключевых для биосинтеза керамидов ферментов) и таким образом приводит к нарушению структуры межклеточных липидных мембран и, вследствие этого, барьерной функции эпидермиса [1, 67].

Особый интерес представляют данные о протеолитической активности в роговом слое, полученные в данном исследовании. Оценивались химотрипсин-подобная (калликреин-7) и трипсин-подобная (калликреины 5 и 14) протеазные активности. Было установлено, что на фоне терапии мазью Протопик® происходило снижение всех трех типов протеолитической активности, причем для казеинолитической и трипсин-подобной это снижение было статистически значимым, тогда как терапия ТГКС сопровождалась тенденцией к повы-

шению данного показателя, что еще раз подчеркивает отрицательное влияние ТГКС на морфофункциональные показатели эпидермального барьера (рис. 5).

В исследовании S. Dahnhardt-Pfeiffer и соавт. [68] было продемонстрировано, что при использовании 0,1 % мази Протопик® и 0,1 % крема мометазона фууроата у пациентов с АД в фазе обострения противовоспалительная терапия указанными препаратами через 10 дней приводила к увеличению содержания липидов в роговом слое в обеих группах, однако в группе, получавшей такролимус, оно было гораздо более выраженным, чем в группе, получавшей мометазона фууроат. По данным трансмиссионной электронной микроскопии, при использовании мометазона протяженность липидных мембран в межклеточном пространстве (МКП) возросла с  $37 \pm 7$  до  $75 \pm 14$  нм на  $1000 \text{ нм}^2$  МКП, а при использовании такролимуса — с  $40 \pm 5$  до  $155 \pm 2$  нм на  $1000 \text{ нм}^2$  МКП (рис. 6). При этом показатель увлажненности рогового слоя при использовании такролимуса (Протопика) значительно возрос, а при использовании мометазона не претерпел изменений.

Также представляет интерес исследование S.E. Lee и соавт. [28], в рамках которого изучалось влияние 10-дневной терапии 0,05 % мазью клобетазола пропионата и 0,1 % мазью такролимуса на плотные контакты эпидермоцитов мышины кожи. При помощи конфокальной иммунофлуоресценции, вестерн-блоттинга и ПЦР в реальном времени оценивались структура и содержание ключевых белков плотных контактов — клаудинов 1 и 4 и окклюдина. Аппликации клобетазола пропионата приводили к выраженному нарушению структуры и снижению содержания всех трех белков, тогда как мазь такролимуса не оказывала влияния на клаудины 1 и 4 и приводила к снижению содержания окклюдина в меньшей степени, чем клобетазол. При этом применение клобетазола сопровождалось истончением эпидермиса, снижением плотности коллагена и повышением ТЭПВ, чего не наблюдалось при применении Протопика.

Сводные данные о влиянии терапии ТГКС и Протопика на различные параметры эпидермального барьера приводятся в таблице 3.

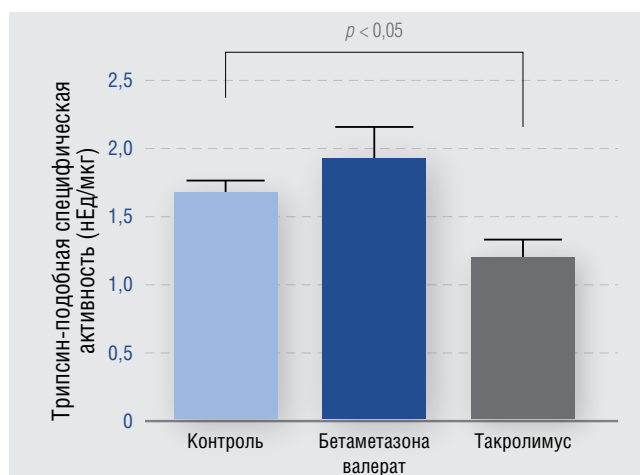
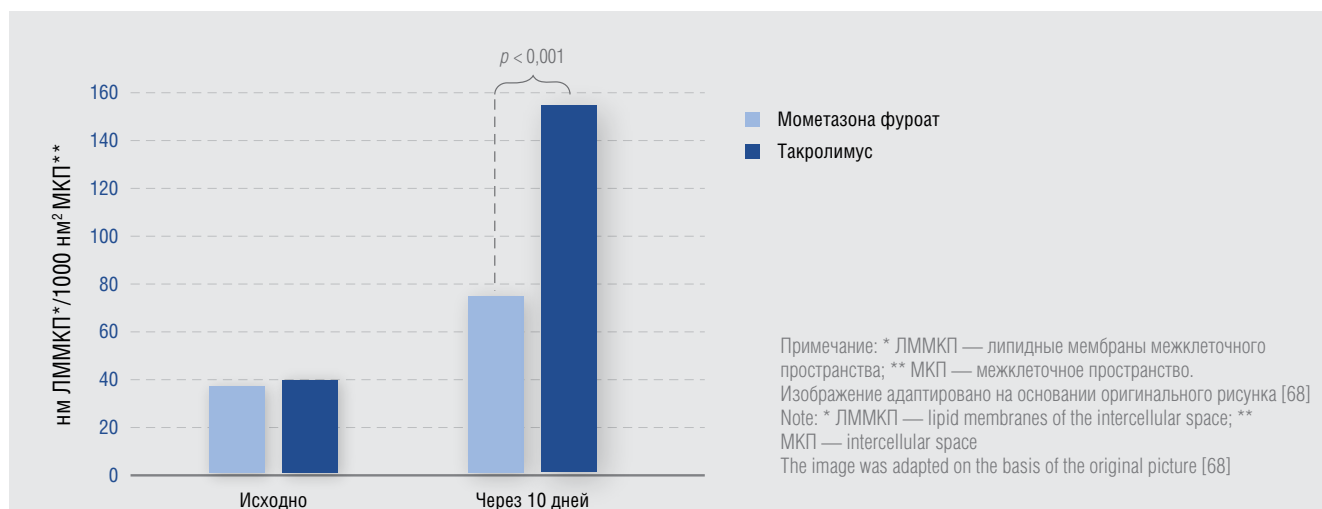


Рис. 5. Влияние 8-недельной терапии 2 раза в неделю мазью такролимуса (Протопик®) и бетаметазона валерата на трипсин-подобную активность в роговом слое  
 Fig. 5. Effect of 8-week treatment (2 times a week) with tacrolimus ointment (Protopic®) and betamethasone valerate on trypsin-like activity in the cornified layer



Примечание: \* ЛММКП — липидные мембраны межклеточного пространства; \*\* МКП — межклеточное пространство.  
 Изображение адаптировано на основании оригинального рисунка [68]  
 Note: \* ЛММКП — lipid membranes of the intercellular space; \*\* МКП — intercellular space  
 The image was adapted on the basis of the original picture [68]

Рис. 6. Влияние терапии мометазона фууроатом и такролимусом (Протопик®) на протяженность липидных мембран в межклеточных пространствах рогового слоя пациентов с атопическим дерматитом  
 Fig. 6. Effect of treatment with mometasone furoate and tacrolimus (Protopic®) on the length of lipid membranes in the intercellular spaces of the cornified layer in patients with atopic dermatitis

Таблица 3. Влияние терапии ТГКС и такролимусом (Протопик®) на различные параметры эпидермального барьера  
 Table 3. Effect of treatment with topical corticosteroids and tacrolimus (Protopic®) on different parameters of the epidermal barrier

Свойство	Метод/параметр	ТГКС	Такролимус
Структура и толщина эпидермиса	ОКТ*	Отрицательно	Тенденция к положительно
Структура и толщина эпидермиса	УЗИ	Отрицательно	Положительно
Структура и толщина эпидермиса	Синтез коллагена	Отрицательно	Положительно
Целостность и когезия рогового слоя	Удаление липкой лентой / ТЭПВ	Отрицательно	Положительно
Целостность и когезия рогового слоя	Белки плотных контактов	Отрицательно	Нейтрально / отрицательно < ТГКС
Протеолитическая активность в роговом слое	Активность протеаз	Отрицательно	Положительно
Эффект на pH	pH-метрия	Отрицательно	Положительно
Гидратация	Проводимость/корнеометрия	Положительно	Положительно
Липидные пластины	Биопсия/ТЭМ**	Положительно	Положительно > ТГКС
Нарушение дифференцировки	Филаггрин и На-ПКК***	Отрицательно	Нейтрально / положительно
Экспрессия антимикробных пептидов	ИФА****	Отрицательно	Нейтрально / положительно

Примечание: \* ОКТ — оптическая когерентная томография; \*\* ТЭМ — трансмиссионная электронная микроскопия; \*\*\* На-ПКК — пирролидонкарбонат натрия; \*\*\*\* ИФА — иммуноферментный анализ

На основании источников [13, 15–17, 22–25, 28–31]

Note: \* ОКТ — optical coherence tomography; \*\* ТЭМ — transmission electron microscopy; \*\*\* На-ПКК — sodium pyrrolidone carbonate; \*\*\*\* ИФА — enzyme-linked immunosorbent assay

In accordance with [13, 15–17, 22–25, 28–31]

Обращает на себя внимание, что появившийся в России генерический препарат мази такролимуса местного производителя может не обладать эквивалентным оригинатору положительным влиянием на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера, поскольку в нем, в отличие от оригинального препарата (мази Протопик®) присутствует водная фаза и по этой причине используется эмульгатор — эмульсионный воск, а также консерванты. О негативном влиянии эмульгаторов (ПАВ) на характеристики эпидермального барьера см. выше.

С учетом вышеизложенного может быть сформулирован новый подход, позволяющий рационализировать наружную терапию такого дерматоза, как атопический дерматит [69]. Его задачей является выход из порочного круга, когда усугубление нарушения эпидермального барьера под действием стероидной терапии предрасполагает к постоянно рецидивирующему течению дерматоза. Поскольку мазь Протопик® по своей противовоспалительной активности не уступает сильным ТГКС, но, в отличие от последних, способствует восстановлению эпидермального барьера, то с точки зрения клинического мышления выглядит оправданным перевод пациента с ТГКС на указанный препарат. Однако использованию мази такролимуса как препарата стартовой терапии при выраженном обострении АД препятствуют 2 фактора. Первый — побочный эффект в виде жжения, наблюдаемый в первые дни лечения такролимусом [70]. При выраженном воспалении данный побочный эффект может усугубиться. Второй — лекарственной формой такролимуса является мазь, которая не является оптимальной при остром воспалении.

В связи с этим рациональной представляется схема, в рамках которой стартовой терапией является ТГКС (монокомпонентный либо, при наличии признаков вторичного инфицирования, комбинированный). Далее, по мере стихания островоспалительных симптомов (в среднем через  $\pm 7$  дней), осуществляется перевод

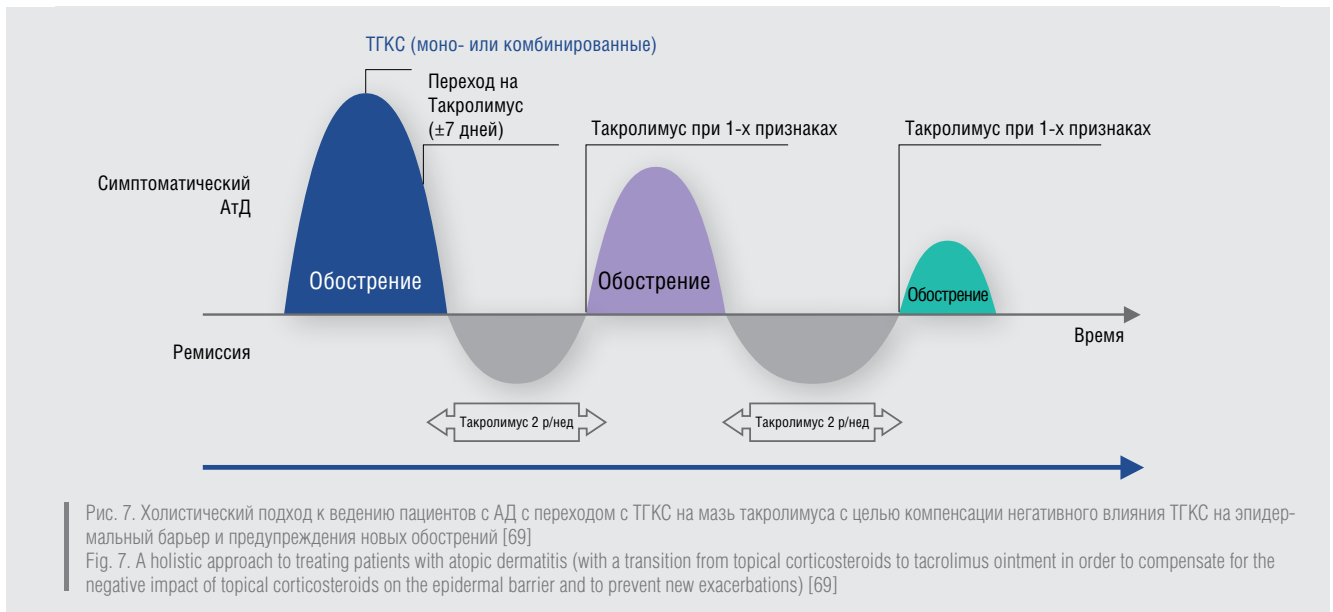
на мазь Протопик® и лечение продолжается до полного купирования обострения. Если АД имеет тяжелое течение с частотой обострений 4 и более в течение года, после достижения ремиссии рационально рекомендовать проактивную терапию мазью такролимуса (аппликации 2 раза в неделю) с целью пролонгации межрецидивного периода. При возникновении первых признаков обострения возможен перевод на ежедневное использование такролимуса. Разумеется, на всех этапах ведения пациента с АД показано применение эмолентов. Описанная схема лечения отражена на рис. 7.

#### Витамины и витаминopodobные соединения

Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), наряду с его жизненно важным значением для организма человека в целом, играет важнейшую роль в физиологии человеческой кожи, регулируя процессы дифференцировки и пролиферации кератиноцитов и локальный иммунный ответ. Холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) — предшественник активной формы витамина D<sub>3</sub>, кальцитриола (1 $\alpha$ 25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>), либо синтезируется в коже путем неэнзиматической реакции под воздействием УФ-лучей из 7-дегидрохолестерина, либо поступает в организм алиментарно. Обращает на себя внимание, что в кератиноцитах человеческой кожи экспрессируются ферменты (CYP27A1 — 25-гидроксилаза, и CYP27B1 — 1 $\alpha$ -гидроксилаза), необходимые для трансформации холекальциферола в активный метаболит 1,25(OH)<sub>2</sub>D, который непосредственно защищает кожу от УФ-повреждения и малигнизации [71–74].

В коже наблюдается высокая экспрессия рецептора витамина D — VDR, при этом не все эффекты опосредованы его лигандом 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Так, VDR и  $\beta$ -катенин необходимы для перехода волос из фазы телогена (покоя) в фазу анагена (роста). 1,25(OH)<sub>2</sub>D в коже оказывает антипролиферативное действие и усиливает дифференцировку кератиноцитов, а также ряд других эффектов. Так, 1,25(OH)<sub>2</sub>D индуцирует в кератиноцитах синтез





каспазы-14 (CASP14) — важного для дифференцировки фермента, а также генов эпидермального комплекса дифференцировки (LCE-1D, -1F, -2B). 1,25(OH)<sub>2</sub>D усиливает продукцию кателицидина и некоторых дефензинов кератиноцитами, таким образом усиливая защиту от инфекции. Наконец, 1,25(OH)<sub>2</sub>D стимулирует экспрессию ряда связанных с кератином транскриптов, а также поздних белков рогового конверта (LCE — Late Cornified Envelope), таким образом способствуя формированию эпидермального барьера [71–74].

В отношении иммунной системы 1,25(OH)<sub>2</sub>D стимулирует врожденное звено, в частности продукцию АМП, в т. ч. кателицидина; но при этом ограничивает активность адаптивного звена — угнетает продукцию ИЛ-17 (вероятно, снижая при этом риск аутоиммунных заболеваний — ассоциация с дефицитом витамина D была продемонстрирована для СД1, рассеянного склероза и ревматоидного артрита), обладает противовоспалительным действием за счет снижения экспрессии NFκB и COX2. Кальцитриол подавляет экспрессию АПК ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО-α, а также МНС-II и костимулирующих молекул (CD40, CD80/86), что приводит к угнетению Th1 и Th17-ответа и индукции T-reg и Th2 клеток, а также продукции ИЛ-10. Кроме того, кальцитриол ингибирует продукцию Т-клетками ИЛ-2, а также дифференцировку и продукцию антител В-лимфоцитами [71–74].

Для лечения кожных заболеваний, прежде всего псориаза, были созданы аналоги витамина D, имеющие схожее влияние на усиление дифференцировки и угнетение пролиферации кератиноцитов, иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект, но отличающиеся многократно меньшим влиянием на метаболизм кальция, что позволяет применять их без риска гиперкальциемии и резорбции костной ткани. Так, влияние на метаболизм кальция и костной ткани наиболее часто применяемого для лечения псориаза аналога витамина D, кальцитриола, от 100 до 200 раз меньше, чем у исходного витамина [75].

Кальцитриол в виде монокомпонентных (Дайвонекс®) наружных препаратов и в комбинации с бетаметазона дипропионатом (мазь Дайвобет®, гель Ксамиол®, пена Enstilar® — последний препарат не зарегистриро-

ван в РФ) является препаратом первой линии для лечения псориаза, одним из немногих, имеющих наивысший уровень доказательности с позиции доказательной медицины — 1а [76]. С точки зрения влияния на эпидермальный барьер особый интерес представляют именно комбинированные препараты кальцитриола и бетаметазона дипропионата: Дайвобет®, Ксамиол®; помимо того что они обладают более высокой эффективностью, чем ТГКС или кальцитриол в виде монотерапии, наличие в составе кальцитриола позволяет в значительной мере нивелировать негативное влияние стероида на характеристики эпидермального барьера [77]. Так, в исследовании Н. Norggaard и соавт. (2014) [78], проведенном на культурах фибробластов дермы, биоптатах человеческой кожи и минипигах, было продемонстрировано, что кальцитриол противодействует индуцируемой бетаметазоном супрессии синтеза коллагена I типа и гиалуроновой кислоты, оказывает разнонаправленное с бетаметазоном действие на экспрессию матриксных металлопротеиназ и предотвращает индуцируемое бетаметазоном истончение эпидермиса. В свою очередь, присутствие глюкокортикостероида способно отчасти нивелировать такие побочные эффекты кальцитриола, как периочаговое раздражение кожи, жжение и эритему [77].

Влияние ТГКС и кальцитриола на различные параметры кожного барьера систематизировано в таблице 4.

Еще одним важнейшим классом лекарственных средств, применяемых в дерматологии, являются производные витамина А — ретиноиды. Они применяются наружно для лечения акне (адапален, тазаротен) и некоторых других дерматозов и системно для лечения тяжелых форм акне, розацеа (изотретиноин), а также различных дискератотических нарушений (ацитретин, алитретиноин) [79]. Системная терапия изотретиноином приводит к выраженным нарушениям эпидермального барьера, включая когезию кератиноцитов и липидный профиль, в связи с чем получающим подобную терапию пациентам требуются коррективные меры [80]. В то же время в исследовании J.M. Jungersted и соавт. [81], в рамках которого у 8 пациентов с хронической экземой кистей рук,

Таблица 4. Влияние терапии ТГКС и кальципотриолом /КПТ/ (Дайвонекс®) на различные параметры кожного барьера, а также клинические эффекты комбинированной терапии (Дайвобет®, Ксамиол®, Enstilar®)  
 Table 4. Effect of treatment with topical corticosteroids and calcipotriol /CPT / (Daivonex®) on various parameters of the skin barrier, as well as clinical effects of combined therapy (Daivobet®, Xamiol®, Enstilar®)

Параметр	ТГКС	КПТ	Клинический эффект комбинированной терапии
Синтез липидов	↓	↑	Предотвращает нарушение эпидермального барьера и усиление ТЭПВ, вызванное ТГКС
Синтез АМП*, например LL37	↓	↑	Усиление антимикробных свойств эпидермиса
Пролиферация кератиноцитов и фибробластов	↓	=	Препятствование индуцированной ТГКС атрофии кожи, связанной с уменьшением числа клеток
Экспрессия ММП**	↓	↑	Препятствует нарушению структуры межклеточного матрикса, вызываемой ТГКС
Синтез и метаболизм коллагена	↓	↑	Препятствование индуцированному ТГКС уменьшению толщины дермы
Синтез ГАГ***, в т. ч. гиалуроновой кислоты	↓	↑	Повышение способности кожи связывать воду, препятствование индуцированному ТГКС уменьшению толщины дермы
Синтез эластиновых волокон	↓	↑	Препятствование уменьшению эластичности кожи, наблюдаемому при монотерапии ТГКС

Примечание: \* АМП — антимикробные пептиды; \*\* ММП — матриксные металлопротеиназы; \*\*\* ГАГ — гликозаминогликаны

Адаптировано на основании [77], с дополнениями

Note: \* АМП — antimicrobial peptides; \*\* ММП — matrix metalloproteinases; \*\*\* ГАГ — glycosaminoglycans

Adapted on the basis of [77], with additions

получавших системную терапию алитретиноином, проводился ирритантный тест с лаурилсульфатом натрия и липидный анализ цианоакрилатных биоптатов кожи, не было продемонстрировано какого-либо влияния указанного ретиноида на чувствительность кожи к ирритантам или профиль керамидов эпидермиса.

Витамин С — ключевой антиоксидант и метаболический регулятор; его содержание в дерме составляет 3–13 мг/100 г, в эпидермисе — 6–64 мг/100 г [82]. Он усиливает образование коллагена в дерме, т. к. является кофактором ферментов пролин- и лизин-гидроксилаз, стабилизирующих четвертичную структуру коллагена, а также усиливает экспрессию генов данного белка [82–85]. Витамин С усиливает дифференцировку кератиноцитов и синтез белков рогового конверта, улучшает пространственную организацию рогового слоя, повышает содержание в кератиноцитах кератогиалиновых гранул и филагрина, стимулирует синтез эпидермальных липидов и способствует их правильной организации [86–89]. Данный витамин может применяться как внутрь, так и в составе наружных средств, но доказательная база для его системного применения сегодня более качественна [82].

Витамин В<sub>5</sub> (пантотеновая кислота) и его форма-предшественник, декспантенол. Является компонентом коэнзима А, который, в свою очередь, катализирует синтез жирных кислот и сфинголипидов, необходимых для формирования эпидермального липидного барьера [90–94]. Продемонстрировано, что наружное применение препаратов пантенола и декспантенола оказывает эпителизирующий эффект, повышает гидратацию эпидермиса и способствует восстановлению эпидермального барьера; хотя точные механизмы влияния на параметры эпидермального барьера на сегодня не изучены, считается, что они связаны с гигроскопическими свойствами молекулы, ее взаимодействием с липидными компонентами межклеточного матрикса и белками рогового конверта кератиноцитов и участием в процессах синтеза эпидермальных липидов [90–94].

Никотиновая кислота и ниацинамид (объединяющий термин «витамин В<sub>3</sub>»). Их производное, ниацин, является компонентом важнейших коферментов, участвующих в переносе водорода, — НАД и НАДФ [94]. В исследовании О. Таппо и соавт. [95], проведенном на культуре кератиноцитов человека, было продемонстрировано, что ниацинамид положительно влияет на показатели дифференцировки и усиливает биосинтез ключевых эпидермальных липидов. Подтверждением *in vivo* стали данные К.Д. Ertel и соавт. [96], демонстрирующие улучшение показателя гидратации рогового слоя и снижение трансэпидермальной потери воды при аппликации средства, содержащего 2 % ниацинамида. Наконец, в плацебо-контролируемом исследовании D. Mohammed и соавт. [97], в рамках которого на различные участки кожи 20 здоровых добровольцев проводились аппликации крема, содержащего 5 % ниацинамида, было продемонстрировано, что применение указанного крема в течение 28 дней приводит к значимому уменьшению ТЭПВ, снижению содержания белка в роговом слое (что косвенно свидетельствует об улучшении когезии кератиноцитов), улучшении показателей дифференцировки кератиноцитов и снижении протеазной активности калликреина 5 (различий с плацебо для других трех сериновых протеаз получено не было).

#### Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

К данному классу относятся рекомбинантные белки (моноклональные антитела (МАТ), цитокины и т. д.), которые в последние годы широко применяются в дерматологии.

Одним из первых, получивших наиболее востребованных классов ГИБП являются ингибиторы ФНО-α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб, голимумаб); при этом известно, что данный цитокин является не только ключевым провоспалительным медиатором, но и участвует в физиологических процессах в эпидермисе. На это, в частности, указывает тот факт, что ФНО-α-конвертирующий фермент TACE одновре-

менно является фактором, регулирующим параметры эпидермального барьера за счет зависимой от лиганда эпидермального фактора роста терминальной дифференцировки кератиноцитов [98]. При этом, хотя данный класс ЛС широко применяется для лечения псориаза, у более чем 20 % пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ , отмечаются кожные побочные эффекты; наиболее распространенным является ксероз кожных покровов, наблюдаемый у 41,9 % пациентов, у которых отмечались кожные реакции, и свидетельствующий о дисфункции эпидермального барьера. Также отмечаются псориазиформный дерматит (30,6 %), экзема (23,5 %), инфекции кожи (12,5 %), ладонно-подошвенный пустулез (5,3 %), псориаз (3,8 %) и прочие НЛР [99].

Интересно, что терапия МАТ-ингибитором ИЛ-12/23p40 приводила к улучшению показателей эпидермального барьера у мышей с псориазиформным дерматитом, вызванным аппликацией имиквимода (не вполне корректное, но официальное русскоязычное МНН — имихимод); у данных животных наблюдалось уменьшение толщины эпидермиса и нормализация ТЭПВ на фоне супрессии экспрессии ИЛ-23p19, ИЛ-17A, ИЛ-22 и гена кератина 16 [100].

С. Tawada и соавт. [101] в исследовании на культуре клеток и биоптатах эпидермиса установили, что интерферон- $\gamma$  оказывает неблагоприятное влияние на параметры эпидермального барьера, снижая экспрессию мРНК ферментов элонгазы длинноцепочечных жирных кислот и церамид-синтазы и уменьшая таким образом синтез данных важнейших липидов эпидермиса. На основании этого K.R. Feingold [102] высказал предположение о патогенетической роли интерферона- $\gamma$  в дисфункции эпидермального барьера при атопическом дерматите и псориазе. В связи с этим можно предположить, что и терапия препаратами интерферона может оказывать на эпидермальный барьер схожее влияние. Несколько конфликтуют с вышеописанными данными, полученные E. Sawada и соавт. [103], в эксперименте которых внесение смеси Th1-цитокинов, включавшей интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ГМ-КСФ в концентрации от 2,5 до 10 нМ, приводило к незначительному увеличению содержания церамидов в лабораторном эквиваленте человеческого эпидермиса. Однако здесь конфаундером является присутствие других цитокинов, могущих оказывать разнонаправленное с интерфероном действие.

Любопытное наблюдение было сделано Т. Yuki и соавт. [104], которые изучали влияние ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-17 и ИЛ-22 на параметры эпидермального барьера, связанные с плотными соединениями. Было установлено, что только ИЛ-17 вызывал снижение содержания ключевых белков плотных контактов — ZO-1, клаудина-1 и клаудина-4, а также нарушал деградацию мономеров филаггрина, чего не наблюдалось для других цитокинов. Ранее схожие результаты были получены в исследовании D. Gutowska-Owsiak и соавт. [105], которые продемонстрировали *in vitro* (в культуре кератиноцитов), что ИЛ-17 вызывает снижение содержания мРНК профилаггрина, нарушает экспрессию генов, ответственных за его процессинг, а также многочисленных генов, кодирующих белки клеточной адгезии и рогового конверта, таким образом, оказывая значительное негативное влияние на эпидермальный барьер.

В дальнейшем Q. Tan и соавт. [106] было установлено, что наблюдаемое под воздействием ИЛ-17 снижение экспрессии филаггрина и инволюкрина опосредуется сигнальными путями митоген-активированных протеинкиназ P38/ERK. Эти сведения дают основания полагать, что терапия ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб) и единственным на сегодня ингибитором рецептора ИЛ-17R бродалумабом может оказать положительное влияние на параметры эпидермального барьера у пациентов с кожными заболеваниями, хотя клинических подтверждений этому на сегодня еще не опубликовано.

Негативное влияние на множество параметров эпидермального барьера со стороны Th2-цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 хорошо изучено — они угнетают продукцию церамидов, антимикробных пептидов, белков корнеодесмосом, рогового конверта, плотных соединений и т. д.; считается, что эти эффекты играют важную патогенетическую роль в отношении дисфункции эпидермального барьера при атопическом дерматите [107–112]. Если ИЛ-4 играет более центральную роль, то ИЛ-13 — периферический цитокин, конституционально экспрессируемый в коже; одним из возможных механизмов негативного влияния последнего на эпидермальный барьер, по данным Y. Mitamura и соавт. [113], является перистин-зависимая стимуляция синтеза кератиноцитами ИЛ-24, который, в свою очередь, угнетает экспрессию филаггрина. В связи с этим есть основания полагать, что терапия новыми биологическими препаратами, неселективно ингибирующими ИЛ-4 и ИЛ-13 (дупилумаб) или селективно ИЛ-13 (трафокинумаб), будет способствовать восстановлению эпидермального барьера при атопическом дерматите.

#### **Некоторые иные классы лекарственных средств Антагонисты рецепторов гистамина**

Гистамин — аминергический нейротрансмиттер, играющий важную роль во многих физиологических и патологических процессах, обладает негативным влиянием на характеристики эпидермального барьера [114]. M. Gschwandtner и соавт. [115] продемонстрировали, что гистамин дозозависимо подавляет дифференцировку эпидермоцитов, экспрессию филаггрина, лорикрина и кератина 10, а также вызывает уменьшение толщины эпидермиса, особенно заметное в зернистом слое. Кератиноциты человека несут как H1R-, так и H2R-рецепторы гистамина, с чем связывают наблюдавшееся в экспериментах положительное влияние на эпидермальный барьер как традиционно применяемых в дерматологии антагонистов H1-рецепторов (например, дифенгидрамин, олопатадин), так и используемых в гастроэнтерологии антагонистов H2-рецепторов (циметидин, фамотидин), антагонисты H3-рецепторов подобным действием не обладают; в то же время аппликации гистамина или H2R-агониста димаприта препятствовали восстановлению эпидермального барьера у мышей [116, 117].

#### **Нестероидные противовоспалительные препараты**

Ряд простаноидов, в частности простагландины D2 и E2, имеют физиологическое значение для эпидермального барьера и способствуют его восстановлению [118]. В связи с этим применение неселективных COX1/2-ингибиторов может отрицательно влиять на эпидермальный барьер и замедлять его восстановление после повреждений; при этом, поскольку физиологии

ческий синтез указанных простагландинов опосредуется циклооксигеназой 1-го типа, селективные COX2-ингибиторы лишены подобного эффекта [119, 120].

**Тиазолидиндионы (глитазоны)** — используемые для лечения сахарного диабета 2-го типа высокоаффинные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа гамма (PPAR-γ), которые также демонстрируют положительный клинический эффект при псориазе [121]. Продemonстрировано, что агонисты данных рецепторов стимулируют дифференцировку кератиноцитов, усиливают продукцию ключевых эпидермальных липидов, синтез и секрецию ламеллярных гранул, повышают активность глюкоцереброзидазы, стимулируют экспрессию аквапорина-3, а также уменьшают вызванное клобетазолом угнетение экспрессии филагрина, инволюкрина и лорикрина, оказывая, таким образом, положительное влияние на эпидермальный барьер [122–126].

#### Ингибиторы янус-киназ

Янус-киназы (JAK) — цитоплазматические тирозинкиназы, от которых зависит способность факторов транскрипции STAT выполнять свою функцию активации транскрипции соответствующих генов после связывания различных цитокинов и факторов роста с их рецепторами [127, 128]. Ингибиторы янус-киназ — новый класс лекарственных препаратов, которые могут при-

меняться как системно, так и местно; причем топические ингибиторы янус-киназ в перспективе рассматриваются как возможная альтернатива ТГКС и ТИК. Было продемонстрировано, что наружное применение ингибиторов янус-киназ улучшает функцию эпидермального барьера, в частности способствует дифференцировке кератиноцитов, повышает содержание филагрина и естественного увлажняющего фактора и положительно влияет на морфологию эпидермиса [129, 130].

#### Заключение

В XXI веке наука значительно продвинулась в изучении морфологии и физиологии человеческого эпидермиса, его барьерных свойств и их разнообразных нарушений при кожных заболеваниях и внешних воздействиях. Наружные и системные лекарственные средства, применяемые для лечения кожных заболеваний, а также заболеваний иных органов и систем, могут оказывать различное, подчас неожиданное влияние на эпидермальный барьер, улучшать или ухудшать его функцию и таким образом сказываться на течении различных дерматозов. На фоне тенденции к движению в направлении персонализированной медицины понимание этого влияния и использование данного понимания при назначении схем лечения приобретает для дерматолога все большую значимость. ■

## Литература/References

1. Хлебникова А. Н., Петрунин Д. Д., Молочков А. В. Липиды человеческого эпидермиса (фундаментальные сведения и клиническая имплементация): Учебно-методическое пособие. М.: МОНИКИ; 2015. 71 с. [Khlebnikova A. N., Petrunin D. D., Molochkov A. V. Lipids of human epidermis. Fundamental data and clinical implementation: Study guide. Moscow: MONIKI; 2015. 71 p. (In Russ.)]
2. Nishifuji K., Yoon J. S. The stratum corneum: the rampart of the mammalian body. *Vet Dermatol.* 2013 Feb;24(1):60–72.
3. Schempp C., Ernde M., Wölffle U. Dermatology in the Darwin anniversary. Part 1: Evolution of the integument. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Sep;7(9):750–757.
4. Elias P., Feingold K., Fluhr J. The skin as an organ of protection. In: Friedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.J. (eds) *Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw Hill; 2003. P. 107–118.
5. Rothman S. *Physiology and biochemistry of skin.* Chicago, IL: University of Chicago Press; 1954. 64 p.
6. Kligman A. M. The biology of the stratum corneum. In: Montagna W. (ed.) *The Epidermis.* New York: Academic Press Inc.; 1964.
7. Эрнандес Е. И., Марголина А. А., Петрухина А. О. Липидный барьер кожи и косметические средства. М.: Косметика и медицина; 2005. [Hernandez E. I., Margolina A. A., Petrukhina A. O. Lipid barrier and cosmetic products. Moscow: Cosmetics and Medicine; 2005. (In Russ.)]
8. Kligman A. M. A brief history of how the dead stratum corneum became alive. In: Elias P.M., Feingold K.R. (eds) *Skin Barrier.* New York: Informa Healthcare Inc.; 2010. P. 15–24.
9. Feingold K. R. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res.* 2007;48:2531–2546.
10. Burns D. A., Breathnach S. M., Cox N. H., Griffiths C. E. M. (eds) *Rook's Textbook of Dermatology.* 8th edition. Chichester: Blackwell Publishing Ltd.; 2010.
11. Elias P. M. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol.* 1983;80:44s–49s.
12. Lazo N. D., Meine J. G., Downing D. T. Lipids are covalently attached to rigid corneocyte protein envelopes existing predominantly as beta-sheets — a solid-state nuclear-magnetic-resonance study. *J Invest Dermatol.* 1995;105:296–300.
13. Swartzendruber D. C., Wertz P. W., Madison K. C., Downing D. T. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope. *J Invest Dermatol.* 1987;88:709–713.
14. Marekov L. N., Steinert P. M. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem.* 1998;273:17763–17770.
15. Sandhoff R. Very long chain sphingolipids: tissue expression, function and synthesis. *FEBS Lett.* 2010;584:1907–1913.
16. Wertz P. W. Biochemistry of human stratum corneum lipids. In: Elias P., Feingold K. (eds). *Skin Barrier.* New York: Informa Healthcare Inc.; 2010. P. 33–42.
17. Weerheim A., Ponc M. Determination of stratum corneum lipid profile by tape stripping in combination with high-performance thin-layer chromatography. *Arch Dermatol Res.* 2001;293:191–199.
18. Wertz P., Norlen L. "Confidence intervals" for the "true" lipid composition of the human skin barrier? In: Forslind B., Linberg M. (eds) *Skin, Hair and Nails. Structure and Function.* New York: Marcel Dekker Inc.; 2003. P. 85–106.
19. Janssens M., van Smeden J., Gooris G. S. et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2136–2138.
20. Long S. A., Wertz P. W., Strauss J. S. et al. Human stratum corneum polar lipids and desquamation. *Arch Dermatol Res.* 1985;277:284–287.
21. Elias P. M., Williams M. L., Maloney M. E. J. A. et al. Stratum corneum lipids in disorders of cornification. Steroid sulfatase and chole-



- terol sulfate in normal desquamation and the pathogenesis of recessive X-linked ichthyosis. *J Clin Invest.* 1984;74:1414–1421.
22. Zettersten E., Man M. Q., Sato J. et al. Recessive x-linked ichthyosis: role of cholesterol-sulfate accumulation in the barrier abnormality. *J Invest Dermatol.* 1998;111:784–790.
23. Bibel D. J., Aly R., Shah S., Shinefield H. R. Sphingosines: antimicrobial barriers of the skin. *Acta Derm Venereol.* 1993;73:407–411.
24. Wertz P. W., Downing D. T. Ceramidase activity in porcine epidermis. *FEBS Lett.* 1990;268:110–112.
25. Hannun Y. A., Loomis C. R., Merrill A. H. Jr. et al. Sphingosine inhibition of protein kinase C activity and of phorbol dibutyrate binding in vitro and in human platelets. *J Biol Chem.* 1986;261:12604–12609.
26. Hatta I., Ohta N., Inoue K., Yagi N. Coexistence of two domains in intercellular lipid matrix of stratum corneum. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1758:1830–1836.
27. Iwai I., Han H. M., den Hollander L. et al. The human skin barrier is organized as stacked bilayers of fully extended ceramides with cholesterol molecules associated with the ceramide sphingoid moiety. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2215–2225.
28. Vaena de Avalos S., Jones J. A., Hannun Y. A. Ceramides. In: Nicolaou A., Kokotos G. (eds). *Bioactive Lipids.* Bridgewater: The Oily Press; 2004. P. 135–167.
29. Potts R. O., Francoeur M. L. The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol.* 1991;96:495–499.
30. Steinert P. M., Cantieri J. S., Teller D. C., Lonsdale-Eccles J. D., Dale B. A. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;78:4097–4101.
31. Brown S. J., McLean W. H. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 2):751–762.
32. Kezic S., Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:1–7.
33. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. D., McLean W. H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009 May 1;122(Pt 9):1285–1294.
34. Rawlings A. V., Harding C. R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004;17(Suppl 1):43–48.
35. Janssens M., van Smeden J., Gooris G. S., Bras W., Portale G., Caspers P. J. et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res.* 2012;53:2755–2766.
36. Green K. J., Simpson C. L. Desmosomes: New perspectives on a classic. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2499–2515.
37. Delva E., Tucker D. K., Kowalczyk A. P. The desmosome. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1:a002543.
38. Kowalczyk A. P., Green K. J. Structure, function, and regulation of desmosomes. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;116:95–118.
39. Johnson J. L., Najor N. A., Green K. J. Desmosomes: regulators of cellular signaling and adhesion in epidermal health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Nov 3;4(11):a015297.
40. Leclerc E. A., Hucheng A., Mattiuzzo N. R., Metzger D., Chambon P., Ghyselinck N. B. et al. Corneodesmosin gene ablation induces lethal skin-barrier disruption and hair-follicle degeneration related to desmosome dysfunction. *J Cell Sci.* 2009;122:2699–2709.
41. Amagai M., Stanley J. R. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol.* 2012;132:776–784.
42. Grando S. A. Pemphigus autoimmunity: Hypotheses and realities. *Autoimmunity.* 2012;45:7–35.
43. Rawlings A. V., Voegeli R. Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res.* 2013 Feb;351(2):217–235.
44. Niessen C. M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007 Nov;127(11):2525–2532.
45. Schneeberger E. E., Lynch R. D. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;286:C1213–C1228.
46. Furuse M., Hata M., Furuse K., Yoshida Y., Haratake A., Sugitani Y. et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol.* 2002;156:1099–1111.
47. Effendy I., Maibach H. I. Detergent and skin irritation. *Clin Dermatol.* 1996;14(1):15–21.
48. Кутц Г. Косметические кремы и эмульсии. Состав. Получение. Методы испытаний. М.: Фирма Клавель : Косметика и медицина, 2004. 272 с. [Kutz G. Cosmetic creams and emulsions. Composition. Receipt. Test methods. Moscow: Firma Klavel: Kosmetika i Meditsina; 2004. 272 p. (In Russ.)]
49. Wolf R., Parish L. C. Effect of soaps and detergents on epidermal barrier function. *Clin Dermatol.* 2012;30(3):297–300.
50. Yanase K., Hatta I. Disruption of human stratum corneum lipid structure by sodium dodecyl sulphate. *Int J Cosmet Sci.* 2018;40(1):44–49.
51. Xian M., Wawrzyniak P., Rückert B., Duan S., Meng Y., Sokolowska M. et al. Anionic surfactants and commercial detergents decrease tight junction barrier integrity in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):890–893.e9.
52. Barba C., Alonso C., Martí M., Manich A., Coderch L. Skin barrier modification with organic solvents. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(8):1935–1943.
53. Abrams K., Harvell J. D., Shriner D., Wertz P., Maibach H. I. et al. Effect of organic solvents on in vitro human skin water barrier function. *J Invest Dermatol.* 1993;101(4):609–613.
54. Goffin V., Letawe C., Piérard G. E. Effect of organic solvents on normal human stratum corneum: evaluation by the corneoxenometry bioassay. *Dermatology.* 1997;195(4):321–324.
55. Kao J. S., Fluhr J. W., Man M. Q., Fowler A. J., Hachem J. P., Crumrine D. et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2003;120(3):456–464.
56. Tadicherla S., Ross K., Shenefelt P. D., Fenske N. A. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(12):1093–1105.
57. Sheu H. M., Lee J. Y., Chai C. Y., Kuo K. W. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1997;136(6):884–890.
58. Haapasaaari K. M., Risteli J., Koivukangas V., Oikarinen A. Comparison of the effect of hydrocortisone, hydrocortisone-17-butyrate and betamethasone on collagen synthesis in human skin in vivo. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(4):269–271.
59. Gebhardt C., Averbeck M., Diederhufen N., Willenberg A., Andereg U., Sleeman J. P. et al. Dermal hyaluronan is rapidly reduced by topical treatment with glucocorticoids. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):141–149.
60. Zhang W., Watson C. E., Liu C., Williams K. J., Werth V. P. Glucocorticoids induce a near-total suppression of hyaluronan synthase mRNA in dermal fibroblasts and in osteoblasts: a molecular mechanism contributing to organ atrophy. *Biochem J.* 2001;349(Pt 1):91–97.
61. Saarni H., Hopsu-Havu V. K. Inhibition of acid mucopolysaccharide synthesis by hydrocortisone, hydrocortisone 17-butyrate and betamethasone 17-valerate. *Br J Dermatol.* 1977;97(5):505–507.
62. Carr W. W. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Pediatr Drugs.* 2013;15:303–310.
63. Kyllonen H., Remitz A., Mandelin J. M., Elg P., Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150:1174–1181.
64. Бакулев А. Л., Кравченя С. С. Эффективность топической терапии такролимусом при атопическом дерматите у взрослых. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;5:106–111. [Bakulev A. L., Kravchenya S. S. Efficacy of the topical therapy with tacrolimus in case of atopic dermatitis in adults. *Vestn Dermatol Venerol.* 2012;5:106–111. (In Russ.)]
65. Jiráková A., Rob F., Sečnicková Z., Koblíková K., Džambová M., Rajská Letal. Topical corticosteroids but not calcineurin inhibitors induced atrophy after four weeks. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(3):701–706.

66. Chittock J., Brown K., Cork M. J., Danby S. G. Comparing the effect of a twice-weekly tacrolimus and betamethasone valerate dose on the subclinical epidermal barrier defect in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:653–658.
67. Hachem J. P., Houben E., Crumrine D., Man M. Q., Schurer N., Roelandt T. et al. Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2074–2086.
68. Dähnhardt-Pfeiffer S., Dähnhardt D., Buchner M., Walter K., Proksch E., Fölster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5):437–443.
69. Круглова Л. С., Петрунин Д. Д. Влияние наружной противовоспалительной терапии на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Оптимизация схем лечения атопического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(4):73–82. [Kruglova L. S., Petrunin D. D. Impact of topical anti-inflammatory therapy on morpho-functional characteristics of epidermal barrier. Optimization of atopic dermatitis treatment schedules. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018;94(4):73–82. (In Russ.)]
70. Mandelin J., Remitz A., Reitamo S. Effect of oral acetylsalicylic acid on burning caused by tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2010;146(10):1178–1180.
71. Hausssler M. R., Whitfield G. K., Kaneko I., Hausssler C. A., Hsieh D., Hsieh J. C. et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):77–98.
72. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa M. D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87–95.
73. Bikle D. D. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13:3–19.
74. Bikle D. D. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2011;347:80–89.
75. Kragballe K., Iversen L. Calcipotriol. A new topical antipsoriatic. *Dermatol Clin.* 1993;11(1):137–141.
76. Menter A., Korman N. J., Elmets C. A., Feldman S. R., Gelfand J. M., Gordon K. B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):643–659.
77. Segaert S., Shear N. H., Chiricozzi A., Thaçi D., Carrascosa J. M., Young H. et al. Optimizing Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Corticosteroid and Vitamin D Analogue Fixed-Dose Combination Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(3):265–279.
78. Norsgaard H., Kurdykowski S., Descargues P., Gonzalez T., Marstrand T., Dunstl G., Ropke M. Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res.* 2014;306:719–729.
79. Khalil S., Bardawil T., Stephan C. et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):684–696.
80. Del Rosso J. Q. Clinical relevance of skin barrier changes associated with the use of oral isotretinoin: the importance of barrier repair therapy in patient management. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):626–631.
81. Jungersted J. M., Høgh J. K., Hellgren L. I., Jemec G. B., Agner T. Changes in skin barrier during treatment with systemic alitretinoin: focus on skin susceptibility and stratum corneum ceramides. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(9):653–656.
82. Pullar J. M., Carr A. C., Vissers M. C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients.* 2017;9(8).
83. Kishimoto Y., Saito N., Kurita K., Shimokado K., Maruyama N., Ishigami A. Ascorbic acid enhances the expression of type 1 and type 4 collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;430:579–584.
84. May J. M., Qu Z. C. Transport and intracellular accumulation of vitamin C in endothelial cells: Relevance to collagen synthesis. *Arch Biochem Biophys.* 2005;434:178–186.
85. Parsons K. K., Maeda N., Yamauchi M., Banes A. J., Koller B. H. Ascorbic acid-independent synthesis of collagen in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:1131–1139.
86. Ponec M., Weerheim A., Kempenaar J., Mulder A., Gooris G. S., Bouwstra J. et al. The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *J Invest Dermatol.* 1997;109:348–355.
87. Savini I., Catani M. V., Rossi A., Duranti G., Melino G., Avigliano L. Characterization of keratinocyte differentiation induced by ascorbic acid: Protein kinase C involvement and vitamin C homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2002;118:372–379.
88. Uchida Y., Behne M., Quiec D., Elias P. M., Holleran W. M. Vitamin C stimulates sphingolipid production and markers of barrier formation in submerged human keratinocyte cultures. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1307–1313.
89. Kim K. P., Shin K. O., Park K., Yun H. J., Mann S., Lee Y. M. et al. Vitamin C stimulates epidermal ceramide production by regulating its metabolic enzymes. *Biomol Ther.* 2015;23:525–530.
90. Proksch E., Nissen H. P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J Dermatolog Treat.* 2002;13:173–178.
91. Wollina U. Zur klinischen wirksamkeit von dexpanthenol. *Kosm Med.* 2001;4:180–184.
92. Ebner F., Heller A., Rippe F., Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):427–433.
93. Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):766–773.
94. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *J Cosmet Dermatol.* 2004 Apr;3(2):88–93.
95. Tanno O., Ota Y., Kitamura N., Inoue S. Effects of niacinamide on ceramide biosynthesis and differentiation of cultured human keratinocytes. 3rd ASCS Conference Taipei, Taiwan, 1997.
96. Ertel K. D., Berge C. A., Mercurio M. G., Fowler T. J., Amburgey M. S. New facial moisturizer technology increases exfoliation without compromising barrier function. 58th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.
97. Mohammed D., Crowther J. M., Matts P. J., Hadgraft J., Lane M. E. Influence of niacinamide containing formulations on the molecular and biophysical properties of the stratum corneum. *Int J Pharm.* 2013;441(1–2):192–201.
98. Franzke C. W., Cobzaru C., Triantafyllopoulou A., Löffek S., Horiuchi K., Threadgill D. W. et al. Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation. *J Exp Med.* 2012;209:1105–1119.
99. Segaert S., Hermans C. Clinical signs, pathophysiology and management of cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor agents. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(6):771–787.
100. Takahashi T., Koga Y., Kainoh M. Anti-IL-12/IL-23p40 antibody ameliorates dermatitis and skin barrier dysfunction in mice with imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis. *Eur J Pharmacol.* 2018;828:26–30.
101. Tawada C., Kanoh H., Nakamura M., Mizutani Y., Fujisawa T., Banno Y. et al. Interferon- $\gamma$  decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):712–718.
102. Feingold K. R. The adverse effect of IFN gamma on stratum corneum structure and function in psoriasis and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):597–600.
103. Sawada E., Yoshida N., Sugiura A., Imokawa G. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2012;68(1):25–35.
104. Yuki T., Tobiishi M., Kusaka-Kikushima A., Ota Y., Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One.* 2016;11(9):e0161759.
105. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A. L., Salimi M., Selvakumar T. A., McPherson T., Taylor S. et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects

keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol.* 2012;21(2):104–110.

106. Tan Q., Yang H., Liu E., Wang H. P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8863–8867.

107. Hatano Y., Terashi H., Arakawa S., Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124(4):786–792.

108. Totsuka A., Omori-Miyake M., Kawashima M., Yagi J., Tsunemi Y. Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: possible downregulation by interleukin-4 and interleukin-13 in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):247–253.

109. Omori-Miyake M., Yamashita M., Tsunemi Y., Kawashima M., Yagi J. In vitro assessment of IL-4- or IL-13-mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5):1342–1350.

110. Bao L., Mohan G. C., Alexander J. B., Doo C., Shen K., Bao J. et al. A molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis. *Innate Immun.* 2017;23(8):641–647.

111. Hönzke S., Wallmeyer L., Ostrowski A., Radbruch M., Mundhenk L., Schäfer-Korting M. et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and  $\beta$ -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):631–639.

112. Strid J., McLean W. H. I., Irvine A. D. Too Much, Too Little or Just Enough: A Goldilocks Effect for IL-13 and Skin Barrier Regulation? *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):561–564.

113. Mitamura Y., Nunomura S., Nanri Y., Ogawa M., Yoshihara T., Masuoka M. et al. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy.* 2018;73(9):1881–1891.

114. De Benedetto A., Yoshida T., Fridy S., Park J. E., Kuo I. H., Beck L. A. Histamine and Skin Barrier: Are Histamine Antagonists Useful for the Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis? *J Clin Med.* 2015;4(4):741–755.

115. Gschwandtner M., Mildner M., Mlitz V., Gruber F., Eckhart L., Werfel T. et al. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy.* 2013;68:37–47.

116. Ashida Y., Denda M., Hirao T. Histamine H1 and H2 receptor antagonists accelerate skin barrier repair and prevent epidermal hyperplasia induced by barrier disruption in a dry environment. *J Invest Dermatol.* 2001;116(2):261–265.

117. Lin T. K., Man M. Q., Santiago J. L., Park K., Roelandt T., Oda Y. et al. Topical antihistamines display potent anti-inflammatory activity linked in part to enhanced permeability barrier function. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):469–478.

118. Honma Y., Arai I., Hashimoto Y., Futaki N., Sugimoto M., Tanaka M. et al. Prostaglandin D2 and prostaglandin E2 accelerate the recovery of cutaneous barrier disruption induced by mechanical scratching in mice. *Eur J Pharmacol.* 2005;518(1):56–62.

119. Honma Y., Arai I., Sakurai T., Futaki N., Hashimoto Y., Sugimoto M. et al. Effects of indomethacin and dexamethasone on mechanical scratching-induced cutaneous barrier disruption in mice. *Exp Dermatol.* 2006;15(7):501–508.

120. Honma Y., Arai I., Futaki N., Hashimoto Y., Sugimoto M., Sakurai T. et al. Cyclooxygenase-1 inhibition delays recovery of the cutaneous barrier disruption caused by mechanical scratching in mice. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1178–1187.

121. Malhotra A., Shafiq N., Rajagopalan S., Dogra S., Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med.* 2012;17(6):171–176.

122. Demerjian M., Choi E. H., Man M. Q., Chang S., Elias P. M., Feingold K. R. Activators of PPARs and LXR decrease the adverse effects of exogenous glucocorticoids on the epidermis. *Exp Dermatol.* 2009;18(7):643–649.

123. Man M. Q., Choi E. H., Schmuth M., Crumrine D., Uchida Y., Elias P. M. et al. Basis for improved permeability barrier homeostasis induced by PPAR and LXR activators: liposensors stimulate lipid synthesis, lamellar body secretion, and post-secretory lipid processing. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):386–392.

124. Jiang Y. J., Kim P., Lu Y. F., Feingold K. R. PPARgamma activators stimulate aquaporin 3 expression in keratinocytes/epidermis. *Exp Dermatol.* 2011;20(7):595–599.

125. Ramot Y., Mastrofrancesco A., Camera E., Desreumaux P., Paus R., Picardo M. The role of PPAR $\gamma$ -mediated signalling in skin biology and pathology: new targets and opportunities for clinical dermatology. *Exp Dermatol.* 2015;24(4):245–251.

126. Mao-Qiang M., Fowler A. J., Schmuth M., Lau P., Chang S., Brown B. E. et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma activation stimulates keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol.* 2004;123(2):305–312.

127. Shreberk-Hassidim R., Ramot Y., Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):745–753.

128. Damsky W., King B. A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744.

129. Clarysse K., Pfaff C. M., Marquardt Y., Huth L., Kortekaas Krohn I., Kluwig D. et al. JAK1/3 inhibition preserves epidermal morphology in full-thickness 3D skin models of atopic dermatitis and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Oct 25 [Epub ahead of print].

130. Amano W., Nakajima S., Kunugi H., Numata Y., Kitoh A., Ega G. et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):667–677.

---

## Информация об авторе

**Дмитрий Дмитриевич Петрунин** — к.м.н., менеджер по научно-медицинским вопросам ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»;  
e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

---

## Information about the author

**Dmitry D. Petrunin** — Cand. Sci. (Med.), Medical & Scientific Affairs Manager, LEO Pharmaceutical Products, LLC;  
e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81>

# Современная патогенетическая терапия акне

Самцов А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации  
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В статье приводится обзор литературы о новых данных в изучении патофизиологии акне с акцентом на современную трактовку роли воспаления в развитии дерматоза. Представлен анализ наиболее эффективных современных патогенетически обоснованных топических средств, а также алгоритм их применения.

Ключевые слова: **субклиническое воспаление, врожденный иммунитет, адапален, клиндамицин**

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Гленмарк Импэкс».

Для цитирования: Самцов А. В. Современная патогенетическая терапия акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):77–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81>





# Modern pathogenetic therapy of acne

Aleksey V. Samtsov

---

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation  
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The article provides an overview of literature on new data in studying acne pathophysiology. A particular attention is given to modern interpretation of the role played by inflammation in dermatosis development. The author presents an analysis of the most effective modern pathogenetically-based topical preparations, as well as an algorithm for their application.

Keywords: **subclinical inflammation, innate immunity, adapalene, clindamycin**

Conflict of interest: the article was prepared with the support of the Glenmark Impex, LLC.

For citation: Samtsov A. V. Modern pathogenetic therapy of acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):77–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81>

---

■ *Acne vulgaris* (акне) — хронический воспалительный дерматоз, проявляющийся открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1].

В начале века сформировалось представление о патофизиологии акне, включающее 4 основных звена:

- 1) увеличение продукции кожного сала;
- 2) избыточный фолликулярный гиперкератоз;
- 3) размножение *Cutibacterium acnes* / *Propionibacterium acnes* (*C. acnes* / *P. acnes*);
- 4) воспаление.

При этом важно отметить, что каждое звено формировалось как следствие предыдущего.

Однако в 2009 году было общепризнано, что воспаление предшествует фолликулярному гиперкератозу, а в последние годы установлено, что воспаление и *C. acnes* / *P. acnes* принимают участие в большей или меньшей степени на всех этапах формирования акне, начиная с комедообразования [2, 3]. В настоящее время считается, что ключевые патогенетические факторы, участвующие в формировании акне, — это фолликулярная гиперкератинизация, микробная колонизация *C. acnes* / *P. acnes*, продукция сала и комплекс воспалительных механизмов, влияющих на врожденный и приобретенный иммунитет [1].

При этом очень важно отметить, что все эти факторы влияют на формирование микрокомедона, который является предшественником как воспалительных, так и невоспалительных элементов кожной сыпи при акне [4].

Исследования показали, что в области фолликулов в здоровой на вид коже у больных акне, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается увеличение количества Т-клеток и макрофагов в перифолликулярной и сосочковой дерме, а также в 3 раза повышается экспрессия Е-селектина и IL1 $\alpha$  [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных, склонных к акне, в коже развивается субклиническое воспаление, не определяемое клинически. В дальнейшем было доказано, что такие провоспалительные цитокины, как IL6 и TNF- $\alpha$ , также принимают участие в развитии субклинического воспаления [6]. Трансформация субклинического воспаления в клиническое происходит по очень сложным механизмам, которые включают активизацию гипоталамо-питуитари-адреналового пути при стрессе, а также активацию субстанции Р и антимикробных пептидов hBD-1 и hBD-2 [7].

Активация комплемента *P. acnes* играет важную роль в развитии воспаления. Антигены микроорганизмов привлекают к сально-волосяному фолликулу из периферической крови фагоциты и нейтрофилы, которые продуцируют интерлейкины, стимулируют систему комплемента. Эти провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, в результате чего из арахидоновой кислоты образуется главный медиатор воспаления — лейкотриен В4 (ЛТВ4). ЛТВ4 стимулирует нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и монооксида азота. Следствием воспалительной реакции в дерме является накопление высокоактивных радикалов, таких как свободные радикалы кислорода, гидроксильных групп, супероксидов перекиси водорода. Указанные субстанции еще больше

повреждают клетки и поддерживают воспаление. Нейтрофилы, выделяя литические ферменты, способствуют повреждению эпителия фолликула.

Кроме того, содержимое фолликула из-за нарушенной проницаемости эпителия проникает в дерму и усиливает воспаление. Поэтому на более поздней стадии развития акне в процесс вовлекаются макрофаги и гигантские клетки. При этом воспаление может быть поверхностным или глубоким, что и обуславливает многообразие клинических проявлений *acne vulgaris*.

Чрезмерное воспаление в тканях, окружающих просвет закупоренной сальной железы, развивается за счет массивной выработки цитокинов клетками моноцитарного ряда и последующей миграции нейтрофилов и лимфоцитов [8].

На первом этапе происходит связывание компонентов клеточной стенки *C. acnes* / *P. acnes* с Toll-подобными рецепторами на мембране тканевых макрофагов, что стимулирует выработку IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  [9] и фактора хемотаксиса моноцитов (MCP-1) [10, 11]. MCP-1 привлекает значительное число моноцитов, также активирующихся антигенами *C. acnes* / *P. acnes*. Итогом становится каскадное нарастание концентраций IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Продолжающееся возбуждение Toll-подобных рецепторов, высокие концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  способствуют синтезу моноцитами IL-8 и IL-12. Первый из них — мощный фактор хемотаксиса нейтрофилов. Второй стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th1, т.е. образование активных CD4<sup>+</sup>-клеток, ранее известных как «Т-хелперы». Th1-клетки запускают специфические В- и Т-клеточные реакции [8].

Поскольку *P. acnes* практически неязвимы для нейтрофилов и моноцитов человека [12], на первый план выходит способность иммунитета подавить возбудителя. Антигенные свойства наиболее выражены у белка PA-25957 на мембране *C. acnes* / *P. acnes*. Т-лимфоциты всегда реагируют на эпитоп, расположенный на N-концевом участке PA-25957. Однако основное отличие между пациентами с тяжелыми и слабовыраженными формами акне наблюдается в иммунологическом профиле антител, синтезируемых В-лимфоцитами. При тяжелых формах заболевания в сыворотке крови больных обнаруживаются IgG1 к N-концевому участку PA-25957. У пациентов со слабовыраженными проявлениями акне в сыворотке присутствуют IgG2 и IgG3, специфичные к противоположному, C-концевому участку PA-25957 [13].

Таким образом, активность *C. acnes* / *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающие сальную железу. Устойчивость *C. acnes* / *P. acnes* к иммунитету и «антигенный» дефект В-клеточного ответа приводят к персистенции возбудителя, выработке еще больших количеств цитокинов и миграции дополнительных клеток иммунной системы. Возникает порочный круг. Интенсивное хроническое воспаление становится основным симптомом заболевания [14].

Вместе с тем, несмотря на новые данные о значении *C. acnes* / *P. acnes* в патофизиологии акне, они не играют, по мнению В. Shaheen и М. Gonzales, ключевую роль в инициации воспаления при акне. В этом контексте более важное значение имеет дисбаланс между про- и противовоспалительными путями развития заболевания [7].

В последнее время более детально изучено влияние *C. acnes* / *P. acnes* на врожденный иммунитет. *C. acnes* / *P. acnes* стимулируют кератиноциты к продукции цитокинов, которые разрывают стенку выводного протока и попадают в дерму. В результате развивается мощная местная ответная реакция со стороны врожденного иммунитета. Таким образом, *C. acnes* / *P. acnes* активируют врожденную иммунную систему и инициируют острое и хроническое воспаление. Следует также отметить, что *C. acnes* / *P. acnes* активируют TLR-2, -4 на мембранах воспалительных клеток, инфламмосомы (цитоплазматический белковый комплекс, регулирующий активность и секрецию цитокинов (IL1)), антимикробные пептиды и индуцируют продукцию матричных металлопротеиназ [3].

Существует множество теорий, объясняющих стимуляцию продукции IL1 $\sigma$ . Это может быть связано с повышенной продукцией кожного сала и нарушением целостности кожного барьера вследствие уменьшения концентрации линолевой кислоты. Повреждение кератиноцитов вызывает повышение продукции IL1 $\sigma$ . Индукция TLR2 стимулируется также *C. acnes* / *P. acnes*. Фолликулярный IL1 $\sigma$  может стимулировать эндотелиальные клетки близлежащих сосудов, которые начинают продуцировать воспалительные сосудистые маркеры (E-селектин, адгезивные молекулы сосудистых клеток (VCAM-1), межклеточные адгезивные молекулы-1 (ICAM-1) и HLA-DR) [5].

В последние годы была предложена новая концепция роли воспаления в патогенезе акне. Установлено, что воспаление играет роль с самого начала развития акне до их клинических проявлений, принимая участие в формировании микрокомедонов, комедонов, воспалительных элементов, поствоспалительной эритемы, гиперпигментации и рубцевании. При этом гипоксия, связанная с блокированием выводного протока, является связующим звеном между субклиническими проявлениями и развивающимся воспалением [3].

В большинстве современных рекомендаций по лечению акне приводятся следующие топические средства: бензоил пероксид, антибиотики, ретиноиды, азелаиновая кислота, салициловая кислота. Такие традиционные средства, как сера, никотинамид, резорцин, хлорид алюминия, цинк, не имеют достаточной доказательной базы [1, 15].

Топические ретиноиды играют важную роль в лечении и поддерживающей терапии и рекомендуются в виде монотерапии при комедонах, а в комбинации с антимикробными средствами — при воспалительных акне. Адапален обладает противовоспалительным и комедолитическим действием, а также препятствует образованию микрокомедонов [1, 15]. Метаанализ показал, что 0,1 % гель адапалена при 12-недельном при-

менении приводит к улучшению у 57 % больных акне, а 0,025 % гель третиноина — у 53 %, при этом адапален переносится достоверно лучше третиноина [16].

Адапален — производное нафтойной кислоты с ретиноидоподобным действием. Он оказывает выраженное влияние на два звена патогенеза акне: воспаление и патологический фолликулярный гиперкератоз. Рекомендовано также длительное применение в качестве поддерживающей терапии, поскольку адапален препятствует формированию микрокомедонов — источников развития воспалительных и невоспалительных проявлений акне. Очень важно, что при применении адапалена не формируется резистентность.

В последнее десятилетие в терапии акне в основном используются комбинированные препараты. Глобальный альянс выпустил рекомендации по ограничению развития устойчивости к антибиотикам. Одной из их ключевых рекомендаций является сочетание топических ретиноидов и противомикробных агентов [2]. Одной из эффективных комбинаций является сочетание адапалена и клиндамицина. Клинические исследования (1974–2003) показали, что клиндамицин, по сравнению с эритромицином, оказался более эффективным, а риск развития резистентности существенно ниже. Важно также то, что клиндамицин обладает не только антибактериальным действием, но и уменьшает воспаление за счет подавления хемотаксиса полинуклеаров [4, 17, 18].

J.E. Wolf и соавт. в рандомизированном исследовании 249 пациентов с легким и среднетяжелым течением акне установили высокую эффективность сочетания адапалена с клиндамицином [19].

Комбинация с фиксированной дозой ретиноидов и противомикробных препаратов воздействует на три из четырех патогенетических звеньев акне: фолликулярную кератинизацию, колонизацию *C. acnes* / *P. acnes* и воспаление. При этом противовоспалительное действие адапалена потенцируется клиндамицином, снижается вероятность развития резистентности.

Следует также отметить, что ретиноид нормализует десквамацию, и это позволяет антибиотику накапливаться в более высокой концентрации в сально-волосяном фолликуле, в котором находятся *C. acnes* / *P. acnes*. Следовательно, комбинация более эффективна, чем монотерапия антибиотиком. Кроме того, применение одного препарата вместо двух удобнее [4].

В заключение следует отметить, что для достижения выраженного и стойкого эффекта необходимо длительное назначение адапалена с целью предотвращения развития новых элементов. При папулопустулезных акне целесообразно применение адапалена в комбинации с препаратом антибактериального действия — клиндамицином. ■

## Литература/References

1. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
2. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1–50.
3. Dreno B., Gollnick H., Kang S. et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J EADV*. 2015;29 (Suppl 4):3–11.
4. Gollnick H. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J EADV*. 2015;29:1–7.
5. Jeremy A. H., Holland D. B., Roberts S. G., Thomson K. F., Cunliffe W. J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121:20–27.
6. Lee W., Jung H., Chi S. et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:429–433.
7. Shaheen B., Gonzales M. Acne sans P. acnes. *J EADV*. 2013;27:1–10.
8. Kim J., Ochoa M., Krutzik S. et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunology*. 2002;169:1535–1541.
9. Vowels B., Yang S., Leyden J. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes* — implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun*. 1995;63:3158–3165.
10. Ichiyasu H., Suga M., Matsukawa A. et al. Functional roles of MCP-1 in *Propionibacterium acnes*-induced, T cell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *J Leukocyte Biology*. 1999;65:482–491.
11. Itakura M., Tokuda A., Kimura H. et al. Blockade of Secondary Lymphoid Tissue Chemokine Exacerbates *Propionibacterium acnes*-Induced Acute Lung Inflammation. *J Immunology*. 2001;166:2071–2079.
12. Webster G. Commentary: Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:794–795.
13. Lodes M., Secrist H., Benson D. et al. Variable expression of immunoreactive surface proteins of *Propionibacterium acnes* *Microbiology*. 2006;152:3667–3681.
14. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management. *Pediatrics*. 2006;118:1188–1199.
15. Самцов А. В., Аравийская Е. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. А. А. Кубановой. 2018. [Samtsov A. V., Araviyskaya E. A. Federal clinical guidelines for treating patients with acne. Ed. by A. A. Kubanova. 2018 (In Russ.)]
16. Leccia M. et al. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J EADV*. 2015;29:1485–1492.
17. Simonart T., Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol*. 2005;153:395–403.
18. Heba A., Alan S. Topical Clindamycin Preparations in the Treatment of Acnes Vulgaris. *Exp Rev Dermatol*. 2009;4(2):1–8.
19. Wolf J. E., Kaplan D., Kraus S. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. Randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49 (Suppl):211–217.

**Информация об авторе**

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamtsov@mail.ru

**Information about the author**

**Aleksey V. Samtsov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamtsov@mail.ru





# Обрети уверенность в лечении псориаза с препаратом Козэнтикс

**КОЗЭНТИКС**  
секукинумаб

- ✓ Достижение чистой\* или почти чистой\*\* кожи у 8 из 10 пациентов<sup>1, 1</sup>
- ✓ Стабильное 5-летнее сохранение чистой кожи у 90% пациентов<sup>2</sup>
- ✓ Высокий профиль эффективности и безопасности в терапии различных форм псориаза и псориатического артрита<sup>3, 2-6</sup>



**Это Козэнтикс**

## УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС<sup>7</sup>

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл; РУ № ЛП-003780

#### Примечание для врача

Перед началом лечения необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

#### Показания к применению

• Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия.

• Лечение анкилозирующего спондилита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предыдущую терапию базисными препаратами.

• Лечение анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

#### Способ применения и дозы

**Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия:** рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Начальная доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

**Лечение анкилозирующего спондилита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предыдущую терапию базисными препаратами:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг.

Для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Используемые изображения не являются изображениями реальных пациентов.

\* PASI 100 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 100%.

\*\* PASI 90 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 90%.

<sup>1</sup> 79% пациентов достигают PASI 90<sup>†</sup> и 44,3% пациентов достигают PASI 100<sup>†</sup> и 16-й неделе терапии<sup>1</sup>. Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование CLEAR<sup>1</sup>, n = 334, p < 0,0001, NRI.

<sup>2</sup> У 80% пациентов с псориазом артрита не отмечено прогресса структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет терапии<sup>2</sup>. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое исследование FUTURE 1<sup>2</sup>, n = 606, full analysis set. 63,2% пациентов достигают улучшения по NPSI на 32-й неделе терапии при псориазе ногтей<sup>2</sup>. NAPS1 – индекс тяжести псориаза ногтей. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TRANSTURE<sup>2</sup>, n = 66, p < 0,0001. У 68,5% пациентов наблюдается улучшение по ppPASI при псориазе волосистой части головы уже к 12-й неделе терапии<sup>2</sup>. PPSI 90 – улучшение индекса тяжести псориаза головы PPSI на 90%. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование<sup>2</sup>, n = 51, p < 0,0001, NRI.

<sup>3</sup> 1. Thaci, D. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep; 73 (3): 400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. 2. Bissone R et al. Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]. 3. Kavanaugh A, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Follow-Up From a Phase II, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care & Research*. 69, No. 3, March 2017, pp 347-355. DOI: 10.1002/acr.23111. 4. Reich K, Sullivan J, Arendberger P, et al. FR0460 Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results From The Transfigure Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 603-604. 5. Gottlieb A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 70-80. 6. Bagel J, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct; 77 (4): 667-674. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс; РУ № ЛП-003780.

дится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Начальная доза 300 мг вводится

в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

**Лечение анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предыдущую терапию базисными препаратами:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

**Противопоказания**  
Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата.

Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез).

Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания.

#### Особые указания и меры предосторожности

• **Инфекции:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано.

• **Болезнь Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Риск аутоиммунитетности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

свой, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

• Поскольку смесный картридж предвзятительно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы/предвзятительно заполненного шприца в автоинъекторе содержит производные натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса.

• **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

#### Побочное действие

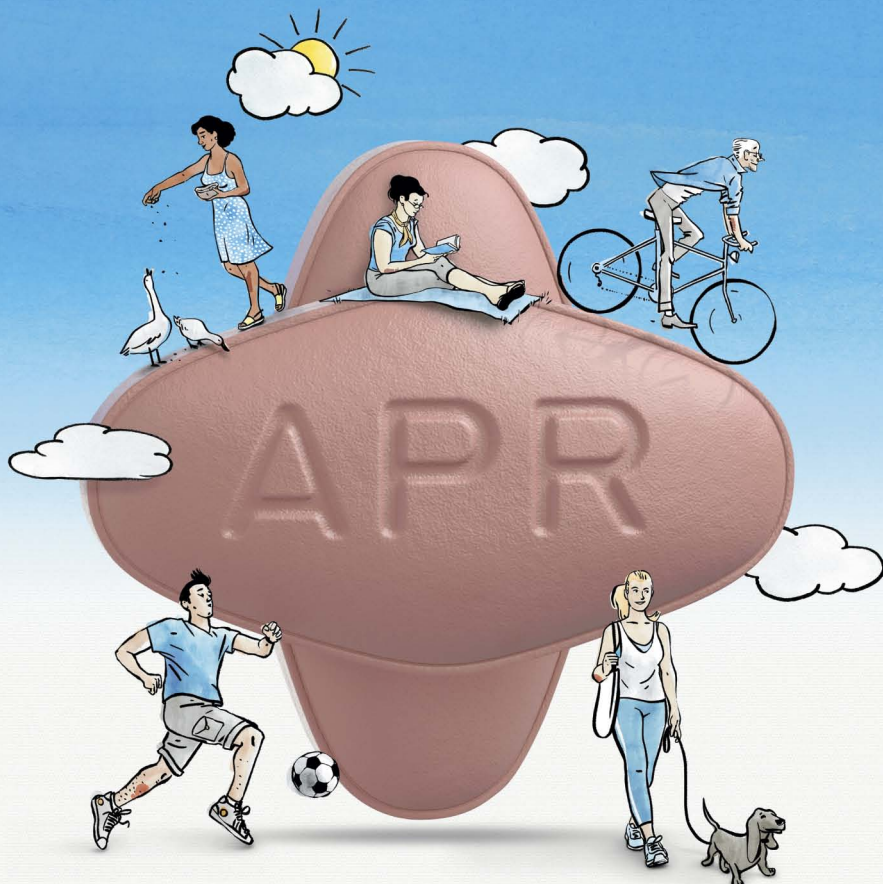
**Очень часто (≥ 10%):** инфекции верхних дыхательных путей; **часто (от 1 до 10%):** герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, риноррея, диарея, крапивница; **частота неизвестна:** кандидозная инфекция ногтей и слизистой оболочки; **редко (от 0,1 до 1%):** кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение ногтей стоп, наружный отит, нейтропения, конъюнктивит.

Полный список ненателательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению.

#### Взаимодействие

Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и инфlixимом (субстратом изофермента СУР 3А4).

НОВАРТИС ФАРМА Ш, ШВЕЙЦАРИЯ.



# РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ

 **ОТЕСЛА®**  
(апремиласт) 30 мг  
таблетки

- + **Долгосрочная эффективность** при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита<sup>1-4</sup>
- + **Благоприятный профиль безопасности**, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями<sup>4-5</sup>
- + **Таблетированная форма выпуска**

1 Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. 2 Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. 3 Kavanaugh A., et al. ACR 2015. Abstract number 2843. 4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА®. 5 Mease P., et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА®

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** ОТЕСЛА®

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003829

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ**

**НАИМЕНОВАНИЕ:** апремиласт

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта), редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические наруше-

ния; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести; у пациентов с недостаточной массой тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Апремиласт противопоказан при беременности. Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**Таблица 1: Схема титрования дозы**

День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6 и далее	
Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер
10мг		10мг	10мг	10мг	20мг	20мг	20мг	20мг	30мг	30мг	30мг

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита. Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия; нечасто – суицидальные мысли и поведение. Нарушения со стороны нервной системы: часто – мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота; часто – рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение массы

тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** Селджен Интернешнл Карл., Швейцария

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:** Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорейшн» (США)

125047, Россия, г. Москва, ул.1-ая Тверская-Ямская, д. 21  
Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

2019-RUS-010