



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS"

ISSN 0042-4609 (Print)
ISSN 2313-6294 (Online)

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 98, 2022, № 3
Vol. 98, 2022, No. 3

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 98, № 3, 2022



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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году

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

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

Адрес редакции

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

Менеджер по рекламе

Ершова Е. А.
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 «РИММИНИ»
Адрес: 603104, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, 7а

Индекс для подписчиков — 72082

Ответственный секретарь

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

Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Рахматулина М. Р., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Канада)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Италия)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

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

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

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

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal
V. 98, No. 3, 2022



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 by the Federal Service for Supervision of
Communications, Information Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor).

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
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

Ershova E. A.
tel.: (499) 785-20-21
e-mail: 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 "RIMMINI"
Address: Krasnozvezdnaya str., 7a, Nizhny Novgorod, 603104

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

Executive Editor

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

Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors-in-Chief

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

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Rahmatulina M. R., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Canada)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Italy)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

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

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КУБАНОВ А.А., СОЛОМКА В.С., РАХМАТУЛИНА М.Р., ДЕРЯБИН Д.Г.
Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам
и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра

15

ПЕТРОВА С.Ю., АЛЬБАНОВА В.И.
Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов
в коррекции ее нарушений

24

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЛИСОВА О.Ю., ГУДОВА В.В.
Анализ уровня регуляторных Т-клеток периферической крови
как критерий оценки эффективности терапии и прогностический
маркер продолжительности ремиссии псориаза

34

АЛЕНИЧЕВ А.Ю., КРУГЛОВА Л.С., ФЁДОРОВ С.М.,
ШАРЫПОВА И.В., АСТ Н.А.
Оценка клинических результатов комбинированной коррекции
возрастных изменений кожи с применением фракционной
микроиглчатой терапии и терапии плазмой, богатой тромбоцитами,
активированной аутологичным тромбином

43

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

КАРАМОВА А.Э., ЧИКИН В.В., ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., АУЛОВА К.М.
Оценка степени тяжести атопического дерматита —
стандартизованные индексы тяжести SCORAD и EASI

53

АЛИЕВ А.Ш., МУХАМЕДОВ Б.И., КОЛДАРОВА Э.В.,
ТАШКЕНБАЕВА У.А.
Сравнение методов оценки степени тяжести акне

61

КОВАЛЁВА Ю.С., КОКИНА О.А., ВЕДЛЕР А.А., КАРХОВА В.В.,
МАКАРЕНКО Е.С., ПИСАРЕВ В.В., МЕРКУЛОВ М.Е.
Результаты открытого, рандомизированного, активно контролируемого,
сравнительного мультицентрового исследования эффективности,
безопасности и переносимости нового комбинированного препарата
(тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для ногтей
лекарственный для локальной монотерапии онихомикоза

70

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ЗАСЛАВСКИЙ Д.В., СЫДИКОВ А.А., ГРЕКОВА Е.В., ГАФИЯТУЛИН М.Р.,
КОВАЛЕНКО К.А., БОГДАНОВА Е.А., БЕРЕЗКИНА Н.А.
Орфанные заболевания: синдром
Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса

80

ОКЛАДНИКОВА Е.В., КОТОВА К.В., ХОРЖЕВСКИЙ В.А., РУКША Т.Г.
Питириаз красный волосистой отрубевидный (болезнь Девержи)
на фоне COVID-19

89

REVIEW

ALEXEY A. KUBANOV, VICTORIA S. SOLOMKA,
MARGARITA R. RAKHMATULINA, DMITRY G. DERYABIN
Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and
gonococcal infection therapy: yesterday, today, tomorrow

STANISLAVA YU. PETROVA, VERA I. ALBANOVA
Barrier function of the skin and the role of fat-soluble
vitamins in the correction of its disorders

ORIGINAL STUDIES

OLGA YU. OLISOVA, VLADISLAVA V. GUDOVA
The peripheral blood regulatory T-cells analysis as a
criterion for assessing the therapy efficacy and a prognostic
marker for the duration of remission of psoriasis

ANDREY A. ALENICHEV, LARISA S. KRUGLOVA,
SERGEY M. FEDOROV, INNA V. SHARYPOVA, NATALIE A. AST
Evaluation of clinical results of combined correction of
age-related skin changes using fractional microneedle
therapy and platelet-rich plasma activated by autologous thrombin

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ARFENYA E. KARAMOVA, VADIM V. CHIKIN,
LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA, KSENIYA M. AULOVA
Assessment of the severity of atopic dermatitis — SCORAD and EASI

AZIZ SH. ALIYEV, BAKHRAMBEK I. MUKHAMEDOV,
EVELINA V. KOLDAROVA, UMIDA A. TASHKENBAEVA
Comparison of methods for assessing acne severity

JULIA S. KOVALYOVA, OKSANA A. KOKINA, ANNA A. VEDLER,
VERONIKA V. KARHOVA, ELENA S. MAKARENKO,
VLADIMIR V. PISAREV, MIKHAIL E. MERKULOV
The results of open-label, randomized, actively-controlled
study of the efficacy, safety and tolerability of the novel
combined product (terbinafine hydrochloride + econazole
nitrate), medicinal nail polish for local monotherapy of
onychomycosis

CLINICAL CASE REPORTS

DENIS V. ZASLAVSKY, AKMAL A. SYDIKOV,
EKATERINA V. GREKOVA, MARAT R. GAFIATULIN,
KSENIYA A. KOVALENKO, ELENA A. BOGDANOVA,
NATALYA A. BEREZKINA
Orphanic diseases: Schimmelpenning — Feuerstein —
Mims syndrome

EVGENIA V. OKLADNIKOVA, KSENIYA V. KOTOVA, VLADIMIR A.
KHORZHEVSKII, TATIANA G. RUKSHA
Pityriasis rubra pilaris (Devergie's disease) in a COVID-19 patient

<https://doi.org/10.25208/vdv1317>

Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра

© Кубанов А.А., Соломка В.С., Рахматулина М.Р., Дерябин Д.Г.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Обобщен опыт реализации российской программы по изучению устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам (RU-GASP). Изложена хронология научно обоснованной актуализации федеральных клинических рекомендаций по ведению гонококковой инфекции. Представлены обоснования для исключения пенициллинов, тетрациклинов и фторхинолонов из схем терапии гонококковой инфекции, а также описана динамика последующего изменения чувствительности *N. gonorrhoeae* к данным группам антимикробных препаратов. Приведены современные схемы монотерапии гонококковой инфекции с использованием цефалоспоринов III поколения и хронология повышения их рекомендуемых дозировок. Охарактеризованы возможности и ограничения использования спектиномицина как альтернативного препарата для терапии гонококковой инфекции. Обсуждены причины отсутствия азитромицина в российских схемах терапии гонококковой инфекции, контрастирующего с международным опытом использования данного антибиотика. На основе современных данных о продолжающемся распространении генетических детерминант антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* сформированы предложения по совершенствованию протоколов программы RU-GASP и выбору средств для этиотропной терапии гонококковой инфекции.

Ключевые слова: *Neisseria gonorrhoeae*, лекарственная устойчивость, антимикробные препараты.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована при финансовом обеспечении Минздрава России в рамках выполнения государственного задания № 056-00102-22-00 от 11.01.2022.

Для цитирования: Кубанов А.А., Соломка В.С., Рахматулина М.Р., Дерябин Д.Г. Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):15–23. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1317>



Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection therapy: yesterday, today, tomorrow

© Alexey A. Kubanov, Victoria S. Solomka, Margarita R. Rakhmatulina, Dmitry G. Deryabin*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

Implementation of the Russian version of Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (RU-GASP) in XXI century is summarized. The chronology of evidence-based updating of national clinical guidelines for the gonococcal infection management is outlined. The reasons for penicillins, tetracyclines, and fluoroquinolones excluding from gonococcal infection treatment regimens is presented, and the dynamics of subsequent changes in the sensitivity of *N. gonorrhoeae* to these antimicrobials is described. The modern schemes of monotherapy of gonococcal infection with third generation cephalosporins and the chronology of increasing their recommended doses are presented. The spectinomycin indications and restrictions for alternative treatment of the gonococcal infection are characterized. The absence of azithromycin in Russian gonococcal infection guideline versus international experience of this antibiotic usage is discussed. Based on current data on the ongoing spread of antimicrobial resistance genetic determinants in *N. gonorrhoeae*, proposals have been made to improve the RU-GASP protocols and to select drugs for the modern gonococcal infection etiotropic therapy.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*, drug resistance, antimicrobials.

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

Source of funding: the research was carried out with the financial support of the Russian Ministry of Health under state assignment № 056-00102-22-00 dated 11.01.2022

For citation: Kubanov AA, Solomka VS, Rakhmatulina MR, Deryabin DG. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection therapy: yesterday, today, tomorrow. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):15–23. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1317>



Введение

Гонококковая инфекция является одним из наиболее древних венерических заболеваний, описанным римским медиком и философом греческого происхождения Клавдием Галеном еще за 200 лет до нашей эры. В свою очередь, инфекционная природа данного заболевания впервые была установлена в 1878 г. немецким врачом Альбертом Людвигом Сигизмундом Нейссером, признанием заслуг которого стало обозначение этиологического агента гонококковой инфекции как *Neisseriae gonorrhoeae*.

Вводимая в действие с 1 января 2022 г. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) сохраняет за гонореей статус инфекции, передаваемой половым путем (ИППП), с выделением внутри нее вариантов «Гонококковая инфекция мочеполовой системы» (1B00), «Гонококковый пельвиоперитонит» (1B01), «Гонококковая инфекция других локализаций» (1B02), «Диссеминированная гонококковая инфекция» (1B03) и «Гонококковая инфекция, неуточненная» (1B0Z).

Актуальность гонококковой инфекции для современной глобальной системы общественного здравоохранения определяется сразу несколькими важными аспектами, среди которых следует назвать сохранение высокого уровня заболеваемости, преимущественное распространение среди лиц репродуктивного возраста с выраженным негативным воздействием на фертильность, повышение риска ко-инфицирования другими ИППП, отсутствие средств специфической профилактики, а также прогрессирующая устойчивость *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам. Отражением этого явился тот факт, что в принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) «Глобальной стратегии сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, 2016–2021» [1] гонорея указывается в качестве одного из трех наиболее важных ИППП, борьба с которыми требует неотложных и согласованных действий на межгосударственном уровне.

Особую обеспокоенность вызывает быстрое развитие устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, применяемым для этиотропного лечения гонококковой инфекции, в результате чего каждый из них через 10–20 лет интенсивного использования утрачивает свою терапевтическую эффективность [2]. В отсутствие признанных препаратов резерва мир вплотную подошел к «красной линии», за которой известные средства терапии гонококковой инфекции могут оказаться бесполезными, а само данное заболевание может перейти в статус потенциально неизлечимого ИППП, что в англоязычной литературе характеризуется термином “untreatable gonorrhoea” [3].

Целью настоящего обзора явился анализ основных тенденций изменения антибиотикорезистентности российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* в XXI в., обсуждение определяемого этим выбора средств этиотропной терапии гонококковой инфекции, а также сравнение российского и международного опыта решения данной проблемы.

Разнообразие средств терапии гонококковой инфекции в начале XXI в.

В 2001–2003 гг. рекомендуемые в Российской Федерации средства лечения гонококковой инфекции

характеризовались существенным разнообразием, включая большинство антимикробных препаратов, на протяжении нескольких десятков лет уже используемых для этиотропной терапии данного заболевания. Так, утвержденный в 2003 г. протокол ведения больных с гонококковой инфекцией [4] допускал использование пенициллинов (Бензилпенициллин натриевая и калиевая соли — начальная доза 60 000 ЕД внутримышечно, последующие по 40 000 ЕД каждые 3 часа, на курс лечения 3 400 000 ЕД), фторхинолонов (Ципрофлоксацин — 500 мг перорально однократно или Офлоксацин — 400 мг перорально однократно), а также цефалоспорины III поколения Цефтриаксона (250 мг внутримышечно однократно) и аминоциклического антибиотика Спектиномицина (2,0 г внутримышечно однократно). В свою очередь, для лечения гонококкового конъюнктивита, наряду с Цефтриаксоном (внутримышечно однократно в дозе 1,0 г), допускалось использование 1% тетрациклиновой или 0,5% эритромициновой глазных мазей. И хотя указываемый для Бензилпенициллина, Тетрациклина и Эритромицина уровень убедительности доказательства в цитируемом документе обозначался как «С» (ретроспективные сравнительные исследования; исследования на ограниченном числе больных или отдельных больных без контрольной группы; личный неформализованный опыт экспертов), формальная возможность их клинического применения продолжала сохраняться.

В то же время использование подобных схем терапии отнюдь не всегда приводило к этиологическому и клиническому излечению гонококковой инфекции, причинами чего назывались изменчивость возбудителя, сопутствующая иммунопатология или микст-инфекция, недооценка методов местного воздействия [5], а предлагаемым решением — повторное лечение антибиотиком другой группы, предпочтительно — после определения чувствительности конкретного клинического изолята *N. gonorrhoeae* к нескольким антимикробным препаратам.

Критический анализ сложившейся ситуации был представлен в обзоре одного из соавторов настоящей статьи [6], обобщающем российский и международный опыт лечения гонококковой инфекции, отраженный в действующих на тот момент международных (ВОЗ), европейских и американских гайдлайнах. При этом одним из важных выводов проведенного анализа явилась констатация необходимости создания в Российской Федерации национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, призванной с учетом актуальных региональных данных определять адекватные режимы основной и альтернативной терапии гонококковой инфекции.

Программа слежения за чувствительностью *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам

Известным инструментом мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* является иницированная ВОЗ международная программа GASP (от англ. — Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) [7], реализация которой предусматривает сбор и стандартизованное тестирование уровня чувствительности возбудителя к определенному кругу антимикробных препаратов. На данном основании в каждой из стран-участниц проводится обоснованное

определение препарата выбора для эмпирической терапии гонококковой инфекции, критерием которого является его активность *in vitro* в отношении не менее чем 95% клинических изолятов *N. gonorrhoeae*.

По инициативе академика РАН А. А. Кубановой российская версия подобной программы, упоминаемая в научной литературе под названием RU-GASP, инициирована с 2004 г. Для ее практической реализации был разработан пакет «Стандартных операционных процедур» (СОП), детально описывающих методы первичного выделения, идентификации и транспортировки клинических изолятов *N. gonorrhoeae* из регионов-участников, а также релевантные методы определения их чувствительности к антимикробным препаратам (таблица). При решении ряда вопросов, связанных с проведением молекулярного типирования *N. gonorrhoeae* и интерпретацией полученных данных, использовались международно признаваемые протоколы, что обеспечило полную согласуемость результатов российской и глобальной программ мониторинга [8].

С 2005 г. Российская Федерация стабильно входит в число 67 государств мира, предоставляющих информацию об уровне устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, используемую при подготовке соответствующих аналитических отчетов ВОЗ [9], оставаясь единственным государством СНГ, где эта работа ведется на непрерывной основе. За этот период было собрано и проанализировано 5847 клинических изолятов, поступивших из медицинских организаций дерматовенерологического профиля 40 субъектов Российской Федерации, а полученные результаты использованы для регулярной (не реже одного раза в 2 года) актуализации клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией, разрабатываемых Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК).

Пенициллины, тетрациклины и фторхинолоны: не рекомендованы для терапии гонококковой инфекции с 2006 г.

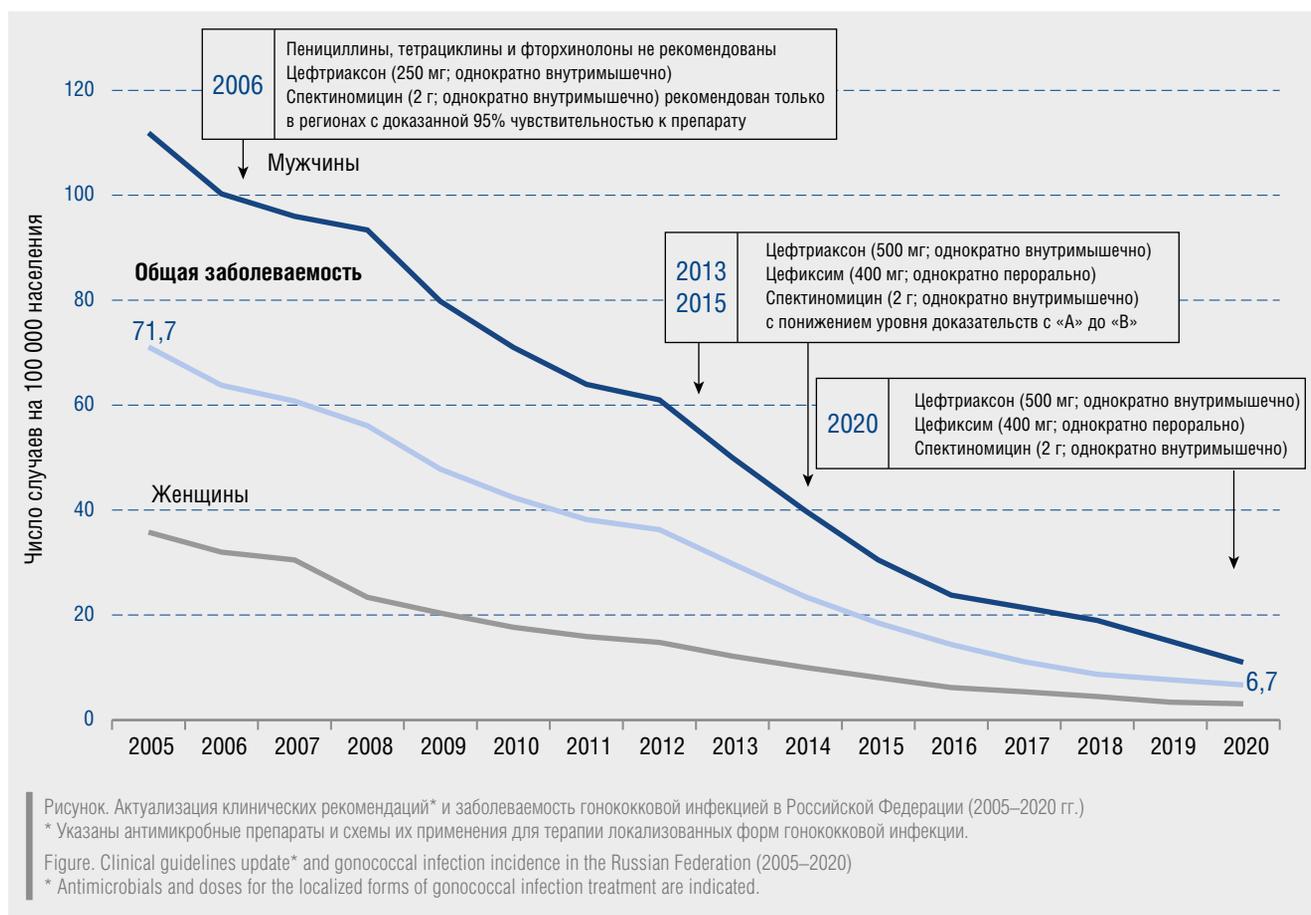
Первые результаты мониторинга (2005–2006 гг.) [10] оказались шокирующими: 50%, 70% и 77% проанализированных клинических изолятов *N. gonorrhoeae* характеризовались сниженной чувствительностью или полной устойчивостью к Пенициллину G, Тетрациклину и Ципрофлоксацину, включенным в исследование в качестве типичных представителей соответствующих групп антимикробных препаратов. При этом материальной основой столь низкой чувствительности являлось широкое распространение генетических детерминант антибиотикорезистентности, в первую очередь — мутаций в генах-мишенях для антимикробных препаратов: *penA* и *ponA* (пенициллины), *rpsJ* (тетрациклины), *gyrA* и *parC* (фторхинолоны), дополняемых присутствием плазмидных генов *bla(TEM-1)* и *tet(M)* [11].

Полученные данные явились основанием для коренного пересмотра арсенала средств терапии гонококковой инфекции. В клинических рекомендациях 2006 г. [12] констатирована однонаправленная тенденция роста устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, вследствие чего эти группы антимикробных препаратов более не рекомендованы для эмпирической терапии гонококковой инфекции (рисунок).

Продолжение анализа антибиотикорезистентности российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* в 2007–2008 гг. [13] и 2009–2012 гг. [14] подтверждало высокий уровень их устойчивости к названным группам антимикробных препаратов. В то же время их исключение из схем терапии гонококковой инфекции предотвратило дальнейшую селекцию резистентных клонов, а после, с 2010 г., сформировался устойчивый тренд на постепенное восстановление чувствительности *N. gonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам

Таблица. Методологическое обеспечение программы RU-GASP
Table. RU-GASP stages and methodology

Этапы	Исполнители	Содержание этапов	Нормативные документы и источники информации
1	Учреждения дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации	Получение клинического материала у пациентов с подозрением на гонококковую инфекцию	СОП № 002/04 ГОН
2		Выделение и первичная идентификация <i>N. gonorrhoeae</i>	СОП № 003/04 ГОН СОП № 004/04 ГОН
3		Хранение и транспортировка <i>N. gonorrhoeae</i> в условиях «холодовой цепи»	СОП № 001/03 ГОН
4	ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России	Верификация <i>N. gonorrhoeae</i> , поступивших из субъектов Российской Федерации	СОП № 003/04 ГОН СОП № 004/04 ГОН СОП № 005/04 ГОН
5		Определение чувствительности <i>N. gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам	СОП № 006/03 ГОН
6		Определение генетических детерминант резистентности <i>N. gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам	СОП № 007/01 ГОН СОП № 008/01 ГОН
7		Молекулярное типирование <i>N. gonorrhoeae</i>	www.ng-mast.net
8		Анализ результатов с использованием многомерных статистических методов	www.who.int
9		Актуализация клинических рекомендаций; представление данных для профессионального сообщества	www.cnikvi.ru; AMR.map



и фторхинолонам. В нашем сравнительном исследовании 2005 и 2016 гг. [15] эта тенденция получила еще одно подтверждение, причиной чего была названа постепенная элиминация генетических детерминант резистентности D345a в гене *penA*, L421P в гене *ponA*, V57M в гене *gpsJ*, S91Y и D95G в гене *gyrA*. В результате этого доля клинических изолятов с «диким» генотипом возросла с 11,7% в 2005 г. до 30,3% в 2016 г.

Указанные обстоятельства формируют перспективу возможного возвращения пенициллинов, тетрациклинов и фторхинолонов в арсенал средств борьбы с гонококковой инфекцией, так как при сохранении существующих тенденций достижение 95% чувствительности *N. gonorrhoeae* к данным antimicrobials препаратам может произойти уже в диапазоне 2036–2038 гг. В то же время существенным ограничением для этого является сохранение в российской популяции около 5% возбудителей гонококковой инфекции с плазмидными детерминантами резистентности *bla(TEM-1)* [16] и *tet(M)* [17], при «горизонтальном» механизме распространения способных вновь быстро сдвинуть уровень устойчивости к пенициллинам и тетрациклинам в сторону очень высоких значений.

Цефалоспорины, аминоциклитолы и макролиды как современные средства терапии гонококковой инфекции: реализованный и нереализованный потенциал

Исследование российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* в 2005–2006 гг. [10] и последующий период 2007–2008 гг. [13] показало их 100% чувстви-

тельность к цефалоспороину III поколения — Цефтриаксону. Полученный результат явился основанием для позиционирования Цефтриаксона в качестве препарата выбора для терапии гонококковой инфекции [12]: при лечении ее локализованных форм и гонококкового фарингита — в дозе 250 мг однократно внутримышечно; при лечении гонококкового конъюнктивита — 1,0 г однократно внутримышечно; при лечении гонококковой инфекции с системными проявлениями — 1,0 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 часа в течение 14 дней (рисунок). Еще одним цефалоспорином III поколения, упоминаемым в клинических рекомендациях 2006 г., был Цефотаксим — для терапии гонококковой инфекции с системными проявлениями в дозе 1,0 г внутривенно каждые 8 часов в течение 14 дней.

Продолжение мониторинга в 2009–2012 гг. [14] с оценкой полученных данных в соответствии с критериями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution, США) сохраняло характеристику всех российских клинических изолятов как чувствительных к Цефтриаксону ($S \leq 0,25$ мг/л). В то же время использование более «мягких» критериев EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) оценивало 2,7% от всех проанализированных изолятов как резистентные ($R > 0,125$ мг/л). На данном основании в актуализированной версии клинических рекомендаций 2015 г. доза Цефтриаксона для лечения гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта, гонококкового фарингита и гонококковой инфекции аноректальной области была удвоена — до 500 мг внутримышечно

однократно [18]. Тогда же в соответствии с действующими на тот момент международными рекомендациями [19] в схемы этиотропной терапии неосложненной гонококковой инфекции введен пероральный цефалоспориин III поколения — Цефиксим (400 мг однократно).

Вплоть до 2016–2017 гг. доля российских клинических изолятов, демонстрирующих чувствительность к Цефтриаксону, находилась на очень высоком уровне (99–100%) [15], а случаи неэффективности его использования в Российской Федерации не описывались, что сохраняло оценку цефалоспоринов III поколения как препаратов выбора для терапии гонококковой инфекции.

Другой важной задачей стал поиск альтернативного препарата для терапии гонококковой инфекции, предназначенного для использования у пациентов с аллергией на цефалоспорины. При его определении российские клинические изоляты *N. gonorrhoeae* были проанализированы на чувствительность к Спектиномицину, в исследовании 2005–2006 гг. [10] показавшему активность в отношении более чем 95% тестированных культур. Однако в ряде субъектов Российской Федерации этот показатель оказывался существенно ниже, что явилось основанием для дифференцированных рекомендаций по использованию данного антибиотика с учетом регионального профиля резистентности [12]. В большинстве федеральных округов для лечения локализованной гонококковой инфекции Спектиномицин был рекомендован в дозе 2,0 г однократно внутримышечно; для лечения гонококковой инфекции с системными проявлениями — в дозе 2,0 г внутримышечно каждые 12 ч в течение 14 дней.

Исследования 2007–2012 гг. [13, 14] свидетельствовали о дальнейшем росте устойчивости к Спектиномицину с максимумом 11,6% резистентных культур. При этом у ряда российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* природа подобной устойчивости была объяснена мутацией в гене *rpsE*, ведущей к аминокислотной замене Thr-24→Pro в кодируемом им рибосомальном белке S5 [21], а у большинства определялась неспецифическими механизмами: точечными мутациями в гене *porB*, нарушающими поступление антибиотика через соответствующий белок-порин, и делецией в промоторе гена *mtrR*, активизирующей эффлюкс антибиотика из бактериальной клетки.

В отсутствие иного кандидатного препарата для альтернативной терапии гонококковой инфекции рекомендации по использованию Спектиномицина были сохранены с понижением их силы с «А» до «В» [18], что сопровождалось обсуждением данного вопроса в профессиональном сообществе. Принятые меры по ограничению оборота Спектиномицина в совокупности с его временной недоступностью в аптечных сетях дали свои результаты: в течение нескольких лет чувствительность к данному антибиотику полностью восстановилась [15], на основании чего Спектиномицин продолжает упоминаться в действующей версии клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией, разработанной РОДВК совместно с Российским обществом акушеров-гинекологов [20].

Еще одним антимикробным препаратом, включенным в программу RU-GASP с 2007 г., являлся макролидный антибиотик Азитромицин. При этом интерес к данному препарату определялся международным опытом его использования в схемах терапии гонокок-

ковой инфекции [19], предусматривающих комбинированное назначение Цефтриаксона и Азитромицина в дозах 1,0–2,0 г. Согласно экспертным оценкам, целесообразность совместного использования этих антибиотиков определяется повышением эффективности терапии гонококковой инфекции, снижением вероятности дальнейшего развития устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, а также эрадикацией другого наиболее часто выявляемого возбудителя ИППП — *Chlamydia trachomatis*, типично встречающегося в составе микст-инфекции.

Первые результаты проведенного анализа показали достаточно низкую долю российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae*, проявляющих устойчивость к Азитромицину: 2,3% в 2007 г. и 0,4% в 2008 г. [13]. Однако в последующие годы этот показатель начал резко расти с достижением максимума в 2011 г., когда устойчивость к данному антибиотику была детектирована у 17,0% исследованных клинических изолятов [14]. И хотя в дальнейшем при исследовании чувствительности *N. gonorrhoeae* к Азитромицину наметилась обратная тенденция [15], достигнутые значения все еще оказывались существенно ниже рекомендуемого ВОЗ порогового значения 95%. В результате ни в одной из версий клинических рекомендаций Азитромицин не был рекомендован в качестве возможного средства эмпирической терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации.

Новый вызов: развитие устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефалоспорином III поколения

В 2003 г. в Японии был описан необычный клон *N. gonorrhoeae* [22], особенностью которого являлась существенная перестройка гена *penA*, в результате гомологичной рекомбинации с одним из комменсальных видов рода *Neisseria* приобретшего «мозаичную» структуру с более чем 70 аминокислотными заменами в кодируемом белке PBP2, что заметно снижало его аффинность к цефалоспорином III поколения. В соответствии с системами молекулярного типирования NG-MAST (от англ. — *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing) и MLST (от англ. — multilocus sequence typing) данный клон был обозначен как NG-MAST 1407 / MLST1901.

В последующие годы *N. gonorrhoeae* NG-MAST 1407 / MLST1901 получил глобальное распространение, явившись причиной целого ряда случаев неэффективного лечения гонококковой инфекции с использованием цефалоспоринов [3]. При этом большинство подобных случаев при урогенитальной гонорее было связано с отсутствием терапевтического эффекта перорального препарата Цефиксима [23, 24], в то время как неэффективность инъекционных препаратов Цефтриаксона и Цефотаксима (каждый в дозе 500 мг однократно внутримышечно) описана при лечении гонококкового фарингита [25].

В 2012–2015 гг. данный клон начал спорадически регистрироваться в Российской Федерации [26], где был углубленно проанализирован с использованием методов секвенирования нового поколения [27]. Полученные данные подтвердили «мозаичную» структуру гена *penA*, дополняемую точечными мутациями в генах *porB* и *mtrR*, что в совокупности существенно снижало чувствительность гонококков к цефалоспорином III поколения. Кроме того, в их геномах был обнаружен

значительный спектр мутаций в генах *ponB*, *rpsJ*, *gyrA* и *parC*, определяющих устойчивость к пенициллину, тетрациклину и фторхинолонам.

Ответом на глобальное распространение подобных вариантов *N. gonorrhoeae*, в соответствии с принятой терминологией обозначаемых как «мультирезистентные» (устойчивые к трем антибиотикам) и «экстрарезистентные» (устойчивые к четырем и более лекарственным препаратам), стал принятый ВОЗ план действий по борьбе с устойчивостью гонококков к антимикробным препаратам [28]. 27 февраля 2017 г. ВОЗ опубликовала перечень из 12 бактериальных патогенов, представляющих наибольшую угрозу для мировой системы здравоохранения, где приоритет *N. gonorrhoeae* указан как «высокий», а в качестве ключевой причины этого названа растущая устойчивость данного возбудителя к цефалоспорином III поколения [29].

Неотложные меры по борьбе с устойчивостью *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам

Наряду с совершенствованием профилактики, диагностики и эпидемиологического надзора за гонококковой инфекцией важнейшими элементами плана ВОЗ являются динамическая актуализация схем терапии данного заболевания с использованием известных антибиотиков, а также поиск новых средств лечения данного заболевания [28].

В данном контексте при следующей актуализации клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией с учетом продолжающегося распространения *N. gonorrhoeae* с «мозаичным» аллелем гена *penA* (в Российской Федерации в 2018–2020 гг. доля подобных культур составила 2% от общего количества проанализированных клинических изолятов) представляется возможным повышение однократной дозы Цефтриаксона для лечения гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез, гонококкового фарингита и гонококковой инфекции аноректальной области с 500 мг до 1,0 г. Одновременно, с учетом многочисленных международных сообщений о неудачах лечения гонококковой инфекции с использованием Цефиксима, а также невозможности увеличения его дозировки из-за частых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, данный препарат целесообразно исключить из перечня средств эмпирической терапии данного заболевания.

Нуждается в обсуждении и практика альтернативной терапии гонококковой инфекции с использованием Спектиномицина, а также возможность введения в клинические рекомендации близкого с ним по механизму действия аминогликозидного антибиотика Гентамицина. При этом последний уже упоминается в обновленной версии Европейского гайдлайна по диагностике и терапии гонореи у взрослых [30], где у пациентов с выраженной аллергической реакцией на цефалоспорины его рекомендуемая доза составляет 240 мг однократно внутримышечно в сочетании с пероральным приемом 2,0 г Азитромицина.

Все большую актуальность приобретает поиск препарата резерва в случаях устойчивости возбудителя го-

нококковой инфекции к цефалоспорином III поколения. Цитируемый выше Европейский гайдлайн рекомендует для этих целей антибиотик из группы карбапенемов — Эртапенем (1,0 г однократно внутримышечно в течение трех дней), что базируется на немногочисленных положительных примерах его использования по соответствующим показаниям [31].

В то же время простое копирование международного опыта по обсуждаемой проблеме представляется преждевременным. Ключевым условием для решения данного вопроса является анализ уровня чувствительности российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* к Гентамицину и Эртапенему, для чего названные антимикробные препараты рекомендуются к включению в протоколы программы RU-GASP с 2022 г.

Заключение

Возбудитель гонококковой инфекции — *Neisseriae gonorrhoeae* — является одним из бактериальных патогенов, сформировавшим множественную устойчивость к большинству известных антимикробных препаратов. С целью обоснованного выбора средств и схем этиотропной терапии данного заболевания в Российской Федерации реализуется программа RU-GASP, результаты которой используются для последовательной актуализации клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией с использованием препаратов, еще сохраняющих свою активность против российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae*.

На основании полученных данных о выраженной устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину и фторхинолонам они не рекомендованы для эмпирической терапии гонококковой инфекции. При этом ограничение их оборота позволило избежать дальнейшего роста антибиотикорезистентности и даже добиться частичного восстановления чувствительности российской популяции гонококков к названным группам антимикробных препаратов. Одновременно результаты программы RU-GASP в качестве препаратов выбора для терапии гонококковой инфекции определили цефалоспорины III поколения (Цефтриаксон, Цефотаксим, Цефиксим), а в качестве альтернативного препарата — аминоциклитольный антибиотик Спектиномицин. Последовательная актуализация тактики их применения в Российской Федерации позволила избежать случаев неэффективной терапии гонококковой инфекции, что сопровождалось устойчивым, более чем десятикратным снижением заболеваемости: с 71,7 случая на 100 тыс. населения в 2005 г. до 6,7 случая на 100 тыс. населения в 2020 г. (рисунок).

Продолжающаяся эволюция молекулярных механизмов антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* диктует необходимость продолжения программы RU-GASP с модификацией (расширением) перечня тестируемых антимикробных препаратов. В свою очередь, совокупность новых данных, полученных при реализации программы RU-GASP в 2018–2020 гг., формирует основу для очередной актуализации клинических рекомендаций, уточняющих средства и схемы терапии гонококковой инфекции с учетом развивающейся устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефалоспорином III поколения. ■

Литература/References

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, 2016–2021 гг. ВОЗ; 2016. [Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021] (Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/ru/>)
2. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):587–613. doi:10.1128/CMR.00010-14
3. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol.* 2012;7(12):1401–1422. doi: 10.2217/fmb.12.117
4. Приказ Минздрава РФ от 20.08.2003 № 415 «Об утверждении протокола ведения больных “Гонококковая инфекция”». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 415 dated 08/20/2003 “On approval of the protocol for the management of patients with Gonococcal infection” (In Russ.)]
5. Меликянц И.Г., Волков В.М. Гонорея у женщин. *Русский медицинский журнал.* 1999;3:4. [Melikyants IG, Volkov VM. Gonorrhoea in women. *Russian Medical Journal.*1999;3:4 (In Russ.)] (https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Gonoreya_u_gzhenshin/)
6. Кубанова А.А., Сехин С.В., Якушин С.Б., Кубанов А.А. Антибактериальная терапия гонореи в свете последних международных рекомендаций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2002;4(4):364–378. [Kubanov AA, Sekhin SV, Yakushin SB, Kubanov AA. Antimicrobial therapy of gonococcal infections according to recent international guidelines. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapiya.* 2002;4(4):364–378 (In Russ.)]
7. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon J-AR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med.* 2017;14(7): e1002344. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002344>
8. Unemo M, Ison CA, Cole M, Spiteri G, van de Laar M, Khotenashvili L. Gonorrhoea and gonococcal antimicrobial resistance surveillance networks in the WHO European region, including the independent countries of the former Soviet Union. *Sex Transm Infect.* 2013;89(Suppl 4):42–46.
9. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 61 p. (available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277258/9789241565691-eng.pdf?ua=1>)
10. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Pripitnevich T, Vachnina T, Al-Khafaji N, Polevshikova S, Solomka V, Domeika M, Unemo M. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005–2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect.* 2008;84(4):285–289. doi: 10.1136/sti.2007.029033
11. Iliina EN, Vereshchagin VA, Borovskaya AD, Malakhova MV, Sidorenko SV, Al-Khafaji NC, Kubanova AA, Govorun VM. Relation between genetic markers of drug resistance and susceptibility profile of clinical *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):2175–2182. doi: 10.1128/AAC.01420-07
12. Современные методы терапии гонококковой инфекции с учетом регионального профиля резистентности гонококка к антибактериальным препаратам. *Клинические рекомендации.* Москва, 2006. [Modern methods of gonococcal infection therapy taking into account the regional profile of gonococcal resistance to antibacterial drugs. *Clinical recommendations.* Moscow. 2006 (In Russ.)] (доступно на <https://pandia.ru/text/77/373/33127.php>)
13. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Lesnaya I, Polevshikova S, Solomka V, Bukanov N, Domeika M, Unemo M. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Euro Surveill.* 2010;15(14):19533.
14. Kubanova A, Kubanov A, Frigo N, Solomka V, Semina V, Vorobyev D, Khairullin R, Unemo M. Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — resistance in *Neisseria gonorrhoeae* during 2009–2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012. *BMC Infect Dis.* 2014;14:342. doi: 10.1186/1471-2334-14-342
15. Kubanov A, Solomka V, Plakhova X, Chestkov A, Petrova N, Shaskolskiy B, Dementieva E, Leinsoo A, Gryadunov D, Deryabin D. Summary and Trends of the Russian Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme, 2005 to 2016. *J Clin Microbiol.* 2019;57(6):e02024-18. doi: 10.1128/JCM.02024-18
16. Shaskolskiy B, Dementieva E, Kandinov I, Filippova M, Petrova N, Plakhova X, Chestkov A, Kubanov A, Deryabin D, Gryadunov D. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to beta-lactam antibiotics (benzylpenicillin and ceftriaxone) in Russia, 2015–2017. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220339. doi: 10.1371/journal.pone.0220339
17. Shaskolskiy B, Dementieva E, Leinsoo A, Petrova N, Chestkov A, Kubanov A, Deryabin D, Gryadunov D. Tetracycline resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Russia, 2015–2017. *Infect Genet Evol.* 2018;63:236-242. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.003
18. Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Соломка В.С. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных гонококковой инфекцией. М., РОДВК, 2015. [Rakhmatulina MR, Sokolovskiy EV, Solomka VS. Federal clinical guidelines for the management of patients with gonococcal infection. Moscow, RODVK, 2015 (In Russ.)] (доступно на https://www.ismos.ru/guidelines/doc/gonokokkovaja_infektsija.pdf)
19. Рахматулина М.Р. Гонококковая инфекция: тактика диагностики и терапии согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;91(2):41–48. [Rakhmatulina MR. Gonococcal infection: diagnostics and therapy tactics according to russian and foreign clinical recommendations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;91(2):41–48 (In Russ.)]
20. Гонококковая инфекция. Клинические рекомендации. Одобрены на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации. (Протокол № 43/2-3-4 от 10.12.2020) [Gonococcal infection. Clinical recommendations. Approved at the meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol № 43/2-3-4 dated 10.12.2020) (In Russ.)] (доступно на https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/218_1)
21. Iliina EN, Malakhova MV, Bodoev IN, Oparina NY, Filimonova AV, Govorun VM. Mutation in ribosomal protein S5 leads to spectinomycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol.* 2013;4:186. doi: 10.3389/fmicb.2013.00186
22. Shimuta K, Watanabe Y, Nakayama Si, et al. Emergence and evolution of internationally disseminated cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clones from 1995 to 2005 in Japan. *BMC Infect Dis* 15, 378 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1110-x>
23. Allen VG, Mitterni L, Seah C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* Treatment Failure and Susceptibility to Cefixime in Toronto, Canada. *JAMA.* 2013;309(2):163–170. doi:10.1001/jama.2012.176575
24. Lewis DA, Srruttan C, Müller EE, Golparian D, Gumedde L, Fick D, de Wet J, Maseko V, Coetzee J, Unemo M. Phenotypic and genetic characterization of the first two cases of extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in South Africa and association with cefixime treatment failure. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(6):1267–1270. doi: 10.1093/jac/dkt034
25. Golparian D, Ohlsson A, Janson H, Lidbrink P, Richtner T, Ekelund O, Fredlund H, Unemo M. Four treatment failures of pharyngeal gonorrhoea with ceftriaxone (500 mg) or cefotaxime (500 mg), Sweden, 2013 and 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(30):20862. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.30.20862

26. Kubanov A, Vorobyev D, Chestkov A, Leinsoo A, Shaskolskiy B, Dementieva E, Solomka V, Plakhova X, Gryadunov D, Deryabin D. Molecular epidemiology of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Russia (Current Status, 2015). *BMC Infect Dis*. 2016;16:389. doi: 10.1186/s12879-016-1688-7

27. Кубанов А.А., Рунина А.В., Честков А.В., Кудрявцева А.В., Пеков Ю.А., Корвиго И.О., Дерябин Д.Г. Полногеномное секвенирование российских штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, отнесенных к генотипу ST 1407. *Acta Naturae*. 2018;10(3):68-76. [Kubanov AA, Runina AV, Chestkov AV, Kudryavtseva AV, Pekov YA, Korvigo IO, Deryabin DG. Whole-genome sequencing of russian *Neisseria gonorrhoeae* isolates related to ST 1407 genogroup. *Acta Naturae*. 2018;10(3):68-76 (In Russ.)] doi: 10.32607/20758251-2018-10-3-68-76

28. WHO, Department of Reproductive Health and Research Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501

29. WHO, Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

30. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020 Oct 29:956462420949126. doi: 10.1177/0956462420949126

31. Eyre DW, Town K, Street T, Barker L, Sanderson N, Cole MJ, Mohammed H, Pitt R, Gobin M, Irish C, Gardiner D, Sedgwick J, Beck C, Saunders J, Turbitt D, Cook C, Phin N, Nathan B, Horner P, Fifer H. Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Euro Surveill*. 2019;24(10):1900147. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1900147

Участие авторов: концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов, подготовка текста рукописи, редактирование рукописи — В.С. Соломка, редактирование рукописи — М.Р. Рахматулина, анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Д.Г. Дерябин.

Authors' participation: concept and design development, approval of the article — Alexey A. Kubanov; manuscript text drafting and finishing, editing — Victoria S. Solomka; editing — Margarita R. Rakhmatulina; literature analysis, data collection, analysis, and interpretation, text writing — Dmitry G. Deryabin

Информация об авторах

***Дерябин Дмитрий Геннадьевич** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderiyabin@yandex.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Соломка Виктория Сергеевна — д.б.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Information about the authors

***Dmitry G. Deryabin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: Korolenko street, 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderiyabin@yandex.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Victoria S. Solomka — Dr. Sci. (Biol.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 25.03.2022

Принята к публикации: 11.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 25.03.2022

Accepted: 11.05.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1313>

Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов в коррекции ее нарушений

© Петрова С.Ю.^{1,2*}, Альбанова В.И.³

¹ АО «Ретиноиды»

143983, Россия, г. Балашиха, ул. Свободы, д. 1а

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

105064, Россия, г. Москва, Малый Казённый пер., д. 5а

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, стр. 6

Основная функция кожи — защищать организм от негативных воздействий окружающей среды. Физический барьер проницаемости представлен в основном роговым слоем, однако и другие слои эпидермиса, и дерма являются его важными компонентами. Механическую прочность кожи обеспечивают межклеточные контакты в эпидермисе и структурные белки дермы. Химико-биологический барьер включает липиды, кислоты, натуральный увлажняющий фактор и антимикробные пептиды. Система местного иммунитета создает барьер против инфекции. Микрофлора здорового кожного покрова противодействует его колонизации патогенами и имеет важное значение для поддержания ее иммунных функций. Физиологические процессы в коже тесно связаны между собой. Нарушение в одном из них вызывает каскад патологических реакций, затрагивающих все звенья ее защиты. Для коррекции нарушений барьерной функции кожи используют витамины А, D и E. Наиболее выраженный эффект витамина А (ретинола пальмитата) — стимуляция пролиферации кератиноцитов и синтеза структур внеклеточного матрикса дермы; витамина D (колекальциферола) — регуляция дифференцировки и подавление избыточной пролиферации кератиноцитов; витамина E (токоферола ацетата) — антиоксидантный эффект. Совместное применение витаминов в составе мази Радевит®Актив оказывает влияние на все основные звенья защиты эпидермиса и дермы: укрепляет механическую прочность рогового слоя и дермы, стабилизирует химическую и физическую защиту, в том числе препятствует проникновению чужеродных веществ и микроорганизмов, снижает трансэпидермальную потерю воды и электролитов, уменьшает повреждающее действие УФ, увеличивает антимикробную и антиоксидантную защиту.

Ключевые слова: Радевит®Актив, ретинола пальмитат, колекальциферол, токоферола ацетат.

Конфликт интересов: В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования АО «Ретиноиды».

Для цитирования: Петрова С.Ю., Альбанова В.И. Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов в коррекции ее нарушений. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):24–33.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1313>



Barrier function of the skin and the role of fat-soluble vitamins in the correction of its disorders

© Stanislava Yu. Petrova^{1,2*}, Vera I. Albanova³

¹ Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids"
Svobody str., 1a, 143983, Balashikha, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia
Maly Kazenny Pereulok, 5a, 105064, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia
Shchepkina str., 61/2, bldg. 6, 129110, Moscow, Russia

The main function of the skin is to protect the body from negative environmental influences. The physical barrier permeability is mainly represented by the stratum corneum; however, other layers of the epidermis and the dermis are its important components. The mechanical strength of the skin is provided by intercellular contacts in the epidermis and structural proteins of the dermis. The chemical-biological barrier includes lipids, acids, natural moisturizing factor and antimicrobial peptides. Mucosal immunity system creates a barrier against infection. The microflora of healthy skin counteracts its colonization by pathogens and is vital for its immune functions. Physiological processes in the skin are closely related. A violation in one of them often leads to the formation of a whole cascade of pathological reactions affecting all the links of its protection. Vitamins A, D and E are used to correct impaired barrier function of the skin. The most pronounced effect of vitamin A (retinol palmitate) is the proliferation of epidermal cells and synthesis of extracellular matrix structures of the dermis; vitamin D (cholecalciferol) — regulation of differentiation and suppression of excessive proliferation of keratinocytes; vitamin E (tocopherol acetate) — antioxidant effect. The combined use of these vitamins in the composition of Radevit®Active ointment affects all the main elements of the protection of the epidermis and dermis: strengthens the mechanical strength of the stratum corneum and dermis, stabilizes chemical and physical protection, including prevents the penetration of foreign substances and microorganisms, reduces transepidermal loss of water and electrolytes, reduces the damaging effect of UV, increases antimicrobial and antioxidant protection.

Keywords: Radevit®Active; retinol palmitate; cholecalciferol; tocopherol acetate.

Conflict of interest: Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC.

Source of funding: prospecting and analytical work supported by the Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids".

For citation: Petrova SYu, Albanova VI. Barrier function of the skin and the role of fat-soluble vitamins in the correction of its disorders. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):24–33. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1313>



Введение

Важнейшая функция кожи — служить барьером между внутренней средой организма и окружающей внешней средой. Она защищает от физических и химических воздействий, патогенных микроорганизмов, ультрафиолетового облучения, но что особенно важно, предотвращает потерю воды и электролитов, без чего невозможно существование живых организмов на суше [1, 2].

Принято деление защитного барьера кожи на физический, химико-биологический и иммунологический. Деление это несколько условно, поскольку все структуры и функции кожи так тесно связаны между собой, что зачастую определить, где заканчивается, например, химическая защита и начинается иммунная, практически невозможно. Многие из защитных факторов, например, натуральный увлажняющий фактор (НУФ), играют роль практически во всех видах защиты кожи [3].

Физический барьер проницаемости кожи представлен в основном роговым слоем, однако и другие слои эпидермиса, и дерма также являются его важными компонентами. Необходимую механическую прочность кожи обеспечивают межклеточные контакты в эпидермисе и структурные белки дермы. Химико-биологический барьер включает липиды, кислоты, натуральный увлажняющий фактор и антимикробные пептиды (АМП) [2–4]. Системы гуморального и клеточного иммунитета создают барьер против инфекции. Отдельно следует выделить защиту от повреждающего действия ультрафиолетового излучения, которая осуществляется меланоцитами, урокаиновой кислотой НУФ и выработкой кальцитриола кератиноцитами [3–6].

Глубокие слои кожи дерма и гиподерма также принимают участие в барьерной функции. Дерма пронизана кровеносными и лимфатическими сосудами, железами. От ее состояния зависит насыщение клеток эпидермиса питательными веществами и кислородом, удаление из кератиноцитов продуктов их жизнедеятельности, выделение токсических продуктов обмена веществ [3, 4, 7]. Понятно, что жизнеспособность эпидермиса напрямую зависит от дермы. И наконец, гиподерма, состоящая из адипоцитов, является энергетическим и водным депо, а также обеспечивает защиту кожи, ее сосудов и нервных волокон от механических факторов [3, 4, 7].

Цель данного обзора — обобщить имеющиеся в литературе данные о барьерной функции кожи, включая ее физический, химический, микробиологический и иммунологический барьеры. Кроме того, мы рассматриваем аспекты воздействия жирорастворимых витаминов, а именно ретинола пальмитата, колекальциферола и токоферола ацетата на клетки эпидермиса и дермы при наружном применении как по отдельности, так и в комбинации.

Физический барьер проницаемости кожи

Основная нагрузка по поддержанию кожного барьера принадлежит эпидермису. Структурно-функциональная его целостность поддерживается за счет постоянного процесса обновления. Во всех слоях эпидермиса за исключением верхней части рогового слоя кератиноциты и корнеоциты связаны между собой десмосомами (плотными межклеточными контактами) и корнеодесмосомами (в роговом слое). Основу цитоскелета кератиноцитов составляют промежуточные филаменты, содержащие цитокератины [2, 3, 8].

Деление клеток происходит в базальном слое эпидермиса. По мере продвижения к поверхности кожи кератиноциты вначале приобретают те или иные органеллы, а затем полностью их теряют, становясь безъядерной чешуйкой — корнеоцитом. В поверхностной зоне рогового слоя корнеодесмосомы разрушаются, и роговые чешуйки легко отторгаются [3, 8, 9].

Корнеоцит состоит из плотных пучков кератиновых волокон, окруженных белково-липидной клеточной оболочкой (роговым конвертом). Кератиновые волокна содержат натуральный увлажняющий фактор, получаемый из филагрина под воздействием различных протеаз, включая каспазу-14. Корнеоцит имеет форму 14-гранника [10]. Именно эта форма позволяет клеткам эпидермиса плотно прилегать друг к другу, уменьшая межклеточное пространство. Сами корнеоциты, соединенные корнеодесмосомами, образуют многорядный «щит» — основу механической прочности эпидермиса. Физические и биохимические свойства клеток в роговом слое различаются в зависимости от их положения внутри слоя, что связано с процессами деструкции филагрина [7, 8, 10, 11].

Деструкция филагрина начинается в средней части рогового слоя. В результате образуются компоненты натурального увлажняющего фактора, которые играют решающую роль в поддержании физиологического pH кожи, антибактериальной защите, способности кожи притягивать и удерживать влагу, защите от инсоляции [2, 3, 8].

Роговой конверт корнеоцита формирует внешнюю оболочку клетки, а также тесно смыкается и связан с межклеточным липидным матриксом, являясь «трафаретом», по которому формируются межклеточные липидные слои [1, 3, 7]. Липидный матрикс рогового слоя состоит из церамидов, холестерина и жирных кислот и представляет собой уникальную ламеллярную структуру, способствующую снижению трансэпидермальной потери влаги кожей и препятствующую проникновению в кожу чужеродных веществ [1, 8].

Совместное функционирование всех вышеперечисленных структур определяет физический барьер проницаемости кожи [3].

Химико-биологический барьер кожи

Дополнительным химическим барьером кожи служит водно-липидная мантия. Водно-липидная мантия придает коже гладкость, эластичность и препятствует ее пересушиванию; способствует поддержанию постоянной температуры тела; поддерживает постоянный слабощелочной pH (4,5–5,5); подавляет размножение бактерий, грибов и вирусов благодаря свободным жирным кислотам, АМП и некоторым другим веществам; является одним из путей выведения некоторых продуктов обмена, лекарственных и токсических веществ [2, 7, 11].

Различные эндогенные механизмы объясняют общее снижение pH рогового слоя, в том числе гидролиз фосфолипидов в свободные жирные кислоты фосфолипазами, подкисление среды Н+ за счет регулирующей гомеостаз деятельности интегрального мембранного белка плазматической мембраны Na+/H+-обменника (антипортер типа 1), катаболизм филагрина в свободные аминокислоты, включая трансурокаиновую кислоту и кислое содержимое меланосом и лизосом [7, 12].

Секрет сальных желез, содержащий триглицериды, восковые эфиры и сквален, доставляется через волося-

ной канал на поверхность рогового слоя и способствует удерживанию влаги и поддержанию низкого pH. Бактерии и дрожжеподобные грибы из микробиома эпидермиса гидролизуют триглицериды до свободных жирных кислот, способствуя закислению кожи [11, 12].

Потовые железы не только участвуют в терморегуляции и выделительной функции, их секрет также способен увеличивать и поддерживать гидратацию кожи. Мочевина и молочная кислота, присутствующие в поте, способствуют удержанию влаги в роговом слое и входят в состав НУФ. Экринный пот содержит большое количество минералов, белков, протеолитических ферментов, АМП и различных провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и IL-31, которые могут действовать как сигналы опасности, активируя кератиноциты [12, 13]. Ингибитор протеазы Kazal типа 5 (SPINK5), способствующий поддержанию эпидермального гомеостаза, и ингибитор протеазы цистеина А, который служит первой линией защиты от аллергенов с активностью цистеиновой протеазы, также секретируются с потом. Поскольку пот доставляется на поверхность кожи по протокам, он не имеет прямого контакта с кератиноцитами здоровой кожи. Однако в коже с дефектом кожного барьера его просачивание в эпидермис и дерму вызывает не только хроническое воспаление и связанное с ним ощущение зуда, но и сухость кожи [14, 15].

Микробиологический барьер кожи

Микробиота здорового кожного покрова обычно непатогенная и либо комменсальная, либо мутуалистическая (приносит пользу). Одной из основных функций нормальной микробиоты является предотвращение развития патогенных микроорганизмов, в основе которого лежит принцип микробного антагонизма. Бактерии микробиоты вырабатывают антимикробные пептиды и другие вещества с антимикробными свойствами, изменяют pH, а также физически противодействуют колонизации патогенами [5, 12].

В состав кожного микробиома входят бактерии, грибы и вирусы, и он достаточно стабилен. В отличие от микробиома кишечника, в микробиоте кожи преобладают актинобактерии с обилием грамположительных бактерий, таких как виды *Staphylococcus*, *Propionibacterium* и *Corynebacterium* [16]. Состав микробных сообществ зависит от участка кожи с изменениями относительной численности бактериальных видов, связанных с влажной, сухой и богатой кожным салом средой. В сальных участках преобладают липофильные виды *Propionibacterium*, тогда как бактерии, которые процветают во влажной среде, такие как *Staphylococcus* и *Corynebacterium*, преимущественно распространены во влажных местах, включая сгибы локтей и стопы [12].

Бактериальная комменсальная колонизация кожи человека имеет важное значение для поддержания врожденных и адаптивных иммунных функций кожи [17, 18]. *Staphylococcus epidermidis*, относящийся к естественному кожному микробиому, ингибирует колонизацию кожи патогенным *Staphylococcus aureus* и индуцирует экспрессию АМП. Кроме того, он может усиливать функцию эпидермального барьера за счет повышения экспрессии белков плотных контактов кератиноцитами [12].

Жесткая регуляция состава микробиома обеспечивается pH эпидермиса и иммунной системой кожи.

Иммунологический барьер кожи

Корнеоциты рогового слоя не имеют рецепторного аппарата и клеточных органелл, поэтому не реагируют ни на сигналы внешней среды, ни на сигналы, поступающие от нижележащих клеток. Данное полезное свойство защищает клетки эпидермиса и дермы от излишней активации даже при слабой инвазии рогового слоя микроорганизмами при условии, что инвазия или токсические агенты не достигают кератиноцитов [3, 19].

Кератиноциты экспрессируют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), которые предназначены для распознавания паттернов патогенов и повреждения клеток. В результате возникающих внутриклеточных сигналов происходят выработка провоспалительных цитокинов и инициация иммунного ответа. Было показано, что кератиноциты конститутивно экспрессируют TLR-1, -2, -3, -5, -6, -10 и обладают способностью в ответ на сигналы с этих рецепторов продуцировать соответствующие тому или иному типу рецептора провоспалительные цитокины и хемокины [8, 11, 20, 21]. В здоровой коже кератиноциты слабо экспрессируют противовоспалительный цитокин трансформирующий фактор роста бета, что защищает иммунологический надзор от избыточной активации и аутоиммунных реакций [22].

Кератиноциты экспрессируют множество АМП, включая псориазин, антилейкопротеазу и β -дефензины. β -дефензин 1 конститутивно экспрессируется кератиноцитами человека, а β -дефензины -2 и -4 продуцируются при воспалительной реакции. Кератиноциты могут экспрессировать антимикробный пептид кателицидин при стимуляции и могут хранить кателицидин в цитоплазматических гранулах до тех пор, пока он не требуется для защиты кожи. Кератиноциты также конститутивно экспрессируют РНКазу-7, это очень мощная противомикробная рибонуклеаза, и при воспалительном или бактериальном воздействии наблюдается дальнейшее повышение ее экспрессии [5, 8, 21, 22].

Дермальные фибробласты — это структурные клетки дермы. Их основная функция — секретировать компоненты внеклеточного матрикса. Фибробласты экспрессируют более полный спектр TLR, чем кератиноциты, что демонстрирует их важную роль в обнаружении патогенов, и могут способствовать развитию воспаления, выделяя провоспалительные цитокины и хемокины, так и уменьшать его [5].

Таким образом, кератиноциты и фибробласты можно отнести к клеткам врожденной иммунной защиты кожи.

Внутри эпидермиса есть популяция мононуклеарных фагоцитов, называемых клетками Лангерганса (КЛ). Они могут вступать в рецепторное взаимодействие с антигенами окружающей среды и поглощать их путем расширения и втягивания своих отростков между кератиноцитами в амебоподобном движении [5, 23]. В зависимости от вида антигена его обработка в КЛ происходит в протеасомах или лизосомах. В результате процессинга пептиды становятся доступными для узнавания на главном комплексе гистосовместимости. КЛ представляют антиген резидентным Т-клеткам памяти, специфичным для ранее встречавшихся антигенов в эпидермисе, что инициирует местный адаптивный иммунный ответ. КЛ также обладают способностью мигрировать в лимфатический узел и участвовать в представлении антигенов, с которыми ранее не сталкивался хозяин, наивным Т-клеткам, тем самым иницируя

дифференцировку Т-лимфоцитов и последующие иммунные ответы [2, 5, 22, 24].

Внутри дермы существует более разнообразная популяция мононуклеарных фагоцитов, включая дермальные дендритные клетки (ДК) и дермальные макрофаги. Присутствующие в коже резидентные Т-клетки памяти поддерживают иммунный надзор и имеют решающее значение для инициирования устойчивых иммунных ответов во время инфекции. Резидентные Т-клетки памяти являются более мощными эффекторными клетками по сравнению с циркулирующими Т-клетками [5, 22, 25]. Из Т-лимфоцитов, присутствующих в коже, соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических составляет примерно 3:1 в эпидермисе человека и 6:1 в дерме. Кроме того, в дерме присутствуют тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки и Т-регуляторные клетки (клетки-супрессоры), которые часто расположены рядом с волосяным фолликулом, поддерживая его иммунологическую привилегию [5, 25].

Современные научные исследования выявили также важную роль адипоцитов в барьерном иммунитете как важного источника антимикробных пептидов при инфекционных поражениях глубоких слоев кожи [5].

Таким образом, эффективность эпидермального барьера зависит от результата взаимодействия между механическим и химико-биологическим барьерами, иммунной системой и микробиотой кожи. Иммунологический барьер кожи направлен на создание эффективной защиты от чужеродных патогенов, но при этом имеет все необходимые системы, чтобы остановить избыточные иммунные реакции на них. Микробиом кожи участвует в передаче ксенобиотических сигналов окружающей среды на функциональную иммунную сеть кожи [18].

Нарушение барьерной функции кожи

Когда барьерная функция кожи вследствие тех или иных факторов нарушается, возникает возможность развития многих аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Нарушения барьерной функции кожи могут быть связаны с:

- действием экзогенных факторов — механических, химических и физических, что обычно соответствует диагнозу «простой ирритантный контактный дерматит»; алиментарных, таких как недостаток в пище незаменимых жирных кислот омега-3 и омега-6, которые необходимы для синтеза «защитных» липидов; ятрогенных (глюкокортикостероиды, цитостатики, ингибиторы кальциневрина и косметические процедуры) [20, 23, 26];
- действием эндогенных факторов — приобретенные иммунологические нарушения в организме, приводящие как к резкому снижению реактивности организма, так и к дисрегуляции различных ее звеньев [27]; соматические заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз); возрастные периоды (новорожденные и лица старше 60 лет) [3, 28–30];
- генетическими факторами, например, при псориазе, ихтиозах и атопическом дерматите [2, 5, 28, 30].

Основные патогенетические звенья нарушений барьерной функции кожи включают нарушения защитных механизмов:

- физических — разрушение межклеточных контактов; снижение пролиферации клеток эпидермиса

и дермы; нарушение терминальной дифференцировки кератиноцитов; уменьшение количества НУФ; изменение состава и структуры компонентов внеклеточного матрикса дермы; проблемы кровоснабжения дермы [2, 3, 5, 28, 30];

- химико-биологических — медленная или недостаточная выработка липидов, дисбаланс в их содержании и соотношении, повышение pH, уменьшение количества НУФ; уменьшение выработки АМП; изменение активности эндогенных протеаз [7, 11];
- защиты от УФ — снижение НУФ; уменьшение содержания 7-дегидрохолестерола в кератиноцитах [2, 3, 6];
- иммунологических — иммуносупрессия; аутоиммунные реакции; нарушения врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа; изменения в микробиоме кожи [12, 27].

Следствием действия данных патогенетических механизмов является нарушение проницаемости кожи, проявляющееся как в трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), так и в восприимчивости кожи к инфекции, воспалению и контактной сенсибилизации [26, 28].

При наружном лечении заболеваний, связанных с нарушением барьерной функции кожи, уже несколько десятилетий используют витамины А, D и E [2, 3, 31, 32].

Ретинола пальмитат (витамин А)

Местное действие ретинола пальмитата на кожу связано со способностью кератиноцитов и фибробластов преобразовывать его в ретиноевую кислоту, а также с наличием ядерного рецептора — гетеродимера (RAR-RXR), связывающего ретиноевую кислоту. Взаимодействие ретиноевой кислоты с рецептором оказывает воздействие на синтез многочисленных белков в клетке. Связывание лиганда с рецептором RAR приводит к высвобождению корепрессорного комплекса и ассоциации его с белками-коактиваторами, что приводит к транскрипции генов-мишеней и, в конечном счете, к изменению клеточной функции [33–35]. Таргетные гены, активируемые ретиноевой кислотой, включают регуляторы транспорта и метаболизма ретиноидов, в том числе и самой ретиноевой кислоты, например, гены, кодирующие белки, связывающие ретинол; белки, связывающие ретиноевую кислоту; а также белки, кодирующие гормоны (например, гормон роста); белки мембранных рецепторов, различные сигнальные белки; белки, регулирующие состав внеклеточного матрикса [33, 35]. Наиболее выраженный эффект ретинола пальмитата — пролиферация клеток эпидермиса и синтез структур внеклеточного матрикса дермы [33, 36, 37]. В умеренных дозах ретинола пальмитат:

- стабилизирует физический барьер кожи: регулирует процессы регенерации, а именно повышает количество митозов в базальном слое эпидермиса, обновляя клеточную популяцию и утолщая эпидермис; тормозит процессы кератинизации; уменьшает количество клеток, идущих по пути терминальной дифференцировки; формирует компактный роговой слой, снижает апоптоз клеток кожи, связанный с окислительным стрессом; в дерме усиливает синтез коллагена I и III типов, фибронектина и эластина и ингибирует деградацию коллагена, а также увеличивает синтез гликозаминогликанов; оказывает положительное влияние на ангиогенез; снижает апоптоз клеток дермы, связанный с окислительным стрессом [33, 35–37];

- повышает защиту от УФ за счет своего антиоксидантного действия и структуры боковой цепи молекулы, которая, по-видимому, поглощает ультрафиолетовый свет [38, 39];
- обладает иммуномодулирующим эффектом: стимулирует реакции клеточного иммунитета, в частности, увеличивает пролиферацию и активность Т-киллеров, фагоцитоз и секрецию иммуноглобулинов А, G, интерферона, стимулирует активность комплемента, пропердина [40]. За счет двойных связей активные метаболиты витамина А регулируют окислительно-восстановительные процессы, легко окисляясь в составе мембран, изменяют их проницаемость и биосинтез компонентов мембран, оберегая клетки, в частности, лимфоциты, от кислород-зависимых типов апоптоза [40]. Кроме того, ретинола пальмитат обладает противоопухолевой активностью [35, 41].

В исследованиях также отмечено, что присутствие ретиноевой кислоты способствует подавлению дифференцировки Т-хелперов в Th17 в ответ на стимуляцию клеток кожи и сальных желез *Propionibacterium acnes* [42].

Эффекты воздействия ретинола и его эфиров на клетку обусловлены не только концентрацией препарата, но и реакциями в самой клетке. Прежде всего они зависят от ее ферментативной возможности преобразовать ретинола пальмитат в ретиноевую кислоту и при избытке ретинола пальмитата запастись его в клетке в виде полностью транс-ретиноловых эфиров. Вышеизложенное способствует более мягкому воздействию ретинола пальмитата на кожу и низкой частоте побочных эффектов, в частности, ретиноевого дерматита, при его применении, по сравнению с ретиноевыми кислотами и синтетическими веществами с А-витаминной активностью [29, 35, 43].

В исследованиях обнаружено снижение ТЭПВ при применении ретинола пальмитата в основном за счет усиления компактности рогового слоя [29]. Таким образом, ретинола пальмитат способствует стабилизации барьерной функции кожи.

Колекальциферол (витамин D)

Колекальциферол (витамин D3) наиболее часто используется в современной медицине для коррекции и профилактики дефицита и недостаточности витамина D [44]. Колекальциферол — оптимальная природная форма витамина D, потому что именно он вырабатывается в кератиноцитах из 7-дегидрохолестерола под действием УФ-В фотонов. Следует отметить, что кератиноциты имеют все ферментативные системы, способные преобразовать колекальциферол в его активные метаболиты — кальцидиол и кальцитриол. Рецептор витамина D (VDR) подобно стероидным и другим видам ядерных рецепторов является фактором транскрипции, приводящим к синтезу многочисленных белков в клетке [6, 9, 45–47]. В недавнем исследовании выявлено, что в себоцитах также экспрессируются ключевые ферменты метаболизма витамина D3: витамин D-25-гидроксилаза (25-фаза), 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилаза и 1,25-дигидроксивитамин D-24-гидроксилаза, что является косвенным доказательством, что в этих клетках имеются все биохимические предпосылки для локального синтеза кальцитриола из колекальциферола или кальцидиола. Выявлено, что результатом воздействия кальцитриола на себоциты является подавление липогенеза в данных клетках [48].

Основное действие на кератиноциты активных метаболитов колекальциферола связано с регуляцией их дифференцировки и пролиферации.

При наружном нанесении ожидаемые эффекты витамина D3 могут проявляться:

- усилением физического барьера кожи за счет увеличения экспрессии инволюкрина, лорикрина и филагрина, что стимулирует формирование рогового слоя эпидермиса при одновременном подавлении его гиперпролиферации. Витамин D приводит к стимуляции пролиферации кератиноцитов *in vitro* при низких концентрациях и ее ингибированию при более высоких концентрациях [9, 44];
- усилением химико-биологического барьера кожи за счет повышения выработки АМП и снижения избыточных реакций на бактериальные токсины [6, 9, 45, 46];
- повышением защиты от УФ. Способность кератиноцитов к продукции активных форм витамина D — защитный механизм, благодаря которому они могут ускоренно и независимо от содержания в организме данного витамина реагировать на повреждающее действие УФ-облучения. Кальцитриол обладает фотозащитным действием против УФ-В-повреждения кератиноцитов, способствуя синтезу металлопротеина, цитоплазматического белка с антиоксидантными свойствами. Зарегистрированные эффекты витамина D на клетки кожи при инсоляции включают уменьшение повреждения ДНК, снижение апоптоза, повышение выживаемости клеток и уменьшение эритемы [6, 44, 45].

Существуют ранее неизвестные пути метаболизма витамина D3 с образованием новых D3-гидроксипроизводных, отличных от кальцитриола. Новые продукты включают 20, 22, 23-гидроксивитамин D3, которые синтезируются плацентой, надпочечниками и кератиноцитами. Они биологически активны и так же эффективны, как классический кальцитриол. В клетках кожи выявлены их антипролиферативные, дифференцирующие, противоопухолевые и противовоспалительные свойства [49].

Иммуномодулирующее действие колекальциферола при накожном его нанесении связано с активацией антимикробного пептида кателицидина клетками кожи [8, 9, 47]. Кателицидин проявляет не только свой основной химико-биологический эффект — инактивирование бактерий, грибков и оболочечных вирусов, но и массу иммунологических эффектов. Он стимулирует фагоцитоз, способствует привлечению нейтрофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов в очаги воспаления. Развитие иммунных клеточных реакций в коже под воздействием кателицидина зависит также от того, какой антигенный стимул будет вызывать воспаление. Кателицидин может снижать эндотоксин-опосредованную активацию TLR 2-го и 4-го типов за счет прямого связывания с липополисахаридными комплексами бактерий. При вирусной агрессии эффекты кателицидина будут способствовать усилению поглощения ДНК и РНК частиц макрофагами и, соответственно, более интенсивной стимуляции TLR9. Выработка соответствующих провоспалительных цитокинов будет обеспечивать созревание дендритных клеток, в том числе КЛ и выработку ими IL-12. Контакт Т-наивного лимфоцита с дендритной клеткой будет приводить к его дифференцировке в Т-хелпер 1-го типа и выработке гамма-интерферона, что будет поддерживать напряженный противовирусный иммунный ответ. Можно отметить, что кателицидин

способствует также активации пролиферации и миграции эпителиальных клеток (для закрытия ран) и, соответственно, витамин D-опосредованная экспрессия кателицидина может быть также частью механизмов репарации ткани [50]. Существуют также исследования, доказывающие, что витамин D3 способствует выработке кератиноцитами и β -дефензина [43]. Кроме того, витамин D3 обладает противоопухолевой активностью [8, 9, 47].

Пока остается недоказанной, но вполне возможной роль кератиноцитов как источника кальцитриола для иммунных клеток эпидермиса. Это могло бы объяснить многие еще не разгаданные иммуномодулирующие эффекты УФ-В при гиперпролиферативных кожных заболеваниях, например, таких, как псориаз [6].

Таким образом, витамин D3 даже при наружном применении на коже может повышать защитные механизмы врожденного звена иммунитета в коже и оказывать регулирующее воздействие на адаптивное звено иммунитета. Суммарные эффекты колекальциферола на кожу способствуют стабилизации барьерной функции кожи [44].

Токоферола ацетат (витамин Е)

Токоферола ацетат (витамин Е) — это антиоксидант. Его основное действие — стабилизация клеточных мембран. Токоферола ацетат является универсальным протектором всех клеточных мембран от деструктивного повреждения кислородосодержащими метаболитами [40]. Углеродородный радикал токоферола соединяется с ненасыщенными высшими жирными кислотами фосфолипидов и защищает мембраны клеток от окисления, предупреждает контакт кислорода с ненасыщенными липидами мембран и образование гидрофобных комплексов, которые индуцируют апоптоз клеток. Наличие в составе токоферола свободной ОН-группы, которая взаимодействует со свободными радикалами, также обуславливает антиоксидантные свойства витамина Е и прерывает цепную реакцию свободнорадикального окисления [40, 51].

При наружном нанесении витамин Е:

- стабилизирует физический барьер кожи, предотвращая апоптоз клеток;
 - улучшает химический барьер кожи, снижая рН кожи, что создает препятствие росту бактерий;
 - обладает фотопротективным действием;
 - оказывает иммуномодулирующее действие [40, 52].
- Иммунологическое действие токоферола ацетата также связано с его антиоксидантными эффектами. Стабилизируя мембраны, витамин Е препятствует их повреждению. Клетки не выделяют сигнальные молекулы, информирующие о повреждении, на которые реагируют клетки микроокружения, выделяя провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF и хемокин IL-8). Таким образом, воздействие токоферола ацетата убирает тот слабый (а иногда не такой уж и слабый) провоспалительный фон, который сам способствует дальнейшему неспецифическому воспалению тканей, тем самым помогая уменьшить воспаление и иммуноопосредованное повреждение тканей. В то же время токоферола ацетат нормализует проведение внутриклеточных сигналов в клетках иммунной системы и работает как на цитоплазматическом, так и на ядерном уровнях, оказывая косвенное влияние на многие гены, связанные с воспалительным/иммунным ответом [40, 53].

Таким образом, не вызывает сомнения способность токоферола ацетата укреплять барьерную функцию кожи.

Совместные эффекты жирорастворимых витаминов в составе мази Радевит@Актив

Основной механизм регуляции гомеостаза в эпидермисе поддерживается рядом сигнальных молекул, к которым можно отнести ретинола пальмитат, витамин D3, факторы роста и цитокины. Несомненно, что ретинола пальмитат и витамин D3 формируют баланс между пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом в эпидермисе [3, 8, 54]. Их совместное применение (даже если учитывать только общую сумму их эффектов) оказывает влияние на все основные звенья защиты эпидермиса и дермы: укрепляет механическую прочность рогового слоя и дермы, стабилизирует химическую и физическую защиту, в том числе препятствует проникновению чужеродных веществ и микроорганизмов в дерму, а также снижает трансэпидермальную потерю воды и электролитов, уменьшает повреждающее действие УФ и увеличивает антимикробную защиту [29, 33, 35, 44].

Общеизвестным фактом является синергизм действия витаминов А и Е. Он наиболее выражен в их совместном антиоксидантном эффекте, что особенно сказывается на снижении апоптоза клеток кожи и фотопротекции. Токоферол способен защищать от окисления двойные связи в молекулах витамина А, тем самым усиливая его антиоксидантный эффект [51].

На российском рынке уже более 25 лет назад зарегистрирована и используется мазь Радевит@Актив. В состав мази входят три жирорастворимых витамина: ретинола пальмитат, колекальциферол и токоферола ацетат. Мазь Радевит@Актив успешно применяется как для лечения многих кожных заболеваний, так и в косметологии [28, 36].

При использовании мази с колекальциферолом его активная форма кальцидиол поступает в кровь в незначительных количествах и, следовательно, не может оказывать системного действия на организм. После однократной аппликации препарата Радевит@Актив в кровоток наиболее быстро и полно поступает ретинола пальмитат и незначительно повышается концентрация в крови токоферола ацетата. Это означает, что системные эффекты на организм мы можем ожидать только от ретинола пальмитата при условии его нанесения на значительные площади поверхности кожи [36, 55].

Мазь Радевит@Актив рекомендована в комплексном лечении ихтиоза, ихтиозиформных дерматозов, болезни Дарье, волосяного лишая, кератодермии, себорейного дерматита, трещин, эрозий, неинфицированных ран, язв и ожогов. При лечении аллергодерматозов и экземы мазь Радевит@Актив назначается вне стадии обострения. В этом случае препарат удлиняет период ремиссии и снимает остаточные явления сухости и шелушения кожи. При лечении псориаза мазь эффективна и в прогрессирующую стадию [31, 32, 36, 56, 57].

В 2021 г. изучено влияние данного препарата на продолжительность межрецидивного периода у 80 больных хронической истинной экземой в возрасте 25–55 лет. У пациентов основной группы ($n = 40$) наблюдали увеличение сроков ремиссии в среднем до 4 месяцев и снижение выраженности клинической картины при последующем обострении по сравнению с группой пациентов ($n = 40$), у которых в стадию ремиссии использовали наружно

увлажняющие средства, не содержащие витаминов А, D и Е. Кроме того, у данных больных в период ремиссии улучшилось состояние кожных покровов, а во время лечения отсутствовали побочные эффекты [31].

Л.В. Силина и соавт. в 2020 г. при лечении пациентов с диффузной ладонно-подошвенной кератодермией ($n = 60$) мазь Радевит®Актив использовали в комбинированной терапии, включающей применение ретинола пальмитата внутрь и мази Уродерм® наружно. Комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем в группе сравнения ($n = 20$). Было выявлено позитивное воздействие на степень выраженности основных клинических проявлений заболевания, продолжительность ремиссии и характер рецидивов [56].

Препарат активно применяется в косметологии для профилактики старения кожи, нарушений пигментобразования; при восстановлении кожи после солнечного ожога; для адаптации кожи к смене климатических условий и защиты кожи от негативного воздействия поллютантов [33, 36].

Мазь Радевит®Актив наносят на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в день. Длительность лечения зависит от локализации и тяжести процесса и мо-

жет составлять несколько недель. Для профилактики старения кожи Радевит®Актив наносят один раз в день длительно. При использовании мази в остром периоде возможно усиление зуда и эритемы кожи. При этом препарат необходимо временно отменить до снижения остроты процесса. Во избежание передозировки и развития гипервитаминоза не рекомендуется наносить препарат на обширные поверхности кожи (свыше 80%) более 6 недель. Нанесение мази на открытые участки у лиц со светлой, чувствительной кожей не рекомендуется в утренние часы в период интенсивной инсоляции во избежание фотосенсибилизации [58].

Заключение

Совместное применение ретинола пальмитата, колекальциферола и токоферола ацетата смягчает и корректирует все основные признаки нарушений кожного барьера, такие как сухость, шелушение, повышенная раздражимость кожи, ее легкая ранимость, уменьшение скорости репарации, усиление пролиферации, а также склонность кожи к раннему старению, к нарушениям меланогенеза и к частому инфицированию [30, 31, 54]. ■

Литература/References

- Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д., Молочков А.В. Липиды человеческого эпидермиса (фундаментальные сведения и клиническая имплементация). М: МОНИКИ; 2015. с. 4–56. [Hlebnikova AN, Petrunin DD, Molochkov AV. Lipids of the human epidermis (fundamental information and clinical implementation). Moscow: MONIKI; 2015: 4–56 (In Russ.)]
- Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020. с. 5–16 [Albanova VI, Pampura AN. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:5–16 (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-5640-8-АТТИ-2020-1-144
- Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкредст Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., Вольф К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М: Издательство Панфилова; 2015. Т. 1. с. 64–83 [Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology General Medicine. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2015:64–83 (In Russ.)]
- Синичкин Ю.П., Утц С.Р. In vivo отражательная и флуоресцентная спектроскопия кожи человека. Саратов: Издательство Саратовского университета; 2018. с. 6–100 [Sinichkin YuP, Utc SR. In vivo reflective and fluorescent spectroscopy of human skin. Saratov: Saratov University Press; 2018: P. 108 (In Russ.)]
- Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160(2) 116–125. doi: 10.1111/imm.13152
- Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Pietzsch J, Meurer M. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in an in vitro human skin equivalent model. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1179–1185. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001
- Мяделец О.Д., Соболевская И.С., Мяделец В.О. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи: пособие. Витебск: ВГМУ; 2015. с. 5–201 [Myadec O D, Sobolevskaya IS, Myadec VO. Histophysiology of fat-containing skin structures: a manual. Vitebsk: VGMU; 2015:5–201 (In Russ.)]
- Кузнецов С.Л., Горячкина В.Л., Цомартова Д.А., Заборова В.А., Луцевич О.А. Современные представления о структуре и функциях эпидермиса. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;2:26–32 [Kuznetsov SL, Goryachkina VL, Tsomartova DA, Zaborova VA, Lutsevich OA. Modern concepts on the structure and functions of the epidermis and derma. Russian journal of skin and venereal diseases. 2013;2:26–32 (In Russ.)]
- Петрунин Д.Д. Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):59–76 [Petrunin DD. Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(1):59–76 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76
- Évora AS, Adams MJ, Johnson SA, Zhang Z. Corneocytes: relationship between structural and biomechanical properties. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(3):146–161. doi: 10.1159/000513054
- Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. Барьерные свойства кожи в норме и патологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015;6:165–169 [Murashkin NN, Ambarchyan ET, Epishev RV, Materikin AI. Skin barrier properties in norm and pathology. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2015;6:165–169 (In Russ.)]
- Lefèvre-Utile A, Braun C, Haffek M, Aubin F. Five functional aspects of the epidermal barrier. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11676. doi: 10.3390/ijms222111676
- Shiohara T, Mizukawa Y, Shimoda-Komatsu Y, Aoyama Y. Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry. *Allergol Int*. 2018;67:442–447. doi: 10.1016/j.alit.2018.07.010
- Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, Murakami M, Tohyama M, Shirakata Yu, Sayama K. Eccrine sweat contains IL-1 α , IL-1 β and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS ONE*. 2013;8:e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
- Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp. Dermatol*. 2019;28:1416–1421. doi: 10.1111/exd.13981
- Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018;16:143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157

17. Brandwein M, Bentwich Z, Steinberg D. Endogenous antimicrobial peptide expression in response to bacterial epidermal colonization. *Front Immunol.* 2017;8:1637. doi: 10.3389/fimmu.2017.01637
18. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* 2014;346:954–959. doi: 10.1126/science.1260144
19. Döge N, Avetisyan A, Hadam S, Pfannes EKB, Rancan F, Blume-Peytavi U, Vogt A. Assessment of skin barrier function and biochemical changes of ex vivo human skin in response to physical and chemical barrier disruption. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;116:138–148. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.12.012
20. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и соавт. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с. [Kozlov VA, Savchenko AA, Kudryavcev IV, Kozlov IG, Kudlaj DA, Prodeus AP, et al. *Clinical immunology.* Krasnoyarsk: Polikor; 2020. p. 386 (In Russ.)]
21. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. *Иммунология.* 2012;33(4):213–219 [Pinegin BV, Ivanov OL, Pinegin VB. The role of immune cells and cytokines in the development of psoriasis. *Immunologiya.* 2012;33(4):213–219 (In Russ.)]
22. Streilein JW, Grammer SF, Yoshikawa T, Demidem A, Vermeer M. Functional dichotomy between Langerhans cells that present antigen to naive and to memory/effector T lymphocytes. *Immunol Rev.* 1990;117:159–183. doi: 10.1111/j.1600-065x.1990.tb00572.x
23. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
24. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Васильева А.В. Аллергенсодержащие вакцины для специфической иммунотерапии. 2021;98(1):104–112 [Petrova SYu, Khlgatian SV, Berzhets VM, Vasileva AV. Allergy vaccines for specific immunotherapy. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2021;98(1):104–112 (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-11
25. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:1–15. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7
26. Eberting CL, Coman G, Blickenstaff N. Repairing a compromised skin barrier in dermatitis: leveraging the skin's ability to heal itself. *J Allergy Ther.* 2014;5:187. doi: 10.4172/2155-6121.1000187
27. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. М.: Лаборатория знаний; 2018. с. 55–98 [Burmester GR, Pecutto A. *Visual immunology.* Moscow: Laboratoriya znanii; 2018:55–98 (In Russ.)]
28. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Кожевникова П.Е. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(4):513–518 [Kovaleva YuS, Vedler AA, Kozhevnikova PE. The role of ceramides in preserving the epidermal barrier. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2019;18(4):513–518 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918041513
29. Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(4):60–70 [Albanova VI. The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2021;97(4):60–70 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1220
30. Stalder JF, Tennstedt D, Deleuran M, Fabbrocini G, de Lucas R, Haftek M, et al. Fragility of epidermis and its consequence in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(4):1–18. doi: 10.1111/jdv.12509
31. Силина Л.В., Харакордина Ю.Е., Есипова Е.А., Карпова А.В. Оценка клинической эффективности поливитаминового репаративного препарата для местного применения в комплексной терапии экземы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021; 20(1):62–70 [Silina LV, Kharakhordina YuE, Esipova EA, Karpova AV. Clinical efficacy evaluation of a multivitamin combined reparative drug for local use in the complex therapy of eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2021;20(1):62–70 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212001162
32. Карпова А.В. Оценка эффективности комплексной терапии волосяного лишая (фолликулярного поверхностного кератоза) с учетом этиопатогенеза заболевания. *Вестник постдипломного медицинского образования.* 2017;4:6–9 [Karpova AV. Effectiveness of complex therapy of keratosis follicularis (superficial follicular keratosis) subject to the etiopathogenesis of the disease. *Post-qualifying medical education herald.* 2017;4:6–9 (In Russ.)]
33. Касихина Е.И., Колбина М.С. Ретинол в коррекции возрастных изменений кожи: обзор клинической эффективности и безопасности. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(6):115–119 [Kasikhina EI, Kolbina MS. The use of retinol to correct age-related skin changes: a review of clinical effectiveness and safety. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2014;12(6):115–9 (In Russ.)]
34. Kam RK, Deng Y, Chen Y, Zhao H. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell Biosci.* 2012;2(1):11. doi: 10.1186/2045-3701-2-11
35. Еникеев А.Д., Комельков А.В., Аксельрод М.Е., Чевкина Е.М. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный механизм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. *Российский биотерапевтический журнал.* 2019;10:43–50 [Enikeev AD, Komelkov AV, Akselrod ME, Tchekkina EM. Non-canonical activity of retinoic acid as a possible mechanism of retinoid resistance in cancer therapy. *Rossijskij bioterapevtičeskij žurnal.* 2019;10:43–50 (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50
36. Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Банин В.В., Белоусова Т.А., Трунова Г.В. Радевит®Актив — поливитаминовая мазь для смягчения, питания и заживления кожи. *Ретиноиды. Альманах.* 2014;33:63–9 [Nozdrin VI, Lavrik OI, Banin VV, Belousova TA, Trunova GV. Radevit®Active — multivitamin ointment for softening, nourishing and healing the skin. *Retinoids. Al'manah.* 2014;33:63–69 (In Russ.)]
37. Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т. Фармакологическая активность ретинола пальмитата. *Ретиноиды. Альманах.* 2014;33:12–8 [Nozdrin VI, Kon IYa, Guzev KS, Volkov YuT. Pharmacological activity of retinol palmitate. *Retinoids. Al'manah.* 2014; 33:12–8 (In Russ.)]
38. Babamiri K, Nassab R. Cosmeceuticals: the evidence behind the retinoids. *Aesthet Surg J.* 2010;30(1):74–7. doi: 10.1177/1090820X09360704
39. Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci.* 2017;39(1):56–55. doi: 10.1111/ics.12348
40. Кинаш М.И., Боярчук О.Р. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования. *Вопросы питания.* 2020;89(3):22–32 [Kinash MI, Boyarchuk OR. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Problems of nutrition.* 2020;89(3):22–32 (In Russ.)] doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026
41. Tang XH, Gudas LJ. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:345–364. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130303
42. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzyk SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):366–373. doi: 10.1038/jid.2013.334
43. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(1):49–57. doi: 10.1111/jocd.12193
44. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar AM, Garg VK. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(4):344–355. doi: 10.4103/0378-6323.159928
45. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol.* 2011;3(3):180–186. doi: 10.4161/derm.3.3.17534
46. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Тверь: ООО «Из-

дательство «Триада»; 2020. С. 4–48 [Dedov II, Melnichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LC, Rozhinskaya LA, Troshina EA. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Textbook: Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists. Tver: OOO "Izdatel'stvo "Triada"; 2020: 4–48 (In Russ.)]

47. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., Климов Л.Я., Пампура А.Н., Курьянинова В.А. и соавт. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020;2:29–37 [Zakharova IN, Maltsev SV, Zaplatnikov AL, Klimov LYa, Pampura AN, Kuryaninova VA, et al. Influence of vitamin D on the immune response of the organism. Pediatrics. Consilium Medicum. 2020;2:29–37 (In Russ.)] doi: 10.26442/26586630.2020.2.200238

48. Reichrath J, Schuler C, Seifert M, Zouboulis C, Tilgen W. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Experimental Dermatology*. 2008;15(8):643–648. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00439b.x

49. Slominski AT, Kim TK, Shehabi HZ, Semak I, Tang EK, Nguyen MN, et al. In vivo evidence for a novel pathway of vitamin D metabolism initiated by P450scc and modified by CYP27B1. *FASEB J*. 2012;26(9):3901–3915. doi: 10.1096/fj.12-208975

50. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-activation and inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:1137. doi: 10.3389/fimmu.2020.01137

51. Thorsteinn L. Drug stability for pharmaceutical scientists. Amsterdam: Academic Press; 2014: P. 56. doi: 10.1016/C2012-0-07703-4

52. Stanizzi A, Bottoni M, Tartaglione C, Bolletta E, Benedetto G. Associated use of silicone-vitamin E gauzes and α -tocopherol acetate oil in healing of skin graft donor sites. *International Wound Journal* 2017;14(5):1–5. doi: 10.1111/iwj.12707

53. Malavolta M, Mocchegiani E. Molecular basis of nutrition and aging. Amsterdam: Academic Press; 2016: pp. 637–47. doi: 10.1016/C2014-0-00388-7

54. Wagner R, Piñón Hofbauer J, Wally V, Kofler B, Schmutz M, De Rosa L, et al. Epigenetic and metabolic regulation of epidermal homeostasis. *Experimental Dermatology*. 2021;30(3): doi: 30. 10.1111/exd.14305

55. Гузев К.С., Жучков С.А., Никитин В.Г. Исследование некоторых фармакокинетических показателей лекарственного средства Радевит®Актив. Научные ведомости. 2010;22(93):23–8 [Guzev KS, Zhuchkov SA, Nikitin VG. Investigation of some pharmacokinetic parameters of the drug Radevit®Aktiv. Nauchnye vedomosti. 2010;22(93):23–28 (In Russ.)]

56. Силина Л.В., Харакордина Ю.Е., Есипова Е.А., Карпова А.В. Клинические перспективы использования в коморбидной терапии ладонно-подошвенных кератодермий «Ретинола пальмитата», мазей «Радевит Актив» и «Уродерм». Вестник постдипломного медицинского образования. 2020;1:21–28 [Silina LV, Kharakhordina YuE, Esipova EA, Karpova AV. Clinical prospects for the use of palm-plantar keratoderma "Retinol palmitate", "Radevit Aktiv" and "Uroderm" in comorbid therapy. Post-qualifying medical education herald. 2020;1:21–8 (In Russ.)]

57. Клинические рекомендации. Ихтиоз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. [Klinicheskie rekomendacii. Ihtioz. RODVK. 2020 (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ихтиоз%2008.10.2020.docx (26 June 2022)

58. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа; 2022. с. 113–17 [Albanova VI, Petrova SYu. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2022:113–117 (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-6852-4-ATD-2022-1-168

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова; сбор и обработка материала — С.Ю. Петрова; написание текста — С.Ю. Петрова; редактирование — В.И. Альбанова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova; collection and processing of material — Stanislava Yu. Petrova; text writing — Stanislava Yu. Petrova; editing — Vera I. Albanova.

Информация об авторах

*Петрова Станислава Юрьевна — к.м.н., адрес: Россия, 111123, г. Москва, улица Плеханова, д. 2/46, строение 5; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Альбанова Вера Игоревна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Information about the authors

*Stanislava Yu. Petrova — Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Vera I. Albanova — MD, Dr. Sci. (Med.); Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 09.03.2022

Принята к публикации: 25.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 09.03.2022

Accepted: 25.05.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1314>

Анализ уровня регуляторных T-клеток периферической крови как критерий оценки эффективности терапии и прогностический маркер продолжительности ремиссии псориаза

© Олисова О.Ю., Гудова В.В.*

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обоснование. Регуляторные T-клетки играют ключевую роль в патогенезе псориаза. Их более подробное изучение открывает перспективы в создании эффективных методов лечения и диагностики псориаза.

Цель исследования. Обосновать возможность применения анализа уровня T_{рег}-клеток для оценки эффективности терапии вульгарного псориаза (ВП) и в качестве маркера продолжительности ремиссии.

Методы. В исследовании участвовали 60 пациентов с ВП (25 мужчин, 35 женщин) в возрасте 18–55 лет. У 28 больных отмечалась прогрессирующая, у 19 — стационарная, у 13 — регрессирующая стадия. Для определения степени тяжести для каждого пациента высчитывался индекс PASI. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания (42 пациента — менее 20 лет, 18 пациентов — 20 лет и более). Для каждого участника исследования определялся уровень субпопуляции T_{рег} CD4+CD25+FOXP3+CD127low при помощи метода проточной цитометрии. Мы также провели наблюдение за пациентами с ВП на протяжении двух лет после завершения курса фототерапии УФБ-311 нм для оценки продолжительности ремиссии. В качестве контрольной группы нами были обследованы 42 здоровых донора, соответствующих больным основной группы по возрасту. Для статистической обработки использовалась программа Statsoft Statistica 8.0. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования установлено, что показатель относительного количества T_{рег}-клеток в периферической крови ($2,84 \pm 1,00\%$) значимо ниже по сравнению с группой контроля здоровых доноров ($4,02 \pm 0,73\%$). Продемонстрировано, что уровни T_{рег}-клеток при обострении ВП последовательно повышаются от прогрессирующей ($2,59 \pm 0,68\%$), стационарной ($2,82 \pm 1,55\%$) и до регрессирующей стадии ($3,68 \pm 1,62\%$); при давности заболевания менее 20 лет уровень T_{рег} был выше ($3,42 \pm 1,11\%$), чем у болеющих более 20 лет ($2,31 \pm 0,62\%$). Также была выявлена обратная корреляция ($r = -0,39$) между PASI и уровнем T_{рег}. После фототерапии улучшение клинической картины сопровождалось статистически значимым приростом уровня T_{рег} ($2,11 \pm 0,61\%$ до начала и $3,43 \pm 1,02\%$ после курса терапии, $p < 0,05$). При наблюдении больных после курса УФБ-311 нм в течение 24 месяцев выявлена прямая зависимость между приростом уровня T_{рег}-клеток и продолжительностью ремиссии ($r = 0,88$), что позволяет рассматривать уровни T_{рег}-клеток как терапевтические и прогностические маркеры.

Заключение. Полученные данные наглядно демонстрируют возможность применения анализа уровня T_{рег}-клеток у больных ВП в качестве маркера эффективности терапии и прогностического фактора продолжительности терапии. Подобный подход позволит сделать терапию ВП максимально персонализированной.

Ключевые слова: псориаз, аутоиммунное заболевание, регуляторные T-клетки, фототерапия.

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

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

Для цитирования: Олисова О.Ю., Гудова В.В. Анализ уровня регуляторных T-клеток периферической крови как критерий оценки эффективности терапии и прогностический маркер продолжительности ремиссии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):34–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1314>



The peripheral blood regulatory T-cells analysis as a criterion for assessing the therapy efficacy and a prognostic marker for the duration of remission of psoriasis

© Olga Yu. Olisova, Vladislava V. Gudova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

Background. The recently discovered regulatory T-cells CD4+CD25+FOXP3+CD127low (T_{reg}-cells) plays an important role in sustaining immune tolerance. These cells demonstrated a significant tremendous potential in suppressing the pathological immune response associated with various autoimmune diseases, including psoriasis vulgaris (VP).

Aims. To find the role of T_{reg}-cells in VP pathogenesis and to show the possible use of the T_{reg}-cells analysis for diagnosis, remission duration prediction and measurement of therapeutic effectiveness.

Materials and methods. We studied 60 VP patients (35 females and 25 males) aged 18–55. The patients were diagnosed with VP at advanced, remedial and retrogressive phases (28, 19 and 13 participants, respectively). The disease severity was assessed with the PASI (Psoriasis Area and Severity Index). The patients were stratified into two groups based on disease duration (less than 20 years, *n* = 42; over 20 years, *n* = 28). The study involved 12 VP patients in the advanced stage, whose T_{reg} level was tested prior and after 311 nm UVB course. We followed up the VP patients for two years following the UVB-311 nm phototherapy course to assess the remission duration and the relapse frequency.

Results. We found lower levels of Treg in patients in the study group. T_{reg} peripheral blood levels in VP patients and in HD were 2.84 ± 1.00% and 4.02 ± 0.73%, respectively. The T_{reg} levels were 2.59 ± 0.68%, 2.82 ± 1.55% and 3.68 ± 1.62% at advanced, remedial and retrogressive stages, respectively. The patients with the VP history less than 20 years demonstrated T_{reg} level of 3.42 ± 1.11% and 2.31 ± 0.62% for patients with VP history over 20 years. We found an inverse correlation between the T_{reg} subpopulation CD4+CD25+FOXP3+CD127low and the VP severity level evaluated with PASI (*r* = -0.39). The UVB-311 nm phototherapy resulted in the significant T_{reg} level increase in 12 patients (2.11 ± 0.61% and 3.43 ± 1.02% prior and after therapy, respectively). Subsequently, we revealed the direct correlation (*r* = 0.88) between the T_{reg} cell level increase in patients prior and after the phototherapy and the duration of remission in this group of the VP patients.

Conclusions. We found decreased in T_{reg} levels in VP patients compared to HD and revealed correlation between T_{reg}-cells level in VP patients and VP phases, duration and the severity of the clinical picture. We demonstrated T_{reg} feasibility as a laboratory indicator of VP therapy treatment with the example of 311 nm UVB and as a predict factor of remission duration.

Keywords: psoriasis, autoimmune disease, T-lymphocytes, phototherapy.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Olisova OYu, Gudova VV. The peripheral blood regulatory T-cells analysis as a criterion for assessing the therapy efficacy and a prognostic marker for the duration of remission of psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(3):34–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1314>



Обоснование

Псориаз — хроническое кожное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинической картины и оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов [1, 2]. В настоящий момент продолжают активные дискуссии об аутоиммунной природе псориаза и роли регуляторных Т-клеток, а именно субпопуляции $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$ (T_{per}), в патогенезе заболевания. Регуляторные Т-клетки (T_{per}) функционируют в качестве противояска эффекторных Т- и В-лимфоцитов и являются важным звеном в поддержании иммунологической толерантности. Качественный и количественный анализ Т-регуляторных клеток уже продемонстрировал свою эффективность при изучении патогенеза таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диабет 1-го типа и рассеянный склероз — при всех этих заболеваниях выявлялся дефект T_{per} -клеток [3–8]. Выявленный дефект может быть связан как с возможным нарушением функциональной активности T_{per} [9], так и с неустойчивостью T_{per} -клеток в очаге аутоиммунного воспаления. Дополнительную роль в нарушении функциональной активности может сыграть наличие патогенетических Т-клеток, которые становятся резистентными к T_{per} -опосредованной супрессии [10].

При изучении роли T_{per} -клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний дополнительно производилась количественная оценка уровня гена белка транскрипционного фактора FOXP3, важного элемента супрессивной функции T_{per} [11, 12]. Было выявлено, что снижение функциональной активности T_{per} коррелирует со снижением уровня FOXP3. Более того, иммунодефицитный IPEX-синдром (Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии), рассматриваемый в рамках аутоиммунного процесса, обусловлен мутацией гена FOXP3 [13]. Все эти данные подтверждают теорию о том, что неисправность FOXP3 приводит к остро протекающему воспалительному процессу как у мышей, так и у людей [11].

Для T_{per} -клеток специфическими маркерами являются $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$. Известно, что T_{per} -клетки экспрессируют на поверхности низкий уровень рецептора к ИЛ-7 ($CD127$) [14,15]. При этом экспрессия $CD127$ обратно коррелирует с экспрессией FOXP3 и супрессивной активностью $CD25^{high}$ Трег [16]. Нативные (nT_{per}) $CD4+CD25+FOXP3+$ зарождаются в тимусе, тогда как индуцированные T_{per} могут образовываться в периферической крови из циркулирующих $CD4+CD25^{low}FOXP3-$ Т-клеток [17].

На мышиных моделях была продемонстрирована способность T_{per} ингибировать как запуск, так и прогрессирование уже некоторое время протекающего аутоиммунного процесса [19–22]. Так, например, выращенные *ex vivo* $CD4+CD25+$ Т-клетки обладают выраженной *in vitro* супрессивной способностью даже в присутствии параллельно выращенных *ex vivo* Т-эффекторных клеток.

Еще одним аргументом в пользу теории о ключевой роли T_{per} -клеток в поддержании иммунологической толерантности является эффективность адоптивной терапии с использованием nT_{per} -клеток для лечения различных аутоиммунных заболеваний [21]. В частности, Kohm и соавт. [18] продемонстрировали роль T_{per} -клеток в ингибировании обострения экспериментального аутоиммунного

энцефаломиелита у мышей типа C57BL/6 с использованием MOG35–55-специфической мышинной модели рассеянного склероза (РС).

При изучении патогенеза вульгарного псориаза (ВП) отдельным вопросом остается зависимость стадий течения ВП от уровня T_{per} -клеток в периферической крови. Ранее Хайрутдинов и соавт. [24] выявили более высокий уровень T_{per} -клеток в периферической крови больных псориазом в прогрессирующей стадии по сравнению со здоровыми донорами. Более того, значимой разницы между уровнем T_{per} в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось вовсе. Вместе с тем было установлено, что количество мРНК FOXP3+ в очагах высыпаний в прогрессирующей стадии в 10 раз больше, чем в коже здоровых доноров.

Будучи ключевым звеном патогенеза псориаза, T_{per} -клетки количественно реагируют на медикаментозную терапию. Более того, продолжительная ремиссия связана со стабилизацией T_{per} -клеток и наступлением баланса между патогенетическими клетками памяти и эффекторными клетками [25]. По окончании терапии моноклональными антителами (инфликсимаб, этанерцепт, эфализумаб) у больных псориазом наблюдается повышение уровня $CD4+CD25+FOXP3+$ клеток как в крови, так и в коже. Схожие данные были получены и при лечении адалимумабом [26–28]. В свою очередь, Quagliano и соавт. [28] выявили, что терапия этанерцептом способствует подавлению избыточной супрессорной активности со стороны Th1/Th17 по отношению к T_{per} -клеткам. Furuhashi и соавт. [12] оценили уровень T_{per} -клеток в крови больных псориазом до и после фототерапии. Исходно пациенты с индексом PASI > 90 имели в крови гораздо большее количество T_{per} -клеток, чем пациенты с меньшим PASI. Были получены данные о том, что УФВ-терапия способна индуцировать продукцию T_{per} -клеток [25]. В другом исследовании Kubo и соавт. [30] доказали, что ПУВА-терапия существенно повышает количество T_{per} -клеток в крови и возвращает функциональную активность T_{per} -клеток в нормальное состояние у больных псориазом. Разница в количественном приросте числа T_{per} -клеток у пациентов при получении различных видов терапии может объяснить, почему при некоторых подходах к лечению (метотрексат или циклоспорин) ремиссия менее продолжительная, чем при других (алефацепт и УФВ) [25]. И, что более важно, определение уровня T_{per} -клеток может помочь спрогнозировать эффективность выбранной терапии [26, 29]. Так, Kotb и соавт. [31] провели сравнительную оценку эффективности регулирования уровня T_{per} -клеток у больных псориазом на фоне разных терапевтических методик: фототерапии узкополосным ультрафиолетовым излучением (УФВ-311 нм), адалимумабом и локальным применением комбинации бетаметазона и кальципотриола. По результатам проточной цитометрии в первом случае отмечался рост числа T_{per} -клеток как в периферической крови, так и в псориазных очагах. При приеме адалимумаба число T_{per} оставалось неизменным, а положительная динамика со стороны клинической картины объяснялась снижением уровня Th17. На фоне местной терапии отмечалось как снижение уровня Th17, так и повышение уровня T_{per} .

Цель исследования: обосновать клиническими и иммунологическими методами применение анализа уровня T_{per} -клеток как критерия оценки эффективности терапии вульгарного псориаза (ВП) и возможного маркера продолжительности ремиссии после проведенного курса терапии.

Методы

В проспективном наблюдательном контролируемом исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз (ВП)» (женщин — 35, мужчин — 25) в возрасте от 18 до 55 лет, наблюдавшихся в Клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Сеченовского Университета. У 28 больных отмечалась прогрессирующая, у 19 — стационарная, у 13 — регрессирующая стадия. Критерием исключения являлось наличие у исследуемых больных псориазической эритродермии, псориазического артрита, аутоиммунных заболеваний, кроме ВП, лечение системными кортикостероидами в течение последнего месяца, а также лечение иммуносупрессивными препаратами и иммуноглобулинами и/или моноклональными антителами в анамнезе. Для определения степени тяжести для каждого пациента высчитывался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У 10 больных индекс PASI составил $7,57 \pm 2,32\%$, что соответствовало легкой степени тяжести, у 22 пациентов индекс был равен $16,42 \pm 2,73\%$, что свидетельствовало о средней степени тяжести, и у 28 больных он составлял $27,41 \pm 6,11\%$, что указывало на тяжелое течение ВП. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания (42 пациента — менее 20 лет, 18 пациентов — 20 лет и более).

Для каждого участника исследования определялся уровень субпопуляции T_{per} CD4+CD25+FOXP3+CD127low в периферической крови. Для этого периферическую кровь (5–10 мл) больных ВП, находящихся на разных клинических стадиях, и здоровых доноров набирали в пробирки с антикоагулянтом К3 ЭДТА. Окрашивание лимфоцитов соответствующими антителами проводили с использованием набора реагентов для иммунофенотипирования 7-Color-Immunophenotyping Kit, human компании Miltenyi Biotec, Германия. Цитометрический анализ T-регуляторных лимфоцитов CD4+CD25+FOXP3+CD127low проводили на проточном цитометре MACS Quant (Miltenyi Biotec, Германия). Для статистической обработки использовалась программа Statsoft Statistica 8.0. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

В качестве наглядной демонстрации возможности применения анализа уровня T_{per} -клеток для оценки эффективности той или иной терапевтической методики мы решили наглядно показать, как при помощи определения уровня T_{per} -клеток можно оценить эффективность фототерапии ВП. В исследовании приняли участие 20 пациентов, находящихся в прогрессирующей и стационарной стадиях, у которых уровень T_{per} -клеток в периферической крови определили дважды: до и после курса УФБ-311 нм, состоящего из 15–20 процедур.

Дополнительно мы провели наблюдение за пациентами с ВП на протяжении двух лет после завершения курса фототерапии УФБ-311 нм для оценки продолжительности ремиссии.

В качестве контрольной группы нами были обследованы 42 здоровых донора, соответствующих больной основной группы по возрасту и полу. Для этого у участников группы однократно был исследован уровень T_{per} -клеток сыворотки периферической крови.

Этическая экспертиза

Протокол заседания локального комитета по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №09-17 от 11.10.2017. Все участники исследования выразили письменное информированное добровольное согласие.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что в крови всех обследованных больных ВП число регуляторных T-клеток CD4+CD25+FOXP3+CD127low (T_{per}) было снижено относительно здоровых лиц. Количество T_{per} в периферической крови больных ВП составило $2,84 \pm 1,00\%$, в то время как в крови здоровых доноров — $4,02 \pm 0,73\%$.

При анализе крови больных ВП на разных стадиях заболевания (прогрессирующей, стационарной, регрессирующей) было установлено, что количество T_{per} возрастало по мере регрессирования процесса. Так, в прогрессирующей стадии количество T_{per} составило $2,59 \pm 0,68\%$, в стационарной стадии отмечался прирост T_{per} до $2,82 \pm 1,55\%$ ($p < 0,05$). Максимальное количество T_{per} наблюдалось в регрессирующей стадии $3,68 \pm 1,62\%$ (рис. 1).

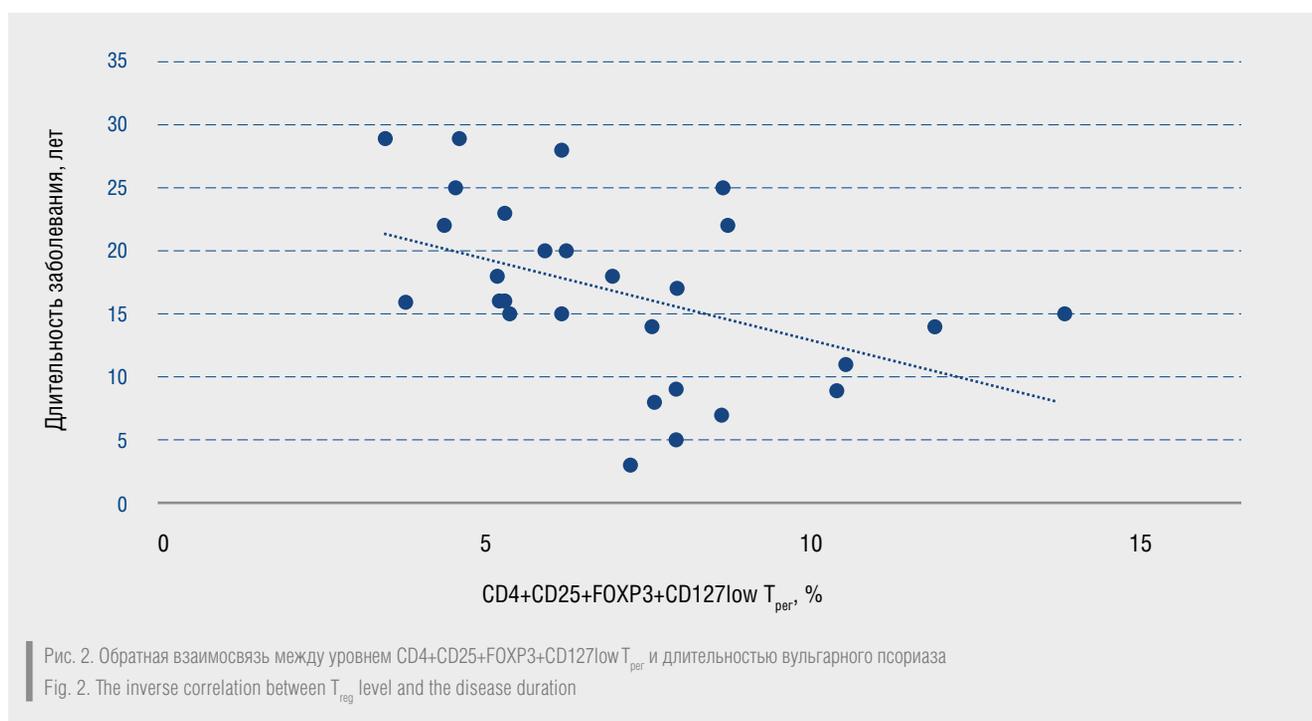
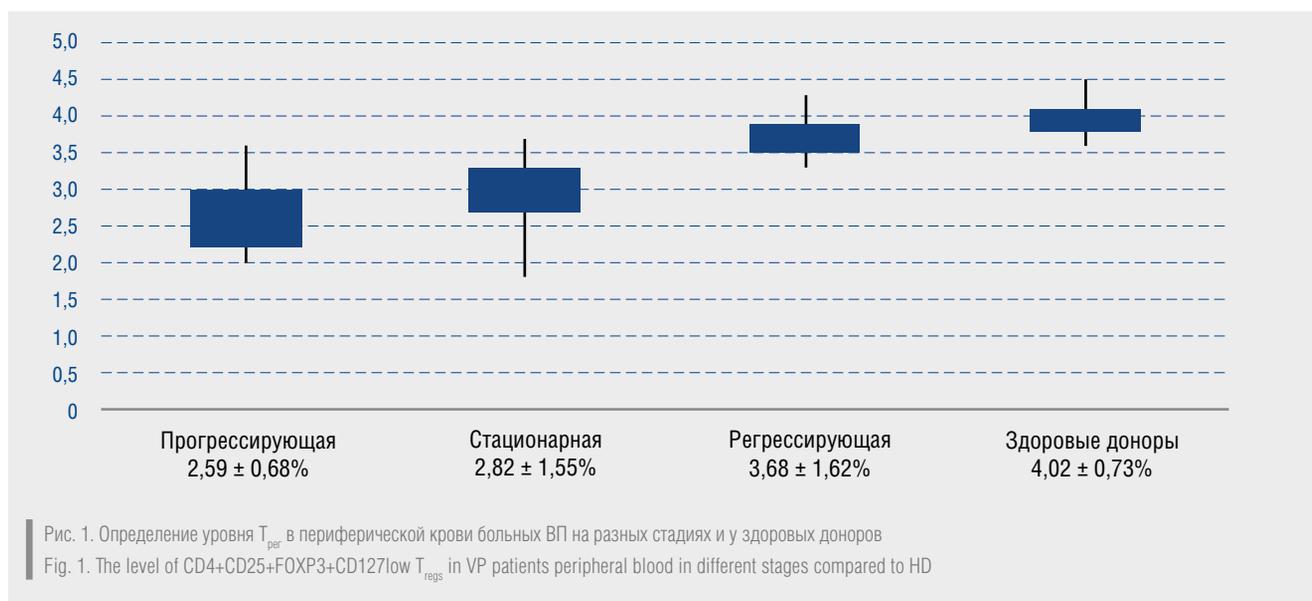
Также в ходе исследования нами было сопоставлено количество T_{per} у больных с разной продолжительностью заболевания. Было установлено, что количество T_{per} обратно пропорционально длительности процесса. У группы пациентов, страдающих ВП менее 20 лет, показатель составил $3,42 \pm 1,11\%$, а у страдающих 20 лет и более — $2,31 \pm 0,62\%$. Таким образом, установлена обратная корреляционная зависимость ($r = -0,46$) между количеством T_{per} в периферической крови и длительностью заболевания: чем больше протекает ВП, тем ниже уровень T_{per} (рис. 2).

Также нами была обнаружена обратная корреляция между количеством субпопуляции T_{per} CD4+CD25+FOXP3+CD127low и степенью тяжести ВП, которая оценивалась при помощи индекса PASI ($r = -0,39$): чем тяжелее процесс, тем ниже уровень T_{per} в периферической крови пациентов (рис. 3).

По окончании курса фототерапии УФБ-311 нм у 20 пациентов отмечался достоверно значимый прирост уровня T_{per} ($2,11 \pm 0,61\%$ до начала терапии и $3,43 \pm 1,02\%$ после).

При дальнейшем наблюдении за пациентами, прошедшими курс фототерапии УФБ-311 нм, было установлено, что у 4 (20%) пациентов обострение наступило менее чем через 6 месяцев после окончания фототерапии. У 7 (35%) человек обострение возникло через 6–12 месяцев. У 5 (25%) пациентов ремиссия продолжалась более 12, но менее 18 месяцев. У 3 (15%) пациентов обострение возникло спустя 19–20 месяцев ремиссии. На протяжении 24 месяцев после окончания курса фототерапии обострения не отмечалось только у 1 (5%) пациента (рис. 4).

В ходе дальнейшего наблюдения за пациентами, прошедшими курс фототерапии УФБ-311 нм, нами была выявлена прямая корреляция ($r = 0,88$) между



приростом уровня T_{регс}-клеток до начала и по окончании курса фототерапии с продолжительностью ремиссии (таблица, рис. 5).

Обсуждение

В ходе исследования нами не было установлено, что количество T_{регс}-клеток в крови больных ВП превышает количество T_{регс}-клеток в крови здоровых доноров. Полученные результаты не подтверждают ранее полученные отечественными исследователями В.Р. Хайрудиновым и соавт. [24] результаты, что может объясняться использованием в настоящем исследовании более современных и потому более чувствительных реагентов, а также иными критериями включения в исследование пациентов с псориазом, в частности, по возрастному

признаку и клиническим формам псориаза. Также нами было установлено, что количество T_{регс}-клеток в сыворотке периферической крови больных ВП постепенно нарастает при переходе прогрессирующей стадии в стационарную и затем в регрессирующую. Эти данные подтверждают ранее выдвинутую теорию иностранных авторов о влиянии T_{регс}-клеток на стадийность ВП [32].

Нами была продемонстрирована обратная корреляция между длительностью заболевания и количеством T_{регс}-клеток, содержащихся в периферической крови больных ВП, что также находит свое подтверждение в исследованиях патогенеза других аутоиммунных заболеваний [33]. Возможно, что длительно протекающий аутоиммунный процесс вызывает истощение регуляторных механизмов у данной категории

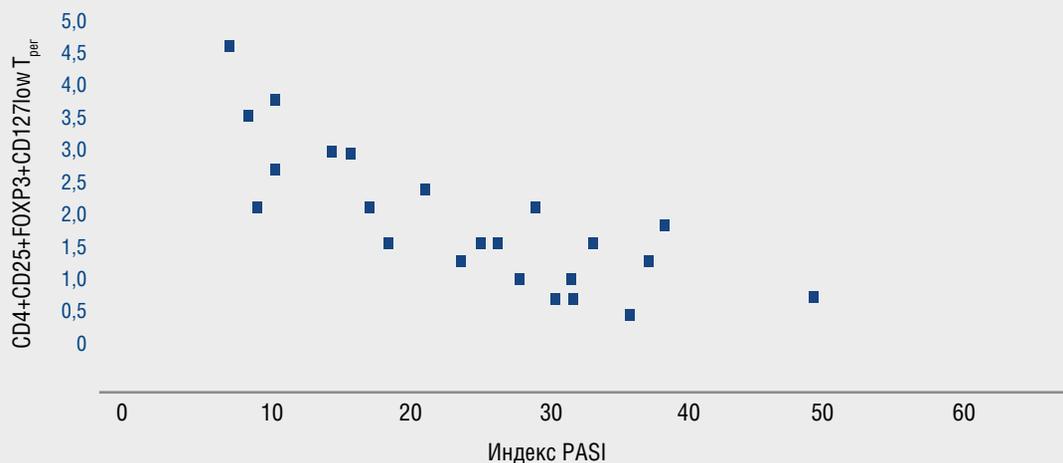


Рис. 3. Обратная корреляция ($r = -0,39$) между уровнем CD4+CD25+FOXP3+CD127low T_{рег} и тяжестью вульгарного псориаза
 Fig. 3. The inverse correlation between T_{рег} level and the disease duration

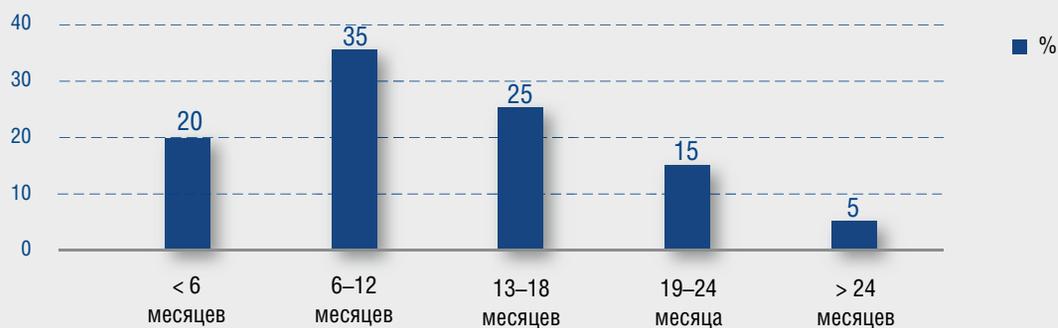


Рис. 4. Распределение больных вульгарным псориазом, получавших фототерапию УФБ 311 нм, по продолжительности ремиссии
 Fig. 4. Distribution of the patients with psoriasis vulgaris who received UVB 311 nm phototherapy by the remission duration



Рис. 5. Прямая корреляционная связь ($r = 0,88$) между приростом уровня CD4+CD25+FOXP3+CD127low T-клеток после фототерапии УФБ 311 нм и продолжительностью ремиссии у больных вульгарным псориазом
 Fig. 5. The direct correlation ($r = 0.88$) between the level of CD4+CD25+FOXP3+CD127low T-cells following UVB 311 nm phototherapy and the remission duration in patients with psoriasis vulgaris

Таблица. Прирост уровня $T_{\text{рег}}$ и продолжительность ремиссии у больных вульгарным псориазом после фототерапии УФБ 311 нм
 Table. $T_{\text{рег}}$ level increase and duration of remission in patients with psoriasis vulgaris following UVB 311 nm phototherapy

Пациент №	Прирост уровня $T_{\text{рег}}$ ($T_{\text{рег}}$ до лечения – $T_{\text{рег}}$ после лечения)	Продолжительность ремиссии, месяцы
1	0,32	4
2	0,43	4
3	0,41	5
4	0,52	5
5	0,38	6
6	0,61	7
7	0,54	7
8	0,6	10
9	0,58	10
10	0,64	11
11	0,72	11
12	1,01	12
13	0,99	14
14	1,05	16
15	1,01	16
16	1,12	17
17	1,63	19
18	1,72	20
19	1,88	20
20	1,71	26

больных. Установленная в ходе исследования обратная корреляция между количеством $T_{\text{рег}}$ у больных ВП и тяжестью клинической картины является следствием активации аутоиммунного процесса, что выражается в большей распространенности кожного воспалительного процесса, появлении или увеличении количества кожных псориазических высыпаний, что численно отражается при помощи индекса PASI. В этом исследовании нами была продемонстрирована возможность применения цитометрического анализа в качестве критерия оценки эффективности терапии

на примере пациентов, прошедших курс УФБ-311 в рамках терапии ВП, что хорошо соотносится с ранее проведенным исследованием Kotb и соавт. [31].

Заключение

Все полученные данные свидетельствуют о ключевой роли $T_{\text{рег}}$ -клеток в патогенезе ВП и дают предпосылки для разработки новых способов использования анализа $T_{\text{рег}}$ -клеток сыворотки крови в диагностике, разработке персонализированной терапии и оценке эффективности лечения больных псориазом. ■

Литература/References

1. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(4):214–219 [Olisova OY, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis — new facts. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017;20(4):214–219 (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219

2. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol. 2010;90(2):147–151. doi: 10.2340/00015555-0770

3. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang Ch, Sun Zh, Lin-Su K, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. J. Clin. Invest. 2002;109(1):131–140. doi: 10.1172/JCI13605

4. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, Patel A, Varsani H, Klein M, et al. CD4+CD25 bright regulatory T-cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. J. Immunol. 2004;172(10):6435–6443. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6435

5. Crispin JC, Alcocer-Varela J, de Pablo P, Martínez A, Richaud-Patin Y, Alarcón-Segovia D. Immunoregulatory defects in patients with

systemic lupus erythematosus in clinical remission. *Lupus*. 2003;12(5):386–393. doi: 10.1191/0961203303lu368oa

6. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2007;178(4):2579–2588. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2579

7. Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, Nasonov EL, Bykovskaia SN. Reduced number and function of CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T-cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007;601:113–119. doi: 10.1007/978-0-387-72005-0_12

8. Venken K, Hellings N, Thewissen M, Somers V, Hensen K, Rummens JL, et al. Compromised CD4+CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008;123:79–89. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02690.x

9. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T-cells in human autoimmune diseases. *Nature Rev. Immunol.* 2010;10(12):849–59. doi: 10.1038/nri2889

10. Afzali B, Edozie FC, Fazekasova H, Scottà C, Mitchell PJ, Canavan JB, et al. Comparison of regulatory T-cells in hemodialysis patients and healthy controls: implications for cell therapy in transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(8):1396–1405. doi: 10.2215/CJN.12931212

11. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. FOXP3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T-cells. *Nature Immunol.* 2003;4(4):330–336. doi: 10.1038/ni904

12. Williams LM, Rudensky AY. Maintenance of the FOXP3-dependent developmental program in mature regulatory T-cells requires continued expression of FOXP3. *Nature Immunol.* 2007;8(3):277–284. doi: 10.1038/ni1437

13. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003;15(4):430–435. doi: 10.1097/00002281-200307000-00010

14. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, et al. CD127 expression inversely correlates with FOXP3 and suppressive function of human CD4+ T_{reg} cells. *J Exp Med.* 2006;203(7):1701–1711. doi: 10.1084/jem.20060772

15. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T-cells. *J. Exp. Med.* 2006;203(7):1693–1700. doi: 10.1084/jem.20060468

16. Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, McCune JM. Human CD4+ regulatory T-cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *Immunol Methods.* 2007;319(1-2):41–52. doi: 10.1016/j.jim.2006.10.008

17. Yadav M, Stephan S, Bluestone JA. Peripherally induced tregs — role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2013;4:232. doi: 10.3389/fimmu.2013.00232

18. Rossetti M, Spreafico R, Saidin S, Chua C, Moshref M, Leong JY, et al. Ex vivo-expanded but not in vitro-induced human regulatory T-cells are candidates for cell therapy in autoimmune diseases thanks to stable demethylation of the FOXP3 regulatory T-cell-specific demethylated region. *J. Immunol.* 2015;194(1):113–124. doi: 10.4049/jimmunol.1401145

19. Bach JF, Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:131–161. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.131

20. Kohm AP, Carpentier PA, Anger HA, Miller SD. Cutting edge: CD4+CD25+ regulatory T-cells suppress antigen-specific autoreactive

immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2002;169(9):4712–4716. doi: 10.4049/jimmunol.169.9.4712

21. Wu AJ, Hua H, Munson SH, McDevitt HO. Tumor necrosis factor-alpha regulation of CD4+CD25+ T-cell levels in NOD mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(19):12287–12292. doi: 10.1073/pnas.172382999

22. Hoffmann P, Ermann J, Edinger M, Fathman CG, Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med.* 2002;196(3):389–399. doi: 10.1084/jem.20020399

23. Miyara M, Gorochov G, Ehrenstein M, Musset L, Sakaguchi S, Amoura H. FOXP3+ regulatory T-cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(12):744–755. doi:10.1016/j.autrev.2011.05.004

24. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Мухина М.С., Самцов А.В., Иманитов Е.Н., Иванов А.М. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;87(5):78–85. [Khairytdinov VR, Michailchenko AF, Mukhina MA, Samtsov AV, Imyanitov EN, Ivanov AM. The role of T-regulatory cells in the pathogenesis of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;87(5):78–85 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1068

25. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T-cells in psoriasis. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2006;(56):193–209. doi: 10.1007/s-540-37673-9_12

26. Richetta AG, Mattozzi C, Salvi M, Giancristoforo S, D'epiro S, Milana, et al. CD4+CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur J Dermatol.* 2011;21(3):344–348. doi: 10.1684/ejd.2011.1362

27. Keijsers RR, van der Velden HM, van Erp PE, de Boer-van Huizen RT, Joosten I, Koenen HJ, et al. Balance of T_{reg} vs. T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1294–1302. doi: 10.1111/bjd.12236

28. Quaglino P, Bergallo M, Ponti R, Barberio E, Cicchelli S, Buffa E, et al. Th1, Th2, Th17 and regulatory T-cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response. *Dermatology.* 2011;223(1):57–67. doi: 10.1159/000330330

29. Furuhashi T, Saito C, Torii K, Nishida E, Yamazaki S, Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T-cells in psoriasis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54895. doi: 10.1371/journal.pone.0054895

30. Kubo R, Muramatsu S, Sagawa Y, Saito C, Kasuya S, Nishioka A, et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T-cells and increases activated regulatory T-cells in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2017;86(1):46–53. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.001

31. Kotb IS, Lewis BJ, Barker RN, Ormerod AD. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T-cells in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;179(1):127–135. doi: 10.1111/bjd.16336

32. Soler DC, Sugiyama H, Young AB, Massari JV, McCormick TS, Cooper KD. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clin Immunol.* 2013;149(1):111–118. doi: 10.1016/j.clim.2013.06.007

33. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н., Федорова Т.Н., Карандашов Е.Н., Трунова О.А. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+FOXP3+ у больных ремитирующим рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011;5(2):9–13. [Eliseeva DD, Zavalishin IA, Bykovskaya SN, Fedorova TN, Karandashov EN, Trunova OA. Regulatory T-cells CD4+CD25+FOXP3+ in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii* (In Russ.)]

Участие авторов: разработка дизайна исследования, прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию — О.Ю. Олисова; получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи — В.В. Гудова.

Authors' participation: concept and design development, read and approved the submission of the manuscript for publication — Olga Yu. Olisova; obtaining data for analysis, analysis of the received data, writing the text of the article — Vladislava V. Gudova.

Информация об авторах

***Гудова Владислава Валерьевна** — аспирант кафедры; адрес: Россия, 119991, г. Москва, улица Трубецкая, д. 18, стр. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 1443-1090; e-mail: lakmus1991@gmail.com

Олисова Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about the authors

***Vladislava V. Gudova** — graduate student; address: 8/2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 1443-1090; e-mail: lakmus1991@gmail.com

Olga Yu. Olisova — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 14.03.2022

Принята к публикации: 11.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 14.03.2022

Accepted: 11.05.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1312>

Оценка клинических результатов комбинированной коррекции возрастных изменений кожи с применением фракционной микроигольчатой терапии и терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированной аутологичным тромбином

© Аленичев А.Ю.¹, Круглова Л.С.², Фёдоров С.М.¹, Шарыпова И.В.¹, Аст Н.А.^{1*}

¹ Клинический Институт Эстетической Медицины
121099, Россия, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 31/12

² Центральная государственная медицинская академия
121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Обоснование. Инволютивные процессы в организме человека зачастую сопровождаются единственным видимым проявлением — изменением внешности. Актуален поиск новых методов лечения, которые будут ориентированы на своевременную и рациональную коррекцию возрастных изменений кожи и дадут возможность комплексного воздействия на механизмы старения кожи. Аппаратные физиотерапевтические технологии и инновационные аутологичные клеточные препараты обладают мощным восстановительным потенциалом, запускают и поддерживают физиологическую регенерацию тканей. Несмотря на существенный объем данных в отношении комбинированных протоколов эстетической коррекции, имеются только единичные сведения о сочетанном применении фракционной игольчатой радиочастотной терапии и активированной аутологичным тромбином плазмы, богатой тромбоцитами.

Цель исследования. Оценить результаты комбинированного способа коррекции возрастных изменений кожи на основе сочетания аппаратного фракционного игольчатого радиочастотного воздействия и инъекционной терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином, в сравнении с монотерапией аналогичными методами.

Методы. Одноцентровое рандомизированное открытое клинико-экспериментальное исследование. Пациенты были разделены на 3 группы наблюдения в зависимости от получаемого метода лечения. Фракционная микроигольчатая радиочастотная терапия осуществлялась трехкратно с интервалом между процедурами 3 недели с применением высокочастотного электрохирургического аппарата Scarlet RF. Терапия аутологичной плазмой, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином (PRP-терапия), проводилась трехкратно с интервалом между процедурами 3 недели без применения предварительной топической анестезии. Препарат изготавливался из собственной цельной крови пациента непосредственно перед введением и инъекционно доставлялся в дермальный слой. Комбинированная терапия сочетала применение вышеописанных методов. Оценивался регресс клинических признаков старения кожи по данным цифровой дерматоскопии и регресс суммарного значения дерматологического индекса качества жизни пациентов, а также улучшение качественных и функциональных параметров кожи. Проводился статистический анализ.

Результаты. Сравнительный анализ влияния различных методов коррекции инволютивных изменений кожи лица показал, что применение комбинированной терапии обеспечивает развитие наиболее выраженного клинического эффекта в отношении всех оцениваемых признаков старения кожи. Комбинированная терапия сопровождалась достоверным увеличением интегрального показателя микроциркуляции вне зависимости от возраста. Реконструктивный эффект в отношении морфологических структур кожи по данным ультразвукографии также оказался существенно выше для комбинированного метода лечения в сравнении с радиочастотной терапией ($p < 0,01$) и PRP-терапией ($p < 0,05$).

Заключение. Комбинированное применение фракционной микроигольчатой радиочастотной терапии и PRP-терапии обеспечивает более эффективную и пролонгированную коррекцию возрастных изменений кожи по сравнению с отдельными составляющими метода.

Ключевые слова: PRP-терапия, богатая тромбоцитами плазма, игольчатый RF-лифтинг, инволютивные изменения кожи лица.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Для цитирования: Аленичев А.Ю., Круглова Л.С., Фёдоров С.М., Шарыпова И.В., Аст Н.А. Оценка клинических результатов комбинированной коррекции возрастных изменений кожи с применением фракционной микроигольчатой терапии и терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированной аутологичным тромбином. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):43–52. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1312>



Evaluation of clinical results of combined correction of age-related skin changes using fractional microneedle therapy and platelet-rich plasma activated by autologous thrombin

© Andrey A. Alenichev¹, Larisa S. Kruglova², Sergey M. Fedorov¹, Inna V. Sharypova¹, Natalie A. Ast^{1*}

¹ Clinical Institute of Aesthetic Medicine

Novy Arbat str., 31/12, 121099, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy

Marshal Timoshenko str., 19-1A, 121359, Moscow, Russia

Background. Involutive processes in the human body are often accompanied by the only visible manifestation - a change in appearance. Against this background, the search for new treatment methods that will focus on timely and rational correction of age-related skin changes and combine the possibility of complex effects on the mechanisms of skin aging is relevant. Hardware physiotherapy technologies and innovative autologous cellular preparations have a powerful regenerative potential, trigger and support physiological tissue regeneration. Despite the substantial amount of data on combined aesthetic correction protocols, there were only isolated data in the domestic and foreign literature on the combined use of fractional needle radiofrequency therapy and platelet-rich plasma activated by autologous thrombin. This was the basis for this study.

Aims. To evaluate the results of a combined method for correcting age-related skin changes based on a combination of hardware fractional needle radiofrequency exposure and injection therapy with platelet-rich plasma activated by autologous thrombin, comparing to monotherapy the same methods.

Materials and methods. Fractional microneedle radiofrequency therapy was carried out three times with an interval between procedures of 3 weeks with the use of a high-frequency electrosurgical device Scarlet RF. Therapy with autologous plasma rich in platelets activated by autologous thrombin (PRP therapy) was performed three times with an interval between procedures of 3 weeks without the use of preliminary topical anesthesia. Combination therapy combined the use of the above methods. Regression of clinical signs of skin aging was evaluated according to digital dermatoscopy and regression of the total value of the dermatological index of the quality of life of patients, as well as improvement of qualitative and functional parameters of the skin. A statistical analysis was carried out.

Results. A comparative analysis of the influence of various methods of correction of involutive changes in the skin of the face showed that the use of combination therapy provides the development of the most significant clinical effect in relation to all the assessed signs of skin aging. Combination therapy was accompanied by a significant increase in the integral index of microcirculation, regardless of age. The reconstructive effect on the morphological structures of the skin according to ultrasonography also turned out to be significantly higher for the combined method of treatment in comparison with radiofrequency therapy.

Conclusions. The combined use of fractional microneedle radiofrequency therapy and PRP therapy provides a more effective and prolonged correction of age-related skin changes compared to the monotherapy.

Keywords: PRP-therapy, platelet-rich plasma, skin rejuvenation, fractional radiofrequency therapy skin aging.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Alenichev AA, Kruglova LS, Fedorov SM, Sharypova IV, Ast NA. Evaluation of clinical results of combined correction of age-related skin changes using fractional microneedle therapy and platelet-rich plasma activated by autologous thrombin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(3):43–52. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1312>



Обоснование

Развитие технологических возможностей современной медицины способствует увеличению средней продолжительности жизни человека [1, 2]. При этом отмечается тенденция к преобразованию демографической структуры общества в мире и преобладанию стареющего населения [3]. Социально-экономическая роль пожилых людей в обществе возрастает, формируя предпосылки к разработке новых междисциплинарных подходов к решению проблем, опосредованных процессами старения [4, 5].

Инволютивные процессы протекают во всем организме человека с разной скоростью и степенью выраженности, но зачастую сопровождаются единственным видимым проявлением — изменением внешности [6–8]. Большой вклад в развитие «старческого фенотипа» вносят морфофизиологические нарушения кожи, а также подлежащих ей мягких тканей, которые накапливаются в течение жизни и усугубляются воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды [9–11]. Неоднократно показано отрицательное воздействие данных изменений как на психоэмоциональное состояние личности, так и на ее социальную активность [12, 13]. На этом фоне по-прежнему сохраняет свою актуальность поиск новых методов лечения, которые будут ориентированы на своевременную и рациональную коррекцию возрастных изменений кожи, сочетая возможность комплексного терапевтического воздействия на механизмы старения кожи [14]. Об этом также свидетельствует рост научных сообщений об успешном практическом применении комбинированных схем коррекции возрастных изменений кожи на основе методов монотерапии с уже доказанной эффективностью и безопасностью [15–17]. Среди них современные аппаратные физиотерапевтические технологии, которые обладают мощным восстановительным потенциалом, запуская и поддерживая физиологическую регенерацию тканей [18–20]. В частности, исследователями неоднократно показаны эффективность и безопасность монотерапии возрастных изменений кожи с применением фракционной микроигольчатой RF-терапии [21, 22]. В результате клинических испытаний регистрировались повышение тургора кожи, уменьшение выраженности признаков фото- и хроностарения. Методом оптико-когерентной томографии было установлено уменьшение величины рогового слоя, утолщение клеточных слоев и уплотнение дермы, а при функциональных исследованиях зафиксировано увеличение эластичности и влажности кожи [23]. Сравнительный анализ эффективности и безопасности неаблятивных физиотерапевтических методов коррекции возрастных изменений кожи выявил преимущества фракционной доставки RF-энергии непосредственно в дерму [24]. При таком способе отсутствует термическое повреждение эпидермиса, снижается риск развития осложнений и сокращается реабилитационный период после проведения процедуры, а также увеличивается выраженность и продолжительность эстетической коррекции [25, 26].

Таким образом, научное обоснование эффективности микроигольчатой RF-терапии способствовало ее внедрению в клиническую практику, и спектр применения данного метода в эстетической медицине динамично расширяется. Исследуются возможности комбинации RF-терапии с другими методами коррек-

ции возрастных изменений кожи, в частности ФЛФ, инъекционными препаратами на основе гиалуроновой кислоты [27–29].

До настоящего исследования в литературе отсутствовали данные о сочетанном применении фракционной микроигольчатой радиочастотной терапии и терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированной аутологичным тромбином. С учетом возможности осуществить путем микроигольчатого RF-воздействия направленную дозированную стимулирующую микротравму ткани [30], а также биологического свойства активированной аутологичным тромбином плазмы с тромбоцитами запускать и поддерживать физиологический восстановительный ответ ткани [31], особый интерес приобретает перспектива комбинированного применения данных методов, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить результаты комбинированного способа коррекции возрастных изменений кожи на основе сочетания аппаратного фракционного игольчатого радиочастотного воздействия и инъекционной терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином, в сравнении с методами монотерапии, по показателям качества жизни пациентов, параметрам морфологического, качественного и функционального состояния кожи и микроциркуляции.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое рандомизированное открытое клинико-экспериментальное исследование, в которое вошли пациенты в возрасте от 35 до 65 лет с признаками возрастных изменений кожи. Диагностика признаков хроностарения и фотоповреждения кожи у пациентов при включении в исследование осуществлялась с использованием визуально-аналоговой шкалы для субъективной оценки пациентами признаков возрастных изменений, а также на основе результатов цифрового аппаратного сканирования кожи для объективной оценки степени выраженности морщин и пигментации. Пациенты были разделены на 3 группы наблюдения в зависимости от получаемого метода лечения (табл. 1). Дополнительно проводилось распределение пациентов внутри основных групп сравнения на возрастные подгруппы: в подгруппу А вошли пациенты в возрасте 35–49 лет, подгруппу В составили пациенты в возрасте от 50 до 65 лет.

При формировании групп наблюдения использовался метод простой рандомизации (конвертный метод). Оценка результатов исследования также проводилась с учетом распределения по группам. Предварительно оценивалась эффективность каждого из трех описанных методов лечения по отдельности, затем проводился их сравнительный анализ. На заключительном этапе изучалась динамика отдаленных результатов терапии через 6 и 12 месяцев, у 36 пациентов из числа включенных в исследование, после завершения полного курса лечения. Оценка эффективности вышеупомянутых методов основывалась на анализе данных динамики клинических, функциональных и морфологических параметров кожи, а также психоэмоционального статуса пациентов по показателям качества жизни до и сразу после окончания полного курса лечения. Результаты регистрировались в индивидуальной карте исследуемого с соблюдением принципа кодирования и анонимности.

Таблица 1. Распределение обследованных лиц по группам наблюдения
Table 1. Distribution of patients by observation groups

№ группы	Метод терапии	Подгруппа А (n)	Подгруппа В (n)	Всего (n)
1	Фракционная радиочастотная микроигльчатая терапия	20	22	42
2	Терапия аутологичной плазмой с тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином (PRP-терапия)	22	18	40
3	Комбинированная терапия: фракционная радиочастотная микроигльчатая терапия + PRP-терапия	19	20	39

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 35 до 65 лет, признаки хроностарения и фотоповреждения кожи, отсутствие противопоказаний для проведения процедур фракционного игльчатого радиочастотного воздействия, отсутствие противопоказаний для проведения инъекционной терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином, информированное согласие на процедуры и включение в исследование, приверженность назначениям врача-специалиста.

Критерии невключения в исследование: наличие противопоказаний для проведения процедур фракционного игльчатого радиочастотного воздействия; наличие противопоказаний для проведения инъекционной терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином; пациенты, прошедшие эстетическую коррекцию кожи лица любым другим, отличным от исследуемых методом не менее чем за 6 месяцев до начала исследования; сопутствующие заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняли бы интерпретацию результатов лечения или приводили бы к невозможности проведения процедур в условиях данного клинического исследования; пациенты, имеющие отягощенный анамнез и/или злоупотребляющие психоактивными веществами.

Критерии исключения из исследования: ошибочное включение, серьезное отклонение от протокола исследования, появление критериев невключения во время проведения исследования, желание пациента покинуть исследование, серьезные нежелательные явления, изменение соматического статуса пациента, требующие отмены проводимой терапии, отказ следовать назначениям врача-специалиста.

Условия проведения

Настоящее исследование проведено при участии Клинического Института Эстетической Медицины, г. Москва, Российская Федерация, и ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, г. Москва, Российская Федерация. Специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования, не зафиксировано.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность данной научно-исследовательской работы составила 5,6 лет. На протяжении четырех лет допускалось последовательное включение в исследование добровольцев, наблюдение за кото-

рыми осуществлялось в течение одного календарного года. Контрольные точки в исследовании: 0 (до терапии), через 3 месяца (после лечения), отдаленные результаты оценивались через 6 и 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Фракционная микроигльчатая радиочастотная терапия осуществлялась трехкратно с интервалом между процедурами 3 недели с применением предварительной топической анестезии лидокаин 25 мг/г + прилокаин 25 мг/г (Ресифарм Карлскога АБ, Швеция) и высокочастотного электрохирургического аппарата Scarlet RF (VIOL, Южная Корея). Каждая процедура сопровождалась использованием индивидуальной стерильной пластиковой насадки с 25 неизолированными по всей длине металлическими позолоченными иглами диаметром 200 мкм. Глубина введения игл в кожу варьировала от 1,5 до 2,5 мм в области лба, 2,7–3,5 мм — щек и овала лица, 0,8–1,2 мм — в периорбитальной зоне. Параметры радиочастотного воздействия: режим BLEND, частота 2 МГц ± 10%, интенсивность 7–9, время 200 мс.

Терапия аутологичной плазмой, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином (PRP-терапия), проводилась трехкратно с интервалом между процедурами 3 недели без применения предварительной топической анестезии. Препарат изготавливался из собственной цельной крови пациента непосредственно перед введением и инъекционно доставлялся в дермальный слой кожи в область носогубных складок, скул, носослезной борозды, овала лица, щек, шеи в линейно-ретроградной технике и технике «кросс-линк», а также в лобную и височную зоны в болюсной технике. Объем вводимого препарата на каждый вкол иглы диаметром 30 G и длиной 25 мм составлял от 0,1 до 0,5 мл. Каждая процедура заканчивалась нанесением 2 мл препарата на всю обработанную поверхность кожи в технике «наппаж» (игла 27G 4мм).

Для приготовления препарата применялось сертифицированное зарегистрированное в РФ медицинское изделие — набор одноразового использования для взятия крови и дальнейшей сепарации ее компонентов с последующим клиническим применением Regen ACR-C PLUS (Regen Lab, Швейцария). В данном наборе содержатся все необходимые для процедуры расходные материалы и три вакуумные стеклянные пробирки, две из них предназначены для изготовления плазмы, богатой тромбоцитами, и одна пробирка для получения активатора дегрануляции тромбоцитов — аутологичной тромбоиновой сыворотки. Все пробирки в ходе классической венепункции заполнялись 8 мл цельной крови пациента в каждую и совместно центрифугировались

в течение 5 минут при относительной силе центрифугирования 1500 G. Перед введением в ткани в шприц объемом 1 мл последовательно набирались 0,1 мл аутологичной тромбоцитарной сыворотки и 0,9 мл богатой тромбоцитами плазмы. Данная манипуляция повторялась необходимое количество раз.

Комбинированная терапия сочетала применение вышеописанных методов. В первую очередь осуществлялось аппаратное воздействие, а через 7 дней проводилась PRP-терапия.

Между одноименными процедурами в протоколе соблюдался интервал в 4 недели.

Исходы исследования

Основной исход исследования: регресс клинических признаков старения кожи по данным цифровой дерматоскопии и регресс суммарного значения дерматологического индекса качества жизни пациентов (чем ниже значение суммарного индекса, тем менее выражено отрицательное влияние инволютивных изменений кожи на качество жизни пациента).

Дополнительные исходы исследования: улучшение качественных и функциональных параметров кожи, а также показателей ее архитектоники и микроциркуляции.

Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ результатов исследования проводился с учетом распределения пациентов внутри основных групп наблюдения на возрастные подгруппы. В подгруппу А вошли пациенты в возрасте 35–49 лет, подгруппу В составили пациенты в возрасте от 50 до 65 лет.

Методы регистрации исходов

Для регистрации основных и дополнительных исходов исследования применялись: цифровая дерматоскопия (x10, x60, Aramo SG, Skin XP Pro, Южная Корея), визуально-аналоговая шкала, включающая оценку признаков старения кожи (ксероз, цвет, пигментация, эластичность, тургор, мимические морщины, гравитационные морщины) по степени выраженности от 0 до 10, международная шкала глобального эстетического улучшения (GAIS), шкала переносимости постпроцедурного периода по критериям: жжение, эритема, отек, зуд, гематома от 1 до 4 баллов, анкетирование по стандартному опроснику «дерматологического индекса качества жизни» (DLQI), функциональная диагностика кожи приборами Courage + Khazaka electronics, Германия, — кутометрия (Cutometr® MPA 580), корнеометрия (Corneometer® CM 825), теваметрия (Tewameter® TM 300), pH-метрия (Skin-pH-Meter® PH 905), себуметрия (Sebumeter® SM 815), а также оценка толщины эпидермиса, дермы и ее акустической плотности по данным высокочастотного ультразвукового сканирования кожи аппаратом DUB Skinscanner 22–75 (TPM, Германия) и оценка интегрального показателя микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛАКК-01, НПП «ЛАЗМА», Россия).

Этическая экспертиза
Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ. Протокол заседания локального этического комитета №3 от 13 января 2017 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для анализа и обработки статистических данных применялись программное обеспечение Statistica 6.0 и BMDP для IBMPC. Фактический материал обрабатывался с применением методов оценки среднего и ошибки среднего значения показателя ($M \pm m$). При нормальном распределении для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, иначе применялся *U*-критерий Манна — Уитни. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку в случае нормального распределения признака использовался *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок, иначе применялся критерий Вилкоксона. Статистически достоверными считались различия при уровне достоверности (*p*) или 95% ($p < 0,05$), или более 99% ($p < 0,01$).

Результаты

Объекты (участники) исследования
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, по группам (табл. 2).

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ влияния различных методов коррекции инволютивных изменений кожи лица показал, что применение комбинированной терапии

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, по группам
Table 2. General characteristics of patients included in the study by groups

Клинические признаки старения кожи в группах, абс. (%)	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Ксероз	38 (90,5)	35 (87,5)	36 (92,3)
Изменения тона кожи	29 (69,0)	25 (62,5)	27 (69,2)
Пигментация	22 (52,4)	19 (47,5)	20 (51,3)
Снижение тургора	17 (40,5)	14 (35,0)	16 (41,0)
Снижение эластичности	9 (21,4)	8 (20,0)	10 (25,6)
Мимические морщины	11 (26,1)	10 (25,0)	9 (23,0)
Гравитационные морщины	8 (19)	9 (22,5)	8 (20,5)

обеспечивает развитие наиболее выраженного клинического эффекта в отношении всех оцениваемых признаков старения кожи. При этом у пациентов в младшей возрастной подгруппе 3А в возрасте от 35 до 49 лет в сравнении с радиочастотной терапией результаты получились статистически достоверными для показателей ксероза, увлажненности, цвета и тургора кожи ($p < 0,001$), а в сравнении с PRP-терапией — для пигментации и эластичности кожи ($p < 0,01$). В старшей возрастной подгруппе 3В в возрасте от 50 до 65 лет изменения оказались значимыми в отношении показателей ксероза и увлажненности кожи в сравнении с аппаратным воздействием ($p < 0,01$), пигментации и тургора кожи в сравнении с PRP-терапией ($p < 0,02$) и эластичности кожи в сравнении с обеими методиками ($p < 0,01$). Глубина и ширина морщин по показателям дерматоскопии снизилась на 22,1% в основной группе, в группах сравнения на 13,4 и 8,7% соответственно.

Комбинированная терапия сопровождалась достоверным увеличением интегрального показателя микроциркуляции вне зависимости от возраста. У пациентов 35–49 лет прирост составил 27,2%, в подгруппе старше 50 лет — 20,6%, тогда как после отдельных компонентов комбинированной терапии значимая динамика была отмечена только в младшей подгруппе — 17,3% (радиочастотная терапия) и 15,4% (терапия аутологичной плазмой с тромбоцитами).

Реконструктивный эффект в отношении морфологических структур кожи по данным ультразвукографии также оказался существенно выше для комбинированного метода лечения в сравнении с радиочастотной терапией ($p < 0,01$) и PRP-терапией ($p < 0,05$).

Толщина эпидермиса на фоне комбинированного лечения достоверно уменьшилась у пациентов подгруппы 3А с $77,9 \pm 0,57$ мкм до $71,6 \pm 0,26$ мкм, $p < 0,05$, в подгруппе 3В отмечалось достоверное уменьшение с $79,1$ мкм $\pm 0,6$ мкм до $72,2$ мкм $\pm 0,5$ мкм, $p < 0,05$.

Толщина дермы у пациентов подгруппы 3А после проведения комбинированной терапии достоверно увеличилась с $1352,5 \pm 10,6$ мкм до $1489,6 \pm 9,2$ мкм, $p < 0,05$, то есть на 137,1 мкм; у пациентов подгруппы 3В наблюдалось достоверное увеличение толщины дермы с $1348,2 \pm 11,1$ мкм до $1474,5 \pm 10,7$ мкм, $p < 0,05$, то есть на 126,3 мкм.

Микрорельеф кожи на фоне проводимой терапии в подгруппе до 49 лет достоверно улучшился с $13,42 \pm 0,03$ мкм до $12,09 \pm 0,04$ мкм, в группе пациентов старше 50 лет микрорельеф кожи изменился с $13,41 \pm 0,03$ мкм до $13,06 \pm 0,02$ мкм, $p < 0,05$.

Улучшение морфологической структуры кожи в меньшей степени наблюдалось также в группах монотерапии, однако достоверными были показатели только для пациентов младшей возрастной подгруппы ($p < 0,02$).

Изменения качества жизни пациентов носили положительный характер во всех группах и подгруппах наблюдения. Статистически значимые различия обнаружены в возрастных подгруппах пациентов до 49 лет ($p < 0,01$). У пациентов, получивших комбинированную терапию, редукция индекса составила 86,1%, после процедуры фракционной микроигльчатой радиочастотной терапии — 65,5% и PRP-терапии — 65,1%. Тем не менее в старшей подгруппе преимущества комбинированной терапии перед каждым из методов были более выражены ($p > 0,01$), а редукция индекса качества жизни составила 74,9, 59,6 и 57,6% в группах наблюдения соответственно.

Наблюдения за отдаленными результатами лечения через 6 и 12 месяцев продемонстрировали преимущество комбинированной терапии в обеих возрастных подгруппах (рис. 1, 2). Сравнительная оценка переносимости методов лечения комбинированной терапии не выявила статистически значимых различий.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения исследования не были зарегистрированы.

Обсуждение

Более выраженный эффект комбинированной терапии объясняется ее сочетанным воздействием на различные патогенетические механизмы развития старения кожи.

Известно, что дозированная микротравма ткани при фракционном микроигльчатом радиочастотном воздействии мощностью 2–3 Вт при выходной частоте $2 \pm 10\%$ МГц безопасно запускает механизмы репаративной регенерации кожи, стимулируя пролиферацию

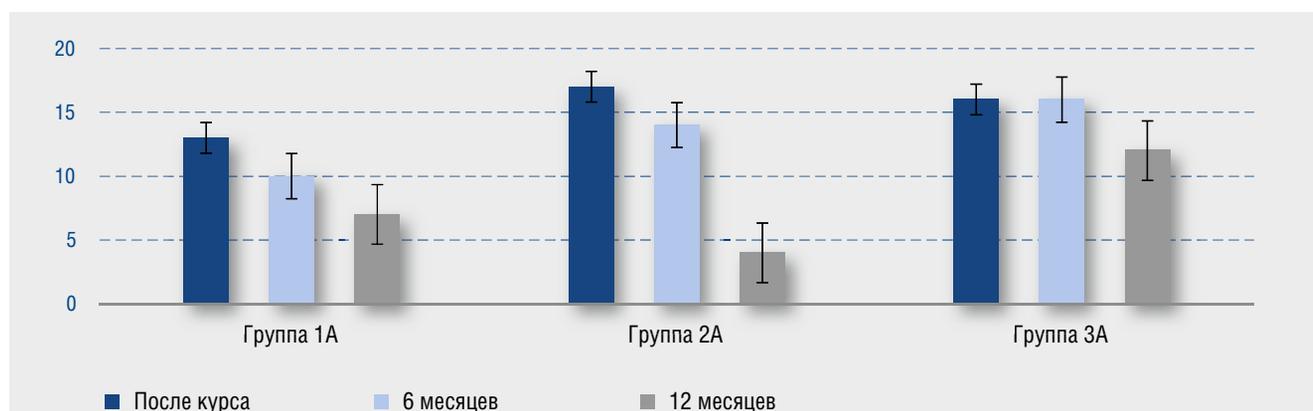
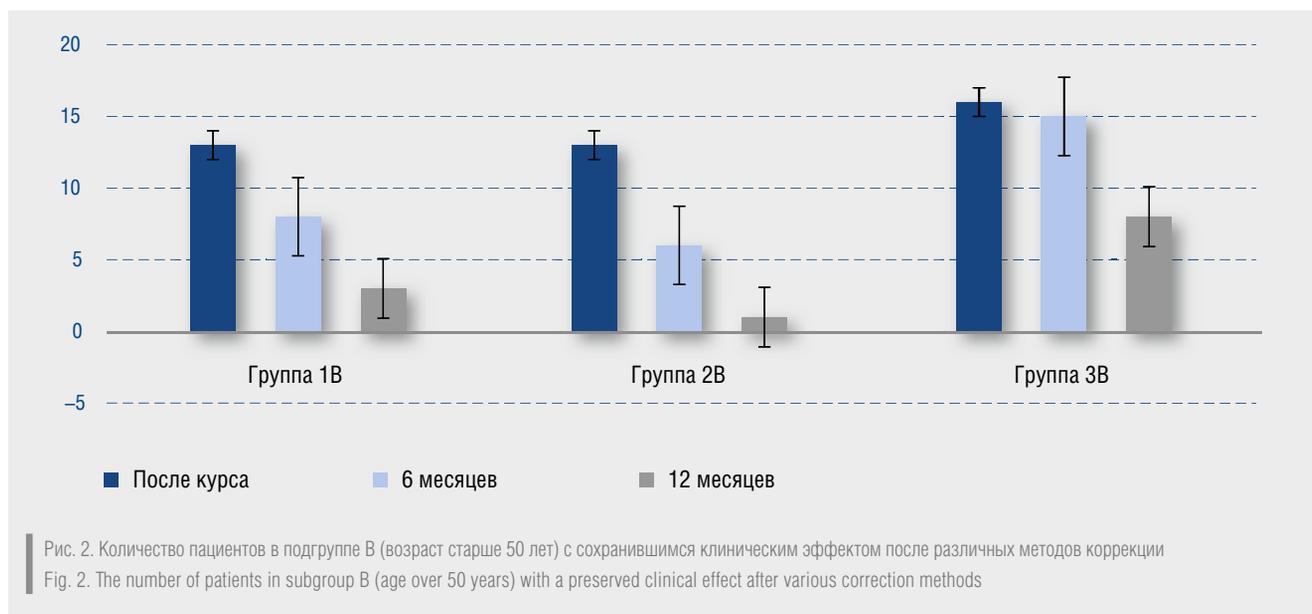


Рис. 1. Количество пациентов в подгруппе А (возраст до 49 лет) с сохранившимся клиническим эффектом после различных методов коррекции

Fig. 1. The number of patients in subgroup A (age up to 49 years) with a preserved clinical effect after various correction methods



фибробластов и запуская термоопосредованные механизмы — обратимую денатурацию и контракцию молекул коллагена, а также индукцию неоколлагеназа [32–34]. Важно подчеркнуть, что эффективность и безопасность данного метода терапии возрастных изменений кожи были уже неоднократно подтверждены результатами международных многоцентровых клинических исследований и сопровождались как уменьшением выраженности признаков старения кожи, структурной реорганизацией дермы, так и увеличением тургора, эластичности и влажности кожи [35, 36].

С другой стороны, доказано свойство препаратов плазмы, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбином, поддерживать ускоренное ремоделирование кожи, способствуя восстановлению ее физиологического регенераторного и пролиферативного потенциала [37–39]. Тромбоцитарные факторы роста индуцируют пролиферацию, дифференцировку и синтетическую активность дермальных фибробластов, а также участвуют в процессах миграции мезенхимальных стволовых клеток кожи [40–42]. Это влечет за собой восстановление клеточного состава дермы и ее внеклеточного матрикса, препятствуя инволюции кожи [43].

Разработанный впервые в данном исследовании комбинированный протокол терапии возрастных изменений кожи позволяет обеспечить частичную суммацию физиологических и клинических эффектов двух вышеописанных методов, обладающих убедительной научно-доказательной базой.

Комбинированная терапия способствует улучшению трофики тканей, что выражается в регрессе симптомов хроностарения и фотостарения кожи, улучшении ее ультраструктурной картины и подтверждается данными ультразвукового сканирования и дерматоскопии кожи. Активации обменных процессов в коже способствует усиление капиллярного кровотока за счет коррекции микроциркуляторных нарушений на уровне артериолярного и веноулярного отделов по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

На фоне комбинированного лечения восстанавливаются архитектура кожи на эпидермально-дермальном уровне и ее качественные показатели, главным образом увлажненность и трансэпидермальная потеря воды. В результате закономерно устраняется ксероз кожи, улучшаются ее тургор и эластичность, выравниваются мелкие заломы и морщины средней глубины. Как следствие, при комбинированном способе эстетической коррекции значительно улучшается качество жизни пациентов по сравнению с методами монотерапии.

Нельзя не отметить, что наблюдаемые в возрастных подгруппах статистически значимые отличия при оценке клинических, качественных, морфо-структурных и функциональных параметров кожи могут свидетельствовать о большей адаптивности физиологических процессов у пациентов младшей подгруппы в возрасте до 49 лет и/или снижении регенераторного потенциала тканей у пациентов старшей возрастной группы. Однако при оценке динамики дерматологического индекса качества жизни у исследуемых в старшей возрастной подгруппе, получавших комбинированную терапию, отмечено статистически более значимое улучшение качества жизни по сравнению с пациентами в возрасте до 49 лет. Возможно предположить, что такие результаты связаны с различиями в восприятии внешности пациентами разных возрастных подгрупп и большей лояльностью к ожидаемому результату коррекции в старшей возрастной подгруппе.

При доказанных преимуществах комбинированного применения фракционной радиочастотной терапии и PRP-терапии главным недостатком исследований, в которых в качестве сочетанного метода лечения применяется богатая тромбоцитами плазма, остается отсутствие единого стандартизированного метода получения препарата PRP в Российской Федерации. Технологические различия в способах взятия крови, режимах центрифугирования, методах активации тромбоцитов, соотношении факторов активации и результирующей концентрации тромбоцитов определяют свойства препарата и влияют на эффективность

лечения [44, 45]. Частично компенсировать эту проблему позволило применение швейцарской технологии приготовления богатой тромбоцитами плазмы, соответствующей европейским стандартам получения препаратов для PRP-терапии.

Ограничения исследования

Исследование отдаленных результатов лечения проводилось с ограниченным числом респондентов в работе (36 пациентов). Полученные данные дают представление о тенденции к продолжительности и стойкости клинического эффекта в течение одного года после завершения курса процедур, однако необходимо проведение дополнительных исследований, оценивающих динамику терапевтического эффекта процедуры во времени.

Заключение

В ходе настоящего исследования впервые была продемонстрирована и обоснована сравнительная эффективность комбинированного метода терапии

возрастных изменений кожи на основе фракционной микроигольчатой терапии и терапии плазмой, богатой тромбоцитами, активированными аутологичным тромбоцитом, по данным положительной динамики параметров морфологического, качественного и функционального состояния кожи с учетом показателей микроциркуляции и показателя качества жизни пациентов. Комбинированное применение фракционной микроигольчатой радиочастотной терапии и PRP-терапии обеспечивает более эффективную и пролонгированную коррекцию возрастных изменений кожи по сравнению с отдельными составляющими метода. Практическому здравоохранению предложен новый метод коррекции возрастных изменений кожи как на начальной, так и на поздней стадии их формирования. Разработанный метод является малоинвазивным, достаточно простым в исполнении, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в различных лечебно-профилактических учреждениях дерматологического, косметологического и физиотерапевтического профиля. ■

Литература/References

1. Барсуков В.Н. К вопросу о причинах и последствиях демографического старения населения. Альманах современной науки и образования. 2014;7(85):31–34. [Barsukov VN. K voprosu o prichinah i posledstviyah demograficheskogo starenija naselenija. Al'manah sovremennoj nauki i obrazovanija. 2014;7(85):31–34 (In Russ.)]
2. Пономарева Н.Н. Процесс демографического старения: сущность, особенности и последствия в странах мира. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2013;6(16):39–55. [Ponomareva NN. Process demograficheskogo starenija: sushhnost', osobennosti i posledstviya v stranah mira. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2013;6(16):39–55 (In Russ.)]
3. Соколова В.Ф. Теория и практика реабилитации граждан пожилого возраста. Москва: Флинта; 2012. 205. ISBN 978-5-9765-1128-6 [Sokolova VF. Teorija i praktika rehabilitacii grazhdan pozhilogo vozrasta. Moscow: Flinta; 2012. 205 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9765-1128-6
4. Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. Вестник РАМН. 2015;70(3):348–354. [Grinin VM, Shestemirova E.I. Demograficheskoe starenie v Rossii na sovremennom etape. Vestnik RAMN. 2015;70(3):348–354 (In Russ.)]
5. Фролькин В.В. Старение и биологические возможности организма. Москва: Наука; 1975. 135. ISBN 978-5-222-29775-9 [Frol'kins VV. Starenie i biologicheskie vozmozhnosti organizma. Moscow: Nauka. 1975. 135 (In Russ.)] ISBN 978-5-222-29775-9
6. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: Наука; 2008. 468. ISBN 978-5-02-026356-7 [Anisimov VN. Molekuljarnye i fiziologicheskie mehanizmy starenija. Cankt-Peterburg: Nauka; 2008. 468 (In Russ.)] ISBN 978-5-02-026356-7
7. Ахтямов С.Н., Гетлинг З.М., Бутов Ю.С. Старение кожи. Медицинская сестра. 2006;5:11–13. [Ahtjamov SN, Getling ZM, Butov JuS. Starenie kozhi. Medicinskaja sestra. 2006; 5:11–13 (In Russ.)]
8. Баранов В.С. Генетические аспекты старения. Успехи геронтологии. 2007;20(2):26–34. eLIBRARY ID: 9517073 [Baranov VC. Geneticheskie aspekty starenija. Uspehi gerontologii. 2007;20(2):26–34 (In Russ.)]
9. Фитцпатрик Д.Е. Секреты дерматологии: Учебное пособие. Москва: Бином; 1999. 436–443. ISBN 5-7989-0088-6 [Fitzpatrick DE. Sekrety dermatologii: Uchebnoe posobie. Moscow: Binom. 1999. 436–443 (In Russ.)]
10. Bjorksten J. The crosslinkage theory of aging. 1968;16(4):408–427. doi: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02821.x
11. Smith JR. Colony size distributions as a measure of in vivo and in vivo and in vitro aging. Proc Natl Acad Sci USA. 1978;75(3):353–1356 doi: 10.1073/pnas.75.3.1353
12. Глухих С.И. Психосоциальная реабилитация пожилых людей методами косметологической коррекции. Вестник социально-гуманитарного образования и науки. 2012;1(55):32. [Gluhih SI. Psihosocial'naja reabilitacija pozhilyh ljudej metodami kosmetologicheskoi korrekcii. Vestnik social'no-gumanitarnogo obrazovanija i nauki. 2012;1(55):32 (In Russ.)]
13. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Индустрия искусственного загара: состояние проблемы (обзор литературы). Физиотерапевт. 2014;6:77–85. [Potekaev NN, Kruglova LS. Industrija iskusstvennogo zagara: sostojanie problemy (obzor literatury). Fizioterapevt. 2014;6:77–85 (In Russ.)]
14. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2126. doi: 10.3390/ijms20092126
15. Круглова Л.С., Шептий О.В., Бебякина Л.В. Лазерное омоложение кожи: подведение итогов. Kosmetik international. 2014;1:58–66. [Kruglova LS, Sheptij OV, Bebjakina LV. Lazernoe omolozhenie kozhi: podvedenie itogov. Kosmetik international. 2014;1:58–66 (In Russ.)]
16. Юсова Ж.Ю. Сравнительные исследования коррекции сенильных изменений кожи с применением фракционного аблятивного фототермолиза и инъекций аутологичной плазмы с активатором. Физиотерапевт. 2015;3:20–25. [Jusova ZhJu. Sravnitel'nye issledovanija korrekcii senil'nyh izmenenij kozhi s primeneniem frakcionnogo abljativnogo fototermoliza i in#ekcij autologichnoj plazmy s aktivatorom. Fizioterapevt. 2015;3:20–25 (In Russ.)]
17. Cervelli V. Autologous Platelet-Rich Plasma Mixed with Purified Fat Graft in Aesthetic Plastic Surgery. Aesth Plast Surg. 2009;33:716–721. doi: 10.1007/s00266-009-9386-0.

18. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. Санкт-Петербург: Фолиант; 2008. 110–291. ISBN 978-5-93929-181-1. [Aravijskaja ER, Sokolovskiy EV. Rukovodstvo po dermatokosmetologii. 1. Sankt-Peterburg: Foliant; 2008. 110–291 (In Russ.)]
19. Beeson W. Tissue engineering, regenerative medicine, and rejuvenation in 2010: the role of adipose-derived stem cells. *Facial Plast Surg.* 2011;27(4):378–387. doi: 10.1055/s-0031-1283056
20. Carruthers A. Radiofrequency resurfacing: technique and clinical review. *Facial Plast Surg.* 2001;9(2):311–319.
21. No YA, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. The clinical experience and efficacy of radiofrequency device for wrinkle treatment. *Lasers Med Sci.* 2017;32(6):1449–1450. doi: 10.1007/s10103-017-2206-x
22. Dayan E, Rovatti P, Aston S, Chia CT, Rohrich R, Theodorou S. Multimodal Radiofrequency Application for Lower Face and Neck Laxity. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):2862. doi: 10.1097
23. Erkiert-Polguj A, Algier-Zielinska B, Zdunska K, Markiewicz A, Skubalski J, Rotszejn H. The evaluation of elasticity after nonablative radiofrequency rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(2):511–516. doi: 10.1111/jocd.12689
24. Weiner SF. Radiofrequency Microneedling: Overview of Technology, Advantages, Differences in Devices, Studies, and Indications. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019;27(3):291–303. doi:10.1016/j.fsc.2019.03.002.
25. Dayan E, Burns AJ, Rohrich RJ, Theodorou S. The Use of Radiofrequency in Aesthetic Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;17;8(8):2861. doi: 10.1097/GOX.0000000000002861
26. Alexiades M. Microneedle Radiofrequency. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2020;28(1):9–15. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.013
27. Chun S. Fractional microneedling radiofrequency and fractional 1927 nm thulium laser treatment offer synergistic skin rejuvenation: A pilot case series. *Laser Ther.* 2018;31;27(4):283–291. doi: 10.5978/islsm.27_18-OR-26
28. Dayan E, Chia C, Burns AJ, Theodorou S. Adjustable Depth Fractional Radiofrequency Combined With Bipolar Radiofrequency: A Minimally Invasive Combination Treatment for Skin Laxity. *Aesthet Surg J.* 2019;8;39(3):S112-S119. doi: 10.1093/asj/sjz055.
29. Dou W, Yang Q, Yin Y, Fan X, Yang Z, Jian Z, et al. Fractional microneedle radiofrequency device and fractional erbium-doped glass 1,565-nm device treatment of human facial photoaging: a prospective, split-face, random clinical trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2021;23(5-6):142–148. doi: 10.1080/14764172.2022.2033783
30. Meyer PF, de Oliveira P, Silva FKBA, da Costa ACS, Pereira CRA, Casenave S, et al. Radiofrequency treatment induces fibroblast growth factor 2 expression and subsequently promotes neocollagenesis and neoangiogenesis in the skin tissue. *Lasers Med Sci.* 2017;32(8):1727–1736. doi: 10.1007/s10103-017-2238-2
31. Lin MY, Lin CS, Hu S, Chung WH. Progress in the Use of Platelet-rich Plasma in Aesthetic and Medical Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13(8):28–35.
32. Arnoczky SP. Thermal modification of connective tissues: basic science considerations and clinical implications. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000;8:305–313. doi: 10.5435/00124635-200009000-00004
33. Неробеев А.И. Экспериментальное обоснование применения радиочастотных токов (RF) в коррекции инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи. *Российский стоматологический журнал.* 2012;2:6–18. [Nerobeev AI. Jeksperimental'noe obosnovanie primenenija radiochastotnyh tokov (RF) v korrekcii involjucionnyh izmenenij m'jagkih tkanej lica i shei. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2012;2:6–18 (In Russ.)]
34. Friedman DJ. The use of hybrid radiofrequency device for the treatment of rhytides and lax skin. *Dermatol Surg.* 2007;33(5):543–551. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33112.x
35. Montesi G. Bipolar radiofrequency in the treatment of dermatologic imperfections: clinicopathological and immunohistochemical aspects. *Drugs Dermatol.* 2007;6(9):890–896.
36. Weiss RA. Monopolar radiofrequency facial tightening: a retrospective analysis of efficacy and safety in over 600 treatments. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(8):707–712.
37. Redaelli A. Face and neck revitalization with Platelet-rich Plasma. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2010;9:466–472.
38. Mason C, Manzotti E. Regen: the industry responsible for cell-based therapies. *Regen Med.* 2009;4(6):783–785. doi: 10.2217/rme.09.72
39. Kamakura T. Platelet-Rich Plasma with Basic Fibroblast Growth Factor for Treatment of Wrinkles and Depressed Areas of the Skin. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5):931–939. doi: 10.1097/PRS.0000000000001705
40. Wang KH. An ideal preparation for dermal regeneration: skin renewal growth factors, the growth factor composites from porcine platelets. *Rejuvenation Res.* 2012;15(6):613–623. doi: 10.1089/rej.2012.1345
41. Werner S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83:835–870. doi: 10.1152/physrev.2003.83.3.835.
42. Anitua E. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF-beta1-Induced myodifferentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6066–6073. doi: 10.1167/iovs.11-7302
43. Anitua E. Plasma rich in growth factors promotes dermal fibroblast proliferation, migration and biosynthetic activity. *Wound Care.* 2016;25(11):680–687. doi: 10.1016/j.orthres.2004.08.015
44. Mazucco L. Not every PRP-gel is born equal Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet®, RegenPRP-Kit®, Plateltex® and one manual procedure. *The international Journal of Transfusion.* 2009;2:110–118. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01188.x
45. Marx R. Platelet — rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004;62:489–496. doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003

Участие авторов: разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных — А.А. Аленичев; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — Л.С. Круглова, С.М. Федоров, И.В. Шарыпова; окончательное утверждение на представление рукописи — С.М. Федоров; поисково-аналитическая работа — Н.А. Аст.

Authors' participation: development of the concept, design, analysis and interpretation of data — Andrey A. Alenichev. Substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content — Larisa S. Kruglova, Sergey M. Fedorov, Inna V. Sharypova. Final approval for the submission of the manuscript — Sergey M. Fedorov. Search and analytical work — Natalie A. Ast.

Информация об авторах

***Аст Натали Андреасовна** — адрес: Россия, 121099, Москва, улица Новый Арбат, д. 31/12; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6821-365X>;
e-mail: doctorastn@gmail.com

Аленичев Андрей Юрьевич — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8586-3558>; e-mail: a.alenichev@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Фёдоров Сергей Маркович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6535-3091>; e-mail: smf6@yandex.ru

Шарыпова Инна Владимировна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1213-9256>; e-mail: inndoc2007@yandex.ru

Information about the authors

***Natalie A. Ast** — address: 31/12 Novy Arbat street, 121099, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6821-365X>;
e-mail: doctorastn@gmail.com

Andrey A. Alenichev — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8586-3558>; e-mail: a.alenichev@gmail.com

Larisa S. Kruglova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Sergey M. Fedorov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6535-3091>; e-mail: smf6@yandex.ru

Inna V. Sharypova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1213-9256>; e-mail: inndoc2007@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 03.03.2022

Принята к публикации: 11.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 03.03.2022

Accepted: 11.05.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1335>

Оценка степени тяжести атопического дерматита — стандартизованные индексы тяжести SCORAD и EASI

© Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф.*, Аулова К.М.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, значимо нарушающих качество жизни пациентов. Для выбора адекватной терапии и оценки ее эффективности необходимо определение степени тяжести дерматоза. Гетерогенность и широкий диапазон тяжести возможных клинических проявлений, характерные для данного заболевания, делают затруднительной оценку степени тяжести атопического дерматита. В настоящее время разработано более 20 методов для оценки тяжести данного заболевания. Наиболее простыми и надежными методами, позволяющими относительно быстро и точно определить степень тяжести атопического дерматита, являются индексы SCORAD, oSCORAD и EASI. Каждый из трех методов оценки имеет свои особенности, дающие преимущество в определенных ситуациях и являющиеся недостатком в других.

Ключевые слова: атопический дерматит, степень тяжести, EASI, SCORAD, объективный SCORAD.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Для цитирования: Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Аулова К.М. Оценка степени тяжести атопического дерматита — стандартизованные индексы тяжести SCORAD и EASI. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):53–60. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1335>



Assessment of the severity of atopic dermatitis — SCORAD and EASI

© Arfenya E. Karamova, Vadim V. Chikin, Lyudmila F. Znamenskaya*, Kseniya M. Aulova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

Atopic dermatitis is one of the most prevalent chronic inflammatory skin diseases, which can vastly influence the patients' quality of life. Objective assessment of severity is required to select adequate therapy and evaluate its effectiveness. Heterogeneous clinical manifestations with greatly varying severity make it difficult to assess the severity of atopic dermatitis. More than twenty methods are developed for the assessment of this disease's severity. SCORAD, oSCORAD and EASI are the most elementary and reliable methods allowing to define the severity of atopic dermatitis relatively quickly and accurately. Each of these three methods has its own particularities, that could be advantages or disadvantages depending on circumstances.

Keywords: atopic dermatitis, severity, EASI, SCORAD, objective SCORAD.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Karamova AE, Chikin VV, Znamenskaya LF, Aulova KM. Assessment of the severity of atopic dermatitis — SCORAD and EASI. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(3):53–60.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1335>



Введение

Атопический дерматит — мультифакториальное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Дерматоз представляет собой одно из наиболее часто встречающихся заболеваний кожи, значимо нарушает качество жизни пациентов и является важной медико-социальной проблемой [1–8]. Согласно данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, распространенность атопического дерматита в 2020 г. составила 379,5 случая на 100 000 населения, а заболеваемость — 158,3 на 100 000. Оба показателя оказались наиболее высокими среди детского населения (распространенность среди детей от 0 до 14 лет составляет 1424,2 случая на 100 000 соответствующего населения, а заболеваемость — 660,4 случая на 100 000) [9].

Объективная оценка тяжести состояния пациента необходима не только для обоснованного назначения терапии, предназначенной для лечения больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, но и для оценки ее эффективности.

Для определения степени тяжести атопического дерматита были созданы индексы, учитывающие как объективные, так и совокупность объективных и субъективных признаков.

В 2011 г. группа экспертов проекта The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) сформулировала четыре основополагающих принципа, которые должны учитываться при оценке степени тяжести атопического дерматита в дальнейших исследованиях и практической работе с больными:

- клинические признаки, оцениваемые врачом;
- симптомы, оцениваемые пациентом;
- качество жизни, связанное со здоровьем;
- мониторинг рецидивов (обострений) в долгосрочной перспективе [10].

При разработке принципов учитывались интересы пациентов, врачей-клиницистов, представителей фармацевтической промышленности и научных сотрудников.

К настоящему времени для оценки тяжести атопического дерматита разработано более 20 методов (ADAM, ADASI, ADSI, BCSS, EASI, FSSS, IGADA, Leicester index, NESS, OSAAD, POEM, RL score, SA-EASI, SASSAD, SCORAD, oSCORAD, SIS, SSS, TBSA, TISS, WAZ-S), однако они включают в себя различные сочетания клинических признаков и симптомов атопического дерматита, что затрудняет сравнение результатов различных исследований, выполнение метаанализа и, соответственно, принятие клинических решений [10–12].

Наиболее часто используемыми методами оценки тяжести атопического дерматита оказались SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) и Eczema Area and Severity Index (EASI) [10]. Их главное различие состоит в том, что EASI учитывает только объективные клинические признаки, а индекс SCORAD — и клинические, и субъективные.

Индекс SCORAD

Индекс SCORAD разработан экспертами Европейской специальной рабочей группы по атопическому дерматиту (ETFAD) в 1993 г. [13, 14]. Его осново-

положниками считаются Alain Taïeb и Jean-François Stalder, однако более 20 дерматологов из различных стран мира приняли участие в его совершенствовании [14].

Для расчета индекса SCORAD принимаются во внимание три условных показателя: распространенность патологического кожного процесса («А»), выраженность клинических проявлений («В») и субъективная оценка пациентом своего состояния («С»).

Показатель «А» определяется путем суммирования площади пораженных зон. Для вычисления показателя распространенности кожного процесса используется правило «девятка» [14, 15]. Согласно правилу «девятка», площадь поверхности головы и шеи взрослого человека составляет 9%, одной верхней конечности — 9%, передней поверхности туловища — 18%, задней поверхности туловища — 18%, одной нижней конечности — 18%, а промежности и наружных половых органов — 1% всей поверхности тела.

Для удобства расчетов площадь передней и задней областей головы и шеи, а также передней и задней поверхностей верхней конечности принимаются за 4,5% от общей площади кожного покрова; передняя и задняя поверхности туловища — за 18%; область гениталий — за 1%; передняя и задняя поверхности нижней конечности — за 9% [1, 14, 16] (рисунок).

Показатель «В» определяется как сумма оценок 6 клинических проявлений (эритемы, отека/папул, эксфолиаций, мокнутия/корок, лихенификации и ксероза свободной от высыпаний кожи). Расчет при этом осуществляется по шкале от 0 до 3, где 0 — отсутствие проявлений, 1 — легкие проявления, 2 — умеренные проявления и 3 — тяжелые проявления того или иного признака [1, 14, 16]. Для оценки каждого из признаков выбирается репрезентативный участок кожи с проявлениями «средней выраженности», при этом недопустима оценка по наиболее тяжелому из имеющихся высыпаний [16]. Стоит отметить, что выраженность эксфолиаций следует, по возможности, оценивать на участках нелихенифицированной кожи [16]. Под лихенификацией понимают утолщение эпидермиса в участках хронического воспаления с грубым подчеркнутым кожным рисунком, зачастую ромбовидной формы, со слегка блестящей поверхностью, с коричневатым или сероватым оттенком [16]. Ксероз оценивается без предварительного использования эмолиентов на участках, находящихся на некотором расстоянии от воспалительных элементов, т.е. на видо здоровой коже [16].

Показатель «С» соответствует сумме субъективно оцененных пациентом по цифровой аналоговой шкале (значения от 0 до 10) показателей зуда и нарушения сна, при этом принимается усредненное значение признаков за последние трое суток [1, 14, 16].

Формула для расчета индекса SCORAD выглядит следующим образом:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C.$$

Максимально возможный результат соответствует 103 баллам [14]. В соответствии с принятыми клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов, легкая степень тяжести атопического дерматита коррелирует со значениями менее 25 баллов, средняя — от 25 до 50 баллов, а тяжелая —

Индекс SCORAD

Европейская целевая группа по atopическому дерматиту

Фамилия

Имя

значения в круглых скобках
используются для детей
младше двух лет

A: Распространенность

B: Выраженность

**C: Субъективные симптомы
зуд + нарушение сна**

A/5 + 7B/2 + C

Критерии	Выраженность
Эритема	
Отек/папулы	
Мокнутие/корки	
Экскориации	
Лихенификация	
Сухость*	

*сухость оценивается на непораженной коже

Метод оценки

Выраженность признака
(на репрезентативном участке)

0 – отсутствие проявлений
1 – слабые проявления
2 – умеренные проявления
3 – тяжелые проявления

Визуально-аналоговая шкала (показатели определяются как среднее значение за последние три дня/ночи)

Зуд (0 to 10)

Нарушение сна (0 to 10)

0 10

Рисунок. Расчет индекса SCORAD [16]

Figure. Calculation of the SCORAD index [16]

более 50 баллов, что согласуется с данными, указанными в меморандуме ETFAD/EADV, опубликованном в 2020 г. (табл. 2) [7, 17].

Стоит, однако, учитывать, что в связи с индивидуальными психологическими особенностями субъективная оценка пациента не всегда соответствует объективному состоянию кожи, при этом делая значимый вклад в общую сумму признаков (табл. 1) [10].

Для исключения влияния субъективных факторов был предложен объективный SCORAD-индекс (oSCORAD), который определяется по формуле: oSCORAD = A/5 + 7B/2, при этом максимальное количество баллов при таком подсчете равняется 83

[10, 14]. Легкая степень тяжести atopического дерматита соответствует значениям менее 15 баллов по шкале oSCORAD, средняя степень тяжести — значениям от 15 до 40 баллов, а тяжелая степень тяжести — более 40 баллов (см. табл. 2) [18].

Для оценки интенсивности зуда возможно использование дополнительной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) или цифровой рейтинговой шкалы (NRS-11) с оценкой пиковой интенсивности зуда за последние 24 часа по шкале от 0 до 10, где 0 означает отсутствие зуда, а 10 — «настолько нестерпимый зуд, насколько возможно представить», то есть зуд наиболее высокой интенсивности [19].

Таблица 1. Вклад признаков в общий результат оценки при использовании SCORAD, oSCORAD
Table 1. Signs' contributions to the common result of the assessment by using SCORAD, oSCORAD

Признак	SCORAD, %	oSCORAD, %
Площадь поражения	19,4	24
Эритема	10,2	12,7
Образование папул/отек	10,2	12,7
Лихенификация	10,2	12,7
Экскориации	10,2	12,7
Мокнутие/корки	10,2	12,7
Сухость кожи (на непораженных участках)	10,2	12,7
Сумма объективных признаков	61,2	76
Нарушение сна	9,7	—
Зуд	9,7	—
Сумма субъективных признаков (нарушение сна/зуд)	19,4	—

Индекс EASI

Другим способом объективной оценки состояния больного является EASI. Для его расчета необходимо сначала определить площадь пораженной кожи, при этом каждая из четырех анатомических областей (голова/шея, туловище, верхние конечности и нижние конечности) условно принимается за 100%.

Площадь кожи лица, волосистой части головы и шеи составляет по 33%, при этом на переднюю и заднюю поверхности шеи, а также на левую и правую стороны лица приходится по 17%; передняя часть туловища (включая гениталии) занимает 55%, а задняя — 45%; передние и задние поверхности верхних конечностей включают по 25% каждая; передние и задние (за исключением ягодиц) поверхности нижних конечностей занимают по 22,5%, ягодицы — 10% [20].

После оценки распространенности, в зависимости от итоговой суммы площади поражения, каждой из областей присваивается определенное количество баллов (оценка распространенности (OP)): 0% — 0 баллов; 1–9% — 1 балл; 10–29% — 2 балла; 30–49% — 3 балла; 50–69% — 4 балла; 70–89% — 5 баллов; 90–100% — 6 баллов [20].

Интенсивность высыпаний оценивается для 4 клинических проявлений для каждой из 4 анатомических областей в отдельности (эритемы, индурации/папул, эксскориаций и лихенификации): 0 — отсутствие проявлений, 1 — легкие проявления, 2 — проявления средней тяжести и 3 — тяжелые проявления. Далее баллы, полученные за все признаки, суммируются для каждой области в отдельности с получением оценки тяжести [20].

Для облегчения интерпретации клинического признака используются следующие определения.

1. Эритема: 0 (отсутствие) — эритемы нет, возможна остаточная дисхромия (поствоспалительная гипер- и/или гипопигментация); 1 (слабая) — эритема от светло-розового до светло-красного цвета; 2 (умеренная) — эритема красного цвета; 3 (тяжелая) — эритема насыщенного темно-красного цвета.

2. Индурация/папулы: 0 (отсутствие) — индурации/папул нет; 1 (слабые) — незначительно выраженное утолщение кожи и/или папулы; 2 (умеренные) — уме-

ренно выраженное утолщение кожи и/или папулы; 3 (тяжелые) — значительно выраженное утолщение кожи и/или папулы.

3. Экскориации: 0 (отсутствие) — эксскориаций нет; 1 (слабые) — единичные поверхностные линейные и/или точечные эксскориации; 2 (умеренные) — умеренно выраженные линейные и/или точечные эксскориации; 3 (тяжелые) — глубокие множественные линейные и/или точечные эксскориации.

4. Лихенификация: 0 (отсутствие) — лихенификации нет; 1 (слабые) — едва/незначительно выраженное утолщение кожи, усиление кожного рисунка; 2 (умеренные) — умеренно выраженное утолщение кожи, грубый кожный рисунок; 3 (тяжелые) — значительно выраженное утолщение кожи, очень грубый кожный рисунок.

Для окончательного расчета EASI необходимо вычисление баллов для каждой анатомической области посредством умножения оценки распространенности (OP) на показатель оценки тяжести (OT) и на стандартизированный коэффициент конкретной области с последующим их суммированием:

1) голова/шея: $OT(г/ш) \times OP(г/ш) \times 0,1$ (для детей до 7 лет коэффициент равен 0,2);

2) туловище: $OT(т) \times OP(т) \times 0,3$;

3) верхние конечности: $OT(в/к) \times OP(в/к) \times 0,2$;

4) нижние конечности: $OT(н/к) \times OP(н/к) \times 0,4$ (для детей до 7 лет коэффициент равен 0,3) [20].

Итоговая формула выглядит следующим образом:

$$EASI = OT(г/ш) \times OP(г/ш) \times 0,1 + OT(т) \times OP(т) \times 0,3 + OT(в/к) \times OP(в/к) \times 0,2 + OT(н/к) \times OP(н/к) \times 0,4.$$

Максимальное количество баллов по EASI равняется 72. В отличие от индекса SCORAD для EASI не существует общепризнанной интерпретации результатов. В 2015 г. Leshem и соавт. предложили считать значения менее 7 баллов по индексу EASI соответствующими легкой степени тяжести atopического дерматита, от 7 до 21 — средней степени тяжести, а от 21 и более — тяжелой степени тяжести [21]. В 2017 г. Chopra и соавт. опубликовали модифицированную градацию, в которой значения менее 6 баллов соответствуют легкой степени тяжести atopического дерматита, от 6 до 22,9 —

Таблица 2. Градация степени тяжести атопического дерматита в зависимости от количества баллов для SCORAD, oSCORAD, EASI
Table 2. Defining of the severity of atopic dermatitis according to the number of points for SCORAD, oSCORAD and EASI

Используемый индекс	Чистая кожа/легкая степень тяжести, баллы	Средняя степень тяжести, баллы	Тяжелая степень тяжести, баллы
SCORAD	< 25 [17, 23]	25–50 [17, 23]	50–103 [17, 23]
oSCORAD	< 15 [18]	15–40 [18]	40–83 [18]
EASI	< 6 [22]	6–22,9 [22]	23–72 [22]
	< 7 [21]	7–21 [21]	21–72 [21]

средней степени тяжести, а от 23 и более — тяжелой степени тяжести (см. табл. 2) [22]. Необходимы дополнительные исследования в этой области для выбора наиболее рационального интерпретирования результатов.

Обсуждение

Индексы EASI, SCORAD и объективный SCORAD учитывают выраженность эритемы, отека/папул, экскориаций, лихенификации, позволяют оценить интенсивность признаков и распространенность патологического процесса и заполняются специалистом [10]. В отличие от EASI в SCORAD и oSCORAD весь кожный покров приравнивается к 100%, а в EASI за 100% принимается одна из 4 анатомических зон (голова/шея, туловище, верхние конечности и нижние конечности).

Помимо этого, в EASI используются коэффициенты, соответствующие каждой анатомической зоне. Учитывая, что эти коэффициенты рассчитывались стандартизированно, исходя из среднестатистического вклада каждой части тела в общую площадь, результат индекса EASI может быть неточным для мужчин и женщин с нетипичным телосложением или инвалидностью (например, при утрате конечности).

Преимущество SCORAD и oSCORAD перед EASI состоит в возможности оценить такие симптомы, как мокнутие/корки, поскольку эти признаки значимо нарушают качество жизни, а также вносят вклад в оценку степени тяжести пациентов младенческого возраста, для которых наиболее характерны экссудативные проявления. Однако, с другой стороны, оба эти индекса оценивают сухость кожи непораженных участков, что может снижать чувствительность оценки, поскольку ксероз, зачастую беспокоящий пациента даже при отсутствии активных воспалительных проявлений заболевания, не позволяет проведение адекватной оценки из-за сложности даже временной отмены эмолиентов [24].

Коэффициент согласия наблюдателей (степень идентичности результатов при применении шкалы разными исследователями) и коэффициент устойчивости (степень идентичности результата при повторной оценке шкалы одним и тем же исследователем) при оценке EASI определяются как надежные, а валидность и чувствительность — как достаточные [10]. Достоверные данные по коэффициенту устойчивости для oSCORAD в настоящее время отсутствуют, однако этот метод оценки имеет удовлетворительную валидность, чувствительность и надежный коэффициент согласия наблюдателей [10]. Индекс SCORAD имеет адекватный коэффициент согласия наблюдателей и не дает смещения оценок к крайним значениям шкалы [25].

Экспертами проекта The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) определено, что исполь-

зование EASI предпочтительнее oSCORAD-индекса (из-за включения в EASI лишь 4 необходимых показателей) и точнее в сравнении со SCORAD, учитывает распространенность патологического процесса [10]. В исследовании, проведенном Leshem и соавт. (2015), показано, что EASI имеет статистически значимую корреляцию с методом оценки Investigator Global Assessment (IGA), относительно прост в использовании, не требует специальных инструментов и не занимает много времени (среднее время, затраченное на оценку, равнялось примерно 6 минутам, для сравнения: среднее время подсчета индекса SCORAD равняется 5–10 минутам) [14, 21]. Преимуществом метода EASI является также оценка интенсивности поражений в разных областях тела в отдельности, в отличие от SCORAD, при котором данная оценка проводится на одном репрезентативном участке кожи [25]. Однако у EASI есть некоторые недостатки, которые стоит принимать во внимание при выборе метода оценки: меньшая чувствительность при градации локализованных поражений, игнорирование таких признаков, как мокнутие и ксероз, а также отсутствие возможности рассчитать примерный вклад показателей (таких как распространенность патологического процесса и выраженность каждого из симптомов) в общий результат [10, 14, 24, 26]. Отсутствие оценки субъективных симптомов можно расценивать и с положительной точки зрения, поскольку данная особенность исключает влияние неадекватной оценки пациентом собственного состояния на итоговый результат, и с отрицательной, т. к., несмотря на все индивидуальные психологические особенности, большинство пациентов (54,4%), согласно данным Silverberg и соавт., определяют зуд как наиболее мучительный и обременяющий симптом атопического дерматита [3].

Заключение

Для определения показателей, определяющих необходимость назначения системной терапии, оценки эффективности лечения и проведения стандартизированных исследований с возможностью последующего их объединения в метаанализе, необходим унифицированный индекс, одновременно учитывающий распространенность заболевания, объективные признаки и/или субъективные симптомы.

Методы оценки с использованием EASI, SCORAD и oSCORAD достаточно просты в исполнении, дают надежные результаты, а также занимают относительно малый промежуток времени при использовании опытным исследователем, особенно в случае легкой или средней тяжести болезни. В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов для дополнительной количественной оценки степени

тяжести атопического дерматита рекомендовано использование индекса SCORAD [7]. oSCORAD представляет собой модернизированную и лишённую влияния субъективного восприятия пациентом собственного состояния версию SCORAD, которая может применяться для объективной оценки атопического дерматита.

Поскольку EASI является достаточно надёжным, относительно быстрым и простым в оценке методом, возможно его использование наряду с индексами SCORAD и oSCORAD. Таким образом, все три индекса имеют свои преимущества и недостатки и могут использоваться в зависимости от конкретной ситуации. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т., и др. Атопический дерматит. Российский Аллергологический Журнал. 2021;18(3):44–92. [Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Haitov RM, Il'ina NI, Alekseeva EA, Ambarchjan JeT, et al. Atopicheskij dermatit. Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal. 2021;18(3):44–92 (In Russ.)]. doi: 10.36691/RJA1474
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(5): 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891 Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(7):1436.
3. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):340–347. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006
4. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rassette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
5. Ahn C, Huang W. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis. *AdvExp Med Biol*. 2017;1027:39–46. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_4
6. Хаитов Р.М., Балаболкин И.И., Гуштин И.С., Кубанова А.А., Астафьева Н.Г., Гребенюк В.Н., и др. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Под общей редакцией академика РАМН Р.М. Хаитова и члена-корреспондента РАМН, профессора А.А. Кубановой. Москва: «Фармарус Принт»; 2002. С. 5–6. [Haitov RM, Balabolkin II, Gushhin IS, Kubanova AA, Astaf'eva NG, Grebenjuk VN, et al. Atopicheskij dermatit: rekomendacii dlja prakticheskikh vrachej. Pod obshhej redakciej akademika RAMN R.M. Haitova i chlena-korrespondenta RAMN, professora AA Kubanovoj. Moscow: "Farmarus Print"; 2002. P. 5–6 (In Russ.)]
7. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». Год утверждения: 2021. Разработчик клинической рекомендации: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Союз педиатров России; Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Klinicheskie rekomendacii "Atopicheskij dermatit". God utverzhenija: 2021. Razrabotchik klinicheskoj rekomendacii: Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov"; Rossijskaja asociacija allergologov i klinicheskikh immunologov; Sojuz pediatrov Rossii; Sojuz "Nacional'nyj al'jans dermatovenerologov i kosmetologov". Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF (In Russ.)]
8. Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. Illness perception in individuals with atopic dermatitis. *Psychol Health Med*. 2007;12(4):433–444. doi: 10.1080/13548500601073928
9. Стародубов В.И., Александрова Г.А., Богданова Е.В., Голубев Н.А., Мелехина Л.Е., Огрызко Е.В., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2019–2020 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2021. Доступно по: Медицинская статистика (mednet.ru). [Starodubov VI, Alexandrova GA, Bogdanova EV, Golubev NA, Melekhina LE, Ogryzko EV, et al. Resources and performance of dermatovenerologicalmedicalorganizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2019–2020. Statistical materials. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenerology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2021. Available at: Medicinskaja statistika (mednet.ru) (In Russ.)]
10. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):800–807. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.043
11. Charman C, Chambers C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? *J Invest Dermatol*. 2003;120(6):932–941. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12251.x
12. Schmitt J, Langan S, Williams HC. European Dermatology Epidemiology Network. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1389–1398. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.011
13. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985–2010. *PLoS One*. 2011;13(6(4)):17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520 Erratum in: *PLoS One*. 2011;6(6):10.1371/annotation/6d5e99c5-bd8f-4cef-b77a-fbb795633da0. Armstrong, April [Corrected to Armstrong, April W]
14. Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:149–155. doi: 10.1159/000323308
15. Oranje AP, Stalder JF, Taieb A, Tasset C, de Longueville M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. *Early*

Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(1):28–34. doi: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00139.x

16. European Task Force on Atopic Dermatitis: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index — consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23–31.

17. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892

18. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10–19. doi: 10.1159/000245677

19. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol.* 2020. doi: 10.1111/bjd.19673

20. Oakley A. EASI score. <https://dermnetz.org/topics/easi-score> (2015)

21. Leshem YA, Hajar T, Hanifiñ JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353–1357. doi: 10.1111/bjd.13662

22. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1316–1321. doi: 10.1111/bjd.15641

23. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):729–747. doi: 10.1111/jdv.13599

24. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1708–1710.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.052

25. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, et al. Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis (HOME) Initiative. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1337–1347. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.008

26. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):606–615. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.012

Участие авторов: окончательное утверждение на представление рукописи — А.Э. Карамова; разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных — В.В. Чикин; проверка интеллектуального содержания — Л.Ф. Знаменская; подбор литературы — К.М. Аулова.

Authors' participation: final approval for submission of the manuscript — Arfenya E. Karamova; concept and design development, data analysis and interpretation — Vadim V. Chikin; checking critically for important intellectual content — Lyudmila F. Znamenskaya; literature analysis — Kseniya M. Aulova.

Информация об авторах

*Знаменская Людмила Федоровна — д.м.н. адрес: Россия, 107076, г. Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

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

Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Аулова Ксения Максимовна — клинический ординатор; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrarySPIN: 8334-2890; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Information about the authors

*Lyudmila F. Znamenskaya — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

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

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Kseniya M. Aulova — medical resident; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrarySPIN: 8334-2890; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 26.05.2022

Принята к публикации: 05.06.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 26.05.2022

Accepted: 05.06.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1311>

Сравнение методов оценки степени тяжести акне

© Алиев А.Ш.¹, Мухамедов Б.И.², Колдарова Э.В.³, Ташкенбаева У.А.¹

¹ Ташкентская медицинская академия

100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фаробий, д. 2

² Ташкентский государственный стоматологический институт

100047, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Таракиёт, д. 103

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии

и косметологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

100102, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фаробий, д. 3А

Обоснование. Учитывая современные стандарты лечения, оценка степени тяжести акне очень важна для практикующего врача-дерматолога. В настоящее время существует множество методов оценки степени тяжести акне, однако нет единого общепринятого метода, который удовлетворил бы потребности практикующего врача и специалиста-исследователя.

Цель исследования. Целью нашего исследования было сравнение двух наиболее часто используемых методов оценки степени тяжести акне — Global Acne Grading System (GAGS) и Дерматологического индекса акне (ДИА) для выбора наиболее приемлемого в применении в повседневной практике дерматолога.

Методы. В исследование вошли 64 больных с акне, обратившихся на прием к дерматологам в консультативную поликлинику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы за период март — июнь 2019 г. Из них было 26 мужчин и 38 женщин — 40,6, и 59,4% соответственно. Всем пациентам была проведена оценка степени тяжести акне двумя методами GAGS и ДИА тремя исследователями — врачами-дерматологами.

Результаты. В ходе исследования выяснилось: как среди мужчин, так и женщин подавляющее число больных с акне было в возрасте от 18 до 25 лет. При обследовании пациентов с помощью индекса GAGS отмечено 46,8% больных с легкой степенью тяжести, 39,1% со средней и 14,1% с тяжелым течением акне, при достоверном различии только при тяжелом течении акне между мужчинами и женщинами ($p < 0,05$). При оценке GAGS большее число больных определено с легкой степенью тяжести, а при оценке ДИА — со средней степенью тяжести. Наблюдалась хорошая корреляционная связь (0,914) между показателями двух шкал оценки степени тяжести акне.

Заключение. Учитывая, что оба метода оценки степени тяжести акне показали приблизительно одинаковые результаты, метод оценки акне по шкале ДИА, в силу меньшей затраты времени для его проведения, можно применять в повседневной практике дерматолога.

Ключевые слова: акне, степень тяжести, оценка, ДИА, GAGS.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Алиев А.Ш., Мухамедов Б.И., Колдарова Э.В., Ташкенбаева У.А. Сравнение методов оценки степени тяжести акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):61–69.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1311>



Comparison of methods for assessing acne severity

© Aziz Sh. Aliyev¹, Bakhrambek I. Mukhamedov², Evelina V. Koldarova³, Umida A. Tashkenbaeva¹

¹ Tashkent Medical Academy

Farobiy str., 2, 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Tashkent State Dental Institute

Tarakkiyot str., 103, 100047, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Farobiy str., 3A, 100102, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Background. Given today's standards of care, assessing the severity of acne is very important to the practicing dermatologist. Currently, there are many methods for assessing the severity of acne, however, there is no single generally accepted method of assessment that would satisfy the needs of the practitioner and the specialist researcher.

Aims. The purpose of our study was to compare the two most commonly used methods for assessing the severity of acne — the Global Acne Grading System (GAGS) and the Dermatological Acne Index (DIA) in order to select the most appropriate one for use in the daily practice of a dermatologist.

Materials and methods. The study included 64 patients with acne who applied for an appointment with dermatologists at the consultative polyclinic of the Republican Dermovenereological Clinical Hospital for the period March — June 2019. Of these, there were 26 men and 38 women — 40.6% and 59.4%. All patients were assessed for the severity of acne by two methods GAGS and DIA by three researchers — dermatologists.

Results. In the course of the study, both among men and women, the vast majority of patients with acne were between the ages of 18 and 25 years. When examining patients using the GAGS index, 46.8% of patients were observed with mild severity, 39.1% with moderate and 14.1% with severe acne, with a significant difference only in severe acne between men and women ($p < 0.05$). When assessing GAGS, more patients were observed with mild severity, and when assessing DIA, moderate severity. There was a good correlation (0.914) between the scores of the two acne severity scales.

Conclusions. Considering that both methods for assessing the severity of acne showed approximately the same results, the method for assessing acne according to the DIA scale, due to the shorter time spent for its implementation, can be used in the daily practice of a dermatologist.

Keywords: acne, severity, score, DIA, GAGS.

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

Source of funding: the study was carried out at the personal expense of the team of authors.

For citation: Aliyev ASH, Mukhamedov BI, Koldarova EV, Tashkenbaeva UA. Comparison of methods for assessing acne severity. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):61–69. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1311>



Обоснование

Акне — это многофакторное хроническое кожное заболевание, поражающее богатые сально-волосяными фолликулами участки кожи, такие как лицо, грудь, плечи и спина. Согласно Европейскому руководству по лечению акне от 2016 г., выделяют комедональные акне, папуло-пустулезные акне легкой и средней степени тяжести, тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести, узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне [1].

Клинические особенности акне характеризуются наличием открытых и закрытых комедонов, папулезных, пустулезных и узловатых элементов, при сливании последних в массивные конгломераты образуются конглобатные акне. После разрешения элементов акне могут образовываться рубцы, чаще всего атрофические, реже — гипертрофические и келоидные [1–4]. Согласно исследованию Global Burden of Disease (GBD), вульгарные угри поражают примерно 85% молодых людей в возрасте от 12 до 25 лет. Пик распространенности акне наблюдается в возрасте 15 лет. Вульгарные угри — это болезнь преимущественно богатых развитых стран, и показатели ее распространенности выше по сравнению с развивающимися странами [5].

Определение степени тяжести — это субъективный метод, который рассчитывается на основе наблюдения оценщика за основными элементами поражения, наличия или отсутствия воспалительных элементов поражения и их количества [6].

Потребность в классификации вульгарных угрей возникла, когда в 50-х гг. XX в. стали доступны новые методы лечения акне. Вероятно, доктор Carmen C. Thomas, заведующая кафедрой дерматологии в Woman's Medical College в Пенсильвании, была первой, кто принял систему оценки степени тяжести вульгарных угрей, используя подсчет поражений в своих служебных заметках [7]. В 1956 г. D.M. Pillsbury, W.B. Shelley и A.M. Kligman опубликовали первый учебник по дерматологии, в котором глава об акне содержала самую раннюю известную систему классификации, основанную на общей оценке типа поражения, количества элементов, преобладающего вида поражения и его распространенности [8, 9]. В 1958 г. K. James и J.J. Tisserand в своем обзоре лечения акне предложили альтернативную схему классификации по степеням тяжести от 1 до 4 [10]. В 1966 г. J.A. Witkowski и H.M. Simons предложили подсчет поражений кожи при акне на основании регистрации количества открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов [11]. В 1971 г. S.B. Frank создал числовую классификацию каждого типа поражений на лице, груди и спине. Он предложил классифицировать от 0 до 4 или от 0 до 10 и предоставил таблицу для записи результатов, используя методику оценки по K. James и J.J. Tisserand [12, 13]. В 1975 г. G. Plewig и A.M. Kligman в своем учебнике ввели численный метод оценки, где степень тяжести оценивалась в баллах от 1 до 4 в зависимости от количества поражений отдельно для комедональных и папуло-пустулезных элементов [14]. В 1977 г. J. Christiansen, P. Holm и F. Reumann производили подсчет общего количества поражений, а также количество комедонов, папул и пустул. Область с наибольшим количеством поражений использовалась в качестве шаблона. Общая оценка проводилась при каждом посещении

по шестибальной шкале [15]. В 1977 г. G. Michaelson, L. Juhlin и A. Vahlquist оценивали количество открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, инфильтратов и кистозных поражений на лице, включая подчелюстную область. Они также учитывали поражения на груди и спине, если эти области были поражены. Каждому элементу поражения был присвоен свой индекс тяжести. Комедоны оценивались показателем 0,5; папулы 1,0; пустулы 2,0; инфильтраты 3,0; кисты 4,0. Умножив число поражений каждого элемента на его индекс тяжести и просуммировав их, авторы получали общий балл, отражающий тяжесть заболевания для каждого визита [16–18]. В 1979 г. C.H. Cook, R.L. Centner, S.E. Michaels создали общую числовую оценку по восьмибальной шаблонной шкале и пяти шаблонным фотографиям. Тяжесть акне оценивали по шкале от 0 до 8, привязанной к фотографическим стандартам, которые иллюстрируют степени тяжести 0, 2, 4, 6 и 8. Позже независимыми экспертами оценивалась степень тяжести акне в процессе лечения [19]. В 1984 г. В.M. Burke, W.J. Cunliffe и J.R. Gibson представили методику Leeds, которая включала оценку очагов акне на лице, груди и спине по шкале от 0 до 10 и сравнение результатов с шаблонными фотографиями. Авторы использовали подсчеты, отличающие активные поражения от менее активных на лице с обеих сторон [20, 21]. В 1985 г. J.S. Samuelson классифицировал пациентов на основе набора из 9 стандартных шаблонных фотографий. Он определял реакцию на терапию моноциклином в два этапа: пациенты оценивали свою внешность после лечения по девятибальной шкале и также лечащий врач фиксировал наблюдения по такому же принципу. Степень изменения оценивалась как «отличная», если по фотографиям было отмечено уменьшение количества баллов на 3 и более, с уменьшением покраснения и болезненности; «хорошее» — с уменьшением количества баллов на 2, с уменьшением покраснения и болезненности; «умеренное» — с уменьшением количества баллов на 1, с уменьшением покраснения и болезненности; «нет», если изменений не было; «хуже», если было увеличение на 1 балл или более или усиление покраснения и болезненности. По завершении исследования независимые эксперты также оценивали фотографии [22]. L.C. Lucchina и соавт. в 1994 г. впервые использовали флуоресцентную фотографию для оценки тяжести комедональных акне в процессе лечения, где оценивали свои наблюдения по четырехбальной шкале [23, 24]. В 1996 г. A.W. Lucky и соавт. подсчитали очаги поражения на 12 пациентах с акне, а затем записали результаты на специальном шаблоне, разделяя лицо на пять сегментов: правая и левая стороны лба, щек и подбородок; нос и области вокруг него были исключены [5].

В 1997 г. A. Doshi и соавт. разработали Global Acne Grading System. Эта система делит лицо, грудь и спину на шесть областей (лоб, каждая щека, нос, подбородок, грудь и спина), после чего используется коэффициент (лоб = 2, правая щека = 2, левая щека = 2, нос = 1, подбородок = 1, грудь и верх спины = 2 + 2) для каждой области в зависимости от размера поражения. Выбирается оценка от 0 до 4 баллов (нет поражения = 0, один комедон = 1, одна папула = 2, одна пустула = 3, один узел = 4). Балл для каждой области представляет собой произведение наиболее

тяжелого поражения, умноженное на фактор площади. Затем эти индивидуальные баллы суммируются для получения общего балла. Результаты оцениваются по следующим баллам: 1–18 — легкая степень тяжести; 19–30 — средне-тяжелая; 31–38 — тяжелая; >38 баллов — крайне тяжелая степень тяжести. Максимальное количество баллов 52 [25].

В 1997 г. S.B. Phillips и соавт. предложили оценку степени тяжести акне по фотографиям в поляризованном свете [8], а в 2001 г. E. Rizova и A.M. Kligman усовершенствовали данный способ с использованием фотосъемки с параллельной и перекрестной поляризации в сочетании с видеомикроскопией и измерением выработки кожного сала [26]. В настоящее время все чаще используются методы цифровой флуоресценции для оценки эффективности терапии с использованием современных аппаратов, которые в реальном времени показывают уровень сальности и порфиринов, тем самым показывая уровень колонизации *C. Acnes*.

В 1998 г. S.C. O'Brien и соавт. пересмотрели методику Leeds. Пересмотренная система оценки акне Leeds представляет собой фотографический стандарт для оценки степени тяжести акне на лице, спине и груди. Критерии тяжести включали степень воспаления, диапазон и размер воспаленных поражений и связанную с ними эритему. Было выделено 12 степеней тяжести для лица и 8 степеней тяжести для верхней части груди и спины. Эти изображения были отобраны из более чем 1000 фотографий группой экспертов, состоящей из трех дерматологов и четырех экспертов по акне [27].

Дерматологический индекс акне, предложенный Американской академией дерматологии (AAD) в 1999–2000 гг., определяется при подсчете элементов — количество комедонов, папул, пустул, узлов. Значение индекса: легкая степень — от 1 до 5, средняя степень — от 6 до 10, тяжелая степень — от 11 до 15 [28–30]. В 2005 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендовало включить «Глобальную оценку исследователя» (IGA) для изучения вопроса о том, как найти компромисс между удобством и точностью при разработке систем оценки. В 2016 г. IGA была пересмотрена и дополнена значениями: «Clear/Чисто», при этом может присутствовать остаточная гиперпигментация или эритема; «Almost clear/Практически чисто» — несколько разбросанных комедонов и маленьких папул; «Mild/Мягкий» — легкие изменения, несколько комедонов, папул и пустул, менее половины лица; «Moderate/Умеренный» — задействовано более половины лица, много комедонов, папул и пустул, может присутствовать один узел; «Severe/Тяжелое» — поражено все лицо, покрытое комедонами, многочисленными папулами и пустулами, а также небольшим количеством узлов и кист [31].

В 2008 г. N. Hayashi и соавт. использовали стандартные фотографии и подсчет поражений, чтобы разделить акне на четыре группы. Они классифицировали акне на основе количества воспалительных высыпаний на половине лица. Высыпания были разделены на три категории: комедоны; воспалительные элементы, включающие папулы и пустулы; тяжелые элементы, включающие кисты и узлы. После подсчета общего количества поражений делили на 4 группы. Легкая степень — при общем количестве поражений

0–5; умеренная — 6–20; тяжелая — 21–50; очень тяжелая — >50. Затем оценки степени тяжести сравнивались с оценками экспертной группы, состоящей из 3 дерматологов, которые оценивали фотографии половины лица тех же пациентов [32].

В настоящее время исследователями используется несколько систем оценки тяжести акне. Одним из наиболее часто используемых методов оценки степени тяжести акне считается метод GAGS. Он используется в таких странах мира, как Индия, Гонконг, Саудовская Аравия, Турция, Иордания, Малайзия, в некоторых штатах США и др. [33]. Метод ДИА используется в Российской Федерации и странах СНГ. Оценка степени тяжести акне является одной из основных проблем, поскольку не существует общепринятой стандартной системы оценок, которая будет удовлетворять потребности практикующего врача и специалиста-исследователя. Кроме того, она является субъективной мерой, которая может меняться у разных дерматологов (надежность между экспертами), а также может различаться для одного и того же дерматолога в разное время у одного и того же пациента (надежность внутри эксперта). Это связано с тем, что подсчет является утомительным процессом из-за большого количества поражений при различных типах акне. Следовательно, дерматологи дают приблизительный подсчет, ведущий к приблизительной степени тяжести акне. Ввиду распространенности данных методов оценки степени тяжести акне будет актуально провести их сравнение несколькими специалистами для дальнейшего их применения в повседневной практике дерматолога.

Цель исследования: сравнение двух методов оценки степени тяжести угревой болезни — Global Acne Grading System и Дерматологического индекса акне для выбора наиболее приемлемого в применении в повседневной практике дерматолога.

Методы

В исследование вошли 64 дерматологических больных, обратившихся на консультативный прием к дерматологам в консультативную поликлинику Республиканской кожно-венерологической клинической больницы (РКВКБ) по поводу акне за период март — июнь 2019 г. Из них было 26 мужчин и 38 женщин — 40,6, и 59,4% соответственно. Исследование проводилось с соблюдением морально-этических принципов и проведением процедуры добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Для оценки степени тяжести акне были задействованы три исследователя — врачи-дерматологи, которые прошли полную подготовку с точки зрения интерпретации оценок по вышеперечисленным шкалам. Подавляющее число больных было в возрасте от 18 до 25 лет — 28,9 и 31,5% соответственно. Исходя из того, что в среднем по группе дебют акне у мужчин приходился на $14 \pm 1,6$ года, а у женщин на $13 \pm 1,1$ года, средняя продолжительность заболевания большинства обратившихся пациентов возрастной группы 18–25 лет варьировала от 4 до 11 лет у мужчин и от 5 до 12 лет у женщин.

Статистический анализ полученных результатов исследований осуществляли с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ для Microsoft Excel, версия 11.0 для Windows XP, в пакете статистического анализа IBM SPSS Statistics 23. Правильность выборки определяли с помощью критерия

Колмогорова — Смирнова. Для сравнения качественных характеристик двух несвязанных групп использовали непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона. Различия средних величин считали достоверными при значении $p < 0,05$. При помощи коэффициента надежности альфа Кронбаха определяли уровень согласованности между исследователями. Значение корреляции оценивали при помощи критерия корреляции Пирсона.

Результаты

При обследовании пациентов с помощью индекса GAGS определено 46,8% больных с легкой степенью тяжести, 39,1% — со средней и 14,1% — с тяжелым течением акне (табл. 1). Причем при легкой степени тяжести количество женщин превосходило количество мужчин (соотношение 60% на 40%), при средней степени тяжести (44% на 56%) и при тяжелом течении (33% на 77%) соответственно, при достоверном различии только при тяжелом течении акне ($p < 0,05$).

При оценке степени тяжести акне с помощью индекса ДИА 40,6% больных было с легкой степенью тяжести, 42,2% со средней и 17,2% с тяжелым течением акне (табл. 2). При этом при легкой степени тяжести количество женщин так же, как и при оценке по системе GAGS, превосходило количество мужчин (соотношение 58% на 42%), при средней степени тяжести 59% мужчин на 41% женщин и при тяжелом течении 36% мужчин на 64% женщин, при достоверном различии по полу только при тяжелом течении акне ($p < 0,05$).

Сравнение 2 индексов оценки степени тяжести течения акне проводилось тремя исследователями при помощи коэффициента надежности альфа Кронбаха (рис. 1).

Проверялось наличие корреляционных связей как между показателями трех оценщиков друг с другом, так и между оценщиками двух индексов. При рассмотрении показателей была продемонстрирована хорошая согласованность между тремя исследователями (альфа Кронбаха 0,995). Наблюдалась сильная двухсторонняя корреляционная связь между показателями исследователей (табл. 3).

Что касается использования ДИА, при рассмотрении показателей была также продемонстрирована хорошая согласованность между тремя исследователями (альфа Кронбаха 0,983) (рис. 2). Наблюдалась сильная двухсторонняя корреляционная связь между показателями трех исследователей (табл. 4).

Также был проведен сравнительный анализ индексов тяжести течения акне, проведенный тремя исследователями (рис. 3). Учитывалось среднее значение показателей трех исследователей. Оценка проводилась при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (табл. 5).

При сопоставлении больных с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести значимых различий между шкалами GAGS и ДИА не было выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5). Наблюдалась сильная двухсторонняя корреляционная связь между средними значениями ДИА и GAGS, $r = 0,897$ (рис. 4).

Обсуждение

Два наиболее часто используемых метода оценки степени тяжести акне — GAGS и ДИА надежны в использовании и взаимосвязаны. Для их проведения не требуется специального оборудования. Оба метода могут быть подходящими для использования в исследовательских целях.

Таблица 1. Оценка степени тяжести течения акне по системе GAGS ($n = 64$)
Table 1. Acne severity assessment according to the GAGS system ($n = 64$)

Степень тяжести	GAGS				Всего	
	мужчины		женщины		общее число	%
	общее число	%	общее число	%		
Легкая (1–18)	12	18,7	18	28,1	30	46,8
Средняя (19–30)	11	17,2	14	21,9	25	39,1
Тяжелая (31–54)	3	4,7	6	9,4	9	14,1
Всего	26	40,6	38	59,4	64	100

Таблица 2. Оценка степени тяжести течения акне по системе ДИА ($n = 64$)
Table 2. Evaluation of the severity of acne according to the DIA system ($n = 64$)

Степень тяжести	ДИА				Всего	
	мужчины		женщины		общее число	%
	общее число	%	общее число	%		
Легкая (0–5)	11	17,2	15	23,4	26	40,6
Средняя (6–10)	11	17,2	16	25,0	27	42,2
Тяжелая (11–15)	4	6,2	7	11,0	11	17,2
Всего	26	40,6	38	59,4	64	100

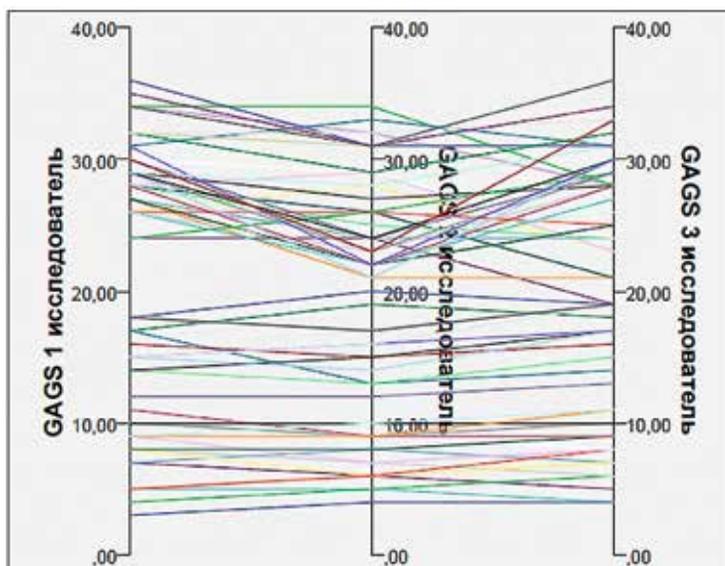


Рис. 1. Сравнение показателей акне по шкале GAGS между 3 исследователями
Fig. 1. Comparison of acne scores on the GAGS scale between 3 researchers

Таблица 3. Критерий корреляции Пирсона и коэффициент надежности при использовании шкалы GAGS
Table 3. Pearson's correlation test and reliability coefficient using the GAGS scale

	GAGS исследователь № 1	GAGS исследователь № 2	GAGS исследователь № 3	Альфа Кронбаха
GAGS исследователь № 1	1,000	0,987**	0,985**	0,995
GAGS исследователь № 2	0,987**	1,000	0,982**	
GAGS исследователь № 3	0,985**	0,982**	1,000	

** — Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

** — The correlation is significant at the 0.01 level (two-tailed).

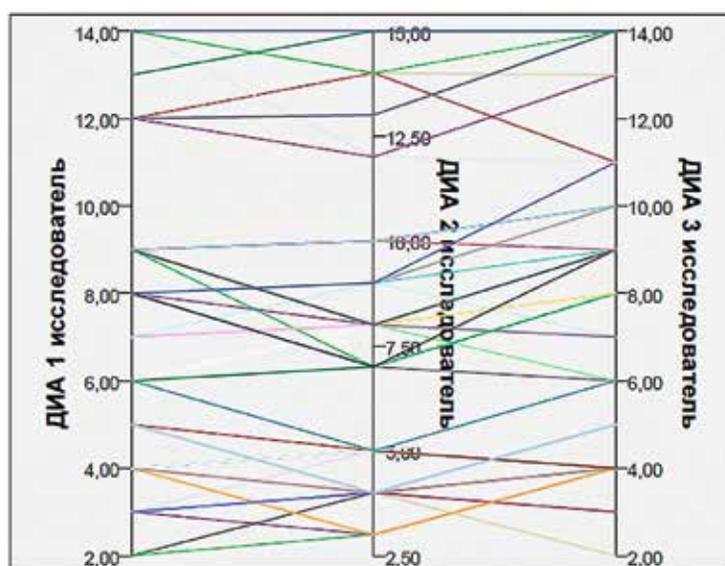


Рис. 2. Сравнение показателей акне по шкале DIA между 3 исследователями
Fig. 2. Comparison of DIA acne scores between 3 researchers

Таблица 4. Критерий корреляции Пирсона и коэффициент надежности при использовании шкалы ДИА
Table 4. Pearson's correlation test and reliability coefficient when using the DIA scale

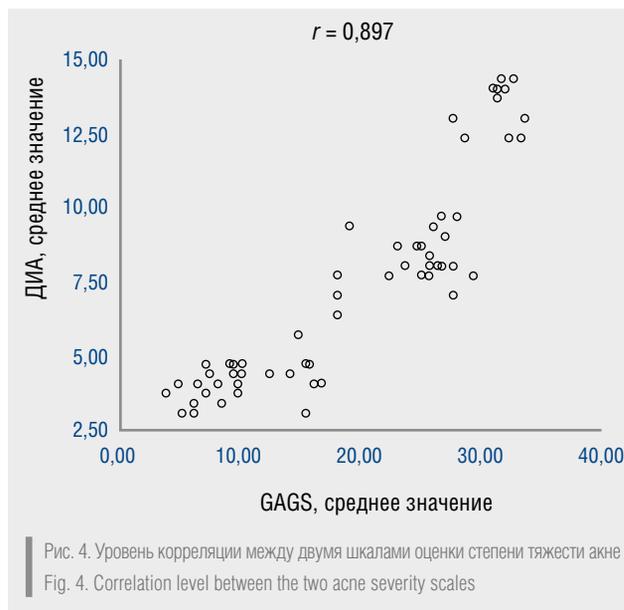
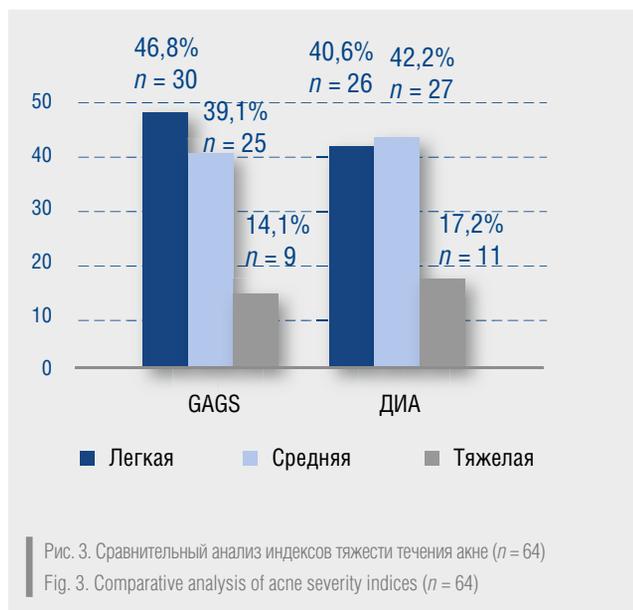
	ДИА исследователь № 1	ДИА исследователь № 2	ДИА исследователь № 3	Альфа Кронбаха
ДИА исследователь № 1	1,000	0,958**	0,944**	
ДИА исследователь № 2	0,958**	1,000	0,952**	0,983
ДИА исследователь № 3	0,944**	0,952**	1,000	

** — Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).
** — The correlation is significant at the 0.01 level (two-tailed).

Таблица 5. Перекрестная таблица оценки индексов GAGS и ДИА
Table 5. Cross-tabulation of GAGS and DIA indices

Степень тяжести	GAGS (n = 64)	ДИА (n = 64)	p 1-2
Легкая	30 (46,8%)	26 (40,6%)	0,476
Средняя	25 (39,1%)	27 (42,2%)	0,719
Тяжелая	9 (14,1%)	11 (17,2%)	0,626

Достоверность результатов считать при $p < 0,05$.
The significance of the results is considered at $p < 0.05$.



Наше исследование показало отличное согласие между исследователями с точки зрения наличия и совпадения внутриэкспертной оценки и ее надежности.

Оба метода измеряют только активные поражения при акне (комедоны, воспалительные элементы). Насколько нам известно, ранее не было проведено сравнение этих двух методов оценки степени тяжести акне. Ограничением данного исследования является относительно небольшой объем выборки пациентов, что обу-

словлено критериями включения пациентов в исследование. Также необходимо отметить небольшое число самих оценщиков. Исследование было проведено в одном медицинском учреждении, не являлось рандомизированным мультицентровым, но является репрезентативным для анализа степени тяжести акне у больных с тяжелым течением данной патологии.

Таким образом, число больных при легкой степени тяжести при оценке с помощью GAGS было больше

по отношению к ДИА 30%/46,8%: 26%/40,6%. При сопоставлении больных со средней степенью тяжести соотношение пациентов при GAGS к ДИА было 25%/39,1%: 32%/50%, при тяжелой степени тяжести — 9%/14,1%: 13%/20,3%, однако отличие недостоверно ($p > 0,05$). Наблюдалась хорошая корреляционная связь (0,914) между показателями двух шкал оценки степени тяжести акне. Иными словами, при оценке GAGS большее число больных наблюдалось при легкой степени тяжести, а при оценке ДИА — средней степени тяжести. Следовательно, применение обоих методов для оценки степени тяжести можно считать адекватным и эффективным для применения в повседневной практике дерматолога.

Заключение

На сегодняшний день существует множество методов для оценки степени тяжести акне, но ни один из них не считается общепринятым. Кроме того, они не являются взаимозаменяемыми, поскольку не измеряют одни и те же показатели заболевания. Исследования

обычно субъективны и часто зависят от оценщика, проводившего данное исследование. Одним из часто используемых методов является подсчет поражений, который требует много времени. Наше проверочное исследование с участием нескольких экспертов показало, что подсчет очагов угревой сыпи имеет высокую надежность между оценщиками, если оно проводится квалифицированными специалистами. GAGS — это одна из наиболее подробных систем оценки акне по сравнению с другими. Однако данный метод считается более рутинным, требующим от врача более внимательного осмотра и большего количества времени на его проведение для предоставления более точных результатов. В свою очередь, метод ДИА, характеризующийся подсчетом акне-элементов без применения коэффициентов, дает преимущество во времени. Учитывая, что данный метод оценки степени тяжести по качеству не уступает методу GAGS, его можно применять для оценки степени тяжести акне в повседневной практике дерматолога. ■

Литература/References

- Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268.
- Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1343–1352. doi: 10.1056/NEJMcsp1702493
- Барнинова А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему. *Российский семейный врач*. 2018;22(3):14–22. [Barinova AN. Etiology, pathogenesis, classification and clinical picture of acne vulgaris. modern view of the problem. *Russian Family Doctor*. 2018;22(3):14–22. doi: 10.17816/RFD2018314-22 (in Russ.)]
- Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы: Монография. 2-е изд. доп. и перераб. М.: ФАРМТЕК. 2014. 352 с. [Samtsov AV. Acne and acneform dermatoses: monograph AV Samtsov — 2nd ed. add. and reworked. — Moscow. LLC "PHARMTEK". — 2014; p. 352 (in Russ.)]
- Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, Williams J, Ratterman J, Waldstreicher J. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(4):559–565. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90680-5
- Balaji A, Rashmi K, Mohan TD. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(3):323–326. doi: 10.4103/0378-6323.51258
- Witkowski JA, Parish LC. From other ghosts of the past: acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(1):131. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70552-9
- Phillips SB, Kollias N, Gillies R, Muccini JA, Drake LA. Polarized light photography enhances visualization of inflammatory lesions of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(6):948–952. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70070-7
- Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. *Dermatology*. Philadelphia: Saunders. 1956. P: 810.
- James K, Tisserand JJ. *Treatment of acne vulgaris*. GP 1958. 18(3). P: 131–139.
- Witkowski JA, Simons HM. Objective evaluation of demethylchlortetracycline hydrochloride in the treatment of acne. *JAMA*. 1966;196(5):397–400.
- Frank S.B. *Acne vulgaris*. Springfield, IL: Thomas. 1971. P: 12–13.
- Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):394–397. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.008
- Plewig G, Kligman A. *Acne: morphogenesis and treatment*. New York: Springer-Verlag. 1975. P: 162–163.
- Christiansen J, Holm P, Reymann F. Treatment of acne vulgaris with the retinoic acid derivative Ro 11-1430. / A controlled clinical trial against retinoic acid. *Reymann Dermato-logica*. 1976;153(3):172–176. doi:10.1159/000251112
- Michaëlsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):31–16. doi: 10.1001/archderm.1977.01640010033003
- Michaëlsson G. Oral zinc in acne. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1980; Suppl 89:87–93.
- Verma KC, Saini AS, Dhamija SK. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(4):337–340. doi: 10.2340/0001555560337340
- Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. *Arch Dermatol*. 1979;115(5):571–575.
- Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris—the Leeds technique. *Br J Dermatol*. 1984;111(1):83–92. doi: 10.1111/j.1365-2133.1984.tb04020.x
- Gibson JR, Harvey SG, Barth J, Darley CR, Reshad H, Burke CA. Assessing inflammatory acne vulgaris—correlation between clinical and photographic methods. *Br J Dermatol*. 1984;111 Suppl 27:168–70. doi: 10.1111/j.1365-2133.1984.tb15598.x
- Samuelson JS. An accurate photographic method for grading acne: initial use in a double-blind clinical comparison of minocycline and tetracycline. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12(3):461–467. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70064-3
- Lucchina LC, Kollias N, Phillips SB. Quantitative evaluation of noninflammatory acne with fluorescence photography. *J Invest Dermatol* 1994;102:560.
- Lucchina LC, Kollias N, Gillies R, Phillips SB, Muccini JA, Stiller MJ, et al. Fluorescence photography in the evaluation of acne. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(1):58–63. doi: 10.1016/S0190-9622(96)90497-1

25. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* 1997;36(6):416–418. doi: 10.1046/j.1365-4362.1997.00099.x
26. Rizova E, Kligman A. New photographic techniques for clinical evaluation of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15 Suppl 3:13–8. doi: 10.1046/j.1468-3083.15.s.3.1.x
27. Sc O'brien, Jb Lewis & Wj Cunliffe (1998). The Leeds revised acne grading system. *Journal of Dermatological Treatment.* 9:4,215–220. doi: 10.3109/09546639809160698
28. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии // М: Мед. Книга. 2004. — 165 с. [Adaskevich VP. Diagnostic indices in dermatology. Moscow: Med. Kniga. 2004; p. 165 (in Russ.)]
29. Лукьянов А.М., Музырченко А.П., Сикорская Т.А., Дамарад А.Л. Эффективность использования топического средства "AC Medis Spot Treatment" (Kamedis, Израиль) при легких и среднетяжелых формах акне. *Медицинские новости.* 2014(4):67–73. [Lukyanov AM, Muzyrchenko AP, Sikorskaya TA, Damarad AL. Efficacy of using the topical agent "AC Medis Spot Treatment" (Kamedis, Israel) for mild and moderate acne. *Medecinskie novosti;* 2014(4):67–73 (in Russ.)]
30. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(3):495–500. doi: 10.1016/s0190-9622(08)80076-x
31. Plewig G, Kligman A, Melnik B, Chen W. Plewig G and Kligman's. *Acne and rosacea.* 4-rd edition // Springer. 2019. 671 p-s.
32. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol.* 2008;35(5):255–260. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00462.x
33. Ramli R, Malik AS, Hani AF, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol.* 2012;18(1):1–14. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00542.x

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала — А.Ш. Алиев; обработка, написание текста — Э.В. Колдарова; редактирование, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования — Б.И. Мухамедов, У.А. Ташкенбаева.

Authors' participation: the concept and design of the study, collection of material — Aziz Sh. Aliyev; processing, writing the text — Evelina V. Koldarova; editing, final approval of the version of the article for publication — Bakhrambek I. Mukhamedov, Umida A. Tashkenbaeva.

Информация об авторах

***Алиев Азиз Шавкатович** — ассистент; адрес: Республика Узбекистан, 100073, г. Ташкент, улица Бойкургон, Мавлоно Риезий, д. 42, кв. 8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4872-3649>; eLibrary SPIN: 6678-2162; e-mail: dr.aziz.1982828282@gmail.com

Мухамедов Бахрамбек Иламанович — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7230-5183>; eLibrary SPIN: 8341-0974; e-mail: mukhamedov69@gmail.com

Колдарова Эвелина Владимировна — младший научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9450-4004>; eLibrary SPIN: 5792-6185; e-mail: koldarova7@gmail.com

Ташкенбаева Умида Алишеровна — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5854-5271>; e-mail: umida.tashkenbaeva@tma.uz

Information about the authors

***Aziz Sh. Aliyev** — Assistant lecturer; address: 42 Boykurgon street, Mavlon Rieziy, apt 8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4872-3649>; eLibrary SPIN: 6678-2162; e-mail: dr.aziz.1982828282@gmail.com

Bakhrambek I. Mukhamedov — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7230-5183>; eLibrary SPIN: 8341-0974; e-mail: mukhamedov69@gmail.com

Evelina V. Koldarova — junior research associate; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9450-4004>; eLibrary SPIN: 5792-6185; e-mail: koldarova7@gmail.com

Umida A. Tashkenbaeva — MD, Dr. Sci (Med.), associate professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5854-5271>; eLibrary SPIN: 7902-5210; e-mail: umida.tashkenbaeva@tma.uz

Статья поступила в редакцию: 02.03.2022

Принята к публикации: 08.06.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 02.03.2022

Accepted: 08.06.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1303>

Результаты открытого, рандомизированного, активно контролируемого, сравнительного мультицентрового исследования эффективности, безопасности и переносимости нового комбинированного препарата (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для ногтей лекарственный для локальной монотерапии онихомикоза

© Ковалёва Ю.С.^{1*}, Кокина О.А.¹, Ведлер А.А.¹, Кархова В.В.², Макаренко Е.С.³, Писарев В.В.⁴, Меркулов М.Е.⁴

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Институт общественного здоровья и профилактической медицины
656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40

² ООО «Псориаз Центр Барнаул»
656056, Россия, г. Барнаул, ул. Партизанская, д. 40

³ Краевой кожно-венерологический диспансер
656045, Россия, г. Барнаул, ш. Ленточный Бор, д. 29

⁴ ООО «Медицинский центр Пробиотек»
111024, Россия, г. Москва, ул. 5-я Кабельная, д. 2Б, стр. 1

Обоснование. В настоящее время онихомикоз является актуальной и распространенной проблемой в дерматологии. Поражение ногтевых пластинок является причиной косметического дефекта и снижения качества жизни больных. Системные антимикотики обладают эффективностью, но имеют ряд побочных действий при применении. Так, необходим современный и эффективный подход к лечению пациентов с данной патологией.

Цель исследования. Оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Экзилак® в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза в сравнении с монотерапией циклопироксом 8% лаком для наружного применения.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое исследование с активным контролем были включены 172 амбулаторных пациента — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с микроскопически подтвержденным онихомикозом с локализацией на большом пальце стопы (одной и/или обеих стоп), поверхностной или дистальной формой онихомикоза, при поражении не более 1/3 площади ногтя (клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева (КИОТОС) от 1 до 6). Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа пациентов получала наружно ежедневно препарат Экзилак® на протяжении 6 месяцев, 2-я группа пациентов использовала лак для ногтей циклопирокс 8% в следующем режиме: 1 раз через сутки в течение первого месяца, в течение второго — 2 раза в неделю, в течение третьего-шестого месяцев — 1 раз в неделю на все ногтевые пластины стоп. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была доля пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя большого пальца ноги в конце терапии (клиническое + микологическое выздоровление). Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших клинического выздоровления через 6 месяцев терапии (клиническое выздоровление — полное восстановление нормальной морфологии пораженного ногтя), долю пациентов, достигших микологического выздоровления (микроскопия с раствором КОН) через 3 месяца терапии, долю пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии, шкалу общей оценки исследователем IGA (Investigator's Global Assessment), интегральную шкалу оценки удовлетворенности пациента лечением (IMPSS) Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений, лабораторных данных; показателей жизненно важных функций.

Результаты. Экзилак® превосходит по показателям эффективности зарегистрированный препарат циклопирокс 8% лак для ногтей в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза. Разница долей пациентов, достигших полного излечения, между исследуемым препаратом и препаратом сравнения составила 22,09%, 95% доверительный интервал (ДИ) для разницы долей составил [8,21%; 35,97%], различия между группами статистически значимы ($p = 0,002$). Анализ данных безопасности, включая оценку нежелательных явлений, лабораторные исследования и влияние на жизненные показатели, не выявил статистически и клинически значимых различий между группами лечения.

Заключение. Новый комбинированный препарат Экзилак® для топического применения является эффективным и безопасным средством лечения пациентов с онихомикозом.

Ключевые слова: **онихомикоз, тербинафин, эконазол, циклопирокс, локальная монотерапия, рандомизированное клиническое исследование.**

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проводилось при финансовой поддержке АО «ВЕРТЕКС».

Для цитирования: Ковалёва Ю.С., Кокина О.А., Ведлер А.А., Кархова В.В., Макаренко Е.С., Писарев В.В., Меркулов М.Е. Результаты открытого, рандомизированного, активно контролируемого, сравнительного мультицентрового исследования эффективности, безопасности и переносимости нового комбинированного препарата (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для ногтей лекарственный для локальной монотерапии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):70–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1303>



The results of open-label, randomized, actively-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of the novel combined product (terbinafine hydrochloride + econazole nitrate), medicinal nail polish for local monotherapy of onychomycosis

© Julia S. Kovalyova^{1*}, Oksana A. Kokina¹, Anna A. Vedler¹, Veronika V. Karhova², Elena S. Makarenko³, Vladimir V. Pisarev⁴, Mikhail E. Merkulov⁴

¹ Altai State Medical University, Institute of Public Health and Preventive Medicine
prosp. Lenina, 4, 656038, Barnaul, Russia

² "Psoriasis Center Barnaul"

Partizanskaya str., 40, 656056, Barnaul, Russia

³ Regional Skin and Venereological Dispensary

highw. Lentochnyy Bor, 29, 656045, Barnaul, Russia

⁴ Medical center Probiotech LLC,

5-ya Kabelnaya str., 2B, 111024, Moscow, Russia

Background. Currently, onychomycosis is an urgent and widespread problem in dermatology. The defeat of the nail plates is the cause of a cosmetic defect and a decrease in the quality of life of patients. Systemic antimycotics are effective, but have a number of side effects when used. Thus, a modern and effective approach to the treatment of patients with this pathology is needed.

The aim of the study. To prove the efficacy, safety and tolerability of Ekzilak® as local monotherapy of onychomycosis compared with ciclopirox monotherapy.

Materials and methods. A randomized open-label study with active control included 172 outpatient subjects: men and women aged 18 to 75 years, with microscopically confirmed onychomycosis of the big toe (one or both feet), a superficial or distal form of onychomycosis with a lesion of no more than 1/3 of the nail length (KIOTOS from 1 to 6). Patients were randomized into two groups: the 1st group of patients applied Ekzilak® locally daily for 6 months, the 2nd group of patients applied Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% as follows: 1 time a day for the first month, 2 times a week for the second one and 1 time a week for the months third-sixth. The preparations were applied in a thin layer to the affected nail. The primary efficacy endpoint in the study was the proportion of patients who achieved complete recovery of the target toenail at the end of therapy (clinical + mycological recovery). Secondary endpoints included the proportion of patients who achieved clinical recovery after 6 months of treatment (clinical recovery is a complete restoration of the normal morphology of the affected nail), the proportion of patients who achieved mycological recovery (microscopy with KOH solution) after 3 months of treatment, the proportion of patients who achieved complete recovery of the target toenail in 4 weeks after the end of treatment; IGA (Investigator's Global Assessment), Integrated Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS); the safety Analysis was carried out throughout the study and included an assessment of adverse events, laboratory data, vital signs.

Results. The results of the study showed that Ekzilak® is superior in terms of efficacy to the registered drug Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% as a local monotherapy of onychomycosis. The difference in the proportion of patients who achieved complete recovery between the study drug and the reference drug was 22.09%, 95% CI for the difference in the proportion was [8.21%; 35.97%], the differences between the groups are statistically significant ($p=0.002$). At the same time, the analysis of safety data, including the assessment of adverse events, laboratory studies and impact on vital signs, did not reveal statistically and clinically significant differences between the treatment groups.

Conclusions. New combination drug Ekzilak® is an effective and safe treatment option for patients with onychomycosis.

Keywords: onychomycosis, terbinafine, econazole, ciclopirox, local monotherapy, a randomized clinical trial.

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

Source of funding: the study was financially supported by Vertex JSC.

For citation: Kovalyova JuS, Kokina OA, Vedler AA, Karhova VV, Makarenko ES, Pisarev VV, Merkulov ME. The results of open-label, randomized, actively-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of the novel combined product (terbinafine hydrochloride + econazole nitrate), medicinal nail polish for local monotherapy of onychomycosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(3):70–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1303>



Введение

Онихомикоз остается одним из наиболее распространенных заболеваний в практике современного дерматолога, составляя в структуре дерматологической патологии до 24% всех обращений, на грибковые инфекции приходится примерно 50% всех консультаций по поводу заболеваний ногтей [1, 2].

Онихомикоз рассматривается как гендерно-возрастное заболевание, более распространенное у мужчин, частота его увеличивается с возрастом у обоих полов, распространенность онихомикоза в пожилом возрасте составляет более 40% [3]. Предрасполагающими факторами являются эндокринопатии, нарушение кровоснабжения конечностей, иммуносупрессия, длительный прием лекарственных средств (антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков), деформации и аномалии развития стоп [4].

Возбудителями онихомикоза могут быть дерматофиты (в 80–94% случаев), дрожжеподобные и плесневые грибы. Из дерматофитов основным возбудителем считается *Trichophyton rubrum*, выделяемый при культуральном исследовании в 60–70% случаев и поражающий ногтевые пластинки на пальцах стоп, кистей, гладкую кожу на любом участке кожного покрова, а также длинные и пушковые волосы [5]. Второй по частоте встречаемости возбудитель — *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*. Однако нередко онихомикоз вызывается смешанной флорой: дерматофитами и дрожжеподобными или плесневыми грибами, возможно присоединение бактериальной инфекции. Из плесневых грибов наиболее частым возбудителем является гриб *Scopulariopsis brevicaulis*, вызывающий, как правило, поражение ногтей на больших пальцах стоп [6].

Заболевание сопровождается выраженными косметическими дефектами ногтевой пластины и болевыми ощущениями, что резко снижает качество жизни больных. Известно, что длительно протекающая микотическая инфекция обуславливает сенсбилизацию организма, повышая риск развития аллергических заболеваний [7]. Кроме того, психологические и социальные ограничения, вызванные онихомикозом, могут потенциально влиять на работоспособность и социальную жизнь. Обзоры по этому вопросу показывают, что психологическое и психосоциальное воздействие достигает 92% [8]. Некоторые исследования показали, что онихомикоз оказывает влияние на качество жизни, сравнимое с таковым при немеланомном раке кожи и доброкачественных новообразованиях [9]. Пациенты менее охотно вовлечены в общественную и досуговую деятельность, что усугубляет и без того ухудшенное психическое состояние [10].

На фоне возникновения иммунодефицитного состояния, декомпенсации эндокринных заболеваний онихомикоз, являясь очагом хронической грибковой инфекции, может стать причиной развития распространенного микоза кожи и ее придатков. Онихомикоз может сопровождаться развитием тяжелых осложнений, таких как диабетическая стопа, рожа, лимфостаз, элифантиаз. У больных, получающих цитостатическую или иммуносупрессивную терапию, болезнь может стать причиной развития инвазивных микозов [11].

Актуальность проблемы онихомикоза стоп связана также со значительными сложностями в терапии, целями и задачами которой на современном этапе яв-

ляются достижение клинического и микологического (на основании микроскопии) выздоровления, излечение сопутствующего микоза кожи стоп при отсутствии существенных побочных эффектов, и исключении вероятности рецидива после лечения [12].

Терапия больных онихомикозом должна быть комплексной, направленной как на эрадикацию возбудителя, так и на коррекцию фоновых состояний. Этиотропное лечение проводится в виде монотерапии с использованием только наружных антимикотиков или применением антифунгальных препаратов системного действия [4].

Системные антимикотики обладают относительно высокой эффективностью, однако ограничением к применению системной терапии является риск побочных, а иногда токсических явлений, связанный с длительным, многомесячным приемом препаратов и наличием у пациентов сопутствующей соматической патологии [12].

Эффективность даже самых современных топических антимикотиков до сих пор представляется недостаточной, учитывая этиологическую гетерогенность онихомикозов: местное лечение эфинаконазолом в течение 48 недель приводит к полному излечению у 15–18% пациентов, таваборолом — у 6,5–9,1%, циклопироксом — в среднем у 7% пациентов [13].

Низкая комплаентность пациентов при продолжительных сроках лечения также отражается на результатах лечения.

В связи с этим разработана и применена новая, в особенности комбинированная, противогрибковая терапия для местного применения является чрезвычайно важной задачей.

Препарат Экзиллак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия) является новым комбинированным препаратом, включающим антимикотики с действием на разные этапы синтеза эргостерола, что позволяет усилить противогрибковое действие, минимизировать вероятность вторичной бактериальной инфекции.

Тербинафина гидрохлорид — синтетическое производное аллиламина, обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в том числе дерматофитов. Фунгицидный эффект тербинафина состоит в угнетении скваленэпоксидазы, фермента биосинтеза эргостерола, что в свою очередь нарушает биосинтез в мембране клеток грибов и вызывает их гибель.

Эконазол — противогрибковое средство для местного применения, производное имидазола. Оказывает местное противогрибковое (фунгицидное или фунгистатическое в зависимости от концентрации) и антибактериальное (бактерицидное) действие. Тормозит биосинтез эргостерола и других стеролов, регулирующих проницаемость клеточной стенки грибов, ингибирует биосинтез триглицеридов и фосфолипидов. Кроме того, нарушает окислительную и перекисную активность ферментов, что приводит к созданию токсических внутриклеточных концентраций перекиси водорода (может вызвать повреждение субклеточных органелл) и клеточному некрозу.

Цель данного исследования: оценка эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Экзиллак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для наружного применения произ-

водства АО «ВЕРТЕКС», Россия, в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза в сравнении с локальной монотерапией препаратом циклопирокс 8% лак для ногтей.

Исследование являлось опорным, проведено с целью государственной регистрации препарата Экзилак®.

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось в трех клинических центрах в соответствии с утвержденным протоколом № 010218-EZK-SEPV—003, этическими принципами Хельсинкской Декларации, трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством РФ. Оно было одобрено Советом по этике и локальными этическими комитетами. Разработка протокола, организация, клинический мониторинг, оценка безопасности и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией «Медицинский центр Пробиотек». Данное исследование завершает программу клинической разработки препарата Экзилак®.

В исследование были включены 172 амбулаторных пациента — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с микроскопически подтвержденным онихомикозом.

Критерии включения: онихомикоз большого пальца стопы (одной или обеих стоп) — поверхностная или дистальная форма онихомикоза при поражении не более 1/3 площади ногтя (КИОТОС — клинический индекс оценки тяжести симптомов онихомикоза Сергеева — от 1 до 6); добровольное согласие на участие в исследовании в письменном виде; для женщин с сохраненным потенциалом деторождения — готовность использовать надежные методы контрацепции весь период исследования, а также готовность и способность пациентов к заполнению необходимых опросников.

Критерии невключения: беременность или период лактации; известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; наличие онихомикоза с клиническими проявлениями, требующими назначения системной или комбинированной терапии (КИОТОС > 6); другие грибковые заболевания, требующие назначения системной или комбинированной терапии; алкоголизм/наркомания; тяжелые аллергические реакции в анамнезе вне зависимости от причины, их вызвавшей; известный иммунодефицит, включая ВИЧ-ассоциированный; атопический дерматит, другие аллергические заболевания кожи; любые повреждения и изменения кожи в месте предполагаемого нанесения препарата; любые повреждения/аномалии ногтя, препятствующие нанесению препарата; псориаз, красный плоский лишай, ониходистрофия, экзема; несогласие отказаться от любых косметических процедур на целевых ногтях или нежелание удалить с ногтей любые средства полировки ногтей или ухода за ними; использование местной терапии для лечения онихомикоза менее чем за 3 месяца до включения в исследование; системная антимикотическая терапия менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; химиотерапия, иммуносупрессорная терапия в течение 12 недель до включения в исследование, прием глюкокортикостероидов, антиметаболитов; неконтролируемый сахарный диабет и его осложнения, облитерирующие заболевания артерий; туберкулез, сифилис;

тяжелые заболевания печени или почек; клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на приверженность или на выживаемость пациента в ближайшее время.

Исследование было открытым, рандомизированным, активно контролируемым в параллельных группах, с вводным периодом, периодами активной терапии и последующего наблюдения. Общая длительность исследования составила 208 дней.

Исследование предполагало 7 визитов, включая визит скрининга.

На исходном визите (визит 1) пациенты получали следующий нераспределенный рандомизационный номер и соответствующий исследуемый препарат. Оценки эффективности и безопасности проводились на всех визитах.

Рандомизация проводилась с использованием валидированной программы, пациенты случайным образом распределялись в одну из двух групп лечения в соотношении 1:1. Набор пациентов в центрах проводился на конкурентной основе.

Группа лечения 1: препарат Экзилак® применялся ежедневно однократно на протяжении 6 месяцев. Способ применения: наружно, на пораженный ноготь, лак наносили на ногтевую пластинку тонким слоем.

Группа лечения 2: препарат циклопирокс 8% лак для ногтей также применялся наружно в следующем режиме: 1 раз через сутки в течение первого месяца, в течение второго — 2 раза в неделю, в течение третьего-шестого месяцев — 1 раз в неделю.

Все субъекты исследования перед второй и последующими аппликациями должны были удалять остатки исследуемого препарата (старого слоя) с поверхности ногтей пальцев ног при помощи щетки, мыла и воды. Первое обучающее нанесение препарата проводилось в исследовательском центре при участии и под контролем исследователя.

Применение других противогрибковых препаратов как для местного, так и для системного применения, глюкокортикостероидов, антиметаболитов, иммуностимулирующих или иммуносупрессорных препаратов было запрещено.

Параметры эффективности

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была доля пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги в конце терапии (на момент окончания лечения). Полным излечением считалось отсутствие остаточного поражения целевого ногтя по определению исследователя и отрицательные результаты КОН микроскопии. При поражении обеих стоп целевым считался изначально более пораженный ноготь.

Сравнивалась разница долей между группами с построением 95% ДИ. Тестировалась гипотеза исследования о том, что терапия исследуемым препаратом превосходит по эффективности терапию препаратом сравнения.

Вторичные конечные точки включали: долю пациентов, достигших клинического выздоровления через 6 месяцев терапии (клиническое выздоровление — полное восстановление нормальной морфологии пораженного ногтя); долю пациентов, достигших микологического выздоровления (микроскопия с раствором КОН) через 3 месяца терапии; долю

пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии; шкалу общей оценки исследователем IGA (Investigator's Global Assessment); интегральную шкалу оценки удовлетворенности пациента лечением (IMPSS).

Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений на каждом визите, лабораторных данных (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) на визитах 0, 3 и 5; показателей жизненно важных функций — артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) на каждом визите.

Все рандомизированные пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата, были включены в анализ безопасности. Все пациенты популяции безопасности, предоставившие хотя бы одну оценку показателя эф-

фективности на фоне приема препаратов, были включены в популяцию ИТТ (Intent-to-treat). Все пациенты популяции ИТТ, получившие запланированную терапию и имеющие оценки эффективности, были включены в популяцию по протоколу (PP).

173 пациента подписали информированное согласие и участвовали в скрининге, по результатам скрининга в исследование были включены 172 пациента (1 пациент не прошел скрининг, поскольку не соответствовал требованиям критериев включения/невключения). 172 пациента были рандомизированы и распределены в две группы лечения (группа 1 — Экзилак®, группа 2 — циклопирокс 8%), все они начали получать лечение и предоставили оценки эффективности, войдя в популяцию ИТТ. 172 пациента завершили все процедуры исследования в соответствии с протоколом, войдя в популяцию PP (рис. 1).

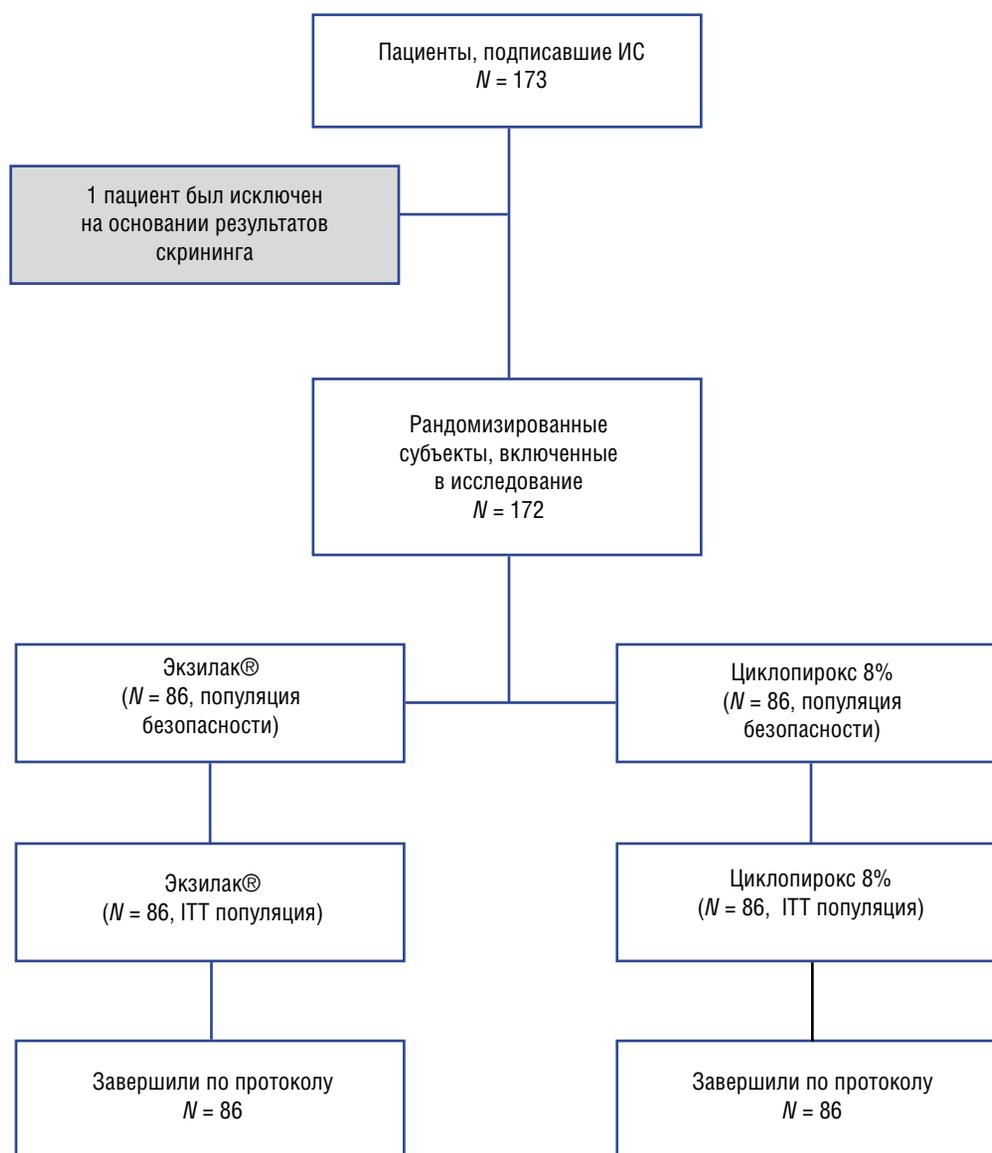


Рис. 1. Диспозиция пациентов в исследовании

Fig. 1. Disposition of patients in the study

Анализ данных проводился при помощи статистического пакета R версии 3.5.

Для количественных переменных описательная статистика включает среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения, число валидных случаев. Для качественных переменных указано число наблюдений (или событий) в каждой терапевтической группе либо общее количество наблюдений.

Расчет объема выборки проводился на основе первичной переменной — доля пациентов с полным излечением целевого ногтя пальца ноги через 6 месяцев терапии (на момент окончания лечения).

Критерий Шапиро — Уилка либо Колмогорова — Смирнова и графические методы применялись для выбора параметрических или непараметрических методов анализа.

Показатели эффективности и безопасности табулированы по визитам и терапевтическим группам, межгрупповое сравнение проводилось на каждом визите с помощью точного критерия Фишера. Оценка приверженности к терапии также анализировалась при помощи точного критерия Фишера.

Полученные результаты

В исследование были включены 54 мужчины и 118 женщин. Статистически группы лечения не различались по демографическим и другим базовым характеристикам (пол, возраст, раса, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)) (табл. 1).

Первичный параметр эффективности (PP-популяция)

Результаты анализа и тестирования первичной конечной точки — доли пациентов, достигших полного из-

лечения целевого ногтя пальца ноги в конце терапии, представлены в табл. 2.

Разница долей пациентов, достигших полного излечения, между исследуемым препаратом и препаратом сравнения составила 22,09%, 95% ДИ для разницы долей составил [8,21%; 35,97%], различия между группами статистически значимы ($p = 0,002$). Левая граница данного доверительного интервала находится правее границы превосходства.

Таким образом, можно говорить о том, что исследуемый препарат превосходит по эффективности препарат сравнения.

Вторичные параметры эффективности (PP-популяция)

Для доли пациентов, достигших клинического выздоровления, точный критерий Фишера зарегистрировал статистически значимые отличия между группами на визитах 5 ($p = 0,002$) и 6 ($p = 0,047$). На визите 5 доля пациентов, достигших клинического выздоровления в группе Экзилака®, составила 37,2%, для группы препарата сравнения — 15,1%.

Точный критерий Фишера для доли пациентов, достигших микологического выздоровления, зарегистрировал статистически значимые отличия между группами на визите 5 (72,1 и 54,7% соответственно, $p = 0,026$). На визите 6 показатели микологического излечения составили 79,1 и 72,1% соответственно, однако статистически значимой разницы не являлась.

Результаты оценки вторичной конечной точки — доли пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии, представлены в табл. 3.

Доли пациентов, достигших полного излечения через 4 недели после окончания терапии, различались

Таблица 1. Демографические и другие базовые характеристики
Table 1. Demographic and other baseline characteristics

Характеристика	Экзилак® (N = 86)	Циклопирокс 8% (N = 86)
Пол, мужчины/женщины	28/58	26/60
Раса европеоидная	86	85
Возраст, годы	48,27 ± 12,51	50,53 ± 12,04
Рост, м	1,70 ± 0,070	1,69 ± 0,076
Масса тела, кг	76,17 ± 12,90	75,50 ± 13,01
ИМТ, кг/м ²	26,59 ± 4,95	26,50 ± 4,13

Таблица 2. Распределение долей пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги на момент окончания терапии, по терапевтическим группам
Table 2. Distribution of the proportion of patients who have achieved complete recovery of the target toenail at the end of therapy by therapeutic groups

Показатель	Результат	Группа			
		Экзилак®		Циклопирокс 8%	
		N	%	N	%
Пациент достиг полного излечения к визиту 5	Нет	54	62,8	73	84,9
	Да	32	37,2	13	15,1

Таблица 3. Распределение долей пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии, по терапевтическим группам
Table 3. Distribution of the proportion of patients who have achieved complete recovery of the target toenail at the moment 4 weeks after the end of therapy by therapeutic groups

Показатель	Результат	Группа			
		Экзилак®		Циклопирокс 8%	
		N	%	N	%
Пациент достиг полного излечения к визиту 6	Нет	37	43,0	51	59,3
	Да	49	57,0	35	40,7

статистически значимо между группами ($p = 0,047$, точный критерий Фишера): в группе исследуемого препарата доля полностью излечившихся пациентов составила 57,0%, что на 16,3% выше, чем в группе препарата сравнения (40,7%).

Результаты по шкале IGA (Глобальная оценка исследователем) статистически различались начиная с визита 3 ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). На протяжении исследования доли пациентов с оценками «Полное выздоровление» и «Выраженное улучшение» были выше в группе исследуемого препарата.

Результаты по шкале IMPSS (Интегральная шкала оценки удовлетворенности пациента лечением) статистически различались начиная с визита 3 ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). На протяжении исследования доли пациентов с оценкой «Очень удовлетворен» были выше в группе исследуемого препарата (рис. 2).

Кроме того, после завершения исследования пациентов просили ответить на вопрос: насколько легко или трудно Вам было применять исследуемый лекарственный препарат на протяжении всего периода лечения?

Для оценок приверженности к терапии точный критерий Фишера зарегистрировал статистически значимые отличия между группами на визите 3 ($p = 0,011$),

на визитах 2, 4 и 5 различия были статистически не значимы ($p > 0,05$). Во всех случаях частота ответов «Легко» была выше в группе исследуемого препарата. Таким образом, анализ оценки приверженности к терапии продемонстрировал, что использование исследуемого препарата было более удобным для пациентов, чем препарата сравнения.

По окончании исследования была проведена оценка роста дрожжевых и плесневых грибов с типичными морфологическими свойствами на кисточках флакона из-под лака Экзилак®, которым пользовались пациенты при лечении. Заключение о проведенном микробиологическом исследовании было выдано микологической лабораторией Краевого КВД г. Барнаула (№60 от 02.03.2020). В ходе исследования произведен посев патологического материала с двадцати кисточек с применением метода микробиологического контроля парфюмерно-косметической продукции (МУК 4.2.801-99). Количество лака во флаконе не превышало 10%. Номера лаков, используемых пациентами, выбирали случайным образом. Посев осуществляли на готовую питательную среду Сабуро с декстрозой и хлорамфениколом производства ООО «ГЕМ». Образцы помещали в термостат при температуре 27 °C на 21-й день. Учет результатов проводился визуально через каждые 48 часов. Рост

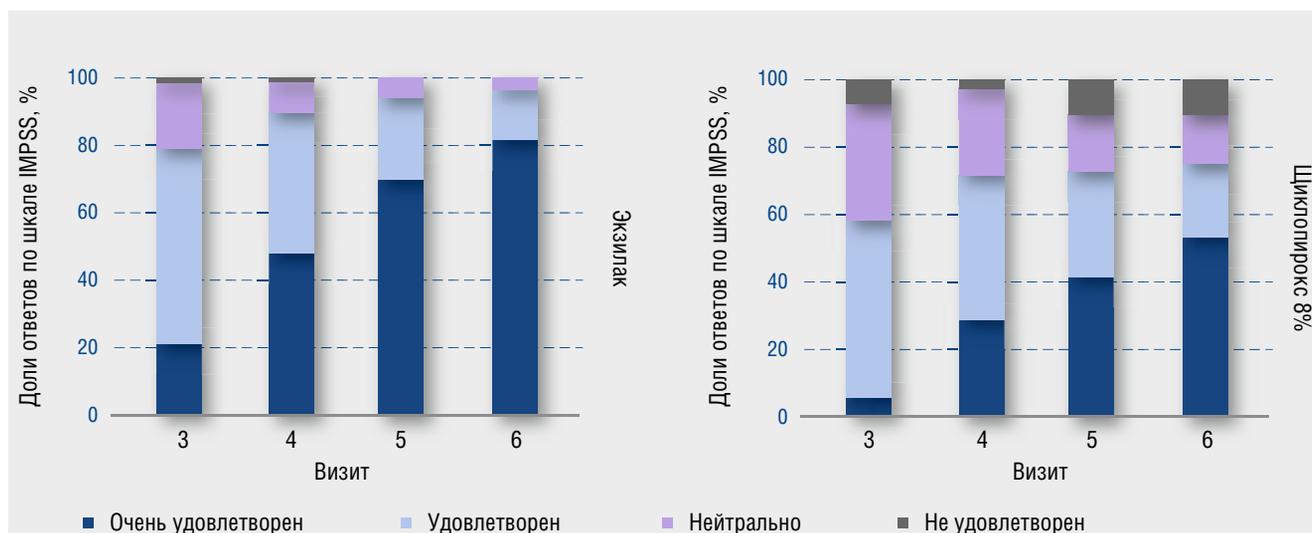


Рис. 2. Распределение долей ответов по Интегральной шкале оценки удовлетворенности пациента лечением (IMPSS) по визитам и терапевтическим группам

Fig. 2. Distribution of response rates on the Integral Patient Satisfaction Scale (IMPSS) by visit and treatment group

Таблица 4. Зарегистрированные в исследовании нежелательные явления по терапевтическим группам
Table 4. Reported adverse events by therapeutic groups

Нежелательное явление	Группа			
	Экзилак		Циклопирокс 8%	
	N	%	N	%
Боль в горле	0	0	2	2,3
Боль в правом подреберье	1	1,2	0	0
Боль в спине	0	0	1	1,2
Вегетососудистая дистония	0	0	1	1,2
Головная боль	3	3,5	1	1,2
Контактный дерматит	1	1,2	3	3,5
Конъюнктивит	0	0	1	1,2
ОРВИ	6	7,0	3	3,5
Простой герпес	0	0	1	1,2
Ринит	0	0	3	3,5

дрожжевых и плесневых грибов с типичными морфологическими свойствами на кисточках исследуемых лаков не выявлен.

Безопасность

Всего в исследовании было отмечено 11 нежелательных явлений (НЯ) у 10 (11,6%) пациентов группы исследуемого препарата и 16 НЯ у 15 (17,4%) пациентов группы контроля. Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p = 0,387$). Все возникшие нежелательные явления представлены в табл. 4. Ни одно из возникших нежелательных явлений не было серьезным и не повлекло преждевременного исключения пациентов из исследования. Не было обнаружено отрицательной динамики лабораторных и жизненных показателей.

Обсуждение

Онихомикоз является одной из наиболее частых причин обращений к дерматологу, более того, на грибковые инфекции приходится примерно 50% всех консультаций по поводу заболеваний ногтей [1, 2].

Заболевание проявляется выраженными косметическими дефектами ногтевой пластины и болевыми ощущениями, что резко снижает качество жизни больных. Более того, немаловажным является и то, что при заболевании онихомикозом пациенты часто испытывают различные психологические и социальные ограничения, которые могут потенциально влиять на работоспособность и социальную жизнь. По различным данным показано, что психологическое и психосоциальное воздействие достигает 92% [8].

Лечение онихомикозов на сегодняшний день остается непростой задачей в силу целого ряда причин, среди которых чаще всего отмечаются длительность и высокая стоимость терапии, нарушение комплаенса, нерегулярное применение местного лечения, сопутствующие заболевания.

В связи со всем вышесказанным существует потребность в эффективном препарате, который сможет бороться с онихомикозом в короткие сроки.

Новая комбинация тербинафина и эконазола для наружного применения, разработанная компанией АО «ВЕРТЕКС», Россия, продемонстрировала в данном исследовании превосходящую эффективность в сравнении с циклопироксом 8% лаком в качестве наружной монотерапии онихомикоза. Это исследование — завершающее в программе клинической разработки препарата Экзилак® [14].

По результатам исследования было показано, что через 6 месяцев терапии полное излечение грибка ногтей наступало в 37,2% случаев. Однако стоит отметить, что на 6-м визите, через 4 недели после окончания лечения, полное излечение наблюдалось уже у 57% пациентов.

Немаловажным является также и тот факт, что микологическое излечение наступало в 72,1% случаев по окончании лечения, через 6 месяцев терапии, а через 4 недели после окончания лечения уже в 79,1%. Достоверно известно, что ногти растут в среднем на 0,25–1 мм в неделю [15], а значит, микологическое излечение будет наступать раньше клинического.

За весь период исследования было выявлено 11 нежелательных явлений у 10 пациентов, использовавших Экзилак®, однако ни одно из них не являлось серьезным.

Результаты исследования позволяют говорить, что новый препарат Экзилак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат) обладает высоким профилем эффективности и безопасности у пациентов с онихомикозом и может быть рекомендован не только в качестве монотерапии, но и в комбинации с системными антифунгальными препаратами. Продemonстрированное в ходе исследования удобство применения нового препарата Экзилак® может стать важным фактором в лечении онихомикозов и увеличить приверженность терапии местными противогрибковыми препаратами.

Заключение

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным контролем в параллельных группах было проведено с целью подтверждения

эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат лак для наружного применения в сравнении с препаратом циклопирокс 8% лак для ногтей лекарственный.

В исследовании было показано, что тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат лак для наружного применения превосходит по показателям эффективности зарегистрированный препарат циклопирокс 8% лак для ногтей в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза; доля пациентов, достигших полного излечения на момент окончания терапии исследуемым препаратом, составила 35,97% по сравнению с 8,21% препаратом сравнения; через 4 недели после окончания те-

рапии в группе исследуемого препарата доля полностью излечившихся пациентов составила 57,0%, что на 16,3% выше, чем в группе препарата сравнения 40,7%.

При этом анализ данных безопасности, включая оценку нежелательных явлений, лабораторные исследования и влияние на жизненные показатели, не выявил статистически и клинически значимых различий между группами лечения; использование исследуемого препарата было более удобным для пациентов, чем использование препарата сравнения.

Полученные результаты могут определять выбор препарата тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат лак для наружного применения для проведения лечения онихомикозов. ■

Литература/References

1. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2002;3:31–35. [Sergeev AYU, Ivanov OL, Sergeev YuV, et al. A study of the modern epidemiology of onychomycosis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2002;3:31–35 (In Russ.)]
2. Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;12(Suppl 1):S6-9; doi:10.1111/j.1468-3083.1999.tb00909.x
3. Scher RK, Rich P, Pariser D, Elewski B. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis. Semin. Cutan. Med. Surg. 2013;32:S2–S4. Semin Cutan Med Surg. 2013;32(2 Suppl 1):S2-4. doi: 10.12788/j.sder.0014
4. Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И. Особенности современного течения и терапии онихомикоза. Лечащий врач. 2017;11:7–10. [Yunusova EI, Yusupova LA, Garaeva ZSh, Mavlyutova GI. Features of the current course and therapy of onychomycosis. Lechaschi Vrach Journal. 2017;11:7–10 (In Russ.)]
5. Otasevic S, Barac A, Pekmezovic M, Tasic S, Ignjatovic A, Momcilovic S, Stojanovic P, Arsic Arsenijevic V, Hay R. The prevalence of Candida onychomycosis in Southeastern Serbia from 2011 to 2015. Mycoses. 2016;59(3):167–172.
6. Степанова Ж.В. Современное лечение онихомикоза. Русский медицинский журнал. 1998; 6(20):1324–1326. [Stepanova ZhV. Modern treatment of onychomycosis. Russian Medical Journal. 1998;6(20):1324–1326 (In Russ.)]
7. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор литературы). Кубанский научный медицинский вестник. 2019;26(2):202–213. [Tlish MM, Shavilova ME. Modern treatment options of toenail onychomycosis (a literature review). Kuban Scientific Medical Bulletin. 2019;26(2):202–213 (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213
8. Lateur N. Onychomycosis: beyond cosmetic distress. J Cosmet Dermatol. 2006;5:171–177. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00246.x
9. Warshaw EM, Foster JK, Cham PMH, Grill JP, Chen SC. NailQoL: a quality-of-life instrument for onychomycosis. Int J Dermatol. 2007;46(12):1279–1286. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03362.x
10. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. Skin Appendage Disord. 2018;4(4):208–216. doi: 10.1159/000485632
11. Грибковые поражения ногтевого комплекса. Принципы терапии. Под ред. М.М. Тлиш. Краснодар; 2016. [Gribkovye porazheniya nogteвого kompleksa. Principy terapii. (Fungal lesions of the nail complex. Principles of therapy.) Ed. by MM Tlish. Krasnodar; 2016 (In Russ.)]
12. Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., и др. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. М.; 2013. [Sergeev YuV, Mokina EV, Sergeev AYU, et al. Local and combined therapy of onychomycosis (Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onihomikozov). Moscow; 2013 (In Russ.)]
13. Del Rosso JQ. The Role of Topical Antifungal Therapy for Onychomycosis and the Emergence of Newer Agents. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(7):10–18.
14. Круглова Л.С., Тамразова А.В., Турбовская М.А., Хотко А.А. Пилотное исследование переносимости и безопасности комбинированного препарата, содержащего тербинафина гидрохлорид и эконазола нитрат. Медицинский алфавит. 2022;(8):41–46. [Kruglova LS, Tamrazova AV, Turbovsckaja MA, Hotko AA. Pilotnoe issledovanie perenosimosti i bezopasnosti kombinirovannogo preparata, soderzhashhego terbinafina gidrochlorid i jekonazola nitrat. Medicinskij alfavit. 2022;(8):41–46. (In Russ.)] https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-41-46
15. Baswan S, Kasting GB, Li SK, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. Mycoses. 2017;60(5):284–295. doi:10.1111/myc.12592

Участие авторов: написание и подбор материала — Ю.С. Ковалёва; набор и наблюдение пациентов — О.А. Кокина, В.В. Кархова, А.А. Ведлер, Е.С. Макаренко; статистическая обработка и подбор литературы — В.В. Писарев, М.Е. Меркулов.

Authors' participation: writing the article and selection of material — Julia S. Kovalyova; recruiting and observation of patients — Oksana A. Kokina, Veronika V. Karkhova, Elena S. Makarenko; statistical processing and selection of literature — Vladimir V. Pisarev, Mikhail E. Merkulov.

Информация об авторах

***Ковалёва Юлия Сергеевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Кокина Оксана Александровна — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>; eLibrary SPIN: 2328-9842; e-mail: oksana3121@bk.ru

Ведлер Анна Андреевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4093-9170>; eLibrary SPIN:4537-7927; e-mail: vedler013@mail.ru

Кархова Вероника Валерьевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6071-5911>; e-mail: vkarkhova@mail.ru

Макаренко Елена Сергеевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7049-6150>, e-mail: elena_m121@mail.ru

Писарев Владимир Викторович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>; e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Меркулов Михаил Евгеньевич — ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>; e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru

Information about the authors

Julia S. Kovalyova — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor; address: 40, prospect Lenina, 656038, Barnaul, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Oksana A. Kokina — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>; eLibrary SPIN: 2328-9842; e-mail: oksana3121@bk.ru

Anna A. Vedler — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4093-9170>; eLibrary SPIN:4537-7927; e-mail: vedler013@mail.ru

Veronika V. Karkhova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6071-5911>; e-mail: vkarkhova@mail.ru

Elena S. Makarenko — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7049-6150>, e-mail: elena_m121@mail.ru

Vladimir V. Pisarev — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>; e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Mikhail E. Merkulov — ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>; e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru

Статья поступила в редакцию: 11.01.2022

Принята к публикации: 21.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 11.01.2022

Accepted: 21.05.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1324>

Орфанные заболевания: синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса

© Заславский Д.В.¹, Сыдигов А.А.², Грекова Е.В.³, Гафиатулин М.Р.¹, Коваленко К.А.¹, Богданова Е.А.¹, Березкина Н.А.^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2А

² Ферганский медицинский институт общественного здоровья
150100, Республика Узбекистан, г. Фергана, ул. Янги Турон, д. 2А

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса — редкий врожденный, наследственный синдром, характеризующийся наличием одного или нескольких себорейных невусов, структурными и функциональными нарушениями зрительной, сердечно-сосудистой, костной и центральной нервной систем. Главным маркером синдрома Шиммельпеннинга является присутствие невусов на коже лица и шеи — гамартом эпидермально-фолликулярно-себацейно-апокринового происхождения. Целью публикации является описание клинического случая — собственное наблюдение редкого заболевания из группы орфанных — синдрома Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса. Синдром ассоциирован с широким спектром возможных врожденных патологий, поэтому таким пациентам необходим своевременный междисциплинарный медицинский контроль.

Ключевые слова: синдром Шиммельпеннинга, орфанное заболевание, невус.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Согласие пациента: законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Заславский Д.В., Сыдигов А.А., Грекова Е.В., Гафиатулин М.Р., Коваленко К.А., Богданова Е.А., Березкина Н.А. Орфанные заболевания: синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):80–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1324>



Orphanic diseases: Schimmelpenning – Feuerstein – Mims syndrome

© Denis V. Zaslavsky¹, Akmal A. Sydikov², Ekaterina V. Grekova³, Marat R. Gafiatulin¹, Kseniya A. Kovalenko¹, Elena A. Bogdanova¹, Natalya A. Berezkina^{1*}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University
Lithuanian str., 2A, 194100, Saint Petersburg, Russia

² Fergana Medical Institute of Public Health
Yangi Turon str., 2A, 150100, Fergana, Uzbekistan Republic

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, 119991, Moscow, Russia

Schimmelpenning — Feuerstein — Mims syndrome is a rare congenital hereditary syndrome characterized by the presence of one or more sebaceous nevi, structural and functional disorders of the visual, cardiovascular, bone and central nervous systems. The main marker of Schimmelpenning syndrome is the presence of sebaceous nevi on the skin of the face and neck — a hamart of epidermal-follicular-sebaceous-apocrine origin. The aim of the article is to present our own clinical observation of Schimmelpenning — Feuerstein — Mims syndrome from the orphan diseases group. The syndrome is associated with a wide range of possible congenital pathologies, so such patients need timely interdisciplinary medical monitoring.

Keywords: Schimmelpenning syndrome, orphan disease, nevus.

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

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient's legal representative voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Zaslavsky DV, Sydikov AA, Grekova EV, Gafiatulin MR, Kovalenko KA, Bogdanova EA, Berezkina NA. Orphanic diseases: Schimmelpenning — Feuerstein — Mims syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):80–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1324>



Введение

Синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса — редкий врожденный, наследственный нейрокожный синдром, характеризующийся наличием крупного линейного невуса сальных желез (невуса Ядассона) в сочетании с эпилепсией, задержкой психического и речевого развития. Данный синдром также может характеризоваться поражением других органов и систем: органов зрения, сердечно-сосудистой, мочеполовой и опорно-двигательной систем [1–3].

Впервые в 1957 г. Шиммельпеннинг описал пациента с невусом сальных желез, поражениями глаз, эпилептическими припадками и умственной отсталостью. Он назвал это сочетание аномалий новым фактоматозом. Затем в 1962 г. Feuerstein и Mims сообщили о новом синдроме, характеризующемся триадой клинических проявлений в виде эпидермальных невусов, припадков и умственной отсталости [4]. С 60-х гг. XX в. клиницисты сообщали о нем под разными именами, такими как «синдром линейного невуса сальных желез», «синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса», «синдром линейного сального невуса (LSN)» и «синдром Соломона» [4, 5].

Клинически заболевание может проявляться изолированной кожной патологией, но иногда — аномалиями центральной нервной, костной, зрительной или сердечно-сосудистой систем [5–7]. Синдром Шиммельпеннинга — это редкая мозаичная РАСопатия, она носит спорадический характер и является результатом генетического мозаицизма, связанного с мутациями гена *NRAS* в локусе 1p13.2, гена *HRAS* в локусе 11p15.5 и гена *KRAS* в локусе 12p12.1. Форма и расположение невуса, объем поражения центральной нервной системы (ЦНС) и других систем органов определяются стадией онтогенеза, на которой данные мутации возникли [5, 8, 9].

В процессе эмбриогенеза мутации затрагивают эктодерму — общий для нервной системы и эпидермиса кожи источник развития. Соответственно, возникает сочетанное поражение данных структур [4, 10, 11].

Невусы имеют линейную форму и располагаются по линиям Блашко. Морфологически образования характеризуются четкими границами, бородавчатой поверхностью, окраской цвета здоровой кожи, иногда бывают желтого или коричневого цвета. Процесс поражения кожи может быть локализованным и распространенным, но зачастую имеет краниальную локализацию, иногда вовлекается слизистая оболочка рта, заднего прохода, половых органов [12–14]. По мере взросления ребенка невусы могут становиться более пигментированными, приобретать гиперкератоз и даже болезненность (субъективно расцениваться болезненными).

Как правило, при гистологическом исследовании эпидермального сального невуса изменения представлены папилломатозной гиперплазией эпидермиса, легким акантозом и гиперпигментацией. В сосочковом и ретикулярном слоях дермы можно отметить неправильное формирование долек зрелых сальных желез; увеличивается количество других эпителиальных структур (расширенных апокриновых желез, abortивных волосных фолликулов). Волосные фолликулы мелкие, недоразвиты и часто представлены солидными тяжами недифференцированных базалоидных клеток. Гиперплазия сальных желез характерна для себорейного невуса, однако она

может иметь место у здоровых новорожденных как транзиторное состояние, развивающееся под влиянием попадания в организм материнских гормонов. У лиц пубертатного возраста в ткани невуса часто обнаруживаются скопления недифференцированных клеток, напоминающие базалоидные гнезда [10, 11, 14].

На сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности синдрома Шиммельпеннинга в мировой популяции. Трудность постановки данного диагноза объясняется спорадической встречаемостью и сложностью дифференциальной диагностики.

Представляем описание клинического случая собственного наблюдения пациента с редким врожденным синдромом Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса, один из показательных случаев данной сочетанной патологии.

Описание случая

Пациент И., 5 мес., поступил в клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с жалобами на впервые возникшие приступы в виде «разведения ручек и закатывания глаз». Из анамнеза известно, что у ребенка с рождения диагностирован синдром Шиммельпеннинга.

Мальчик рожден от первой беременности, протекавшей на фоне многоводия, коронавирусной инфекции в III триместре и гипотиреоза у матери. Роды наступили на 39-й неделе путем кесарева сечения. Сразу при рождении у ребенка был заподозрен генетический синдром. По словам матери, в семье ранее отсутствовали какие-либо генетические заболевания. Ввиду развития нарастающей дыхательной недостаточности в течение первых трех месяцев жизни ребенок находился в отделении реанимации новорожденных (нуждался в проведении неинвазивной вентиляции легких).

В возрасте 4 месяцев во время кормления у мальчика впервые случился приступ в виде кратковременных замираний, раскидывания рук, поворотов головы с запрокидыванием назад и закатывания глаз (серии по 3–5 раз). Впоследствии приступы повторялись, на момент поступления в приемное отделение было зарегистрировано 6 эпизодов, классифицируемых как симптоматические фокальные приступы. В дальнейшем частота и длительность эпизодов увеличивались, в связи с чем получал препараты вальпроевой кислоты, а также левитирацетам и вигабатрин.

На момент осмотра состояние ребенка средней тяжести. Ребенок в сознании, кислородозависим (при отключении постоянной подачи увлажненного кислорода десатурация достигает 85%).

Результаты физического, лабораторного и инструментального исследования

Особенности фенотипа ребенка: голова долихоцефалической формы, ушные раковины низко посажены, глазная щель шире справа, воронкообразная деформация грудной клетки, во время плача — перекося лица влево, на осмотр реагирует двигательным и эмоциональным возбуждением. При осмотре кожного покрова в области лица, волосистой части головы, туловища (преимущественно слева), конечностей отмечены сально-железистые невусы (рис. 1А–D).

Новообразования представляют собой бляшки телесного цвета, слегка приподнятые над уровнем кожи, с распространением от лобной области по спинке носа



Рис. 1. Себорейный невус кожи лица, туловища (А); невус волосистой части головы, в очагах поражения отмечается отсутствие волосяных фолликулов (В); невус сальных желез располагается на коже туловища и доходит до левой стопы, также отмечается пятно «кофе с молоком» на коже правого бедра (С); невус частично расположен на коже спины (D)

Fig. 1. Sebaceous nevus of the skin of the face, trunk (A); nevus on the scalp, in the lesions, the absence of hair follicles is noted (B); the nevus of the sebaceous glands is located on the skin of the trunk and reaches the left foot, there is also a spot of "coffee with milk" on the skin of the right thigh (C); nevus is partially located on the skin of the back (D)

и носогубному треугольнику к подбородку, по периорбитальным областям к правой и левой щекам. В области волосистой части головы невусы образуют 4 четко ограниченных очага с отсутствием волос, на туловище (преимущественно слева) представляют собой отграниченные по срединной линии участки поражения с переходом на левую конечность (в области ноги приобретают плоский линейный характер).

Также у пациента имеется 5 гиперпигментированных пятен цвета «кофе с молоком», из них 4 размером 3 x 3 мм на левой ноге и 1 размером 15 x 15 мм на медиальной поверхности правого бедра.

По результатам гистологического исследования биоптата кожи в эпидермисе отмечались выраженная гиперплазия папилломатозного типа, множественные сальные железы небольшого размера, некоторые из них редуцированы, признаков злокачественной пролиферации не выявлено (рис. 2).

При дерматоскопии наблюдаются характерная дольчатая структура гиперплазированных сальных желез с расположением сосудов вокруг каждой дольки (crown vessels), нежная сосочковая папилломатозная

поверхность и отсутствие волос, что патогномонично для невуса сальных желез (рис. 3).

По результатам консультации врача-невролога у пациента были выявлены следующие патологии: парез лицевого нерва справа (при плаче — перекося лица — левый угол рта опущен); псевдобульбарный синдром (дискоординация процессов сосания и глотания, в возрасте 2 месяцев установлена гастростомия); задержка психомоторного развития (ЗПМР): голову держит неуверенно, при тракции за руки запрокидывает назад, при предложении игрушек интереса не проявляет.

Офтальмологом были диагностированы астигматизм и хронический дакриоцистит левого глаза.

Ребенок неоднократно проходил кардиологическое обследование, по результатам которого электрокардиография соответствовала норме, эхокардиография позволила выявить дисметаболическую кардиопатию без недостаточности кровообращения.

При осмотре педиатром, гастроэнтерологом, диетологом выявлено функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сочетающееся с недоразвитием кишечника и аплазией мышц передней

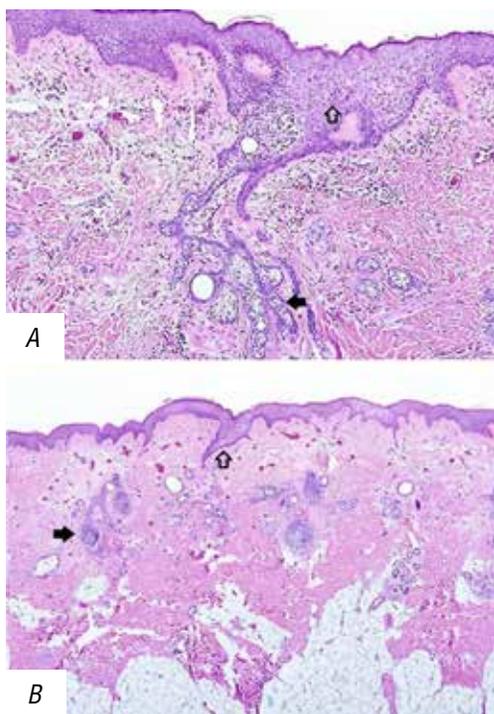


Рис. 2. Микрофотографии, окраска гематоксилин-эозин, $\times 50$ (А), $\times 200$ (В). Наблюдаются папилломатозная гиперплазия эпидермиса (прозрачная стрелка), гиперпластические себорейные железы (черная стрелка), некоторые редуцированы

Fig. 2. Micrographs, hematoxylin-eosin staining, $\times 50$ (A), $\times 200$ (B). There are papillomatous hyperplasia of the epidermis (transparent arrow), hyperplastic sebaceous glands (black arrow), some of them are reduced

брюшной стенки слева, что, в свою очередь, определяет низкие весовые прибавки.

По результатам обследования пациента врачом-нефрологом аномалии не были выявлены.

Ребенок был осмотрен хирургом, обнаружена водянка правого яичка и крипторхизм левого.

Отдельно стоит описать патологии опорно-двигательной системы (ОДС) и костно-мышечного аппарата: помимо невуса, связанного с основным генетическим синдромом, у пациента имеется воронкообразная деформация грудной клетки, сгибательная контрактура в левом коленном суставе, эквинус левой стопы в голеностопном суставе слева и укорочение левого ахиллова сухожилия (сухожильные рефлексы умеренные, справа чуть выше, патологические стопные знаки положительные, менингеальные симптомы отрицательные). Электромиографическое обследование выявило признаки умеренного аксонального поражения моторных волокон глубокого малоберцового и большеберцового нервов левой нижней конечности с признаками текущего активного дегенеративного процесса.

Тяжесть состояния описываемого пациента обусловлена сопутствующими структурными нарушениями строения головного мозга (ГМ) — по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяются признаки энцефалопатии, атрофические изменения коры ГМ больше справа. Наличие псевдобульбарного синдрома, орофациальной дисфункции потребовали установления гастростомы, однако позднее все же были диагно-

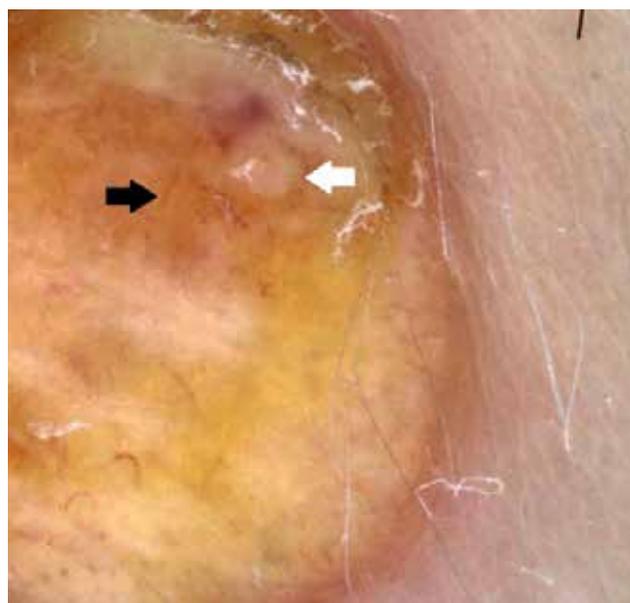


Рис. 3. Дерматоскопия. Наблюдаются характерная дольчатая структура гиперплазированных сальных желез (белая стрелка) с расположением сосудов вокруг каждой дольки (crown vessels) (черная стрелка), нежная сосочковая папилломатозная поверхность и отсутствие волос

Fig. 3. Dermatoscopy. There is a characteristic lobular structure of hyperplastic sebaceous glands (white arrow) with the arrangement of vessels around each lobule (crown vessels) (black arrow), a delicate papillary papillomatous surface and a lack of hair

стированы аспирационный синдром и сопутствующий риск формирования хронического бронхолитита, обусловленные функциональной неполноценностью центральной нервной системы. Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование пациента свидетельствует о прогрессировании эпилепсии и трансформации региональной эпилептиформной активности в паттерн модифицированной гипсаритмии, что позволяет подозревать у ребенка наличие синдрома Веста (модифицированная гипсаритмия на межприступной ЭЭГ сочетается с ЗПМР и инфантильными спазмами).

Обсуждение

Сложность верификации диагноза обусловлена редкостью заболевания и низкой информированностью о нем медицинских сотрудников, однако при анализе литературных источников следует выделить общие черты диагностированных случаев (таблица).

Клинические проявления синдрома Шиммельпеннинга в значительной степени разнятся у каждого проанализированного случая, однако, согласно общепринятым критериям диагностики, его отличительными чертами являются:

- наличие распространенного линейного невуса с преимущественной локализацией в области лица и распространением в близлежащие области. В нашем клиническом случае сально-железистый невус располагается в области лица, волосистой части головы, туловища (преимущественно слева) и конечностей;
- различные неврологические проявления в виде ЗПМР вплоть до олигофрении, судорожные припадки

Таблица. Указания в научной литературе на наиболее часто встречаемые поражения систем органов и тканей у больных с синдромом Шиммельпеннинга
Table. The most common abnormalities in patients with Shimmelpenning syndrome according to the literature

Источник	Год выпуска	Кожные проявления	Нервная система	Костно-мышечная система	Офтальмологическая патология	Сопутствующая патология
Mollica F, Pavone L, Nuciforo G. Linear sebaceous nevus syndrome in a newborn. <i>Am J Dis Child.</i> 1974;128(6):868–871. doi: 10.1001/archpedi.1974.02110310116023	1974	Распространенный эпидермальный невус	Гибель в первые сутки — патологии не выявлено		Липодермоиды конъюнктивы	Кистозная аденнома желчных путей, двусторонняя лептоменингеальная гемангиома, открытый артериальный проток, подковообразная почка
Schworm HD, Jedele KB, Holinski E, Hörtnagel K, Rudolph G, Boergen KP, et al. Discordant monozygotic twins with the Shimmelpenning — Feuerstein — Mims syndrome. <i>Clin Genet.</i> 1996;50(5):393–397. doi: 10.1111/j.1399-0004.1996.tb02394.x	1996	Желто-коричневые линейные невусы и червеобразные высыпания на коже головы и ее волосистой части с алопецией	Умственное и физическое развитие соответствует возрасту	Дефицит роста	Кератин-конъюнктивальные дермоиды, эзотропия справа	Не обнаружено
Сиблинг не имеет отклонений — здоровый ребенок						
Zaremba J, Wislawski J, Bidzinski J, Kansy J, Sidor B. Jadassohn's naevus phakomatosis: I. A report of two cases. <i>J Ment Defic Res.</i> 1978;22(2):91-102. doi: 10.1111/j.1365-2788.1978.tb00966.x	1998		ЗПМР, центральный парез левого лицевого нерва; легкий парез правой нижней конечности	Правосторонний остеолиз грудопоясничного отдела позвоночника; выраженная деформация стоп	Расходящееся двустороннее косоглазие, более выраженное с левой стороны; латеральный и ротационный нистагм	
			ЗПМР, умственная отсталость; отсутствие брюшных рефлексов, разгибательные подошвенные реакции, двусторонняя нетвердая ходьба с тенденцией к покачиванию на левую сторону и отсутствием синкинетических движений левой верхней конечности. Со второй недели жизни наблюдались эпизоды пароксизмального нистагма, несколько раз в день короткие приступы с потерей сознания		Горизонтальный нистагм, левосторонний микрофтальм, колобома верхнего века левого глаза, эктропион левого верхнего века. В боковой части левой глазной щели, ниже верхнего века, имелась выемка, сравнимая по размеру с семенем широкой фасоли, покрытая неизменной кожей	
van de Warrenburg BP, van Gulik S, Renier WO, Lammens M, Doelman JC. The linear naevus sebaceus syndrome. <i>Clin Neurol Neurosurg.</i> 1998;100(2):126–132. doi: 10.1016/s0303-8467(98)00012-2	1998	Новообразование на коже волосистой части головы, представленное бляшкой, окруженное участками кожи, лишенными волос	Тяжелая умственная отсталость, судороги, явные признаки нарушения мозговой деятельности		Нистагм, паралич взгляда	

Источник	Год выпуска	Кожные проявления	Нервная система	Костно-мышечная система	Офтальмологическая патология	Сопутствующая патология
Zutt M, Strutz F, Happle R, Habenicht EM, Emmert S, Haenssle HA, et al. Schimmelpenning — Feuerstein — Mims syndrome with hypophosphatemic rickets. <i>Dermatology</i> . 2003;207(1):72–76. doi: 10.1159/000070948	2003	Односторонний линейный сальный невус, приводящий к типичному развитию вторичных опухолей в пределах невуса (множественная сириноцистаденома сосочковидного отростка и базалиомы)		Деформации скелета, множественные рецидивирующие переломы костей	Экзотропия (расходящееся косоглазие) левого глаза, офтальмоплегия левого глаза (аддукция), помутнение роговицы обоих глаз, ксантелазмы на верхних и нижних веках	Гипофосфатемический рахит, центральное преждевременное половое созревание
Lena CP, Kondo RN, Nicolacópulos T. Do you know this syndrome? Schimmelpenning — Feuerstein — Mims syndrome. <i>An Bras Dermatol</i> . 2019;94(2):227–229. doi: 10.1590/abd1806-4841.20197661	2019	Желтоватый бородавчатый невус левой височной области, простирается до инфилтратальной шейной области, рубцовая алопеция	ЗПМР, умственная отсталость эпилептический припадок в возрасте 3 месяцев, арахноидальная киста средней черепной ямки	Долихоцефалия	Эпibuльбарная опухоль локализована на левом глазу в области нижнего века	

в большинстве случаев с дебютом до 6 месяцев жизни ребенка, варьирующие от инфантильных спазмов или фокальных двигательных припадков до генерализованных тонических или клонико-тонических припадков, существуют данные о резистентности припадков к проводимой терапии [4]; двигательные и цереброваскулярные нарушения [14];

- впервые возникшие приступы в виде «разведения ручек и закатывания глаз» наблюдались у нашего пациента в возрасте 5 месяцев, впоследствии результаты ЭЭГ-исследования в динамике свидетельствовали в пользу прогрессирования эпилепсии и трансформации региональной эпилептиформной активности в паттерн модифицированной гипсаритмии, резистентной к проводимой противосудорожной терапии;
- поражения глаз, как правило, бинокулярные [15] и представлены косоглазием, колобомой, катарактой, множественными гемангиомами, микро- и макрофтальмией, а также астигматизмом и хроническим дакриоциститом, как в случае представленного пациента;
- аномалии ОДС включают локализованные изменения черепа, лопаток, ребер, позвонков, соответствующие фиброзной дисплазии, и первичные или вторичные костные дефекты (кифоз, сколиоз, синдактилия, короткие конечности) [16]. В описанном нами случае имеются характерные аномалии ОДС (воронкообразная деформация грудной клетки; поражение сустава и сухожилия нижней конечности);

- существуют литературные источники, свидетельствующие о таких патологических состояниях ЦНС, как дисгенезия головного мозга, гемимегалэнцефалия и увеличение боковых желудочков, корковая дисплазия, глиальные гамартомы и глиомы низкой степени злокачественности [15]. В описанном нами случае по данным МРТ-исследования определены признаки энцефалопатии, атрофические изменения коры ГМ больше справа.

Вследствие полиморфизма клинических проявлений, значительно усложняющих постановку точного диагноза, и возможности мультисистемного поражения систем органов все дети с подозрением на наличие синдрома линейного невуса сальных желез должны проходить обширное обследование, включая ЭЭГ, МРТ ГМ, биопсию ткани невуса, дерматоскопию, а также находиться под постоянным динамическим наблюдением у профильных врачей — невропатолога, дерматовенеролога, офтальмолога, ортопеда и, конечно, педиатра.

Заключение

Несмотря на редкость синдрома Шиммельпенинга, характерная комбинация симптомов позволяет вовремя заподозрить данное заболевание и сделать все возможное для повышения продолжительности и качества жизни таких пациентов. С учетом различных комбинаций экстракранальных патологий больным необходимы комплексная диагностика и постоянное динамическое наблюдение у профильных специалистов. ■

Литература/References

1. Diven DG, Solomon AR, McNeely MC, et al. Nevus sebaceous associated with major ophthalmologic abnormalities. *Arch Dermatol* 1987;123(3):383–386. doi: 10.101/archderm.1987.01660270121029
2. Тамразова О.Б., Заславский Д.В. Заболевания сальных желез у детей грудного возраста. *Медицинский совет*. 2019;2:152–160. [Tamrazova OB, Zaslavsky DV. Zabolevaniya sal'nykh zhelez u detey grudnogo vozrasta. *Meditsinsky Sovet*. 2019;2:152–160 (In Russ.)]
3. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В. Детская дерматология. Руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа. М., 2022. 676 с. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. *Detskaya dermatologiya. Rukovodstvo dlya vrachev*. GEOTAR MEDIA. Moscow, 2022. 676 (In Russ.)]
4. Robert A Schwartz. Nevus Syndrome Clinical Presentation. 2021 Mar 23. In: *Medscape* [Internet].
5. Menascu S, Donner EJ. Linear nevus sebaceous syndrome: case reports and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2008;38(3):207–210. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.10.012
6. Горланов И.А., Леина Л.М., Заславский Д.В., Мильявская И.Р., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматовенерология: Учебник. М., 2017. 512 с. [Gorlanov IA, Leina LM, Zaslavsky DV, Milyavskaya IR, Olovyanishnikov OV, Kulikova SYu. *Detskaya dermatovenerologiya. Uchebnik* / Moscow, 2017. p. 512 (in Russ.)]
7. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров Р.А., Зайцев В.С., Ибрагимов К.У., и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи. Ташкент, 2014. 208 с. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, Zaitsev VS, Ibragimov KU, et al. *Dermatopatologiya vospalitel'nykh zabolevaniy kozhi*. Tashkent. 2014. 208 (In Russ.)]
8. Ольшанская А.С., Дюжакова А.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Гузей Т.Н. (2017). Синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса (описание клинического случая). *Русский журнал детской неврологии*, (4), 50–55. [Olshanskaya AS, Dyujakova AV, Shnayder NA, Dmitrienko DV, Guzey TN, Schimmelpenning — Feuerstein — Mims syndrome (opisanie klinicheskogo sluchaya). *Russian Journal of Child Neurology*. 2017;(4):50–55 (In Russ.)]
9. Mahajan R, Dogra S, Kanwar AJ, Saikia UN, Agrawal S. Extensive cerebriform nevus sebaceous: an unusual presentation. *Dermatol Online J*. 2012;18(5):9.
10. Молочков В.А., Марди Ш. (2007). К развитию базалиомы на фоне невуса сальных желез Ядассона. *Альманах клинической медицины*, (15), 232–235. [Molochkov VA, Mardi Sh. K razvitiyu bazaliomy na fone nevusa sal'nykh zhelez Jadassona. *Almanakh otechestvennoy meditsiny*, 2007;(15):232–235 (In Russ.)]
11. Yeqiang Liu, Manuel Valdebran, Jia Chen, Amira Elbendary, Fei Wu, Minyuan Xu. Nevus sebaceous of Jadassohn with eight secondary tumors of follicular, sebaceous and sweat gland differentiation. *Am J Dermatopathol* 2016;38(11):861–866. doi: 10.1097/DAD.0000000000000603
12. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. М.: Фолиант, 2016. 208 с. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. *Bolezni kozhi novorozhdennykh i grudnykh detej*. Moscow: Foliant Publishing House; 2016. 208 p. (in Russ.)]
13. Daniela Massi. *Dermatopathology. Division of Pathological Anatomy, Department of Surgery and Translational Medicine University of Florence, School of Human Health Sciences, Florence, Italy*. 2016. doi: 10.1007/978-3-319-30006-1
14. Nicholson CL, Daveluy S. Epidermal Nevus Syndromes. 2021 Jun 20. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
15. Lihua J, Feng G, Shanshan M, Jialu X, Kewen J. Somatic KRAS mutation in an infant with linear nevus sebaceous syndrome associated with lymphatic malformations: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8016. doi: 10.1097/MD.0000000000008016
16. el-Shanti H, Bell WE, Waziri MH. Epidermal nevus syndrome: subgroup with neuronal migration defects. *J Child Neurol*. 1992;7(1):29–34. doi: 10.1177/088307389200700105

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Дизайн и концепция статьи: Д.В. Заславский, Е.В. Грекова, М.Р. Гафиатулин; сбор клинического материала — А.А. Сыдилов, М.Р. Гафиатулин, К.А. Коваленко; обзор отечественной и зарубежной литературы — Е.А. Богданова, К.А. Коваленко; написание и редактирование статьи — М.Р. Гафиатулин, К.А. Коваленко, Е.А. Богданова, Н.А. Березкина; утверждение окончательной версии — Д.В. Заславский, Е.В. Грекова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Article design and concept: Denis V. Zaslavsky, Ekaterina V. Grekova, Marat R. Gafiatulin; clinical material collection — Akmal A. Sydikov, Marat R. Gafiatulin, Kseniya A. Kovalenko; review of domestic and foreign literature — Elena A. Bogdanova, Kseniya A. Kovalenko; manuscript wrighting — Marat R. Gafiatulin, Kseniya A. Kovalenko, Elena A. Bogdanova, Nataliya A. Berezkina; editing — Denis V. Zaslavsky, Ekaterina V. Grekova.

Информация об авторах

Березкина Наталья Андреевна — студент; адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8149-0093>; e-mail: pasternakberez@gmail.com

Заславский Денис Владимирович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Сыдиков Акмал Абдикахарович — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; eLibrary SPIN: 3812-8400; e-mail: medik-85@bk.ru

Грекова Екатерина Владимировна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>; e-mail: grekova_kate@mail.ru

Гафиатулин Марат Риатович — студент; e-mail: gafiatulin_2000@mail.ru

Коваленко Ксения Александровна — студент; eLibrary SPIN: 4466-9583; e-mail: zgbv00@gmail.com

Богданова Елена Александровна — студент; eLibrary SPIN 3419-6349; e-mail: bogdanovaeadoc@gmail.com

Information about the authors

Natalya A. Berezkina — student; address: 2A Litovskaya street, 194100, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8149-0093>; e-mail: pasternakberez@gmail.com

Denis V. Zaslavsky — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Akmal A. Sydikov — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; eLibrary SPIN: 3812-8400; e-mail: medik-85@bk.ru

Ekaterina V. Grekova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>; e-mail: grekova_kate@mail.ru

Marat R. Gafiatulin — student; e-mail: gafiatulin_2000@mail.ru

Kseniya A. Kovalenko — student; eLibrary SPIN: 4466-9583; e-mail: zgbv00@gmail.com

Elena A. Bogdanova — student; eLibrary SPIN 3419-6349; e-mail: bogdanovaeadoc@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 20.04.2022

Принята к публикации: 15.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 20.04.2022

Accepted: 15.05.2022

Published: 15.06.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1333>

Питириаз красный волосяной отрубевидный (болезнь Девержи) на фоне COVID-19

© Окладникова Е.В.¹, Котова К.В.¹, Хоржевский В.А.^{1,2}, Рукша Т.Г.^{1*}

¹ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² КГБУЗ КПАБ
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Д

Питириаз красный волосяной отрубевидный (болезнь Девержи) — идиопатический, папулосквамозный воспалительный дерматоз, который характеризуется прогрессирующей эритродермией. Этиология заболевания неизвестна, большинство случаев возникают спорадически. Иницирующими факторами могут быть вирусные инфекции, нарушение метаболизма витамина А, прием лекарственных препаратов, аутоиммунные реакции и злокачественные новообразования. Диагноз болезни Девержи основывается на клинических проявлениях заболевания и результатах гистологического исследования биоптата пораженной кожи больного. Представлен клинический случай красного волосяного отрубевидного лишая, возникшего на фоне COVID-19 у женщины 40 лет. С целью дифференциальной диагностики питириаза с атопическим дерматитом, эритродермической формой псориаза, генерализованной формой крапивницы необходимо проведение иммуногистохимических исследований с целью выявления пролиферации иммунокомпетентных клеток. На основании описанного клинического случая представляется возможным рекомендовать обследование на SARS-CoV-2 при выявлении у пациента болезни Девержи на фоне лихорадки и интоксикационного синдрома.

Ключевые слова: красный волосяной отрубевидный лишай, болезнь Девержи, COVID-19.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Окладникова Е.В., Котова К.В., Хоржевский В.А., Рукша Т.Г. Питириаз красный волосяной отрубевидный (болезнь Девержи) на фоне COVID-19. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):89–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1333>



Pityriasis rubra pilaris (Devergie's disease) in a COVID-19 patient

© Evgenia V. Okladnikova¹, Kseniya V. Kotova¹, Vladimir A. Khorzhevskii^{1,2}, Tatiana G. Ruksha^{1*}

¹ Krasnoyarsk State Medical University
Partizana Zheleznyaka str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Pathological Bureau
Partizana Zheleznyaka str., 3D, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Pityriasis rubra pilaris (Devergie's disease) is an idiopathic, papulosquamous inflammatory dermatosis characterized by progressive erythrodermia. The etiology of the disease is unknown, and most cases occur sporadically. Viral infections, impaired vitamin A metabolism, medications, autoimmune reactions, and malignancies are most common triggering factors. The diagnosis of Devergie's disease is based on the clinical manifestations of the disease and the results of a skin histological examination. The present paper discusses a clinical case of pityriasis rubra pilaris that occurred in a COVID-19, 40-year-old woman. For the purpose of differential diagnosis of pityriasis with atopic dermatitis, erythrodermic form of psoriasis, generalized form of urticaria, it is necessary to perform immunohistochemical studies to identify the proliferation of immunocompetent cells. Based on the described clinical case, it seems possible to recommend testing for SARS-CoV-2 if a patient has Devergie's disease against the background of fever and intoxication syndrome.

Keywords: Pityriasis rubra pilaris, Devergie's disease, COVID-19.

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

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Okladnikova EV, Kotova KV, Khorzhevskii VA, Ruksha TG. Pityriasis rubra pilaris (Devergie's disease) in a COVID-19 patient. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):89–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1333>



Актуальность

Последние 3 года ознаменовались пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. При этом данный инфекционный агент не только имел свои специфические проявления на коже, но и в значительной степени оказывал влияние на течение хронических заболеваний, в том числе дерматозов [1].

Наиболее частыми симптомами инфекции, вызванной COVID-19, являются гипертермия, респираторные нарушения в виде сухого кашля, заложенности носа и преходящей anosмии, а также выраженная слабость. К частым внереспираторным проявлениям инфекции относят поражения кожи, такие как эритематозная сыпь, крапивница, высыпания, напоминающие ветряную оспу. Согласно литературным данным, везикулярные высыпания могут появляться рано, в самом начале болезни, тогда как акральные везикуло-пустулезные элементы возникают сравнительно поздно. Остальные кожные проявления данной инфекции могут развиваться на протяжении всего заболевания [2, 3].

Питириаз красный волосистой отрубевидный (болезнь Девержи) является идиопатическим, папуло-сквамозным воспалительным дерматозом, который характеризуется прогрессирующей эритродермией. Подавляющее большинство случаев лишая Девержи является спорадическим, не имеет семейного анамнеза, в равной степени поражает мужчин и женщин всех рас и имеет неизвестную этиологию. В качестве иницирующих факторов выделяют вирусные инфекции, нарушение метаболизма витамина А, аутоиммунные реакции, прием лекарственных препаратов и злокачественные новообразования. Диагноз лишая Девержи основывается на клинических проявлениях заболевания и результатах гистологического исследования биоптата пораженной кожи больного. Гистологическими признаками заболевания являются акантоз с ортокератозом и паракератозом при сохраненном зернистом слое, в подлежащей дерме часто присутствует поверхностный периваскулярный и перифолликулярный инфильтрат. Современная классификация красного волосяного лишая включает:

- классический взрослый и классический ювенильный типы (отличаются только возрастом пациента);
- ограниченный ювенильный тип (иная этиология);
- тип, связанный с ВИЧ-инфекцией [4].

Описание случая

Пациентка С., 1982 г. рождения, поступила в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярска 05.03.2022 с жалобами на высыпания на коже туловища, лица, конечностей, которые сопровождались зудом, повышением температуры тела до 38–39 °С, многократную рвоту, частый жидкий стул, боли в животе, слабость, одышку.

Из анамнеза установлено, что заболела остро, 10.02.2022, появились слабость, повышение температуры до 39–38,5 °С, ломота и боли в суставах. Самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные средства, без видимого эффекта. Через 5 дней от начала заболевания у пациентки появились мелкоточечные элементы на коже верхних и нижних конечностей, затем на туловище, на лице. После обращения к терапевту, с 22.02.2022 по 03.03.2022, получила преднизолон, инфузионную терапию, цефтриаксон, энтеросгель, аципол, хлоропирамин, лоперамид.

Несмотря на проведенную терапию, состояние пациентки оставалось без положительной динамики, и 03.03.2022 она была госпитализирована с диагнозом «острая аллергическая реакция по тину генерализованной крапивницы». При обследовании в стационаре 03.03.2022 получен положительный результат мазка на COVID-19. Данные лабораторных исследований выявили повышение числа лейкоцитов до $18,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 13%; повышение уровня С-реактивного белка и аминотрансфераз — АСТ 108,3 ЕД/л и АЛТ 581,1 ЕД/л. Учитывая данные о сопутствующих заболеваниях и консультации аллерголога и ревматолога, был поставлен диагноз «коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, лабораторно подтвержденная». Сопутствующие: Токсикодермия распространенная в стадии эритродермии, ассоциированная с инфекцией COVID-19. Ревматоидный артрит: серопозитивный, развернутая стадия, неэрозивный, рентгенологическая стадия 1–2 с поражением мелких и крупных суставов. Остеопения на фоне ранней менопаузы. Недостаточность витамина Д. Узловой зоб 1-й степени, эутиреоз. Пациентке проводилось введение глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, гепатопротекторов. Несмотря на проведенную в течение 10 дней терапию, на коже туловища, конечностей и лица сохранялась пятнисто-папулезная сыпь с геморрагическим компонентом и обильным шелушением (рис. 1). В связи с этим было принято решение о проведении биопсии пораженных участков кожи.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При гистологическом исследовании фрагмента кожи с окраской гематоксилином и эозином выявлен эпидермис с нерегулярным слабо выраженным акантозом, признаками чередования участков паракератоза, перифолликулярными участками паракератоза, корками на поверхности, фолликулярными кератиновыми пробками (рис. 2). В верхних слоях дермы обнаруживается периваскулярный лимфоцитозный инфильтрат с участками выраженного эпидермотропизма, в проекции которых эпидермис демонстрирует выраженный спонгиоз (рис. 3), признаки вакуольной дистрофии, содержит многочисленные тельца Сиватта (рис. 4). Среди клеток инфильтрата видны мелкие фрагменты коллагеновых волокон. Кровеносные сосуды сосочкового слоя дермы расширены, придатки кожи сохранены.

Несмотря на введение высоких доз стероидных противовоспалительных средств (преднизолон 180 мг в сутки), кожные проявления не регрессировали, что позволило исключить их связь с atopическим дерматитом, эритродермической формой псориаза, генерализованной формой крапивницы. С целью дифференциальной диагностики с лимфомой кожи было проведено иммуногистохимическое исследование.

При иммуногистохимическом исследовании антиген пролиферативной активности Ki-67 экспрессирован в ядрах примерно 30% клеток воспалительного инфильтрата, в эпидермисе экспрессия Ki-67 не ограничена клетками базального слоя, а видна в более высоких слоях (рис. 5). Лимфоидные клетки инфильтрата экспрессируют CD3, CD5, соотношения CD4 и CD8 позитивных клеток соответствуют примерно 1:1 (рис. 6, 7). Единичные клетки экспрессируют CD20 (рис. 8). Заклю-



Рис. 1. Пятнисто-папулезная сыпь в области верхней конечности
Fig. 1. Macular and papular lesions on the upper extremities

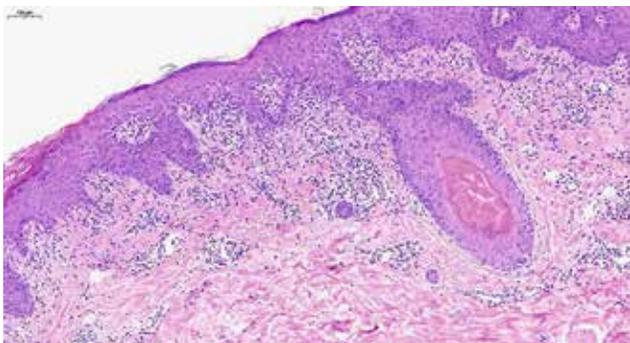


Рис. 2. Изменения в эпидермисе — акантоз, чередование участков пара- и ортокератоза, перифолликулярный паракератоз, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 2. Changes in the epidermis — acanthosis, alternating areas of para- and orthokeratosis, perifollicular parakeratosis, staining by hematoxylin and eosin, $\times 100$

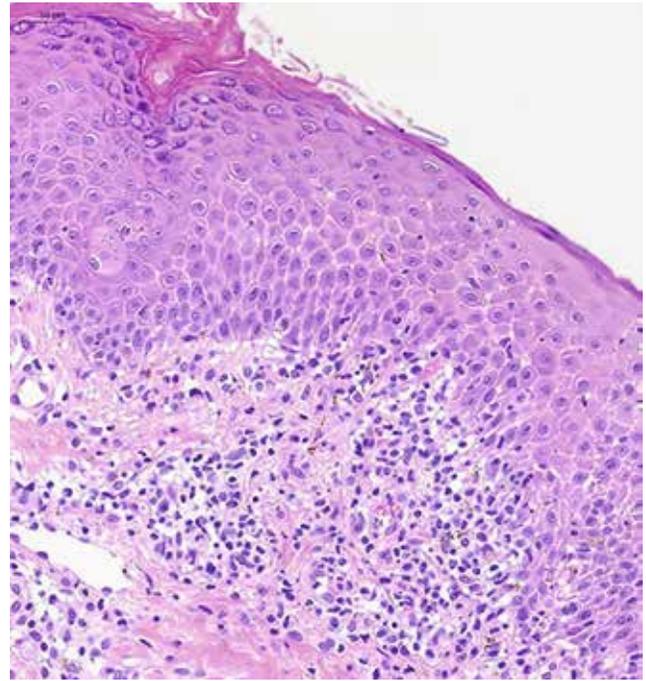


Рис. 3. Периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат дермы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
Fig. 3. Perivascular lymphoid dermal infiltrate, staining by hematoxylin and eosin, $\times 200$

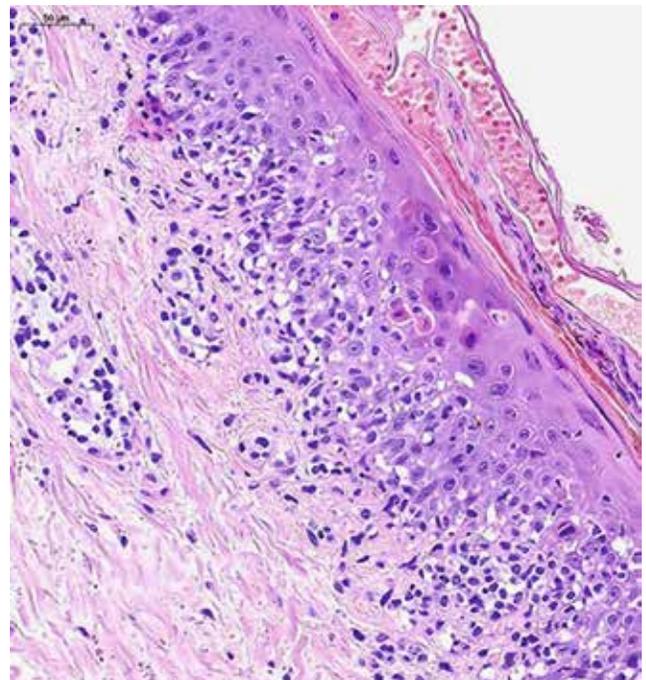


Рис. 4. Тельца Сиватта в эпидермисе, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
Fig. 4. Civatte bodies presence in epidermis, staining by hematoxylin and eosin, $\times 200$

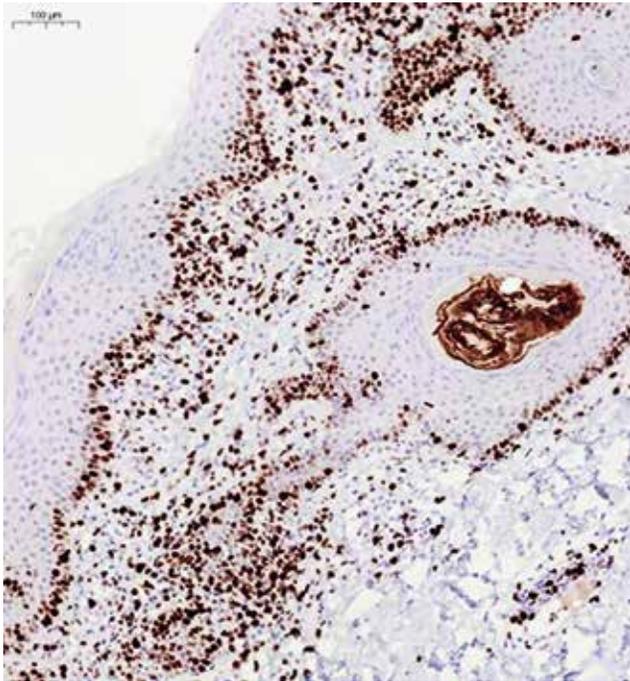


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67, ×100
 Fig. 5. Ki-67 immunovisualization in affected skin, ×100

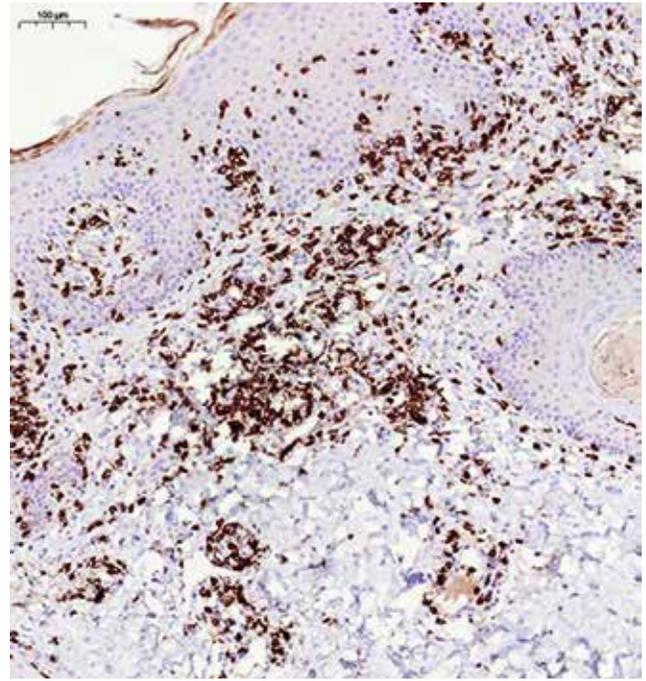


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование с антителами к клеткам CD8+, ×100
 Fig. 7. CD8+ cells immunovisualization, ×100

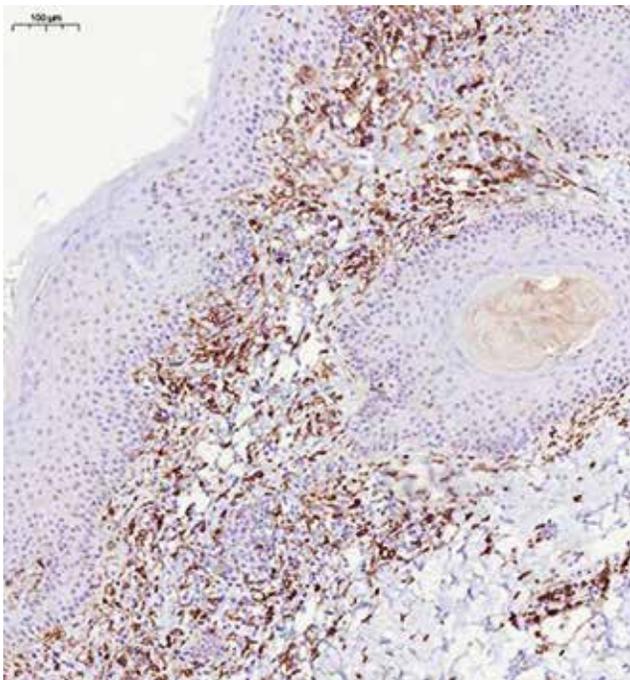


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование с антителами к клеткам CD4+, ×100
 Fig. 6. CD4+ cells immunovisualization, ×100

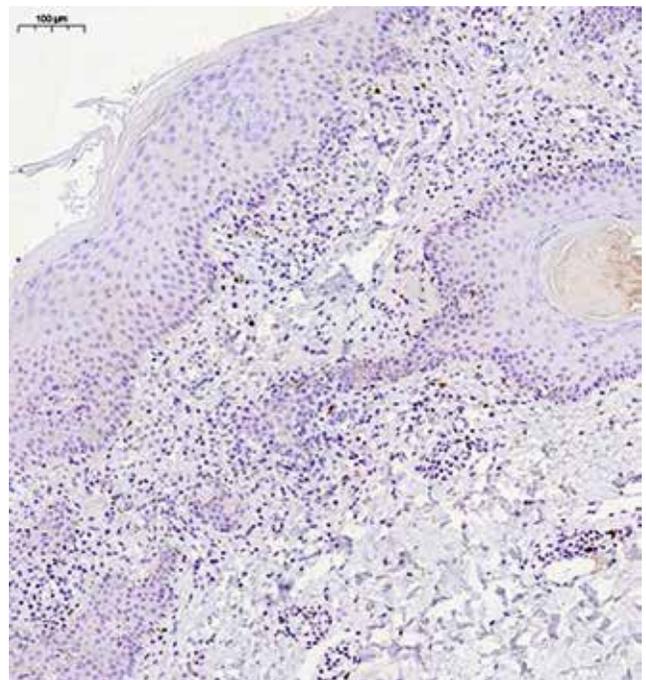


Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD20, ×100
 Fig. 8. Immunostaining by anti-CD20 antibodies, ×100

чение: клиническая картина заболевания, обнаруженные морфологические изменения в коже и результаты иммуногистохимического исследования в наибольшей степени соответствуют атипичной форме красного волосяного лишая Девержи.

Обсуждение

Известно, что вирусы, такие как вирус герпеса и ВИЧ, могут стать причиной развития красного волосяного отрубевидного лишая Девержи. Однако описания случаев развития этого заболевания в связи с инфекцией SARS-CoV-2 в доступной нам литературе мало

[5, 6]. В связи с разнообразием кожных проявлений, сопровождающих течение коронавирусной инфекции, рекомендуется проводить дифференциальную диагностику заболеваний кожи при помощи иммуногистохимических исследований на выявление пролиферации иммунокомпетентных клеток.

Заключение

При выявлении у пациента болезни Девержи на фоне лихорадки и интоксикационного синдрома представляется обоснованным рекомендовать обследование на SARS-CoV-2. ■

Литература/References

1. Мартынов А.А., Власова А.В. Клинический случай течения буллезного пемфигоида на фоне вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19). Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):107–112. [Martynov AA, Vlasova AV. A case of bullous pemphigoid following COVID-19 vaccination. Vestn. Dermatol. Venereol. 2021;97(4):107–112 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1244>
2. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(5):212–213. doi: 10.1111/jdv.16387
3. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. JAAD Int. 2021;2:119–133. doi: 10.1016/j.jdin.2020.12.003
4. Wang D, Chong VC, Chong WS, Oon HH. A Review on Pityriasis Rubra Pilaris. Am J Clin Dermatol. 2018;19(3):377–390. doi: 10.1007/s40257-017-0338-1
5. Aguilar-Gamboa FR, Cubas-Alarcon D, Villegas-Chiroque M, Failoc-Rojas VE. Pityriasis rubra pilaris post-infection due COVID-19: case report. Colomb Med (Cali). 2021;52(1):7014577. doi: 10.25100/cm.v52i1.4577
6. Kadylak D, Barańska-Rybak W. Acute postinfectious pityriasis rubra pilaris as a cutaneous manifestation in COVID-19: a case report and its dermoscopic features. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(10):622–624. doi: 10.1111/jdv.17424

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Т.Г. Рукша, В.А. Хоржевский; сбор и обработка материала — Е.В. Окладникова, К.В. Котова, В.А. Хоржевский; написание текста — Е.В. Окладникова; редактирование — Т.Г. Рукша.

Authors' participation: all authors approved the final version of the article and responsible for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Tatiana G. Ruksha, Vladimir A. Khorzevsky; collection and processing of material — Evgeniya V. Okladnikova, Kseniya V. Kotova, Vladimir A. Khorzevsky; text writing — Evgeniya V. Okladnikova; editing — Tatiana G. Ruksha.

Информация об авторах

***Рукша Татьяна Геннадьевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, улица Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 180361; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Окладникова Евгения Владимировна — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1909-222X>; eLibrary SPIN: 1220-9302; e-mail: farmasis@yandex.ru

Котова Ксения Витальевна — ассистент; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9868-5017>; e-mail: ksuhry@mail.ru

Хоржевский Владимир Алексеевич — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>; e-mail: vladpatholog@yandex.ru

Information about the authors

***Tatiana G. Ruksha** — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022, Krasnoyarsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 180361; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Evgenia V. Okladnikova — MD, Cand. Sci. (Med.), associated professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1909-222X>; eLibrary SPIN: 1220-9302; e-mail: farmasis@yandex.ru

Kseniya V. Kotova — MD, assistant lecturer; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9868-5017>; e-mail: ksuhry@mail.ru

Vladimir A. Khorzhevskii — MD, Cand Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>; e-mail: vladpatholog@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 25.05.2022

Принята к публикации: 23.06.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 25.05.2022

Accepted: 23.06.2022

Published: 15.06.2022

Для заметок
