

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ
БОЛЕЗНЕЙ

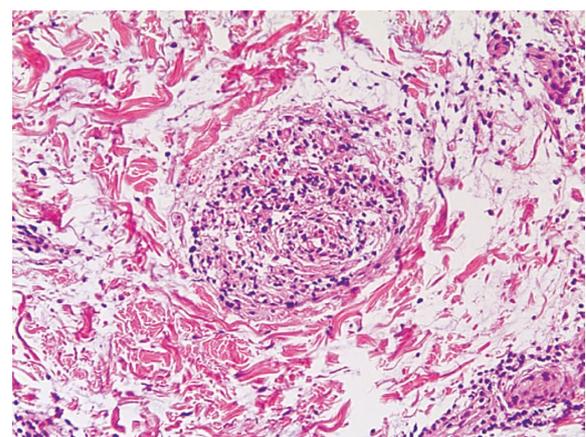
Том 23

5.2020

RUSSIAN JOURNAL
OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 23

5.2020



Волчаночный панникулит (стр. 334)

Искусственный интеллект
в диагностике меланомы

Психовегетативный статус
у больных экземой

Нитевой лифтинг
и одномоментная волюмизация лица

Сульфидные пелоиды
Сакского озера при псориазе

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

www.eco-vector.com

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

том 23

5.2020

Научно-практический журнал
Выходит один раз в два месяца
Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Комитете по печати РФ. Свидетельство о регистрации № 015912 от 28 марта 1997 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА:

Главный редактор ОЛИСОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, доктор медицинских наук, профессор

**Заместитель
главного редактора** Снарская Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор

Ответственный секретарь Ломоносов Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор

Научный редактор Теплюк Наталия Павловна, доктор медицинских наук, профессор

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ: Аравийская Елена Роальдовна, доктор медицинских наук, профессор
Борзова Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор
Дубенский Валерий Викторович, доктор медицинских наук, профессор
Кочергин Николай Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор
Круглова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор
Махнева Наталия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор
Пинсон Игорь Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор
Тарасенко Григорий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент
Яковлев Алексей Борисович, доцент, кандидат медицинских наук, доцент

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: БУРОВА С.А., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ВЛАДИМИРОВ В.В., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ИЗМЕРОВА Н.И., академик РАН, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), КОРОТКИЙ Н.Г., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), КОХАН М.М., доктор мед. наук, проф. (Екатеринбург, Россия), КРИНИЦЫНА Ю.М., доктор мед. наук, проф. (Новосибирск, Россия), КУРДИНА М.И., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ЛЬВОВ А.Н., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ПРИТУЛО О.А., доктор мед. наук, проф. (Симферополь, Россия), СЕРГЕЕВ А.Ю., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), СЕРГЕЕВ Ю.В., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ТОРОПОВА Н.П., доктор мед. наук, проф. (Екатеринбург, Россия), ФИСЕНКО В.П., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ЯКУБОВИЧ А.И., доктор мед. наук, проф. (Иркутск, Россия)

**ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:** проф. АДАСКЕВИЧ В.П. (Беларусь), проф. БУРОВА Е. (Великобритания), проф. ВОЛЛЕНБЕРГ А. (Германия), проф. ВОЛЬКЕНШТЕЙН П. (Франция), проф. ГИЛЕР У. (Германия), проф. ИОНЕСКУ А. (Франция), проф. ЛОТТИ Т. (Италия), проф. ЛЕПСЕЛТЕР Д. (Израиль), проф. МАЕВСКИЙ С. (Польша), проф. ОРЕНШТЕЙН А. (Израиль), проф. РУБИНС А. (Латвия), проф. РУЖИЧКА Т. (Германия), ХАЧИКЯН Х.М. (Республика Армения)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал адресован дерматовенерологам, косметологам, урологам, гинекологам, педиатрам и другим специалистам. В журнале освещаются проблемы дерматологии, венерологии, дерматоонкологии. Журнал публикует материалы по таким проблемам, как пиококковые заболевания кожи, микозы, дерматоонозы, пузырьные дерматозы, дерматокосметология, лазерная терапия в дерматологии, сифилис и урогенитальные инфекции, регулярно представляет на своих страницах место молодым специалистам и студентам в рубрике «Дебют» и публикует другие материалы.

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 23

5.2020

ROSSIYSKIY ZHURNAL
KOZHNYKH I VENERICHESKIKH BOLEZNEY

Peer-review Medical Journal
Frequency: 6 issues per year
Founded in 1998

- Editor-in-Chief** OLGA Yu. OLISOVA, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Deputy Editors** Elena S. Snarskaya, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Executive Editor** Konstantin M. Lomonosov, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Scientific Editor** Natalia P. Teplyuk, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**EDITORIAL
BOARD:**

Elena R. Araviiskaya, MD, PhD, DSc, prof., Pavlov First St-Petersburg State Medical University (Pavlov University) (St-Petersburg, Russia)
Elena Yu. Borzova, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Valery V. Dubensky, MD, PhD, DSc, prof., Tver State Medical University, (Moscow, Russia)
Nikolay G. Kochergin, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Larisa S. Kruglova, MD, PhD, DSc, prof., Central State Medical Academy" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Natalia V. Makhneva, MD, PhD, DSc, prof., Moscow Regional Clinical Skin and Venereology Hospital (Moscow, Russia)
Igor Y. Pinson, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Grigory N. Tarasenko, MD, PhD, docent, A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)
Aleksey B. Yakovlev, MD, PhD, docent, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**ADVISORY
COUNCIL:**

Sofiya A. Burova (Moscow, Russia), Vladimir V. Vladimirov (Moscow, Russia), Nataliya I. Izmerova (Moscow, Russia), Nikolay G. Korotky (Moscow, Russia), Muza M. Kokhan (Ekaterinburg, Russia), Yulia M. Krinitsyna (Novosibirsk, Russia), Maria I. Kurdina (Moscow, Russia), Andrey N. Lvov (Moscow, Russia), Olga A. Pritulo (Simferopol, Russia), Aleksey Yu. Sergeev (Moscow, Russia), Yuriy V. Sergeev (Moscow, Russia), Nina P. Toropova (Ekaterinburg, Russia), Vladimir P. Fisenko (Moscow, Russia), Andrey I. Yakubovich (Irkutsk, Russia)

**INTERNATIONAL
ADVISORY
COUNCIL:**

prof. Vladimir P. Adaskevich (Belarus), prof. Ekaterina Burova (UK), prof. Andreas Wollenberg (Germany), prof. Pierre Wolkenstein (France), prof. Uwe Gieler (Germany), prof. Marius Anton Ionescu (France), prof. Torello Lotti (Italy), prof. Joseph Lepselter (Israel), prof. Slawomir Majewski (Poland), prof. Arie Orenstein (Israel), prof. Andris Rubins (Latvia), prof. Thomas Ruzicka (Germany), prof. Khachik M. Khachikyan (Armenia)

The scientific and practical peer-reviewed medical journal is aimed at practitioners specializing in dermatology, venereology, cosmetology, urology, gynecology, pediatrics and other branches of medicine. The journal covers issues in dermatology, venereology, and dermatology, publishing different typologies of contributions. Among the topics are skin infections of pyococcal origin, mycoses, dermatozoonoses, bullous dermatoses, and cosmetic dermatology. The journal reviews new textbooks and manuals on dermatology and venereology, discusses new tests and emerging clinical problems, etc.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

- Олисова О.Ю., Пritуло О.А., Кириллук Т.И.** К вопросу о диагностике меланоцитарных новообразований: обзор литературы. 278
- Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Сергеева М.А.** Исследование эффективности программ автоматизированной диагностики меланомы кожи с применением технологий искусственного интеллекта. 288

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

- Podder I., Sadoughifar R., Goldust M., Lotti T.** Rationale and utility of sub-therapeutic/low dose cytokines and growth factors in dermatology: an overview. 293
- Кузнецова М.Ю., Пritуло О.А., Довгань И.А., Соколова О.Н.** Клиническая эффективность и особенности иммунологических изменений у больных псориазом при комплексном применении сульфидных пеллоидов Сакского озера. 303
- Дубенский В.В., Гутянский О.Г., Дубенский Вл.В., Гутянская Е.Ю., Некрасова Е.Г.** Психовегетативный статус и неврологические симптомы у больных идиопатической экземой. 312
- Плахова К.И., Хасанова А.Р., Тарасенко Г.Н., Шадышева Л.И.** Динамика уровней противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови больных atopическим дерматитом после проведения курса фототерапии. 317
- Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М.** Лечение розацеа сегодня: достижение полностью чистой кожи – наша реальность. 324
- Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Ражева П.А.** Клинический случай волчаночного панникулита. 334
- Винцарская Г.А., Пritуло О.А., Шеренговская Ю.В., Бабанин В.А., Маракан Марван Якин Нажи.** Мирамистин: от дерматовенерологии до профилактики коронавирусной инфекции. Обзор литературы. 341

КОСМЕТОЛОГИЯ

- Грибанов И.И., Старокожева Н.Ю.** Нитевой лифтинг и одномоментная волюмизация лица, как оптимально сбалансированная техника эстетической коррекции. 347

ХРОНИКА

- Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelova. Бюллетень заседания № 1140. 354

ФОТОГАЛЕРЕЯ

- Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В.** Красный плоский лишай. 356

DERMATOONCOLOGY

- Olisova O.Yu., Pritulo O.A., Kirilyuk T.I.** Diagnosis of melanocytic neoplasms: a literature review. 278
- Sergeev V.Yu., Sergeev Yu.Yu., Tamrazova O.B., Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Sergeeva M.A.** Diagnostic performance study on the melanoma automated diagnosis software powered by artificial intelligence technologies. 288

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

- Podder I., Sadoughifar R., Goldust M., Lotti T.** Rationale and utility of sub-therapeutic/low dose cytokines and growth factors in dermatology: an overview. 293
- Kuznetsova M.Yu., Pritulo O.A., Dovgan I.A., Sokolova O.N.** Clinical efficacy and characteristics of immunological changes in patients with psoriasis following the combined use of sulfide peloids from Lake Saki. 303
- Dubensky V.V., Gutiansky O.G., Dubensky V.I.V., Gutianskaya E.Yu., Nekrasova E.G.** Psychovegetative status and neurological symptoms in patients with idiopathic eczema. 312
- Plakhova K.I., Khasanova A.R., Tarasenko G.N., Shadyzheva L.I.** Changes in the serum levels of anti-inflammatory interleukins in patients with atopic dermatitis after a course of phototherapy. 317
- Olisova O.Yu., Anpilogova E.M.** Current management options for rosacea: clear skin is our reality. 324
- Tepluk N.P., Grabovskaya O.V., Razheva P.A.** Clinical case of lupus erythematosus panniculitis. 334
- Vintserskaya G.A., Pritulo O.A., Sherengovskaya Yu.V., Babanin V.A., Marakah M.Ya.N.** Miramistin: from dermatovenerology to prevention of coronavirus infection. Literature review. 341

COSMETOLOGY

- Gribanov I.I., Starokozheva N.Yu.** Thread lifting and single-step facial volumization as an optimum balanced technique of aesthetic correction. 347

CHRONICLES

- Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society. Meeting Bulletin No. 1140. 354

PHOTO GALLERY

- Olisova O.Yu., Tepluk N.P., Grabovskaya O.V., Kolesova Yu.V.** Photo gallery: Lichen planus. 356

Зав. редакцией

Маргарита Юрьевна БЕЛОУСОВА

rjdv@eco-vector.com

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел.: +7 495 308 83 89

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Литературный редактор
М.Н. Шошина

Переводчик А.А. Богачёв

Корректор М.Н. Шошина

Вёрстка, обработка графического материала С.М. Мешкорудникова

Сдано в набор 24.01.2021. Подписано в печать 12.02.2021. Формат 60 × 88%. Печать офсетная. Печ. л. 10,75. Усл. печ. л. 9,99. Уч.-изд. л. 5,86. Тираж 500 экз. Заказ 1-1065-IV.

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Отпечатано в типографии Михаила Фурсова. 196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69. Тел.: +7 812 646 33 77

ПОДПИСКА ЧЕРЕЗ ИНТЕРНЕТ: www.akc.ru, www.pressa-rf.ruПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА: elibrary.ru, <https://journals.eco-vector.com/1560-9588>

Рос. ж-л кожн. и венер. болезней. 2020; т. 23, № 5: 275–360.

Интернет-сайт: <https://journals.eco-vector.com/1560-9588>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Российский журнал кожных и венерических болезней представлен в Ulrichs International Periodicals Directory.

«Российский журнал кожных и венерических болезней» входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, опубликован в бюллетене ВАК Министерства образования и науки РФ.

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2020

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Олисова О.Ю.¹, Пritуло О.А.², Кириллук Т.И.¹

К вопросу о диагностике меланоцитарных новообразований (обзор литературы)

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Представлен анализ зарубежных источников литературы, описывающих возможности применения различных методов диагностики и их сочетания с аналитическим программным обеспечением, искусственным интеллектом для диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи; проведена оценка их эффективности, описаны недостатки методов по результатам зарубежных исследований последних лет.

Ключевые слова: меланоцитарные новообразования; меланома кожи; диагностика; обзор литературы.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Пritуло О.А., Кириллук Т.И. К вопросу о диагностике меланоцитарных новообразований (обзор литературы) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(5):278–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48837>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.10.2020

Принята к печати 09.12.2020

Olisova O.Yu.¹, Pritulo O.A.², Kirilyuk T.I.¹

Diagnosis of melanocytic neoplasms: a literature review

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

²Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

This article presents an analysis of foreign literature sources describing the possibilities of using various diagnostic methods and combining diagnostic methods and their analytical software and artificial intelligence for the diagnosis of benign and malignant melanocytic nevi. Evaluation of efficiency was performed. The disadvantages of diagnostic methods based on the results of foreign studies in recent years are described.

Key words: melanocytic neoplasms; skin melanoma; diagnosis; literature review.

For citation: Olisova OYu, Pritulo OA, Kirilyuk TI. Diagnosis of melanocytic neoplasms: a literature review. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):278–287. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48837>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 29 Oct 2020

Accepted 09 Dec 2020

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: Olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: Olisovaolga@mail.ru

Information about the authors:

Olisova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Pritulo O.A., <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;

Kirilyuk T.I., <https://orcid.org/0000-0002-2720-9942>

Меланоцитарные образования характеризуются значительной распространённостью в популяции, гетерогенностью в эпидемиологическом, генетическом, морфологическом аспектах, различными степенями риска злокачественной трансформации [1].

Многочисленные исследования подтверждают, что количество невусов увеличивается в периоды полового созревания и среднего возраста, впоследствии их число уменьшается [2–5]. В ряде случаев возникают трудности в проведении дифференциальной диагностики меланоцитарных образований, поскольку некоторым из них свойственны схожие клинические и дерматоскопические признаки.

В обсервационных когортных, а также в исследованиях случай–контроль установлено, что 29,1% меланом возникли из уже существовавших невусов, 70,9% – *de novo*, а связанные с невусом меланомы имели меньшую толщину по шкале Бреслоу, чем меланомы *de novo* [6]. В исследовании R. Pampena и соавт. [7] обнаружены наиболее значимые предикторы возникновения диспластических невусов: большое количество невусов, мутация *BRAF V600E*, цвет глаз (зелёный, голубой) и расположение на туловище. При этом предикторами меланомы *de novo* были многочисленные веснушки толщиной более 0,5 мм на лице в подростковом возрасте, выраженный дермальный эластоз и возраст 70 лет и старше. Появление меланомы, связанной с невусом, показывает лучшую безрецидивную выживаемость по сравнению с меланомой *de novo* [7].

Среди меланоцитарных образований особое место отводят меланоме кожи. Традиционно меланому кожи позиционируют как злокачественную опухоль нейроэктодермального генеза, развивающуюся из трансформированных меланоцитарных клеток с преимущественно кожной локализацией, характерной особенностью которой является быстрое прогрессирование, раннее и множественное метастазирование, высокий процент летальных исходов. Меланоме в её цикле развития свойственен поэтапный прогресс: горизонтальная пролиферация меланоцитарных клеток с формированием меланомы *in situ* соответствует фазе радиального роста, которая затем сменяется фазой вертикального роста с инвазией и пролиферацией меланоцитов в дерме [8]. В дальнейшем это приводит к метастазированию злокачественных меланоцитарных клеток в регионарные лимфатические узлы, кожу, внутренние органы. Важность ранней диагностики меланомы обусловлена тем, что прогноз для жизни пациента прямо пропорционален стадии обнаружения заболевания. Точный диагноз на ранней стадии позволяет раньше начать лечение и имеет решающее значение для успешного ведения пациента, повышения 5-летней выживаемости, а также снижения экономических затрат со стороны системы здравоохранения.

С течением времени подходы к диагностике доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований менялись. Диагноз меланомы кожи вплоть до 1980-х годов ставили на основании макроскопических изменений, таких как наличие кровотечения или изъязвления на поверхности образования.

Внедрение в практику метода дерматоскопии открыло новые диагностические возможности, изменило взгляд на эволюцию невусов и факторов, влияющих на их структуру. Метод получил широкое распространение для ранней диагностики меланомы в 1990-х годах, когда было показано, что повысить диагностическую точность можно путём использования эпилюминесцентной микроскопии (дерматоскопии). Эффективность метода в сравнении с обычным осмотром кожных покровов пациента невооружённым глазом в последующем была многократно подтверждена метаанализами [9]. Так, если в те годы, когда дерматоскопия только внедрялась в практическую деятельность, требовалось дополнительно использовать масляные или спиртовые основы для снижения коэффициента отражения и преломления света, то современные дерматоскопы дают возможность визуализировать структуры эпидермиса и сосочков дермы за счёт использования светофильтров с кросс-поляризацией.

Метод дерматоскопии позволяет повысить чувствительность и специфичность при диагностике меланомы кожи, но его эффективность напрямую зависит от опыта и уровня квалификации специалиста. Исследование показало, что чувствительность метода выше у дерматолога с опытом проведения дерматоскопии более 5 лет (92%), чем у неопытного клинициста (69%); специфичность метода в руках опытного дерматолога (99%) также оказалась выше, чем у молодого специалиста (94%) [10]. На первом этапе диагностическая стратегия заключается в решении вопроса о меланоцитарном происхождении образования, для чего выполняется поиск диагностических паттернов. Следует учитывать, что более 35% пациентов, обратившихся за помощью к специалисту, имеют нескольких нозологий одновременно, например меланоцитарные невусы, себорейный кератоз, дерматофибромы [11]. Для ответа на вопрос, является ли образование доброкачественным, подозрительным или злокачественным, предлагается множество дерматоскопических алгоритмов. В повседневной практике специалисты обычно следуют 10-секундному правилу Ардженциано, основанному на следующем предположении: если классификация злокачественного или доброкачественного поражения требует у исследователя больше времени, чем обычно, следует рекомендовать хирургическое удаление или краткосрочное наблюдение. К другим алгоритмам, широко вошедшим в практику,

относят правило ABCD, метод Мензиса, алгоритмы CASH (color, architecture, symmetry, homogeneity) и Argenziano из 7 пунктов, которые отличаются используемыми дерматоскопическими критериями. Каждый из этих алгоритмов имеет свои уникальные критерии, но в целом их концепции похожи.

Правило дерматоскопии ABCD, основанное на критериях асимметрии (A), границы (B), цвета (C) и диаметре более 6 мм (D), улучшило диагностическую точность дерматоскопии. Критерии ABCD задумывались в качестве простого инструмента, который можно было бы применять в ежедневной практике при оказании первичной медико-санитарной помощи. Эти критерии позволили специалистам первичного звена своевременно определять клинические особенности меланомы. Сочетание высокой чувствительности и специфичности с простотой практического использования критериев ABCD обеспечивает хорошую результативность скринингового инструмента в клинической практике [12, 13]. Следует подчеркнуть, что не для всех меланом характерны 4 признака ABCD [14]. Спустя почти 20 лет на основании накопленных данных было принято решение о добавлении в критерии ABCD буквы «E» – Evolution (эволюция, изменение), что отражает динамическую природу злокачественного новообразования кожи. Предполагалось, что добавление буквы «E» к уже существующему алгоритму улучшит и расширит возможности врачей по распознаванию меланом на более ранних стадиях [15]. Это особенно важно для диагностики узловых меланом, которые часто не имеют таких признаков, как асимметрия, неровность границ, изменение цвета и диаметр более 6 мм [16].

Особого внимания в ранней диагностике меланомы заслуживает метод Мензиса, продемонстрировавший самую высокую точность и чувствительность (84,6%) при использовании врачами первичного звена, которые наиболее часто сталкиваются с меланомой *in situ*. Разработанный в 1996 г. метод основан на двух негативных и девяти позитивных признаках меланомы. Наличие двух негативных признаков (симметрия рисунка, однородный цвет) позволяет практически полностью исключить меланому. Определение хотя бы одного из девяти положительных признаков позволяет заподозрить диагноз меланомы [17]:

1. бело-голубая вуаль;
2. множественные коричневые точки;
3. наличие псевдоподий;
4. радиальные полосы;
5. участки депигментации;
6. чёрные точки или глобулы на периферии;
7. множественные цвета;
8. множественные точки серовато-синего цвета;
9. расширенная сеть.

По мере совершенствования диагностики меланомы кожи предлагались и другие алгоритмы.

CASH-алгоритм, впервые описанный в 2007 г., имеет четыре критерия – цвет, архитектура, симметрия, однородность/неоднородность структур [18]. Чувствительность и специфичность алгоритма CASH, по описанным в литературе исследованиям, составляет 91,6 и 64,8% соответственно, что сопоставимо с результатами, которые демонстрирует правило ABCD. Менее чувствительным (87,5%), но с сопоставимой с другими алгоритмами специфичностью является контрольный список из семи пунктов Ардженциано, или 7-точечное правило Ардженциано (7-point checklist Argenziano) [19]. Автор алгоритма предложил в качестве диагностических критериев использовать 7 признаков – атипичную пигментацию, бело-голубую вуаль, атипичные сосуды, атипичные полосы, чёрные/коричневые/серые участки, атипичные точечные включения, наличие признаков регрессии. Для того чтобы заподозрить меланому, достаточно даже трёх положительных признаков [20].

Таким образом, дерматоскопия с предложенными многочисленными алгоритмами для интерпретации результатов позволяет ответить на вопрос, является ли меланоцитарное образование доброкачественным или злокачественным, повышая тем самым возможность раннего обнаружения меланомы и снижая необходимость ненужных биопсий. Метод хорошо себя зарекомендовал в мониторинге меланоцитарных новообразований, позволяя сравнивать серии дерматоскопических снимков, сделанных в разные временные промежутки [21, 22]. К сожалению, метод эпифлюоресцентной микроскопии имеет ограниченные возможности при ранней диагностике меланом, особенно её беспигментной формы [23].

В широкую практику вошло картирование пигментных образований как эффективное средство мониторинга. Метод предполагает фотографирование в высоком качестве всего тела с целью документирования внешнего вида и расположения меланоцитарных новообразований на разных участках кожных покровов. При необходимости можно провести фотофиксацию одного очага с использованием дерматоскопии: это особенно важно, если образование расценено врачом как подозрительное и требующее наблюдения, но биопсия в данный момент ещё не показана. В последующие посещения врач может сравнивать фотоматериалы пациента с результатами осмотра уже имеющихся или для выявления новых образований. Факт эффективности такого сопоставления доказан в исследованиях [24]. Картирование пигментных новообразований нашло широкое применение среди специалистов при наблюдении за пациентами из группы риска. У пациентов, которые имели исходные фотоматериалы и

зафиксированные результаты дерматоскопии, исследования выявили более низкое число выполненных биопсий и больший процент выявления меланом на ранних стадиях [25].

Для цифровой фотофиксации существуют дополнения – компьютерные системы, позволяющие хранить и обрабатывать полученные изображения: MoleMax, MelaFind, Melanoscan, Fotofinder.

Система MoleMax (Derma Medical Systems, Австрия) представляет собой комбинированный с компьютерной технологией для обработки и хранения фотоматериалов дерматоскоп с поляризованным светом, благодаря чему изображения имеют высокое разрешение без использования контактных жидкостей. Уникальное программное обеспечение даёт возможность специалисту сравнивать полученные данные с предыдущими результатами исследования. Помимо дерматоскопии, MoleMax позволяет фотографировать всё тело пациента и создавать цифровую карту кожи, что особенно актуально для лиц с высоким риском развития меланомы и множественными пигментными образованиями. Изображения можно использовать при динамическом наблюдении пациента для сравнения подозрительных новообразований [26].

Перспективным методом дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований является устройство MelaFind (США) – мультиспектральный цифровой дерматоскоп и созданное к нему программное обеспечение (полностью автоматические алгоритмы анализа изображений) для оценки подозрительных пигментных образований. Система позволяет определить, может ли конкретное исследуемое образование быть меланомой кожи [27]. Программа менее чем за 3 с формирует последовательность из 10 цифровых изображений, затем фотография сравнивается с базой данных, сформированной на основе 10 000 биоптатов кожи. MelaFind даёт два возможных результата – положительный (поражение следует рассмотреть для биопсии, чтобы исключить меланому) и отрицательный (поражение следует рассмотреть для оценки позднее). Исследования показали, что MelaFind может достигать чувствительности 95–100% и специфичности от 70 до 85%.

Одним из вспомогательных методов в диагностике меланомы кожи является технология спектрофотометрического внутрикожного анализа SIAscope (Великобритания), основанная на разнице оптических свойств компонентов кожи. Инструмент позволяет провести оценку меланоцитарных новообразований кожи путём анализа содержания меланина [28]; даёт возможность визуализировать кожные структуры в высоком качестве, определять сосудистые и пигментные особенности исследуемого участка с последующим формированием компьютерного изображения. При анализе 348 образований, исследованных

с помощью SIAscope, отмечены чувствительность 83% и специфичность 80% [29]. По данным показателям метод значительно уступает эпиллюминесцентной микроскопии.

К неинвазивным способам, позволяющим провести дифференциальную диагностику меланоцитарных новообразований и выявить меланому на ранних стадиях, можно отнести конфокальную лазерную сканирующую микроскопию (confocal laser scanning microscopy, CLSM) с возможными вариантами проведения в режиме реального времени *in vivo* (отражательная конфокальная микроскопия) и *ex vivo* (флюоресцентная конфокальная микроскопия). Принцип метода основан на разнице коэффициента рефракции света от различных структур кожи. *Ex vivo* отражённый флюоресцентный свет преобразуется в электрический сигнал, передаваемый на компьютер. CLSM обеспечивает послойное сканирование и визуализацию эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоёв дермы, клеточных структур. Метод позволяет идентифицировать типичные паттерны и цитологические особенности доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований [30]. Способность меланина отражать свет даёт возможность использовать метод CLSM для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований. Чувствительность и специфичность метода для диагностики меланомы кожи достигают 93 и 76% соответственно. CLSM обладает большей точностью в диагностике беспигментной и гипопигментной меланомы, чем дерматоскопия.

В основе отражательной конфокальной микроскопии (reflectance confocal microscopy, RCM) лежит маломощная лазерная система для получения изображений кожи *in vivo* с возможностью визуализации структур до глубины сосочкового слоя дермы. Было показано, что RCM улучшает диагностическую точность при меланоме и немеланомном раке кожи, особенно в тех случаях, когда провести дифференциальную диагностику затруднительно [31]. Общая чувствительность и специфичность RCM составляют 90 и 86% соответственно.

В дифференциальной диагностике меланоцитарных образований особое место отводится оптической когерентной томографии (ОКТ), принцип действия которой основан на использовании оптического излучения ближнего инфракрасного света с возможностью увеличения исследуемого участка поражённой поверхности кожи [32]. Метод позволяет проводить сканирование в режиме реального времени с быстрым получением изображения, однако одним из его существенных недостатков является низкое разрешение изображения. Наличие меланина в меланоцитарных образованиях характеризуется неравномерным распределением на ОКТ;

дермо-эпидермальное соединение также не обнаруживается при меланоме из-за инфильтративного роста опухоли. Отсутствие чётких и однозначных критериев для оценки результатов ОКТ, которые бы позволили провести дифференциальную диагностику между доброкачественным меланоцитарным образованием и меланомой кожи, не позволяет считать её оптимальным методом для диагностики меланомы на ранней стадии. Однако в случае тонких меланом ОКТ можно использовать для измерения толщины опухоли в силу разницы структуры опухоли с окружающими коллагеновыми волокнами, что позволяет определить нижнюю границу в тонких опухолях [33].

Использование биоимпеданса перспективно с позиции дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований. Уровни биоимпеданса зависят от формы и структуры клеток, их содержимого: в зависимости от этих базовых характеристик электрический импеданс будет различаться в доброкачественных и злокачественных клетках. Измерения биоимпеданса подозрительных пигментных образований проводятся как в центре поражения, так и на невовлечённом контрольном участке кожи; полученные данные затем анализируются компьютером. Чувствительность метода достигает 100% для диагностики меланомы *in situ*; даёт возможность провести дифференциальную диагностику между меланомой и доброкачественными меланоцитарными образованиями с чувствительностью 92–100% и специфичностью 67–75% [34].

Другой неинвазивный метод дифференциальной диагностики, эффективность которого всё ещё продолжает уточняться в исследованиях, – метод генетического анализа экспрессии *LINC00518* и *PRAME* для оценки риска меланомы. Так, из 330 новообразований, отрицательных по результатам теста, 99% были оставлены под динамическое наблюдение. Биопсии, выполненные в последующие 3–6 мес, не подтвердили гистопатологического диагноза меланомы кожи. В исследовании чувствительность генетического аппликационного теста составила 95%, специфичность – 91%, также было отмечено снижение числа необоснованных биопсий [35].

К неинвазивным, быстровыполнимым и недорогим методам относится рамановская спектроскопия – перспективная для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных образований кожи, продемонстрировавшая в исследованиях потенциал для скрининга злокачественных новообразований кожи *in vivo* [36]. В исследовании X. Feng и соавт. [37] описана возможность рамановской спектроскопии в дифференциальной диагностике различных видов рака кожи, что в конечном итоге уменьшает число ненужных

биопсий. В работе показано, что такие биомаркеры, как коллаген и триолеин, являются наиболее важными с позиции спектральных различий между меланомой кожи, диспластическими невусами, а также между немеланомным раком кожи и нормальной кожей [38].

Безусловно, каждый специалист должен помнить, что неинвазивные методы диагностики могут сыграть значимую вспомогательную роль, но они не могут с абсолютной точностью помочь определить доброкачественность или злокачественность процесса. Они помогают ответить специалисту на вопрос, стоит ли делать биопсию в настоящий момент или нет.

В современной практике специалисты могут использовать целый ряд различных методов биопсии исходя из своих предпочтений и квалификации, показаний/противопоказаний, особенностей локализации и размеров образования. Аналитические исследования американских коллег показывают рост числа проводимых биопсий в среднем на 6% в год [39]. Авторы отмечают, что растущее число биопсий может быть связано как с онконастороженностью системы здравоохранения в отношении меланомы, так и с увеличением заболеваемости меланомой. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего уточнения взаимосвязи между скринингом меланомы, заболеваемостью и смертностью [39].

Среди методов частичной биопсии наибольшее распространение получили панч-биопсия (*punch biopsy*) и шейв-биопсия (*shave biopsy*). Методы считаются достаточно простыми в выполнении и не занимают много времени, если проводить сравнение с эксцизионной биопсией. Тем не менее в исследовании S. de Menezes и соавт. [40] показано, что для окончательного удаления опухоли потребовалось по три процедуры вместо двух в 34% панч-биопсий, 17% shave-биопсий и всего 5% эксцизионных биопсий. Таким образом, использование частичной биопсии в рамках диагностики меланомы кожи приводит к необходимости выполнения дополнительной процедуры для окончательного иссечения образования. Однако при крупных очагах поражения, на акральных участках или в других сложных местах, где эксцизионная биопсия может привести к нежелательным функциональным или косметическим результатам, а также у пациентов, имеющих противопоказания к выполнению эксцизионной биопсии, частичные биопсии имеют явное преимущество.

Выявление различий в исходах на основании типа проведённой биопсии, выполненной с целью диагностики меланомы кожи, имеет большое клиническое значение. В метаанализе R. Shellenberger и соавт. [41] проанализированы клинические исходы в зависимости от типа проведённой биопсии: смертность от меланомы, смертность от других причин, толщина опухоли по Бреслоу, рецидив

меланомы. Показано, что единственным статистически значимым различием стало увеличение смертности от других причин при выполнении панч-биопсии в целях диагностики меланомы. Данную разницу в исследовании объяснить не удалось.

Метод shave-биопсии – доступный, экономически рентабельный и малозатратный по времени. Основным недостатком shave-биопсии связан с возможными неточностями в оценке глубины инвазии опухоли, что приведёт к ошибкам в установлении стадии заболевания, повлияет на выбор терапии и окажет негативное влияние на прогноз для пациента. По данным литературы, shave-биопсия стала чаще использоваться для диагностики инвазивной меланомы, а не только для меланомы *in situ* или подозрительных новообразований. Основными причинами роста частоты использования метода авторы считают скорость выполнения процедуры и её низкую стоимость. Вероятность ложноотрицательных диагнозов при использовании shave-биопсии меньше, чем при панч-биопсии, но выше чем при выполнении эксцизионной биопсии [42, 43].

В настоящее время «золотым стандартом» для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований по-прежнему остается эксцизионная биопсия с последующим гистологическим изучением биоптата [44]. Основными преимуществами метода является возможность получения полной гистологической картины, определения толщины по Бреслоу, уровня инвазии по Кларку и индекса митотической активности. Результаты, полученные при эксцизионной биопсии, помогают определить стадию заболевания, решить вопрос о необходимости биопсии сторожевого лимфатического узла [45].

С целью повышения точности диагностики и выбора оптимального способа лечения используется анализ генов *NRAS* и *BRAF* [46]. Метод стал рутинным способом оценки меланомы, что особенно важно для прогноза и перспективы использования тех или иных способов лечения. Изучение геномных мутаций и открытие генов *MC1R*, *CDKN2A* и *CDK4*, а также *PPP6C*, *RAC1*, *SNX31* и сигнальных путей *RAS/RAF/MEK/ERK*, *PPP6C*, *RAC1*, *SNX31* позволило по-новому взглянуть на патогенез меланомы, возможности и перспективы лечения [47–49].

Клинический интерес с прогностической точки зрения представляют биомаркеры (онкомаркеры). Наиболее известным онкомаркером метастатической меланомы является лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки, используемая в определении стадии меланомы [50]. В недавних исследованиях было показано, что повышенные титры ЛДГ коррелируют с низким уровнем ответа на анти-PD-1-терапию и низкими показателями выживаемости [51]. ЛДГ относится к неспецифическим, достаточно распространённым биомаркерам при других заболеваниях различной

этиологии, тогда как кальцийсвязывающий белок S100B считается специфическим и надёжным иммуногистохимическим маркером меланомы. Показано, что уровни S100B в сыворотке коррелируют со стадией меланомы [52]. В исследованиях E. Deckers и соавт. [53] белок S100B был повышен у 71%, а ЛДГ – у 21% пациентов с впервые диагностированной меланомой IV стадии, причём все пациенты, имеющие повышенный уровень ЛДГ, также имели и повышение S100B. Тем не менее ЛДГ оказался лучшим показателем для определения выживаемости. Объяснением этому может служить то, что S100B и ЛДГ связаны с разными аспектами поражения. Когда уровень ЛДГ повышается, болезнь уже находится на последних стадиях, на которых развивается некроз опухоли. А уровень S100B повышен на более ранней стадии заболевания, когда некроз опухоли ещё отсутствует. S100B, как утверждается в исследовании, скорее, является маркером прогрессирования болезни, а ЛДГ – показателем некроза опухоли.

Потенциальным неинвазивным маркером в диагностике меланомы признают циркулирующие микроРНК (microRNA) из-за их стабильности даже при нарушении правил забора крови, неправильных условиях обработки и выделения образцов, поскольку microRNA расположены в экзосомах и связаны с защитными белками (AGO2 и нуклеофозмин). Некоторые исследования описывают возможность использования microRNA сыворотки и плазмы в качестве дополнительного инструмента для прогноза, определения вероятности метастатического исхода и ответа на терапию [54]. По данным других исследований, зависимости между уровнем экспрессии microRNA и способностью меланомы к метастазированию не обнаружено [55].

В недавних исследованиях цифровой диагностики кожи были использованы сверхточные нейронные сети (convolutional neural network, CNN) для классификации изображений меланомы и невусов, достигнута точность, сопоставимая с точностью дерматологов [56]. Показано, что нейронная сеть может определить вероятность злокачественной трансформации меланоцитарного образования [57]. Обучение нейронной сети происходило по изображениям, которые были подтверждены биопсией [58]; 134 изображения были отправлены на анализ дерматологам из разных немецких клиник, аналогичное количество изображений анализировала нейронная сеть. Состав изображений: 50% – меланомы, 50% – невусы, о чем дерматологи были проинформированы. Специалистам было предложено принять решение о доброкачественности или злокачественности процесса. По итогу исследования дерматологи с большим клиническим опытом показали чувствительность и специфичность 63,2 и 65,2%, молодые специалисты – 68,9 и 58%, а CNN – 82,3 и 77,9% соответственно [59].

Результаты исследований показывают, что для обучения нейронных сетей важно не количество изображений, а качество загружаемых данных. Описанные достижения можно считать революционными, способными вывести вопрос ранней диагностики меланомы на совершенно новый уровень. Безусловно, такие методики не могут заменить взгляд врача-дерматолога, но могут успешно помогать в клинической практике: учитывая, что более 35% пациентов имеют нескольких нозологий одновременно, такие перспективные технологии смогли бы в будущем быстро и эффективно помогать специалисту решать диагностические задачи [60]. Возможности искусственного интеллекта предлагается использовать только после того, как врач поставит свой клинический диагноз с целью исключения предвзятости.

Заключение

Создаваемые и совершенствуемые методы дифференциальной диагностики становятся все более ориентированными на практическое применение; повышается их доступность как для дерматологов, так и для врачей первичного звена. Конечно, каждый из описанных методов требует высокой квалификации и опыта специалиста. Необходимо совершенствовать и унифицировать критерии, позволяющие максимально рано поставить диагноз при использовании тех или иных методов. Перспективным является факт внедрения в будущем искусственного интеллекта в практическую деятельность врачей. Непрерывная разработка новых методов и совершенствование уже используемых в долгосрочной перспективе позволит в максимально короткие сроки определить доброкачественность или злокачественность меланоцитарного новообразования, уменьшить число необоснованных биопсий, снизить затраты на диагностику и лечение пациентов со стороны системы здравоохранения. Разрабатываемые упрощенные алгоритмы для интерпретации результатов дадут возможность широко использовать неинвазивные методики врачам общей практики для ранней диагностики меланомы, снижения заболеваемости и смертности среди групп риска.

ЛИТЕРАТУРА

- Zalaudek I., Manzo M., Savarese I., Docimo G., Ferrara G., Argenziano G. The morphologic universe of melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(3):149-56.
- Huang J.M., Chikeka I., Hornyak T.J. Melanocytic nevi and the genetic and epigenetic control of oncogene-induced senescence. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):85-93. doi: 10.1016/j.det.2016.08.00.
- Levy R., Lara-Corrales I. Melanocytic nevi in children: A review. *Pediatr Ann.* 2016;45(8):e293-8. doi: 10.3928/19382359-20160720-07.
- Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(2):20-4.
- Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;15(6):57-62.
- Pampena R., Kyrgidis A., Lallas A., Moscarella E., Argenziano G., Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):938-45.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.
- Sheen Y.S., Liao Y.H., Lin M.H., Chen J.S., Liao J.Y., Liang C.W., et al. Clinicopathological features and prognosis of patients with de novo versus nevus-associated melanoma in Taiwan. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177126.
- Shain A.H., Bastian B.C. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
- Wolner Z.J., Yelamos O., Liopyris K., Rogers T., Marchetti M.A., Marghoob A.A. Enhancing skin cancer diagnosis with dermoscopy. *Dermatol Clin.* 2017;35(4):417-37. doi: 10.1016/j.det.2017.06.003.
- Piccolo D., Ferrari A., Peris K., Diadone R., Ruggeri B., Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):481-6.
- Weber P., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Dermatoscopy of neoplastic skin lesions: recent advances, updates, and revisions. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(11):56. doi: 10.1007/s11864-018-0573-6.
- Dolianitis C., Kelly J., Wolfe R., Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1008-14.
- Carrera C., Marchetti M.A., Dusza S.W., Argenziano G., Braun R.P., Halpern A.C., et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma: A web-based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(7):798-806. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0624.
- Rigel D.S., Friedman R.J. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):1060-1. doi: 10.1016/s0190-9622(08)82059-2.
- Thomas L., Tranchand P., Berard F., Secchi T., Colin C., Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology.* 1998;197(1):11-7. doi: 10.1159/000017969.
- Chamberlain A.J., Fritschi L., Kelly J.W. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):694-701. doi: 10.1067/mjd.2003.216.
- Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K.A., McCarthy W.H. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132(10):1178-82.
- Henning J.S., Dusza S.W., Wang S.Q., Marghoob A.A., Rabinovitz H.S., Polsky D., Kopf A.W. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):45-52. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.003.
- Unlu E., Akay B.N., Erdem C. Comparison of dermoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermoscopic evaluation of melanocytic lesions. *J Dermatol.* 2014;41(7):598-603. doi: 10.1111/1346-8138.12491.
- Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P., De Giorgi V., Sammarco E., Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1563-70. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563.
- Haenssle H.A., Krueger U., Vente C., Thoms K.M., Bertsch H.P., Zutt M., et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):980-5.

22. Argenziano G., Mordente I., Ferrara G., Sgambato A., Annese P., Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):331-6.
23. Skvara H., Teban L., Fiebiger M., Binder M., Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141(2):155-60.
24. Deinlein T., Michor C., Hofmann-Wellenhof R., Schmid-Zalaudek K., Fink-Puches R. The importance of total-body photography and sequential digital dermatoscopy for monitoring patients at increased melanoma risk. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):692-7. doi: 10.1111/ddg.14158.
25. Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Marti-Laborda R.M., Isern G., Palou J., et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836-45.
26. March J., Hand M., Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):929-41. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138.
27. Shrivastava V., Bailin P., Elliott J., Bacnik E., Gastman B., Bergfeld W., et al. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind™ lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):569-76. doi: 10.1111/ijd.14336.
28. Emery J.D., Hunter J., Hall P.N., Watson A.J., Moncrieff M., Walter F.M. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. *BMC Dermatol.* 2010;10:9. doi: 10.1186/1471-5945-10-9.
29. Sgouros D., Lallas A., Julian Y., Rigopoulos D., Zalaudek I., Longo C., et al. Assessment of SIAscopy in the triage of suspicious skin tumours. *Skin Res Technol.* 2014;20(4):440-4. doi: 10.1111/srt.12138.
30. Hartmann D., Krammer S., Ruini C., Ruzicka T., von Braunmuhl T. Correlation of histological and ex-vivo confocal tumor thickness in malignant melanoma. *Lasers Med Sci.* 2016;31(5):921-7. doi: 10.1007/s10103-016-1936-5.
31. Alarcon I., Carrera C., Puig S., Malvehy J. Utilidad clínica de la microscopia confocal de reflectancia en el manejo del lentigo maligno melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:e13-7.
32. Shu X., Beckmann L., Zhang H. Visible-light optical coherence tomography: a review. *J Biomed Opt.* 2017;22(12):1-14. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121707.
33. Sattler E., Kastle R., Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061224.
34. Aberg P., Nicander I., Hansson J., Geladi P., Holmgren U., Ollmar S. Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance—a potential screening tool. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(12):2097-102.
35. Ferris L.K., Gerami P., Skelsey M.K., Peck G., Hren C., Gorman C., et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma Res.* 2018;28(5):478-82. doi: 10.1097/CMR.0000000000000478.
36. Schmalzlin E., Moralejo B., Gersonde I., Schleusener J., Darvin M.E., Thiede G., Roth M.M. Nonscanning large-area Raman imaging for ex vivo/in vivo skin cancer discrimination. *J Biomed Opt.* 2018;23(10):1-11. doi: 10.1117/1.JBO.23.10.105001.
37. Feng X., Moy A.J., Nguyen H.T.M., Zhang Y., Zhang J., Fox M.C., et al. Raman biophysical markers in skin cancer diagnosis. *J Biomed Opt.* 2018;23(5):1-10. doi: 10.1117/1.JBO.23.5.057002.
38. Shain A.H., Bastian B.C. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
39. Weinstock M.A., Lott J.P., Wang Q., Titus L.J., Onega T., Nelson H.D., et al. Skin biopsy utilization and melanoma incidence among Medicare beneficiaries. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):949-54. doi: 10.1111/bjd.15077.
40. de Menezes S.L., Wolfe R., Kelly J.W., Farrugia H., Mar V.J. Think before you shave: Factors influencing choice of biopsy technique for invasive melanoma and effect on definitive management. *Australas J Dermatol.* 2020;61(2):134-9. doi: 10.1111/ajd.13227.
41. Shellenberger R.A., Fayyaz F., Sako Z., Schaeffer M., Tawagi K., Scheidel C., Nabhan M. Impact of biopsy technique on clinically important outcomes for cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(4):373-83. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.005.
42. Farberg A.S., Rigel D.S. A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1193-7. e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.051.
43. de Menezes S.L., Kelly J.W., Wolfe R., Farrugia H., Mar V.J. The increasing use of shave biopsy for diagnosing invasive melanoma in Australia. *Med J Aust.* 2019;211(5):213-8. doi: 10.5694/mja2.50289.
44. Pavri S.N., Clune J., Ariyan S., Narayan D. Malignant melanoma: beyond the basics. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(2):e330-40. doi: 10.1097/PRS.0000000000002367.
45. Zuluaga-Sepulveda M.A., Arellano-Mendoza I., Ocampo-Candiani J. Update on surgical treatment of primary and metastatic cutaneous melanoma. *Cir Cir.* 2016;84(1):77-84. doi: 10.1016/j.circir.2015.06.020.
46. Kinsler V.A., O'Hare P., Bulstrode N., Calonje J.E., Chong W.K., Hargrave D., et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1131-43. doi: 10.1111/bjd.15301.
47. Rivero M., Montagnani V., Stecca B. KLF4 is regulated by RAS/RAF/MEK/ERK signaling through E2F1 and promotes melanoma cell growth. *Oncogene.* 2017;36(23):3322-33. doi: 10.1038/ncr.2016.481.
48. Malicherova B., Burjanivova T., Minarikova E., Kasubova I., Pecova T., Bobrovska M., et al. Detection of driver mutations in FFPE samples from patients with verified malignant melanoma. *Neoplasma.* 2019;66(1):33-8. doi: 10.4149/neo_2018_180115N31.
49. Xia J., Jia P., Hutchinson K.E., Dahlman K.B., Johnson D., Sosman J., et al. A meta-analysis of somatic mutations from next generation sequencing of 241 melanomas: a road map for the study of genes with potential clinical relevance. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(7):1918-28. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0804.
50. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I., et al.; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92. doi: 10.3322/caac.21409.
51. Nosrati A., Tsai K.K., Goldinger S.M., Tumeh P., Grimes B., Loo K., et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1141-7. doi: 10.1038/bjc.2017.70.
52. Wevers K.P., Kruijff S., Bastiaannet E., Muller Kobold A.C., Hoekstra H.J. S-100B: a stronger prognostic biomarker than LDH in stage IIIB-C melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2772-9. doi: 10.1245/s10434-013-2949-y.
53. Deckers E.A., Kruijff S., Brouwers A.H., van der Steen K., Hoekstra H.J., Thompson J.F., et al. The association between active tumor volume, total lesion glycolysis and levels of S-100B and LDH in stage IV melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2020;S0748-7983(20)30637-5. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.011.
54. Mumford S.L., Towler B.P., Pashler A.L., Gilleard O., Martin Y., Newbury S.F. Circulating MicroRNA biomarkers in melanoma: tools and challenges in personalised medicine. *Biomolecules.* 2018;8(2):21. doi: 10.3390/biom8020021.
55. Швецова Ю.И., Палкина Н.В., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Изменения экспрессии микроРНК при меланоцитарных новообразованиях кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(3):6-9.

56. Haenssle H.A., Fink C., Schneiderbauer R., Toberer F., Buhl T., Blum A., et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1836-42.
57. Sondermann W., Utikal J.S., Enk A.H., Schadendorf D., Klode J., Hauschild A., et al. Prediction of melanoma evolution in melanocytic nevi via artificial intelligence: A call for prospective data. *Eur J Cancer.* 2019;119:30-4. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.009.
58. Elmore J.G., Barnhill R.L., Elder D.E., Longton G.M., Pepe M.S., Reisch L.M., et al. Pathologists diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ.* 2017;357:j2813. doi: 10.1136/bmj.j2813.
59. Brinker T.J., Hekler A., Enk A.H., Berking C., Haferkamp S., Hauschild A., et al. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer.* 2019;119:11-7. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.023.
60. Сергеев Ю.Ю., Олисова О.Ю. Анализ обращаемости на дерматоскопический осмотр // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016;19(2):107.
14. Rigel DS, Friedman RJ. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):1060-1. doi: 10.1016/s0190-9622(08)82059-2.
15. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology.* 1998;197(1):11-7. doi: 10.1159/000017969.
16. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):694-701. doi: 10.1067/mjd.2003.216.
17. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132(10):1178-82.
18. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):45-52. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.003.
19. Unlu E, Akay BN, Erdem C. Comparison of dermatoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermatoscopic evaluation of melanocytic lesions. *J Dermatol.* 2014;41(7):598-603. doi: 10.1111/1346-8138.12491.
20. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1563-70. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563.
21. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):980-5.
22. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):331-6.
23. Skvara H, Teban L, Fiebigler M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141(2):155-60.
24. Deinlein T, Michor C, Hofmann-Wellenhof R, Schmid-Zalaudek K, Fink-Puches R. The importance of total-body photography and sequential digital dermoscopy for monitoring patients at increased melanoma risk. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):692-7. doi: 10.1111/ddg.14158.
25. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Marti-Laborda RM, Isern G, Palou J, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836-45.
26. March J, Hand M, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):929-41. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138.
27. Shrivastava V, Bailin P, Elliott J, Bacnik E, Gastman B, Bergfeld W, et al. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind™ lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):569-76. doi: 10.1111/ijd.14336.
28. Emery JD, Hunter J, Hall PN, Watson AJ, Moncrieff M, Walter FM. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. *BMC Dermatol.* 2010;10:9. doi: 10.1186/1471-5945-10-9.
29. Sgouros D, Lallas A, Julian Y, Rigopoulos D, Zalaudek I, Longo C, Moscarella E, Simonetti V, Argenziano G. Assessment of SIAscopy in the triage of suspicious skin tumours. *Skin Res Technol.* 2014;20(4):440-4. doi: 10.1111/srt.12138.

REFERENCES

1. Zalaudek I, Manzo M, Savarese I, Docimo G, Ferrara G, Argenziano G. The morphologic universe of melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(3):149-56.
2. Huang JM, Chikeka I, Hornyak TJ. Melanocytic nevi and the genetic and epigenetic control of oncogene-induced senescence. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):85-93. doi: 10.1016/j.det.2016.08.00
3. Levy R, Lara-Corrales I. Melanocytic nevi in children: A review. *Pediatr Ann.* 2016;45(8):e293-8. doi: 10.3928/19382359-20160720-07.
4. Olishova OYu, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(2):20-4. (in Russian)
5. Olishova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;15(6):57-62.
6. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):938-45.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.
7. Sheen YS, Liao YH, Lin MH, Chen JS, Liao JY, Liang CW, et al. Clinicopathological features and prognosis of patients with de novo versus nevus-associated melanoma in Taiwan. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177126.
8. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
9. Wolner ZJ, Yelamos O, Liopyris K, Rogers T, Marchetti MA, Marghoob AA. Enhancing skin cancer diagnosis with dermoscopy. *Dermatol Clin.* 2017;35(4):417-37. doi: 10.1016/j.det.2017.06.003.
10. Piccolo D, Ferrari A, Peris K, Diadone R, Ruggeri B, Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):481-6.
11. Weber P, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Dermatoscopy of neoplastic skin lesions: recent advances, updates, and revisions. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(11):56. doi: 10.1007/s11864-018-0573-6.
12. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1008-14.
13. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma: A web-based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(7):798-806. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0624.

30. Hartmann D, Krammer S, Ruini C, Ruzicka T, von Braunmuhl T. Correlation of histological and ex-vivo confocal tumor thickness in malignant melanoma. *Lasers Med Sci.* 2016;31(5):921-7. doi: 10.1007/s10103-016-1936-5.
31. Alarcon I, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Utilidad clínica de la microscopia confocal de reflectancia en el manejo del lentigo maligno melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:e13-7.
32. Shu X, Beckmann L, Zhang H. Visible-light optical coherence tomography: a review. *J Biomed Opt.* 2017;22(12):1-14. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121707.
33. Sattler E, Kastle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061224.
34. Aberg P, Nicander I, Hansson J, Geladi P, Holmgren U, Ollmar S. Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance—a potential screening tool. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(12):2097-102.
35. Ferris LK, Gerami P, Skelsey MK, Peck G, Hren C, Gorman C, et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma Res.* 2018;28(5):478-82. doi: 10.1097/CMR.0000000000000478.
36. Schmalzlin E, Moralejo B, Gersonde I, Schleusener J, Darwin ME, Thiede G, Roth MM. Nonscanning large-area Raman imaging for ex vivo/in vivo skin cancer discrimination. *J Biomed Opt.* 2018;23(10):1-11. doi: 10.1117/1.JBO.23.10.105001.
37. Feng X, Moy AJ, Nguyen HTM, Zhang Y, Zhang J, Fox MC, et al. Raman biophysical markers in skin cancer diagnosis. *J Biomed Opt.* 2018;23(5):1-10. doi: 10.1117/1.JBO.23.5.057002.
38. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
39. Weinstock MA, Lott JP, Wang Q, Titus LJ, Onega T, Nelson HD, et al. Skin biopsy utilization and melanoma incidence among Medicare beneficiaries. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):949-54. doi: 10.1111/bjd.15077.
40. de Menezes SL, Wolfe R, Kelly JW, Farrugia H, Mar VJ. Think before you shave: Factors influencing choice of biopsy technique for invasive melanoma and effect on definitive management. *Australas J Dermatol.* 2020;61(2):134-9. doi: 10.1111/ajd.13227.
41. Shellenberger RA, Fayyaz F, Sako Z, Schaeffer M, Tawagi K, Scheidel C, Nabhan M. Impact of biopsy technique on clinically important outcomes for cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(4):373-83. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.005.
42. Farberg AS, Rigel DS. A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1193-7.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.051.
43. de Menezes SL, Kelly JW, Wolfe R, Farrugia H, Mar VJ. The increasing use of shave biopsy for diagnosing invasive melanoma in Australia. *Med J Aust.* 2019;211(5):213-8. doi: 10.5694/mja2.50289.
44. Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant melanoma: beyond the basics. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(2): e330-40. doi: 10.1097/PRS.0000000000002367.
45. Zuluaga-Sepulveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. Update on surgical treatment of primary and metastatic cutaneous melanoma. *Cir Cir.* 2016;84(1):77-84. doi: 10.1016/j.cir-cir.2015.06.020.
46. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1131-43. doi: 10.1111/bjd.15301.
47. Rivero M, Montagnani V, Stecca B. KLF4 is regulated by RAS/RAF/MEK/ERK signaling through E2F1 and promotes melanoma cell growth. *Oncogene.* 2017;36(23):3322-33. doi: 10.1038/ncr.2016.481.
48. Malicherova B, Burjanivova T, Minarikova E, Kasubova I, Pecova T, Bobrovska M, et al. Detection of driver mutations in FFPE samples from patients with verified malignant melanoma. *Neoplasma.* 2019;66(1):33-8. doi: 10.4149/neo_2018_180115N31.
49. Xia J, Jia P, Hutchinson KE, Dahlman KB, Johnson D, Sosman J, et al. A meta-analysis of somatic mutations from next generation sequencing of 241 melanomas: a road map for the study of genes with potential clinical relevance. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(7):1918-28. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0804.
50. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al.; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92. doi: 10.3322/caac.21409.
51. Nosrati A, Tsai KK, Goldinger SM, Tumeh P, Grimes B, Loo K, et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1141-7. doi: 10.1038/bjc.2017.70.
52. Wevers KP, Kruijff S, Speijers MJ, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, Hoekstra HJ. S-100B: a stronger prognostic biomarker than LDH in stage IIIB-C melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2772-9. doi: 10.1245/s10434-013-2949-y.
53. Deckers EA, Kruijff S, Brouwers AH, van der Steen K, Hoekstra HJ, Thompson JF, et al. The association between active tumor volume, total lesion glycolysis and levels of S-100B and LDH in stage IV melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2020;S0748-7983(20)30637-5. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.011.
54. Mumford SL, Towler BP, Pashler AL, Gilleard O, Martin Y, Newbury SF. Circulating MicroRNA biomarkers in melanoma: tools and challenges in personalised medicine. *Biomolecules.* 2018;8(2):21. doi: 10.3390/biom8020021.
55. Shvetsova YuI, Palkina NV, Aksenenko MB, Ruksha TG. Changes in microRNA expression in skin melanocytic tumors. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2015;18(3):6-9. (in Russian)
56. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1836-42.
57. Sondermann W, Utikal JS, Enk AH, Schadendorf D, Klode J, Hauschild A, et al. Prediction of melanoma evolution in melanocytic nevi via artificial intelligence: A call for prospective data. *Eur J Cancer.* 2019;119:30-4. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.009.
58. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ.* 2017;357:j2813. doi: 10.1136/bmj.j2813.
59. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Berking C, Haferkamp S, Hauschild A, et al. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer.* 2019;119:11-7. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.023.
60. Sergeev YuYu, Olisova OYu. Analysis of patient tendency on dermatoscopy examination. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2016;19(2):107. (in Russian)

Сергеев В.Ю.¹, Сергеев Ю.Ю.¹, Тамразова О.Б.², Никитаев В.Г.³, Проничев А.Н.³,
Сергеева М.А.⁴

Исследование эффективности программ автоматизированной диагностики меланомы кожи с применением технологий искусственного интеллекта

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Исследование продолжает ряд публикаций, посвящённых эффективности машинного распознавания дерматоскопических изображений меланомы кожи. В некоторых работах отечественных и зарубежных авторов сообщается о достижении высокой чувствительности и специфичности автоматизированной диагностики опухолей кожи. Существенные различия публикуемых данных могут быть результатом как применения разных алгоритмов, так и использования разных групп новообразований кожи для расчёта показателей точности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сравнивали точность диагностики меланомы кожи двумя автоматизированными системами искусственного интеллекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Алгоритм на основе свёрточной нейронной сети улучшил общую точность диагностики на 7% по сравнению с алгоритмом без глубокого обучения, при этом показатель точности составил 78%. Предоставлен исходный набор из 100 использованных дерматоскопических изображений для самостоятельной оценки применимости полученных данных при знакомстве с имеющимися системами искусственного интеллекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Обозначены главные недостатки и возможные пути совершенствования автоматизированной диагностики опухолей кожи на основе цифровой дерматоскопии.

Ключевые слова: искусственный интеллект; меланома кожи; дерматоскопия; нейронная сеть; автоматизированная диагностика.

Для цитирования: Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Сергеева М.А. Исследование эффективности программ автоматизированной диагностики меланомы кожи с применением технологий искусственного интеллекта // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(5):288–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv52794>

Финансирование. Работа выполнена при поддержке РФФИ по проекту № 19-11-00176.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.12.2020

Принята к печати 09.12.2020

Sergeev V.Yu.¹, Sergeev Yu.Yu.¹, Tamrazova O.B.², Nikitaev V.G.³, Pronichev A.N.³, Sergeeva M.A.⁴ Diagnostic performance study on the melanoma automated diagnosis software powered by artificial intelligence technologies

¹Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russian Federation;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

³National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russian Federation;

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

INTRODUCTION: The research evaluates a series of publications on the machine recognition efficacy of cutaneous melanoma dermoscopic images. Some authors report high sensitivity and specificity of automated diagnostics of skin tumors. Significant differences in the published data can be attributed to the use of different algorithms and groups of skin neoplasms to calculate the accuracy rate.

MATERIALS AND METHODS: The diagnostic performance of two automated artificial intelligence systems is compared.

RESULTS: The convolutional neural network algorithm improves the overall diagnostic accuracy by 7% compared to the algorithm without deep learning, while the overall accuracy rate was 78%. An initial set of

100 dermatoscopic images used in the study is published online for the assessment of the applicability of the obtained data when introducing existing artificial intelligence systems.

CONCLUSION: The main limitations and possible ways to further improve the automated diagnosis of skin tumors based on digital dermatoscopy are outlined.

Key words: artificial intelligence; malignant melanoma; dermatoscopy; neural network automated diagnosis

For citation: Sergeev VYu, Sergeev YuYu, Tamrazova OB, Nikitaev VG, Pronichev AN, Sergeeva MA. Diagnostic performance study on the melanoma automated diagnosis software powered by artificial intelligence technologies. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):288–292. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv52794>

Acknowledgments. This work was supported by the Russian Science Foundation under project No. 19-11-00176.

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

Received 02 Dec 2020

Accepted 09 Dec 2020

Актуальность

Международные исследования сообщают о возможности достижения высокой точности в автоматизированной диагностике меланомы кожи по цифровым дерматоскопическим изображениям с помощью программ искусственного интеллекта на основе глубокого машинного обучения.

В 2018 г. отечественные исследователи, используя архитектуру нейросети Inception V3, сообщали о 91% точности обученной ими модели [1]. В том же году Н. Haenssle и соавт. [2] обучили и проверили точность модели Inception, предложенной С. Szegedy и соавт. [3] в 2016 г. На используемой для её проверки выборке из 100 изображений (меланомы кожи – 15%, всего злокачественных новообразований – 40%) специфичность составила 63,8%, чувствительность – 95%.

Основанная на последней работе коммерческая система искусственного интеллекта Moleanalyzer Pro (FotoFinder, Германия) представлена рядом публикаций [4–6]. Авторы изучали способность Moleanalyzer Pro распознавать злокачественные новообразования кожи в различных группах дерматоскопических изображений. На той же выборке из 100 новообразований специфичность составила 76,7% при чувствительности 95%. В группах «меланома» ($n = 36$) и «комбинированный невус» ($n = 36$) специфичность составила 78,8% при чувствительности 97,1%. В группах поверхностно-распространяющихся меланом, лентиго-меланом и узловых меланом (по 30 меланом и 100 доброкачественных новообразований в каждой группе) специфичность составила не менее 65%, чувствительность – не менее 93,3%. Отмечались меньшая чувствительность

для образований акральной локализации (ладони и стопы – 83,3%, подногтевая локализация – 53,3%), а также низкая специфичность алгоритма для новообразований на слизистых оболочках – 38%.

В многоцентровом исследовании 2019 г. [7] на материале из 1150 дерматоскопических изображений новообразований кожи, в том числе 125 (11%) меланом, подобным алгоритмом была достигнута специфичность 78,1% при чувствительности 95%. Авторы также оценили эффективность предшествующих алгоритмов машинного обучения, получив значения специфичности и чувствительности для модели логистической регрессии равные 87,04 и 76,36% соответственно.

Совместная китайско-американская работа [8] показала специфичность 85,64% при чувствительности 94,36% для алгоритма на основе нейронной сети Google Inception V3 и выборки из 2200 дерматоскопических изображений, в том числе 564 (26%) меланомы кожи.

В совместном канадско-новозеландском исследовании 2020 г. [9], включавшем 209 новообразований, в том числе 59 (28%) меланомы кожи, Moleanalyzer Pro показал специфичность на уровне 78,8% при чувствительности 88,1%.

Разнящиеся данные о диагностической точности любой системы искусственного интеллекта подчеркивают необходимость дополнительных исследований, включая формирование эталонной репрезентативной выборки, для уточнения условий её применимости в клинической практике. Отсутствие доступа к наборам изображений, участвующих в проверке авторами разработанных ими алгоритмов, осложняет оценку публикуемых данных. Теоретическая возможность внедрения в практику уже доступных

Для корреспонденции:

Сergeev Василий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: vasesergeevu@gmail.com

For correspondence:

Vasilyu Yu. Sergeev, MD, PhD, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation. E-mail: vasesergeevu@gmail.com

Information about the authors:

Sergeev V.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8487-137X>;
Tamrazova O.B., <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
Pronichev A.N., <https://orcid.org/0000-0003-0443-8504>;

Sergeev Yu.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4193-1579>;
Nikitaev V.G., <https://orcid.org/0000-0002-4349-3023>;
Sergeeva M.A., <https://orcid.org/0000-0003-0292-5878>

систем обостряет вопрос доверия к ним. В настоящее время существующие программные решения для персональных компьютеров (FotoFinder AI Score: платная подписка) и мобильных устройств («Про родинки»: бесплатно; handyscope 3 App: платная услуга) предупреждают пользователя о статистическом характере результатов работы алгоритмов и снимают с себя ответственность за установление диагноза.

Цель исследования – изучить показатели чувствительности и специфичности доступных авторам двух автоматизированных систем диагностики злокачественных новообразований кожи на собственной и открытой для доступа специалистов выборке дерматоскопических изображений.

Материал и методы

В исследование включены 100 дерматоскопических изображений новообразований кожи, полученных с помощью цифрового дерматоскопа РДС-2, из них 21 меланома, 63 меланоцитарных невуса, 13 себорейных кератом, 3 дерматофибромы.

В группу меланоцитарных невусов вошли 33 диспластических невуса, 23 случая веретенчатых невусов (невусы Спитц и Рида), 5 обычных приобретённых невусов, 1 комбинированный и 1 рецидивный невус. Себорейные кератомы были представлены очагами с незначительным или умеренным гиперкератозом, имитирующими меланоцитарные образования, а также случаями лихеноидного кератоза. Дерматофибромы имели различные модели строения, в том числе с неравномерным характером окрашивания и отсутствием центральной белёсой области.

В группу меланом включены 8 опухолей *in situ*, толщина инвазивных меланом по Бреслоу в среднем составила 0,8 мм. Преобладающая гистологическая разновидность меланомы – поверхностно распространяющаяся форма 14 (66,7%), среди остальных – 2 спитцидные (9,5%), 2 лентигомеланомы (9,5%), по одному случаю лентигоидной, невоидной и неклассифицируемой форм меланомы.

Средний наибольший поперечный размер среди всех доброкачественных новообразований составил $5,6 \pm 2,1$ мм, среди меланом – $6,0 \pm 2,4$ мм. U-критерий Манна–Уитни указывал на недостоверность различий поперечных размеров новообразований в этих двух группах ($p = 0,531$).

Все новообразования оценивали опытные врачи-дерматовенерологи, эксперты в области дерматоонкологии путём определения общей дерматоскопической модели строения образования. Новообразования, которые расценивались как подозрительные на первом приёме или в ходе динамического наблюдения, иссекались. Все выявленные меланомы кожи были подтверждены морфологически. Выборка используемых дерматоскопических изображе-

ний была опубликована на Национальном сервере дерматологии «Дерматология в России» и доступна зарегистрированным специалистам по ссылке: http://www.dermatology.ru/artificial_intelligence

Для автоматизированной обработки каждого изображения применяли российский программный комплекс автоматизированной диагностики (ПКАД) [10, 11], использующий классификатор без применения глубокого машинного обучения и Moleanalyzer Pro на основе свёрточной нейронной сети через приложение handyscope 3 App и интернет-платформу hub.fotofinder.de

Оба алгоритма давали числовую оценку каждого изображения от 0 до 1. Верным автоматизированным терапевтическим решением (истинно положительным результатом) для меланомы, а также невусов Спитц и Рида, имитирующих меланому (в том числе показавших отрицательную дерматоскопическую динамику), считались значения в Moleanalyzer Pro от 0,5 («злокачественная опухоль» по шкале разработчика) и выше, а в ПКАД – 1,0 (наибольшее сходство с меланомой по сравнению с другими группами изображений). Для отдельного расчёта точности автоматизированной диагностики только по морфологически подтверждённым меланомам новообразования, имитирующие меланому (12 изображений невусов Спитц и Рида из 23), учитывались как доброкачественные новообразования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics.

Результаты

По итогам работы ПКАД на всей выборке число истинно положительных результатов составило 25, ложноотрицательных – 11, истинно отрицательных – 49, ложноположительных – 15. Чувствительность ПКАД составила 69,4%, специфичность – 76,6%, общая точность – 74%. При применении программы Moleanalyzer Pro для изучения тех же дерматоскопических изображений были получены следующие результаты: число истинно положительных результатов – 22, ложноотрицательных – 14, истинно отрицательных – 53, ложноположительных – 11. Чувствительность Moleanalyzer Pro составила 61,1%, специфичность – 82,8%, общая точность – 75,3%.

Отдельный расчёт ПКАД по морфологически подтверждённым меланомам, при котором эксцизия невусов Спитц и Рида, имитирующих меланому кожи, считалась ошибочной, был следующим: истинно положительные результаты (выявленные меланомы) – 16, ложноотрицательные (пропущенные меланомы) – 5, истинно отрицательные – 55, ложноположительные – 24. Чувствительность составила 76,2%, специфичность – 69,6%, общая точность – 71%. Итоги работы Moleanalyzer Pro сле-

дующие: истинно положительных результатов (выявленные меланомы) – 16, ложноотрицательных (пропущенные меланомы) – 5, истинно отрицательных – 62, ложноположительных – 17, чувствительность составила 76,2%, специфичность – 78,5%, общая точность – 78%.

После исключения невусов Спитц и Рида из выборки ($n = 77$) было отмечено, что для ПКАД число истинно положительных результатов составило 16, ложноотрицательных – 5, истинно отрицательных – 42, ложноположительных – 14. Чувствительность ПКАД в этой выборке составила 76,2%, специфичность – 75%, общая точность – 75,3%. Для Moleanalyzer Pro на этой же выборке истинно положительных результатов было 16, ложноотрицательных – 5, истинно отрицательных – 46, ложноположительных – 10. На этот раз чувствительность Moleanalyzer Pro составила 76,2%, специфичность – 82,1%, общая точность – 80,5%.

Размер изученной в настоящей работе выборки и доля злокачественных новообразований в целом соответствовали приведённым зарубежным исследованиям. При включении в выборку образований, зачастую сложных для диагностики (в настоящем исследовании – невусов Спитц и Рида), точность автоматизированных алгоритмов падала. Данные приведённых литературных источников подтверждают решающее значение набора новообразований, на котором был применён искусственный интеллект, для получения тех или иных показателей точности алгоритма. Это обстоятельство важно учитывать до внедрения машинного распознавания в клиническую практику.

Полученные значения чувствительности и специфичности алгоритма с «искусственным интеллектом» Moleanalyzer Pro хорошо согласовывались с данными, полученными MacLellan. Автоматизированная диагностика на основе глубокого обучения смогла улучшить общую точность диагностики не более чем на 7%, при этом показатель точности составил 78%. Традиционный алгоритм, применённый в ПКАД, показал результаты, соответствующие данным литературы для подобных систем классификации [8].

Требуется дальнейшее совершенствование моделей цифровой обработки изображений новообразований кожи. На текущем этапе развития одним из направлений может стать специализация алгоритмов распознавания, направленных на эффективную работу с определёнными видами или выборками опухолей кожи.

Вместе с тем состояние нейронной сети после глубокого обучения на большом массиве данных невозможно представить в доступном исследователю виде, так же как и указать те видимые признаки, на основе которых машинный алгоритм принимает клинически значимое для врача решение по предложенному цифровому изображению. Таким образом, даже достигнутая точность распознавания образ

меланомы, превышающая 90%, не сможет оказать помощь врачу, затрудняющемуся в дифференциальной диагностике, а лишь подменить его, показав лучшие результаты на выборке, сходной с той, что использовалась во время обучения.

Проблемой является непонимание врачом алгоритма работы нейросети. Нейросетевая система становится для него «чёрным ящиком», что не может не сказаться на уровне доверия врача к результатам работы нейросетевой системы.

Создание иных моделей цифровой обработки изображений на основе принципов, изложенных нами ранее [12, 13], позволит использовать «искусственный интеллект» в клинической, научно-исследовательской и учебной работе, а также в области телемедицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелерзанов А.В., Гаврилов Д.А. Диагностика меланомы кожи с помощью сверточных нейронных сетей глубокого обучения // *Врач*. 2018;29(6):31-3. doi: 10.29296/25877305-2018-06-06.
2. Haenssle H.A., Fink C., Schneiderbauer R., Toberer F., Buhl T., Blum A., et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1836-42. doi: 10.1093/annonc/mdy166.
3. Szegedy C., Vanhoucke V., Ioffe S., Shlens J., Wojna Z. Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. 2016. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. 2016;2818-26. doi: 10.1109/CVPR.2016.308.
4. Haenssle H.A., Fink C., Toberer F., Winkler J., Stolz W., Deinlein T., et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol*. 2020;31(1):137-43. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.013.
5. Fink C., Blum A., Buhl T., Mitteldorf C., Hofmann-Wellenhof R., Deinlein T., et al. Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network in the differentiation of combined naevi and melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1355-61. doi: 10.1111/jdv.16165.
6. Winkler J.K., Sies K., Fink C., Toberer F., Enk A., Deinlein T., et al. Melanoma recognition by a deep learning convolutional neural network-performance in different melanoma subtypes and localisations. *Eur J Cancer*. 2020;127:21-9. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.020.
7. Phillips M., Marsden H., Jaffe W., Matin R.N., Wali G.N., Greenhalgh J., et al. Assessment of accuracy of an artificial intelligence algorithm to detect melanoma in images of skin lesions. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913436. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13436.
8. Cui X., Wei R., Gong L., Qi R., Zhao Z., Chen H., et al. Assessing the effectiveness of artificial intelligence methods for melanoma: A retrospective review. *JAAD*. 2019;81(5):1176-80. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.042.
9. MacLellan A.N., Price E.L., Publicover-Brouwer P., Matheson K., Ly T.Y., Pasternak S., et al. The Use of Non-Invasive Imaging Techniques in the Diagnosis of Melanoma: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)30559-4. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.019.
10. Sergeeva M., Sergeev V. On the Russian advances in global tele-dermoscopy. Oral and Poster Presentations from the XII International Congress of Dermatology April 18-22, 2017. Buenos Aires, Argentina. Abst. 0241. *Inter J Dermatol*. 2017;56:1268-9. doi: 10.1111/ijd.13720.

11. Neretin E.Yu., Sergeev V.Yu. Use of machine vision in the dermatoscopic diagnosis of melanoma. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5(2):137-270.
 12. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Пронищев А.Н. Вопросы внедрения современных методов автоматизированной диагностики новообразований кожи в клиническую практику // *Медицинский алфавит*. 2020;(6):76-8. doi: 10.33667/2078-5631-2020-6-76-78.
 13. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Пронищев А.Н. Автоматизированная диагностика новообразований в дерматологии с применением дистанционных технологий // *Медицинская техника*. 2019;(3):32-3.
-
- REFERENCES
-
1. Melerzanov A, Gavrilov D. Melanoma diagnosis using convolutional neural networks of deep learning. *Vrach*. 2018;29(6):31-3. doi: 10.29296/25877305-2018-06-06 (in Russian)
 2. Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, Shlens J, Wojna Z. Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. 2016. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. 2016;2818-2826. doi: 10.1109/CVPR.2016.308.
 3. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1836-42. doi: 10.1093/annonc/mdy166.
 4. Haenssle HA, Fink C, Toberer F, Winkler J, Stolz W, Deinlein T, et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol*. 2020;31(1):137-43. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.013.
 5. Fink C, Blum A, Buhl T, Mitteldorf C, Hofmann-Wellenhof R, Deinlein T, et al. Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network in the differentiation of combined naevi and melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1355-61. doi: 10.1111/jdv.16165.
 6. Winkler JK, Sies K, Fink C, Toberer F, Enk A, Deinlein T, et al. Melanoma recognition by a deep learning convolutional neural network-Performance in different melanoma subtypes and localisations. *Eur J Cancer*. 2020;127:21-9. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.020.
 7. Phillips M, Marsden H, Jaffe W, Matin RN, Wali GN, Greenhalgh J, et al. Assessment of Accuracy of an Artificial Intelligence Algorithm to Detect Melanoma in Images of Skin Lesions. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913436. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13436.
 8. Cui X, Wei R, Gong L, Qi R, Zhao Z, Chen H, et al. Assessing the effectiveness of artificial intelligence methods for melanoma: A retrospective review. *JAAD*. 2019;81(5):1176-80. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.042.
 9. MacLellan AN, Price EL, Publicover-Brouwer P, Matheson K, Ly TY, Pasternak S, et al. The Use of Non-Invasive Imaging Techniques in the Diagnosis of Melanoma: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)30559-4. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.019.
 10. Sergeeva M, Sergeev V. On the Russian advances in global tele-dermoscopy. Oral and Poster Presentations from the XII International Congress of Dermatology April 18-22, 2017. Buenos Aires, Argentina. Abst. 0241. *Inter J Dermatol*. 2017;56:1268-9. doi: 10.1111/ijd.13720.
 11. Neretin EYu, Sergeev VYu. Use of machine vision in the dermatoscopic diagnosis of melanoma. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5(2):137-270.
 12. Sergeev VYu, Sergeev YuYu, Tamrazova OB, Nikitaev VG, Pronichev AN. On modern methods of automated diagnosis of skin tumors in clinical practice. *Medical Alphabet*. 2020;(6):76-8. doi: 10.33667/2078-5631-2020-6-76-78 (in Russian).
 13. Sergeev VYu, Sergeev YuYu, Tamrazova OB, Nikitaev VG, Pronichev AN. Automated remote diagnosis of dermatological neoplasms. *Medical Equipment*. 2019;(3):32-3. (in Russian)

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© GROUP OF AUTHORS, 2020

Podder I.¹, Sadoughifar R.^{2,3}, Goldust M.^{2,4}, Lotti T.²**Rationale and utility of sub-therapeutic/low dose cytokines and growth factors in dermatology: an overview**¹Department of Dermatology, CMSDH, Kolkata, India;²University of Rome G. Marconi, Rome, Italy;³Bidarskincenter Tehran, Iran;⁴Department of Dermatology of University Hospital Basel, Basel, Switzerland

The review presents data on a new low-dose medicine approach in several dermatoses such as psoriasis, atopic dermatitis and vitiligo based on the signaling molecules, which are responsible for the cross-talk between the psychoneuroendocrine and immune system and regulate the cellular responses to internal and external stimuli. An imbalance of specific signal molecules leads to inflammatory, allergic and autoimmune disorders. The mechanisms of signal molecules' action and aspects of Psycho-neuro-endocrine-immunology are presented. Recent studies on efficacy of low-dose medicine along with recommended strategies in psoriasis vulgaris (IL-4, IL-10, IL-11), atopic dermatitis (IL-12, IFN γ), and vitiligo (IL-10, IL-4, anti-IL-1, b-FGF) are observed.

Keywords: *psoriasis vulgaris; atopic dermatitis; vitiligo; low dose medicine; cytokines; growth factors; overview*

For citation: Podder I., Sadoughifar R., Goldust M., Lotti T. Rationale and utility of sub-therapeutic/low dose cytokines and growth factors in dermatology: an overview. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):293–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv59109>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Disclaimer. "We confirm that the manuscript has been read and approved by all the authors, that the requirements for authorship as stated earlier in this document have been met and that each author believes that the manuscript represents honest work".

Received 10 Oct 2020

Accepted 09 Dec 2020

1. Brief introduction to sub-therapeutic/Low Dose Medicine

The Sub-therapeutic/Low Dose Medicine (LDM) was born from the encounter between Molecular Biology with Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology (PNEI), spearheaded by research in the field of nanopharmacology. Its guiding principles are given below:

1. Treating the host, and not only disease.
2. To address the cause of disease and not focus on symptomatic cure alone.
3. To consider the human mind-body as a single system.

The concept of sub-therapeutic/LDM is grounded on an innovative point of view in medical field: to restore the healthy physiological conditions in a sick individual by utilizing identical biological molecules (signaling molecules), as synthesized by human body under optimum homeostatic conditions, to maintain all body functions.

Most of these molecules, including hormones, cytokines, and growth factors are fundamental regulatory molecules for cellular and tissue functions. They have been collectively defined in molecular biology as signaling (or messenger) molecules, substances mainly of protein nature which can lead to different cells in the body the "right signals" for their proper operation.

Signaling molecules and the PNEI network

Since the 1970s researchers in the fields of physiology and molecular biology have highlighted the indispensable role of signaling molecules in both healthy and diseased conditions.

They recognized the corner-stone role of these substances, their altered expression (hypo or hyper) resulting in diseases. Thus, medical research is looking with increasing interest to the study of signaling molecules and to the possibility of their use for therapeutic purposes.

For correspondence:

Torello Lotti, Professor of Dermatology of University of Studies of Rome Guglielmo Marconi, Rome, Italy. E-mail: Professor@torellolotti.it

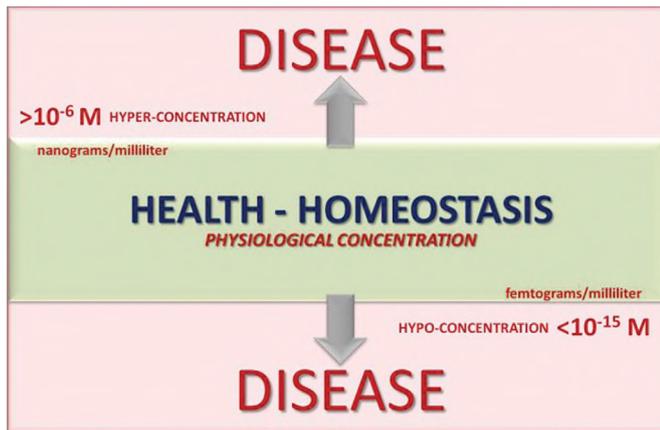


Figure 1. Range of physiological concentration of signaling molecules at the level of the extracellular matrix.

Over the recent years, researchers have accepted a more unified concept of the biological functions of our body, as suggested by PNEI principles, overriding the classic separatist design of human body functioning [1–4].

PNEI approach signals an innovative and fundamental paradigm shift in medicine: from an individualistic and mono-systemic concept of health and disease to a multi-system interdisciplinary one. The primary unifying PNEI concept is embedded in the cross-talk between the psychoneuroendocrine and immune system.

A network of signaling molecules is responsible for this cross-talk, which in-turn regulates the cellular responses to internal and external stimuli. An imbalance of specific signal molecules leads to impaired (or altered) cross-talk, resulting in inflammatory, allergic and autoimmune disorders [5–7]. Thus, the recent therapeutic goal is aimed at preserving and restoring the serum and tissue levels of these messenger molecules to obtain homeostatic equilibrium.

In homeostatic (healthy) conditions, these molecules fluctuate in a minute range (nanograms/ml to femto-

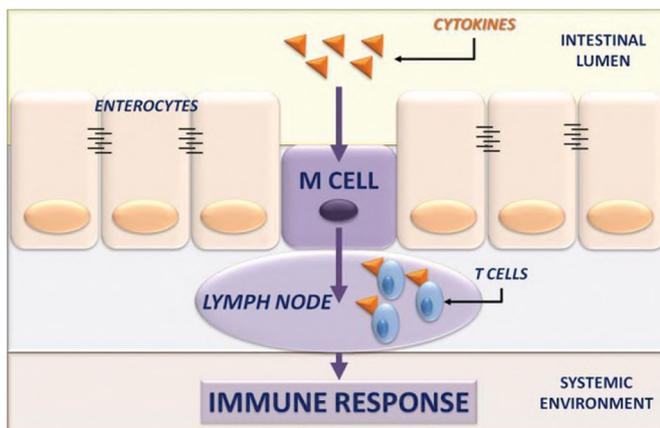


Figure 2. The role of M cells in the processes of absorption of signaling molecules at the level of the intestinal lumen.

	Up to 10^{-3} M	TOXIC CONCENTRATION mg/ml	TOXIC EFFECT
THERAPEUTIC EFFICACY		PHARMACOLOGICAL CONCENTRATIONS μ g-ng/ml	SIDE EFFECTS
	10^{-6} M	MINIMAL EFFECTIVE PHARMACOLOGICAL DOSE	
	10^{-6} M		
WITH SKA ACTIVATION: THERAPEUTIC EFFICACY WITHOUT SIDE EFFECTS		PHYSIOLOGICAL CONCENTRATIONS ng-pg-fg/ml	WITHOUT SKA ACTIVATION: NO THERAPEUTIC EFFECTS
	10^{-12} M		
	10^{-15} M	MINIMAL EFFECTIVE PHYSIOLOGICAL DOSE	

Figure 3. Relationship between signaling molecules concentrations and their effects.

grams/ml) in the extra-cellular matrix (ECM) [8, 9], however, the range of this fluctuation widens in pathologic conditions (increased or decreased levels) [10–14] (Figure 1).

LDM refers to the use of biological molecules which regulate cellular functions in order to restore normal homeostasis.

Thus, it is essential to understand some aspects of PNEI network management, which are necessary for a proper understanding of LDM concept:

- The PNEI cross-talk is bi-directional, as are the effects of its alteration [15–17].
- Cellular signaling occurs by diffusion of messenger molecules in ECM, any aberration leads to altered communication between cells, organs and systems leading to disease [18, 19].
- Signal transduction occurs following ligands-receptors interaction, concentration of substrate, receptor affinity and saturation kinetics substrate key parameters [20, 21].

Recently, biomedical researchers are trying to balance specific alterations of the immune system by using cytokines or endocrine disorders with hormones. However, the clinical utilization of this concept is restricted by severe dose-dependent side effects at usual and common pharmacological (not low dose) concentration.

LDM therapeutic tools, represented by physiological low doses of signaling molecules, are orally administered to achieve systemic results. Recent literature also supports effectiveness of oral cytokines in regulating immune response [22–24].

Orally administered peptides possibly act via M cells at intestinal epithelium level. M cells directly recognize signaling molecules in the intestinal lumen and present them to immune T cells within Peyer's patches lymph nodes [25] to initiate a targeted immune response (Figure 2).

However, reduced bioavailability (typically less than 1–2%) of low-dose oral molecules (and peptides

in general) is a recognized limitation. This problem may be overcome by newer, effective drug delivery systems. Therapeutic efficacy of oral low-doses (nanograms-femtograms) of signaling molecules may be ensured by using Sequential Kinetic Activation (SKA) technology (**Figure 3**). It is an innovative drug delivery system (codified and standardized by GUNA S.p.a, Milan, Italy), guided by principles of Quantum Physics [26]. This enables the activity of substances in nano-concentration, much below the standard minimum effective dose, with comparable therapeutic efficacy to higher concentrations.

Low-dose SKA cytokines, hormones, neuropeptides and growth factors act by sensitization (or activation) of cellular and plasmatic receptors due to their high dilution, practically in their physiological working range between 10^{-6} (microgram) for hormones [8] and 10^{-15} (femtogram) for the other messenger molecules [9, 10] (**Figure 3**). The sensitized receptors, in turn, trigger specific intracellular chain reactions to activate the PNEI network auto-regulation mechanisms. LDM may have the following therapeutic role:

- Restoration of PNEI homeostasis by addressing a pathological cellular pathway by using physiological, low-dose (SKA) cytokine, hormone, neuropeptides or growth factors the same;
- Attaining the physiological concentration of up-regulated molecules by using antagonistic molecules (low dose SKA), by negative feedback inhibition.

2. The Low Dose Research

Basic and clinical research has tested and validated the theoretical aspects of LDM. In 2009 the journal "Pulmonary Pharmacology & Therapeutics" published the index paper highlighting the effects of low dose SKA cytokines in an animal model of allergic asthma [27]. Several other publications have followed suit [28–44].

The authors have documented the experimental and clinical utility of LDM approach on immunological diseases. All authors have agreed on the ability of SKA low dose signaling molecules to selectively modulate immunological responses. Thus, SKA low dose molecules were found to be effective despite their low/sub-therapeutic dose. This addressed the problem of discontinuing cytokines and other signaling molecules, when used in higher pharmacological doses due to adverse effects.

Minimum effective dose refers to a concentration between lowest pharmacologicalone (10^{-5}) and highest physiological (10^{-6}) levels (**Figure 3**); low dose Pharmacology employs the physiological concentration of signaling molecules below the cited concentrations; the effectiveness of SKA low doses signaling molecules being largely dependent on the the ligand-receptor interactions.

Receptor affinity of specific ligands is the key factor in activating postreceptorial downstream actions [45, 46];

ligand saturation usually causes receptor freezing and/or its down-regulation. Low dose signaling molecules induce a direct physiologic receptor-mediated stimulation and response of immune cells in their homeostatic range; LDM satisfies a key principle of PNEI disease approach-restoring the physiological equilibrium panel of signaling molecules.

3. Dermatology and Low Dose Medicine

Skin diseases are characterized by a complex etiology, frequently characterized by dysregulation of both innate and adaptive immune pathways, involving a wide variety of signaling networks. The Low Grade Chronic Inflammation (LGCI), characterized by over-expression of Th1 proinflammatory cytokines like IFNs, IL-1, IL-6 and TNF α represents a common etiological pathway for many dermatologic diseases.

During the last decades, growing evidence has suggested the cardinal role of signaling molecules in maintaining physiological homeostasis of whole body, including the skin. This has encouraged both researchers and physicians to study the possibilities of therapeutic use of interleukins and other signaling molecule in order to counteract the autoimmune and inflammatory etiological components of many dermatologic diseases.

The role of Th2/T-reg-derived cytokines and specific antibodies in modulating over-expressed Th1/Th17-derived signaling molecules form the theoretical background of the anti-cytokine therapy.

However, the two major limitations are high doses of active molecules and the low compliance of their parenteral administration (most common route), thus increasing the risk of severe adverse effects. These limitations may be overcome by using low dose SKA signaling molecules, thus achieving maximum therapeutic efficacy with minimum adverse effects.

LDM has been tried in the treatment of following dermatological disorders:

Psoriasis

Few studies have been conducted to assess the role of low dose SKA signaling molecules in psoriasis. In 2014, M. Roberti, et al. [31] published their results of the first clinical study on a dermatologic disease (Psoriasis vulgaris) with oral low-dose cytokines (SKA technology).

The researchers assessed the efficacy of orally administered low dose SKA IL-4, IL-10 and IL-11 (at the concentration of 10 fg/ml) in psoriasis vulgaris, in a multicenter double-blind placebo-controlled study design.

Their primary and secondary outcomes were reduction of Psoriasis Area Severity Index (PASI) score and improvement of Dermatology Life Quality Index (DLQI) respectively. The authors also highlighted the safety of low dose SKA interleukins along their long-lasting benefits. Thus, a new treatment protocol

Table 1

LDM treatment protocol for Psoriasis Vulgaris

Medicament	Treatment regimen
GUNA IL-4	20 drops twice daily, for 3 consecutive months.
GUNA IL-10	20 drops twice daily, for consecutive 3 months.
GUNA IL-11	20 drops twice daily for 3 months continuously. The cycles may be repeated according to individual clinical severity and response to treatment. All medicines can be administered together, dissolved in a little water, preferably in empty stomach. In children below 6 years, the dosage is 10 drops (vis a vis 20 drops in adults).

was formulated for psoriasis, and subsequently, for other chronic dermatoses involving LGCI (Table 1).

Atopic dermatitis

Atopic Dermatitis (AD) is the most common chronic, inflammatory skin disorder in children, where LDM has been tried. Genetic, immunologic, and environmental factors play important roles in its pathogenesis, while skin barrier dysfunction is the hallmark defect.

From the therapeutic point of view, it is important to highlight that no therapies are currently curative for this condition. Recently, growing evidences allowed the researchers to test the possible direct modulating action on Th1/Th2 switch through the administration of specific signaling molecules (cytokines). However, this approach is limited by severe dose-dependent adverse effects of cytokines. LDM may provide a better alternative treatment option to address this disorder with minimum adverse effects.

D. Carello, et al. [39] evaluated the efficacy of low dose SKA cytokines (IL-12 and IFN γ at a concentration of 10 fg/ml) administered *per orally*, in addition to a low-dose multicomponent natural medication (exerting connective drainage action), in a pediatric cohort.

The researchers conducted a randomized, double-blind controlled trial to evaluate the effects of a long-term treatment with the cited low dose SKA cytokines. The clinical trial included children with low to mild AD in acute phase evaluated through Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) index (minimum score: 6; maximum score: 40) with ≥ 4 episodes per year and skin lesions persisting for at least six months following enrollment.

The reduction in the severity of Atopic Dermatitis was evaluated as primary outcome using the SCORAD index and the “disease-free interval” span was assumed as

secondary outcome. The authors also assessed the safety, tolerability and compliance of treatment regimen. The results showed that the LDM reduced the SCORAD score by 54% and maintained across follow-up period, end-of-treatment SCORAD reduced by 64%. The requirement of other medications also reduced. LDM regimen also improved the quality of life and sleep (Table 2).

Vitiligo

Vitiligo is an acquired de-pigmenting skin disorders associated with significant psychological morbidity [47–49]. The central event is melanocyte destruction. Although, exact pathogenesis is unclear, cellular immunity plays a key role.

Authors have noted altered cytokine expression from lesional skin.

The immune response shows a shift from normal Tregs/Th2-related pathway to Th1/Th17 axis, thus releasing pro-inflammatory cytokines to promote this inflammatory autoimmune disease [50–53]. TNF α , an important proinflammatory mediator, plays an instrumental role to initiate oxidative stress-enhanced cytotoxicity against both melanocytes and keratinocytes [54, 55].

The chronic inflammatory status clearly appears fundamental in Vitiligo etiopathology; the disruption of the cross-talk between the two most relevant skin cellular subsets (keratinocytes and melanocytes) caused by an excessive oxidative stress and an altered immune response in vitiliginous areas are simultaneously induced and maintained by the altered levels of involved specific cytokines and growth factors. The comprehension of the Vitiligo pathological processes is tightly linked with the study of the intra- and intercellular signaling pathways at skin level, distinctive element to better understand and to study new, safe and effective therapeutic approaches.

Table 2

LDM therapeutic strategy for Atopic dermatitis

Medicament	Treatment regimen
GUNA IL-12	15 drops twice daily for 8 consecutive months.
GUNA IFN γ	15 drops twice daily for 8 months continuously.
GALIUM-HEEL®	15 drops twice daily for consecutive 8 months consequently. The therapy cycles can be repeated according to the clinical history of every single patient, the severity of the disease and the individual response of each patient. All the medicines can also be administered all together, dissolved in a little water, preferably far from the meals. In children below 5 years, the dosage is 8 drops (instead of 15 drops such as in adults).

Physiopathology of the epidermal unit of melanization and Vitiligo onset

Keratinocytes and melanocytes represent the main cellular subsets at the cutaneous level, forming the so-called epidermal unit of melanization which controls the skin physiologic pigmentation [56–59].

Melanocytes are responsible of melanosomes production, a unique intracellular organelle which contains melanin and specific enzymes such as tyrosinases, crucial enzyme for melanin maturation (it is a specific target for antibodies-mediated autoimmune response, a cardinal point of Vitiligo onset) and lytic enzymes such as acid-dependent hydrolases, involved in melanin trafficking from melanocytes to keratinocytes [60, 61].

The melanosomes are moved to keratinocytes by an unclear process; a proposed mechanism is grounded on the presence of a synapse-like structure between melanocytes and keratinocytes. Keratinocytes express a specific receptor, Proteinase-Activated Receptor 2 (PAR-2), which is involved in phagocytosis processes that mediate melanosomes transfer [62, 63]. Melanin is transferred in keratinocytes in order to form a cap-structure around cells nuclei and, consequently, to protect the DNA from UV radiations; a well-known physiologic effect of this process is skin hyper-pigmentation in response to prolonged sunlight exposure. Ethnic differences in PAR-2 expression are reported, PAR-2 levels are increased in dark skin compared to light one clarifying its pivotal role in cutaneous pigmentation, in agreement with the above described mechanism [64].

The homeostatic interaction between keratinocytes and melanocytes is ensured by a specific panel of growth factors and cytokines and the breakdown of keratinocytes-melanocytes signaling pathways is linked with skin degenerative phenomena and immune/autoimmune responses mediated by inflammatory phenomena [65, 66].

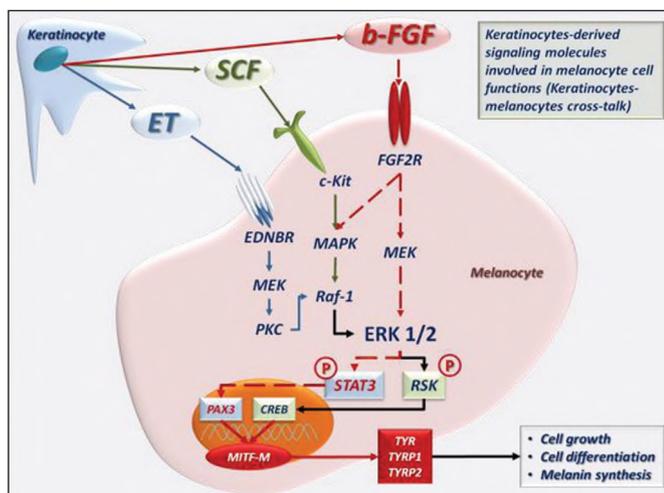


Figure 4. Schematic representation of the main intercellular pathways involved in melanocytes growth and differentiation and melanin synthesis under stimulation of keratinocytes-derived signaling molecules (ET, SCF, b-FGF).

An alteration of the immunological balance is characteristic of Vitiligo; manifested by an imbalance between the cytokines expressed by Th1/Th17 (TNF α , INF γ , IL-1, IL-17, IL-2, IL-6, IL-8) and by Treg/Th2 pathways (IL-4). Abnormally high levels of Th1-related cytokines are linked with autoimmune diseases; the same also holds true for vitiligo [50, 51, 67–69].

The exposed remarks clarify the role of immune homeostatic mechanisms breakdown in Vitiligo onset: a Low Grade Chronic Inflammation (LGCI) status (which is reflected in an altered cytokines chronobiology) and autoimmunity are present; abnormally high oxidative stress impairs the epidermal unit of melanization disrupting the keratinocytes-melanocytes cross-talk and enhancing cellular toxicity; in particular the breakdown of basic-Fibroblast Growth Factor (b-FGF) stimulating pathway on melanocytes is answerable for the depigmentation phenomena.

In Vitiligo, the destabilization of this intercellular cross-talk caused by inflammatory and autoimmune phenomena results in melanocytes numerical reduction and in loss of function of the melanization unit; these dysfunctions at skin level generates not only to aesthetic (and obviously psychological) troubles but also a severe diseases such as Squamous Cell Carcinoma (SCC) linked with loss of melanin anti UV-radiation protective barrier.

Keratinocytes-melanocytes cross-talk management

Keratinocytes synthesize specific signaling molecules such as Endothelins (ET), Stem Cell Factors (SCFs) and b-FGF which are involved in melanocytes growth and differentiation and in melanin synthesis [70–75] (**Figure 4**). ET and SCFs bind their specific receptors EDNBR (endothelin receptor type B) and c-Kit starting a signaling pathway [76–81] that finally stimulates ERK1/2 (Extracellular

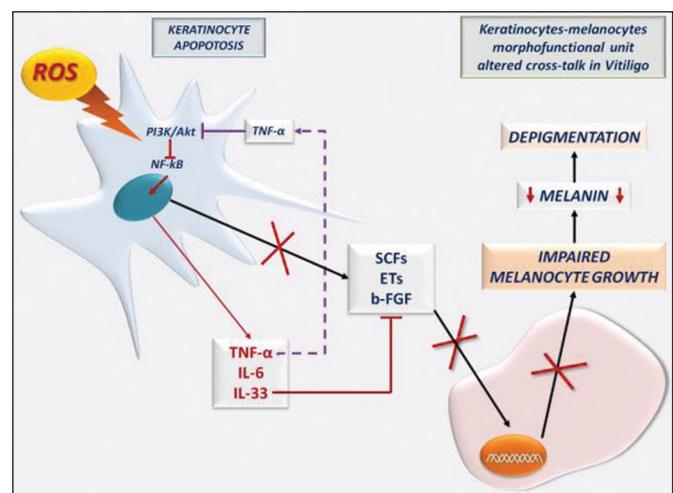


Figure 5. Keratinocytes-melanocytes cross-talk. Melanocytes growth and melanin production are impaired in presence of a ROS-mediated inflammatory response mainly driven by the proinflammatory cytokines TNF α , IL-6 and IL-33 (IL-1).

signal-regulated kinases 1/2)-mediated RSK (ribosomal s6 kinase) nuclear translocation; the nuclear transcription factor cAMP Response Element-Binding (CREB) protein is activated by RSK, thus promoting the expression of specific genes that encode for tyrosinases (TYR; TYRP1/2) *via* microphthalmia-associated transcription factor (MIT-F) activation [82, 83].

Instead, the b-FGF-mediated signaling downstream involves the b-FGF specific receptor FGF2R which activates the secondary intermediates Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK/MEK) resulting in Extracellular-Signal-Regulated Kinases 1/2 (ERK1/2) nuclear transcription factors activation; consequently, the Signal Transducer And Activator of Transcription 3 (STAT3) nuclear translocation activates Paired Box 3 (PAX3) nuclear transcription factor which promotes the transcription of specific genes encoding for tyrosinases [84]. Keratinocytes secrete b-FGF (growth factor) after being stimulated by of Forkhead box N1 (Foxn1) transcription factor activation [85, 86]; Foxn1 is involved in the regulation of keratinocytes growth and differentiation and in the recruitment of chemotactic factor for melanocytes. Through b-FGF, Foxn1 induces (in collaboration with the cited ET/SCFs and other mediators such as beta-endorphin and ACTH) skin pigmentation promoting the melanosome transfer [87].

The homeostatic management of these signaling pathways guarantees the correct tuning of melanocytes cellular functions and leads to optimal skin pigmentation. b-FGF also exerts a paracrine signal to keratinocytes and melanocytes, b-FGF is also involved in redox detoxifying processes to inhibit oxidative cellular damages (activation of PI3K/Akt and inhibition of NF- κ B nuclear translocation), in addition to being a pro-mitotic and pro-migrating factor [58, 88].

Keratinocytes apoptosis and impaired activity of epidermal unit of melanization are due to excessive oxidative stress phenomena

Elevated serum levels of reactive oxygen species (ROS) are detected in Vitiligo and contribute to its onset. Pathologically enhanced ROS activity is linked with elevated concentration of H₂O₂ (increased levels from 10⁻⁶ M to 10⁻³ M in the epidermis) and concomitant impaired catalase activity. This altered redox environment exerts deleterious effects at cellular signaling and metabolism level, in particular affecting lipid peroxidation [87, 88]. Malondialdehyde (MDA) is a final metabolite of lipid peroxidation and it is a useful diagnostic hallmark of oxidative stress; serum levels of MDA are elevated in Vitiligo, showing the central role of oxidative stress in Vitiligo onset [89].

Increased levels of proinflammatory cytokines, catecholamines and Nitric Oxide (NO) [70, 91] impaired growth factors activity [92] down-regulated expression of scavenger and antioxidant molecules [93–95] are the main detectable pro-oxidative key factors in Vitiligo.

Increased oxidative stress is responsible of the excessive production of free radicals, key trigger for keratinocytes and melanocytes apoptosis; it causes the disruption of epidermal unit of melanization unit and the consequent skin depigmentation. In homeostatic physiological conditions, melanocytes express a complete enzyme panel like hemoxygenase-1 (HO-1), superoxide dismutase (SOD) and catalase to counter ROS over-expression [96]. Nuclear translocation of NF-E2-related factor (Nrf2) along with specific genes regulate the generation of scavenger enzymes for free radicals.

In Vitiligo, this protective mechanism is disturbed, particularly affecting the Nrf2-ARE-HO-1 axis [97, 98], thus leading to oxidative damage of melanocytes and keratinocytes.

Melanin uptake and secretion of anti-oxidant enzymes (e.g.: quinone oxidase and NQO-1) by keratinocytes are regulated by PAR-2 activation, to neutralize ROS mediated oxidative stress [77, 96]. The disruption of PAR-2/Nrf2 cross-talk is involved in Vitiligo onset: at skin depigmented lesions level, PAR-2 expression is reduced with subsequent impaired anti-oxidant response [99–101].

In summary, in active Vitiligo the increased oxidative stress-mediated cytotoxicity is not effectively counteracted by the antioxidant enzymes activity; possibly due to disturbed Nrf2 pathway in both melanocytes and keratinocytes.

Chronic inflammation status and altered immune response both induce keratinocytes apoptosis. High levels of TNF α reduce PI3K/Akt activation with consequent down-regulation of NF- κ B blocking mechanism. Enhanced NF- κ B-mediated proinflammatory response results in over-expression of Th1-related cytokines like IL-6, IL-33 (belonging to IL-1 superfamily) and TNF α , which in-turn establishes a negative feedback loop [79, 102] (**Figure 5**).

Keratinocytes apoptosis drives to an impaired expression of ET, SCF and b-FGF [51, 53] with consequent reduced melanocytes stimulation; IL-33 also down-regulates ET, SCF and b-FGF contributing to cross-talk breakdown [102]. In Vitiligo the reduced melanin levels are induced by the impaired melanocytes activity; the importance of IL-1/IL-33 over-expression in Vitiligo onset and maintenance is highlighted by the observation of high levels of these interleukins within the active lesions. The chronic pro-inflammatory microenvironment established by IL-1/IL-33 and TNF α is a key factor for keratinocytes-melanocytes cross-talk breakdown resulting in impaired b-FGF expression and action.

The complexity of the dysregulated cellular mechanisms which participate to Vitiligo onset is a critical point for the comprehension of its etiopathogenetic aspects but, on the other hand, they also represent a source of “theoretical handholds” for the design of newer treatment options for this disorder.

Low Dose Medicine for Vitiligo treatment

The reduction of melanocytes' number and their impaired viability at vitiliginous lesions level originate skin depigmentation, the classic visible expression of Vitiligo.

The growing scientific evidences regarding the involvement of cytokines and growth factors in keratinocytes-melanocytes cross-talk allowed the scientific community to carefully evaluate the possible therapeutic role of these signaling molecules in Vitiligo treatment [103, 104].

Regrettably, the therapeutic goal of an effective modulation of cell signaling through the use of specific cytokines, antibodies and growth factors is affected by enormous problems linked with severe adverse effects which greatly reduce the safety and effectiveness of this approach.

The LDM approach described in chapter 1 can represent the "joining link" between the necessity of new specific therapeutic tools for Vitiligo treatment and a feasible, effective and safe signaling molecules-based therapeutic approach.

The LDM approach for vitiligo treatment aims to counteract the inflammatory phenomena rebalancing pro-and anti-inflammatory response with selected low dose SKA cytokines and antibodies (IL-10, IL-4 and anti-IL-1) and, concomitantly, using SKA low dose b-FGF to stimulate melanogenesis by upregulating transmembrane receptors, represents.

Chronic inflammation is a key component of Vitiligo pathogenesis. An original and innovative treatment is conceivable for vitiligo although it is a systemic chronic autoimmune inflammatory disease, resulting from dysregulation in oxidative and inflammatory pathways.

Low dose SKA IL-4, IL-10 and anti-IL-1 antibodies address this etiologic axis along with additional benefits [105–108].

- To restore the Th1-Th17/Th2-Tregequilibrium and reduce inflammation and autoimmune hyperactivation.
- To minimize oxidative stress.

In particular, low dose SKA IL-4 and IL-10 are critical for suppressing hyper-responsive Th1/Th17 axis, to reduce inflammation in autoimmune disorders like vitiligo and Psoriasis Vulgaris [109]. IL-4, the key cytokine of Th2 pathway is responsible for down-regulating both chronic and acute inflammatory responses, by enhancing IL-10 and subsequent NO (anti-oxidant) synthesis.

Low dose SKA IL-10 exerts a direct anti-inflammatory action by inhibiting pro-inflammatory mediators' over-expression and promoting the production of anti-inflammatory molecules like soluble TNF α receptors and the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA). Low dose anti-IL-1 antibodies synergistically act with IL-4 and IL-10 to exert a potent anti-inflammatory action by reducing circulating IL-1 β and IL-1RA levels. Reduced serum levels of pro-inflammatory cytokines minimize oxidative stress, by enhancing ROS-scavenger cellular activity and also correct immune dysfunction.

Keratinocytes express specific signaling molecules like b-FGF for normal epidermal pigmentation; these molecules regulate the proliferation and survival of melanocytes stimulating melanin production in response to skin stress conditions. Low dose SKA b-FGF also exerts a pro-mitotic and pro-migrating action on melanocytes, consequently improving keratinocyte-melanocytes interaction; low dose SKA b-FGF further corrects oxidative stress, thus reducing chronic inflammation.

Efficacy and safety of low dose SKA signaling molecules for Vitiligo treatment

V. Barygina, et al. [33] evaluated the effects of low dose SKA signaling molecules by assessing their effect on oxidative stress cellular damages and cell proliferation maintenance in-vitro on stressed immortalized human keratinocyte cell line (HaCaT).

Severe oxidative stress was induced by incubating of HaCaT cells with 2,2'-Azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH). Subsequently, they were treated with low dose SKA IL-4, IL-10, b-FGF, anti-IL-1 or beta-endorphin (10 fg/ml) for 24 h; and their proliferation rate and the intracellular/extracellular oxidative status were analyzed at end-of-treatment.

Unpublished results demonstrated persistent stress (48 hours) following incubation of HaCaT with AAPH. Treatment with low dose SKA IL-4, IL-10, b-FGF significantly reduced intra-cellular oxidative stress ($18 \pm 4\%$, $31 \pm 3\%$ and $26 \pm 2\%$ respectively), while low dose SKA IL-4 and b-FGF also reduced extra-cellular oxidative stress ($28 \pm 4\%$ and $37 \pm 5\%$ respectively) (*in-vitro*).

Low dose SKA anti-IL-1 and b-FGF additionally increased the cell proliferation rate ($23 \pm 4\%$ and $22 \pm 3\%$ vs control, respectively).

Thus, V. Barygina, et al. [38] preformed the pre-clinical study to evaluate the effects of low dose SKA IL-4, IL-10, b-FGF, and β -endorphin in the modulation of intra- and extra-cellular oxidative stress and proliferation of human perilesional keratinocytes vitiligo patients.

Thus, low dose SKA IL-4, IL-10 and b-FGF significantly reduced intra-cellular oxidative stress in perilesional keratinocytes ($-18.1 \pm 0.5\%$, $-19.2 \pm 15\%$ and $-21 \pm 6\%$, respectively), consistent with in-vitro results. particular with Low dose SKA IL-4 and b-FGF also significantly reduced extra-cellular oxidative stress ($-26 \pm 5.6\%$ and $-36.2 \pm 11.5\%$ respectively). Cell viability was enhanced by low dose SKA IL-10, b-FGF and β -endorphin, ($+9.2 \pm 1\%$, $+15.7 \pm 3.26\%$ and $+13.5 \pm 2.7\%$ respectively vs controls).

Another recent study by T. Lotti, et al. [33] also focuses on the role of low dose SKA IL-4, IL-10, anti-IL-1 antibodies and low dose SKA b-FGF in Vitiligo (BSA involvement <15%). They included following groups-one group received these LDM orally, while other groups received topical dexamethasone cream (alone

and in associations with both groups of low dose SKA molecules) and narrow-band UVB radiations (alone and in associations with both groups of low dose SKA molecules). Two other groups were treated only with natural sunlight exposure and systemic oral intake of *Ginkgo biloba* titrated extract, and served as controls.

Study results highlighted the effectiveness of SKA low dose treatment in significantly reducing the area of cutaneous depigmentation and preventing the spread of disease in a large number of patients.

Low dose SKA b-FGF improved the disease in 74% of patients, while 77% improved on co-administration of low dose SKA IL-4, IL-10 and anti-IL-1 of antibodies. Improvement was considered when patients reported moderate (reduction of depigmentation in 25–50% of the affected area) to excellent (reduction of depigmentation in > 75% of the affected area) outcome. Low dose SKA treatments with topical NB UVB obtained maximum benefit in 93% patients.

Thus, these studies highlight the substantial role of oral LDM (low dose SKA IL-4, IL-10, b-FGF and anti-IL-1-antibodies) in achieving pigmentation and arresting the spread of vitiligo. The possible mechanism seems to be the correction of keratinocyte-melanocyte dysregulation. Thus, a new avenue has been generated to explore the beneficial effects of low dose pharmacology in vitiligo and other chronic dermatoses [110].

Low Dose Cytokines for Vitiligo

There is evidence regarding the use of 4 orally administered low dose medicines (available as oral drops in 30 ml containers) in vitiligo acting.

Conclusions

To conclude, LDM is an exciting treatment option for several chronic skin disorders like psoriasis vulgaris, atopic dermatitis and vitiligo, not responding to conventional therapies. LDM acts by correcting the immunological dysfunction (imbalance between Th1/Th17 and Th2/T-reg axis), thereby inhibiting Low Grade Chronic Inflammation, a key causative factor for many dermatological disorders. Effectiveness and safety are the most important features of LDM, which involves oral administration of Low Dose SKA signaling molecules. However, further large scale trials are needed to validate these results and explore newer dermatological conditions to increase the use of LDM.

REFERENCES

- Ader R, Cohen N, Felten DL. Brain, behavior, and immunity. *Brain Behav Immun.* 1987;1(1):1-6.
- Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1990;30:561-602.
- Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol.* 1993;44:53-85.
- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet.* 1995;345(8942):99-103.
- Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):137-62.
- Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, Weiss ST, Celedón JC. Cytokines, allergy, and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(2):161-6.
- Lourenco EV, La Cava A. Cytokines in systemic lupus erythematosus. *Curr Mol Med.* 2009;9(3):242-54.
- Vandenbergh LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378-455.
- Biancotto A, Wank A, Perl S, Cook W, Olnes MJ, Dagur PK, et al. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One.* 2013;8(12):e76091.
- Olisova OYu, Dodina MI, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in rosacea pathogenesis and its medical correction. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2012;10(1):49-55. (in Russian)
- Reeves R, Leonard WJ, Nissen MS. Binding of HMG-I(Y) imparts architectural specificity to a positioned nucleosome on the promoter of the human interleukin-2 receptor alpha gene. *Mol Cell Biol.* 2000;20(13):4666-79.
- Ishihara K, Hirano T. Molecular basis of the cell specificity of cytokine action. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1592(3):281-96.
- Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2, Suppl 2):S53-72.
- Bacchus W, Aubel D, Fussenegger M. Biomedically relevant circuit-design strategies in mammalian synthetic biology. *Mol Syst Biol.* 2013;9:691.
- Weigent DA, Blalock JE. Associations between the neuroendocrine and immune systems. *J Leukoc Biol.* 1995;58(2):137-50.
- Haddad JJ. On the mechanisms and putative pathways involving neuroimmune interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;370(4):531-5.
- De la Fuente M. Editorial: crosstalk between the nervous and the immune systems in health and sickness. *Curr Pharm Des.* 2014;20(29):4605-7.
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S20-31.
- Bollyky PL, Bogdani M, Bollyky JB, Hull RL, Wight TN. The role of hyaluronan and the extracellular matrix in islet inflammation and immune regulation. *Curr Diab Rep.* 2012;12(5):471-80.
- Borroni EM, Mantovani A, Locati M, Bonecchi R. Chemokine receptors intracellular trafficking. *Pharmacol Ther.* 2010;127(1):1-8.
- Farrell MS, Roth BL. Pharmacogenetics: Reimagining the pharmacogenetic approach. *Brain Res.* 2013;1511:6-20.
- Burnett AF, Biju PG, Lui H, Hauer-Jensen M. Oral interleukin 11 as a countermeasure to lethal total-body irradiation in a murine model. *Radiat Res.* 2013;180(6):595-602.
- Hanson ML, Hixon JA, Li W, Felber BK, Anver MR, Stewart CA, et al. Oral delivery of IL-27 recombinant bacteria attenuates immune colitis in mice. *Gastroenterology.* 2014;146(1):210-21.e13.
- Forster K, Goethel A, Chan CW, Zanello G, Streutker C, Croitoru K. An oral CD3-specific antibody suppresses T-cell-induced colitis and alters cytokine responses to T-cell activation in mice. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1298-307.
- Yun Y, Cho YW, Park K. Nanoparticles for oral delivery: targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(6):822-32.
- Epstein OI. Release-activity: a long way from phenomenon to new drugs. *Bull Exp Biol Med.* 2012;154(1):54-8.
- Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Dusio GF, Mauro V, Solimene U, et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(6):497-510.
- D'Amico L, Ruffini E, Ferracini R, Roato I. Low dose of IL-12 stimulates T cell response in cultures of PBMCs derived from non small cell lung cancer patients. *J Cancer Ther.* 2012;3(4):337-42.

29. Cardani D, Dusio GF, Luchini P, Sciarabba M, Solimene U, Rumio C. Oral administration of interleukin-10 and anti-IL-1 antibody ameliorates experimental intestinal inflammation. *Gastroenterol Res.* 2013;6(4):124-33.
30. Radice E, Miranda V, Bellone G. Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon-gamma enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study. *Int Immunopharmacol.* 2014;19(1):66-73.
31. Roberti ML, Ricottini L, Capponi A, Sclauzero E, Vicenti P, Fiorentini E, et al. Immunomodulating treatment with low dose Interleukin-4, Interleukin-10 and Interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(1):133-9.
32. Luchetti P. Increasing of visual function in patients with retinal atrophy treated with drugs of Low Dose Medicine. Monocentric Retrospective Observational Study. *Minerva Ophthalmol.* 2014;56(3-4):53-61.
33. Barygina V, Becatti M, Lotti T, Moretti S, Taddei N, Fiorillo C. Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin. *J Dermatol Sci.* 2015;79(2):163-70.
34. Lotti T, Hercogova J, Wollina U, Chokoeva AA, Zarrab Z, Gianfaldoni S, et al. Vitiligo: successful combination treatment based on oral low dose cytokines and different topical treatments. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(1, Suppl):53-8.
35. Radice E, Bellone G, Miranda V. Enhancement of the Immunostimulatory Functions of ex vivo – Generated Dendritic Cells from Early-Stage Colon Cancer Patients by Consecutive Exposure to Low Doses of Sequential-Kinetic-Activated IL-4 and IL-12. A Preliminary Study. *Transl Oncol.* 2015;8(4):327-38.
36. Lotti T. Successful combination treatment for psoriasis with phototherapy and low-dose cytokines: A spontaneous, retrospective observational clinical study. *Hautarzt.* 2015;66(11):849-54.
37. Tessaro I, Modena SC, Franciosi F, Sivelli G, Terzaghi L, Lodde V, Luciano AM. Effects of oral administration of low-dose follicle stimulating hormone on hyperandrogenized mice as model of polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2015;8:64.
38. Barygina V, Becatti M, Lotti T, Taddei N, Fiorillo C. Low dose cytokines reduce oxidative stress in primary lesional fibroblasts obtained from psoriatic patients. *J Dermatol Sci.* 2016;83(3):242-4.
39. Carello R, Ricottini L, Miranda V, Panei P, Rocchi L, Arcieri R, Galli E. Long term treatment with Low-Dose Medicine in chronic childhood eczema. A double-blind two-stage randomized control trial. *Ital J Pediatr.* 2017;43:78.
40. Genazzani AD, Despini G, Chierchia E, Benedetti C, Prati A. Pharmacological and Integrative Treatment of Stress-Induced Hypothalamic Amenorrhea. In: Genazzani A, Tarlatzis B, eds. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*. ISGE Series. Chapter. Frontiers in Gynecological Endocrinology. ISGE Series. Springer; 2016:69-84. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23865-4_9
41. Castiglioni S, Miranda V, Cazzaniga A, Campanella M, Nichelatti M, Andena M, Maier JAM. Femtograms of interferon γ suffice to modulate the behavior of Jurkat cells: A new light in immunomodulation. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2715.
42. Mancini F, Milardi D, Carfagna P, Grande G, Miranda V, De Cicco Nardone A, et al. Low-dose SKA Progesterone and Interleukin-10 modulate the inflammatory pathway in endometrial cell lines. *Int Immunopharmacol.* 2018;55:223-30.
43. Tagliacarne SC, Valsecchi C, Benazzo M, Nichelatti M, Marseglia A, Ciprandi G, Bernasconi S. Low-dose multicomponent medication modulates humoral and cellular immune response in an ex-vivo study on children subjected to adenoid surgery. *Immunol Lett.* 2018;203:95-101.
44. Grandoni M, Perra A, Angileri S, Genitori L. Dolore post-operatorio nella malformazione di Chiari I In eta pediatrica: Arnica compositum versus Levobupivacaine. *Anemos Neuroscienze.* 2018;29:21-5.
45. Davies DR, Wlodawer A. Cytokines and their receptor complexes. *FASEB J.* 1995;9(1):50-6.
46. Sakamoto S, Caaveiro JM, Sano E, Tanaka Y, Kudou M, Tsumoto K. Contributions of interfacial residues of human Interleukin-15 to the specificity and affinity for its private alpha-receptor. *J Mol Biol.* 2009;389(5):880-94.
47. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015;386(9988):74-84.
48. Amer AA, Mchepange UO, Gao XH, Hong Y, Qi R, WuY, et al. Hidden victims of childhood vitiligo: impact on parents' mental health and quality of life. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):322-5.
49. Pahwa P, Mehta M, Khaitan BK, Sharma VK, Ramam M. The psychosocial impact of vitiligo in Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(5):679-85.
50. Roychoudhuri R, Hirahara K, Mousavi K, Clever D, Klebanoff CA, Bonelli M, et al. BACH2 represses effector programs to stabilize T(reg)-mediated immune homeostasis. *Nature.* 2013;498(7455):506-10.
51. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, Moussai D, Gulati N, Sullivan-Whalen M, et al. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One.* 2011;6(4):e18907.
52. Nouri-Koupaee A, Mansouri P, Jahanbini H, Sanati MN, Jadali Z. Differential expression of mRNA for T-bet and GATA-3 transcription factors in peripheral blood mononuclear cells of patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):735-40.
53. Zhou L, Shi YL, Li K, Hamzavi I, Gao TW, Huggins RH, et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF-beta and IL-21 are correlated with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(3):324-9.
54. Laddha NC, Dwivedi M, Begum R. Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)- α and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo. *PLoS One.* 2012;7(12):e52298.
55. Zhang Y, Liu L, Jin L, Yi X, Dang E, Yang Y, et al. Oxidative stress-induced calreticulin expression and translocation: new insights into the destruction of melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):183-91.
56. Lahiri K. Evolution and evaluation of autologous mini punch grafting in vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2009;54(2):159-67.
57. Marie J, Kovacs D, Pain C, Jouary T, Cota C, Vergier B, et al. Inflammation activation and vitiligo/nonssegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):816-23.
58. Lee AY. Role of keratinocytes in the development of vitiligo. *Ann Dermatol.* 2012;24(2):115-25.
59. Lee HS, Goh MJ, Kim J, Choi TJ, Lee HK, Na YJ, Cho KH. A systems-biological study on the identification of safe and effective molecular targets for the reduction of ultraviolet B-induced skin pigmentation. *Sci Rep.* 2015;5:10305.
60. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tyminska A. Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(1):30-41.
61. Ebanks JP, Koshoff A, Wickert RR, Hakozaki T, Boissy RE. Hydrolytic enzymes of the interfollicular epidermis differ in expression and correlate with the phenotypic difference observed between light and dark skin. *J Dermatol.* 2013;40(1):27-33.
62. Van Den Bossche K, Naeyaert JM, Lambert J. The quest for the mechanism of melanin transfer. *Traffic.* 2006;7(7):769-78.
63. Scott G, Leopardi S, Parker L, Babiarz L, Seiberg M, Han R. The proteinase-activated receptor-2 mediates phagocytosis in a Rho-dependent manner in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2003;121(3):529-41.
64. Babiarz-Magee L, Chen N, Seiberg M, Lin CB. The expression and activation of protease-activated receptor-2 correlate with skin color. *Pigment Cell Res.* 2004;17(3):241-51.
65. Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):430-4.
66. Nasti TH, Timares L. Inflammation activation of IL-1 family mediators in response to cutaneous photodamage. *Photochem Photobiol.* 2012;88(5):1111-25.
67. Birol A, Kisa U, Kurtipek GS, Kara F, Kocak M, Erkek E, Caglayan O. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL-1alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006;45(8):992-3.
68. Wang S, Zhou M, Lin F, Liu D, Hong W, Lu L, et al. Interferon- γ induces senescence in normal human melanocytes. *PLoS One.* 2014;9(3):e93232.

69. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT, Wu CS, Wu CS. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1997;108(4):527-9.
70. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabbiani M, Fabbri P. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res*. 2002;15(2):87-92.
71. Lee AY, Kim NH, Choi WI, et al. Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo. *J Invest Dermatol* 2005;124(5):976-83.
72. Hirobe T, Hasegawa K, Furuya R, Fujiwara R, Sato K. Effects of fibroblast-derived factors on the proliferation and differentiation of human melanocytes in culture. *J Dermatol Sci*. 2013;71(1):45-57.
73. Takata T, Tarutani M, Sano S. A failure in endothelin-1 production from vitiligo keratinocytes in response to ultraviolet B irradiation. *J Dermatol Sci*. 2013;71(3):210-2.
74. Moretti S, Fabbri P, Baroni G, Berti S, Bani D, Berti E, et al. Keratinocyte dysfunction in vitiligo epidermis: cytokine micro-environment and correlation to keratinocyte apoptosis. *Histol Histopathol*. 2009;24(7):849-57.
75. Olisova OYu, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(2):20-4. (in Russian)
76. Boissy RE, Nordlund JJ. Molecular basis of congenital hypopigmentary disorders in humans: a review. *Pigment Cell Res*. 1997;10(1-2):12-24.
77. Hyter S, Coleman DJ, Ganguli-Indra G, Merrill G, Ma S, Yanagisawa M,indra AK. Endothelin-1 is a transcriptional target of p53 in epidermal keratinocytes and regulates ultraviolet-induced melanocyte homeostasis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26(2):247-58.
78. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, Shimizu A, Shimada S, Kobayashi T, Imokawa G. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol*. 2004;202(4):463-75.
79. Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res*. 2004;17(2):96-110.
80. Cheong KA, Noh M, Kim CH, Lee AY. S100B as a potential biomarker for the detection of cytotoxicity of melanocytes. *Exp Dermatol*. 2014;23(3):165-71.
81. Terazawa S, Nakajima H, Fukasawa K, Imokawa G. Withaferin A abolishes the stem cell factor-stimulated pigmentation of human epidermal equivalents by interrupting the auto-phosphorylation of c-KIT in human melanocytes. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(1):73-88.
82. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors*. 2009;35(2):193-9.
83. Wan P, Hu Y, He L. Regulation of melanocyte pivotal transcription factor MITF by some other transcription factors. *Mol Cell Biochem*. 2011;354(1-2):241-6.
84. Dong L, Li Y, Cao J, Liu F, Pier E, Chen J, et al. FGF2 regulates melanocytes viability through the STAT3-transactivated PAX3 transcription. *Cell Death Differ*. 2012;19(4):616-22.
85. Weiner L, Han R, Scicchitano BM, Li J, Hasegawa K, Grossi M, et al. Dedicated epithelial recipient cells determine pigmentation patterns. *Cell*. 2007;130(5):932-42.
86. Elias PM, Menon G, Wetzel BK, Williams JJ. Barrier requirements as the evolutionary "driver" of epidermal pigmentation in humans. *Am J Hum Biol*. 2010;22(4):526-37.
87. Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res*. 2005;18(1):2-12.
88. Wang Z, Zhang H, Xu X, Shi H, Yu X, Wang X, et al. bFGF inhibits ER stress induced by ischemic oxidative injury via activation of the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways. *Toxicol Lett*. 2012;212(2):137-46.
89. Glassman SJ. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(3):99-120.
90. Karsli N, Akcali C, Ozgoztasi O, Kirtak N, Inaloz S. Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo with special emphasis on the antioxidant action of narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Int Med Res*. 2014;42(3):799-805.
91. Westerhof W, d'Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res*. 2007;20(5):345-59.
92. Thannickal VJ, Day RM, Klinz SG, Bastien MC, Larios JM, Fanburg BL. Ras-dependent and -independent regulation of reactive oxygen species by mitogenic growth factors and TG-F-beta1. *FASEB J*. 2000;14(12):1741-8.
93. Zhou Z, Li CY, Li K, Wang T, Zhang B, Gao TW. Decreased methionine sulphoxide reductase A expression renders melanocytes more sensitive to oxidative stress: a possible cause for melanocyte loss in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2009;161(3):504-9.
94. Jain D, Misra R, Kumar A, Jaiswal G. Levels of malondialdehyde and antioxidants in the blood of patients with vitiligo of age group 11-20 years. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2008;52(3):297-301.
95. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(10):731-7.
96. Kim JY, Kim Do Y, Son H, Kim YJ, Oh SH. Protease-activated receptor-2 activates NQO-1 via Nrf2 stabilization in keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2014;74(1):48-55.
97. Kostyuk VA, Potapovich AI, Cesareo E, Brescia S, Guerra L, Valacchi G, et al. Dysfunction of glutathione S-transferase leads to excess 4-hydroxy-2-nonenal and H(2)O(2) and impaired cytokine pattern in cultured keratinocytes and blood of vitiligo patients. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(5):607-20.
98. Qiu L, Song Z, Setaluri V. Oxidative stress and vitiligo: the Nrf2-ARE signaling connection. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2074-6.
99. Marrot L, Jones C, Perez P, Meunier JR. The significance of Nrf2 pathway in (photo)-oxidative stress response in melanocytes and keratinocytes of the human epidermis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008;21(1):79-88.
100. Jian Z, Li K, Liu L, Zhang Y, Zhou Z, Li C, Gao T. Heme oxygenase-1 protects human melanocytes from H2O2-induced oxidative stress via the Nrf2-ARE pathway. *J Invest Dermatol*. 2011;131(7):1420-7.
101. Jian Z, Li K, Song P, Zhu G, Zhu L, Cui T, et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H2O2-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2221-30.
102. Li P, Ma H, Han D, Mou K. Interleukin-33 affects cytokine production by keratinocytes in vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(2):163-70.
103. Nguyen TV, Cowen EW, Leslie KS. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):834-53.
104. Nouri-Koupaee A, Mansouri P, Jahanbini H, Sanati MN, Jadali Z. Differential expression of mRNA for T-bet and GATA-3 transcription factors in peripheral blood mononuclear cells of patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(7):735-40.
105. Cooke A. Th17 cells in inflammatory conditions. *Rev Diabet Stud*. 2006;3(2):72-5.
106. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(4):225-35.
107. Beebe AM, Cua DJ, de Waal Malefyt R. The role of interleukin-10 in autoimmune disease: systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS). *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13:403-12.
108. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013;25(6):469-84.
109. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2006;4(1):68-70. (in Russian)
110. Lotti T, Hercogova J, Fabrizi G. Advances in the treatment options for vitiligo: activated low-dose cytokines-based therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(16):2485-96.

Кузнецова М.Ю.¹, Пritуло О.А.¹, Довгань И.А.², Соколова О.Н.²

Клиническая эффективность и особенности иммунологических изменений у больных псориазом при комплексном применении сульфидных пелоидов Сакского озера

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

²ФГБУ «Сакский военный клинический санаторий имени Н.И. Пирогова» Минобороны России, Саки, Республика Крым, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Псориаз является распространённым заболеванием, многие формы которого резистентны к лечению.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение влияния комплексного лечения сульфидными пелоидами озера Саки на клинические и иммунологические показатели у больных псориазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находилось 90 больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести в стационарной стадии (51 мужчина и 39 женщин) в возрасте от 23 до 65 (в среднем $37,3 \pm 12,7$) лет, получавших лечение на базе Сакского военного клинического санатория имени Н.И. Пирогова Минобороны России. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С учётом клинических и иммунологических показателей больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести нами разработан комплексный дифференцированный метод лечения пелоидами и рапой озера Саки с включением препарата альфа-липоевой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработанный комплексный метод пелоидобальнеотерапии в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты интенсифицирует 14-дневный курс санаторно-курортного лечения, повышает длительность ремиссии и качество жизни больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: псориаз; дерматологические индексы; иммунные и морфологические изменения; пелоиды; рапа озера Саки; альфа-липоевая кислота.

Для цитирования: Кузнецова М.Ю., Пritуло О.А., Довгань И.А., Соколова О.Н. Клиническая эффективность и особенности иммунологических изменений у больных псориазом при комплексном применении сульфидных пелоидов Сакского озера // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(5):303–311. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48909>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.10.2020

Принята к печати 09.12.2020

Kuznetsova M.Yu.¹, Pritulo O.A.¹, Dovgan I.A.², Sokolova O.N.²

Clinical efficacy and characteristics of immunological changes in patients with psoriasis following the combined use of sulfide peloids from Lake Saki

¹Medical Academy n.a. V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation;

²N.I. Pirogov's Saki Military Clinical Sanatorium, Saki, Republic of Crimea, Russian Federation

BACKGROUND: Psoriasis is a common disease, and many of its forms are resistant to treatment.

AIM: This study aimed to analyze the effects of complex treatment with Lake Saki sulfide peloids on the clinical and immunological parameters patients with psoriasis.

MATERIALS AND METHODS: The study included 90 patients with steady-state psoriasis of mild or moderate severity (51 men and 39 women) aged 23–65 (mean age 37.3 ± 12.7) years, who received treatment at the N.I. Pirogov Saki Military Clinical Health Resort of the Russian Ministry of Defense. The control group consisted of 30 apparently healthy volunteers.

RESULTS: Taking into account the clinical and immunological parameters of patients with mild and moderate psoriasis, we have developed a complex differentiated method of treatment using Lake Saki peloids and brine supplemented with an alpha-lipoic acid preparation.

CONCLUSION: The presented complex method of peloid balneotherapy in combination with alpha-lipoic acid preparation intensifies the 14-day course of sanatorium-resort treatment, increases the duration of remission, and enhances the quality of life of patients with mild-to-moderate psoriasis.

Key words: psoriasis; dermatological indices; immune and morphological changes; peloids; brine from the Lake Saki; alpha-lipoic acid.

For citation: Kuznetsova MYu, Pritulo OA, Dovgan IA, Sokolova ON. Clinical efficacy and characteristics of immunological changes in patients with psoriasis following the combined use of sulfide peloids from Lake Saki. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):303–311. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48909>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 01 Oct 2020

Accepted 09 Dec 2020

Актуальность

Актуальность проблемы псориаза связана со значительной распространённостью заболевания в большинстве стран, стойкой тенденцией к увеличению тяжёлых, рецидивирующих, резистентных к лечению форм с развитием коморбидных состояний, что является причиной снижения качества жизни пациентов и представляет серьёзную медико-социальную проблему [1–3].

Заболеваемость псориазом в Российской Федерации составляет 65,8 случаев на 100 тыс. населения [4].

Результаты современных исследований подтверждают гипотезу о псориазе как об иммуноассоциированном, высоконаследуемом заболевании, ключевым патогенетическим механизмом которого является нарушение цитокиновой регуляции иммунного ответа с аккумуляцией активированных дендритных клеток, Т-лимфоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток в очаге воспаления с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23), индуцирующих активность пролиферации Т-лимфоцитов, нарушение кератинизации и воспаление в дерме [5–8].

В настоящее время в патогенезе псориаза определена роль новых молекул цитокинов, в частности IL-15, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-31, обладающих выраженным провоспалительным эффектом, с участием IL-10 как наиболее релевантного фактора в процессах адаптации организма, способного ингибировать избыточный синтез провоспалительных молекул и нивелировать баланс цитокинового профиля крови [9–13].

Современная терапия псориаза, несмотря на высокую эффективность, обладает токсическим эффектом, суживающим возможности «терапевтического окна», особенно при наличии у больного сопутствующей патологии.

Природные лечебные факторы являются естественным физиологическим мощным средством локального и системного воздействия на регуляторные системы организма, что обосновывает их активное изучение в дерматологической практике в последние годы [14–16].

Солеродное озеро Саки морского происхождения, расположенное на берегу Каламитского залива

юго-западной части Крыма, является известным курортным бальнеологическим центром. К природным факторам озера Саки относят чёрные иловые сульфидные грязи, высокоминерализованную рапу, приморский степной климат с наибольшим количеством солнечного сияния в году (2500 ч) и солнечных дней в период с апреля по октябрь.

Благодаря уникальному климату курорта, здесь есть возможность использования комбинированных лечебных природных факторов (грязевых процедур, минеральных ванн, раположения, аэро-гелио-талассотерапии) с применением коротких, но интенсивных курсов лечения с достижением максимального терапевтического эффекта, что особенно важно для больных псориазом. Ежегодно на Сакском месторождении добывают до 80 т лечебных грязей.

Сакские пелоиды по своей кондиции соответствуют критериям оценки государственного стандарта [17], являются приоритетными по физико-химическому составу, имеют слабощелочной, близкий к рН крови водородный показатель (7,3) с высоким содержанием сульфатов, карбонатов, магния, лития, марганца, селена, молибдена. Покровная рапа озера имеет высокую минерализацию (до 270–300 г/л) и сульфатно-хлоридно-магниевое-натриевый состав с повышенным содержанием карбонатов и сульфидов.

Результаты сравнительного анализа с применением современного рентгенофлюоресцентного спектрального метода на содержание биологически активных веществ в образцах лечебных грязей Сакского озера и Мёртвого моря, являющегося глубоководным солеродным озером и расположенного в пределах Афро-Аравийского пояса на территории Израиля, свидетельствуют о превосходстве в Сакских пелоидах сульфатов, карбонатов, бишофита, магния, лития, марганца, селена, молибдена, йода, серы, обладающих значительным терапевтическим эффектом. Мёртвое море по соотношению минеральных солей относится к хлоро-кальцевым растворам с хлоридно-карбонатными грязевыми отложениями, высоким содержанием кальция, калия, очень низкой концентрацией ионов серной кислоты и самой высокой концентрацией брома, при этом минерализация 300–420 г/л и высокий слабощелочной рН (8,5–9) сокращают длительность пребывания в море до 15 мин. По содержанию липидов Сакские пелоиды в 3 раза превосходят илы Мёртвого моря, по количеству ви-

Для корреспонденции:

Кузнецова Марина Юрьевна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, Россия. E-mail: mary.kuznetz2013@yandex.ru

For correspondence:

Marina Yu. Kuznetsova, MD, assistant of S.I. Georgievsky Department of Dermatovenereology and Cosmetology of Medical Academy n.a. V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, 295051, Russian Federation. E-mail: mary.kuznetz2013@yandex.ru

Information about the authors:

Kuznetsova M. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9227-4751>; Pritulo O. A., <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
Dovgan I. A., <https://orcid.org/0000-0002-9395-2873>; Sokolova O. N., <https://orcid.org/0000-0002-7237-0268>

таминов [(каротиноиды, аскорбиновая кислота (С), тиамин (В₁), токоферолы (Е), ретинол (А)] и аминокислот – в 10 и 2,5 раза соответственно [18, 19].

Механизм терапевтического воздействия пелоидов и рапы обусловлен влиянием химического, температурного и механического факторов.

Механизм иммунного ответа на воздействие пелоидов и рапы начинается с активации кератиноцитов, фибробластов кожи, секретирующих хемокины, белковые молекулы, активирующие Т-регуляторные лимфоциты. В результате трансэпидермальной резорбции в кровь различных газообразных молекул, экзогенных сульфидов пелоидов и рапы блокируются главные факторы локального воспаления и пролиферации путём воздействия на активность ядерных транскрипционных факторов – NF-κB (nuclear factor kappa B), JNK (c-Jun N-terminalkinase) и NFAT (Nuclear factor of activated T-cells), что понижает цитотоксичность Т-лимфоцитов и уменьшает экспрессию цитокинов в кровь [20, 21].

Грязевые процедуры оказывают на кожу кератолитический, противовоспалительный, очищающий пилинговый, микромассажный эффект, а повторные процедуры приводят к закреплению лечебного действия.

В ряде исследований показана эффективность применения пакетированной сульфидной иловой грязи [22]. Несмотря на хорошие результаты, данный метод терапии имеет ряд недостатков, связанных со снижением содержания сульфидов железа, водорастворимых солей, микроорганизмов, гуминовых веществ. Расфасовка и транспортировка пелоидов приводит к разрушению механических связей, снижению влагёмкости, поэтому бальнеологические процедуры с использованием пелоидов и рапы непосредственно из термального источника являются приоритетными в лечении псориаза.

Новым подходом к лечению признана комбинированная пелоидобальнеотерапия с включением препарата альфа-липоевой кислоты (acidum thiocticum) – сернистой, незаменимой жирной кислоты с широким, доказанным современными исследованиями отечественных и зарубежных авторов спектром фармакологической активности – антиоксидантной, нейропротекторной, противовоспалительной, антипролиферативной, иммуномодулирующей, что является актуальным и востребованным в лечении больных псориазом. Благодаря сочетанию гидрофильных и липофильных свойств, вводимая в организм альфа-липоевая кислота восстанавливается из R⁺-изоформы до дигидролипоевой кислоты, свободно проникает в клеточную мембрану и цитоплазму клеток, уменьшает активацию NF-κB (nuclear factor kappa B), что обуславливает ингибирование процессов пролиферации и воспаления. Молекулярно-клеточный механизм действия альфа-липоевой

кислоты осуществляется за счёт ионов серы, обеспечивающих пространственную организацию молекул белков, синтез коллагена кожи, защиту протоплазмы клетки от окисления. Иммуномодулирующий эффект альфа-липоевой кислоты обусловлен ингибированием процессов пролиферации и воспаления путём уменьшения активации ключевого звена иммунных реакций – ядерного фактора NF-κB, который регулирует продукцию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), а также активации генов, кодирующих регуляторы апоптоза и клеточной пролиферации [23].

Современными клиническими исследованиями доказано, что пероральный приём альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг в течение 3 дней способствует достоверному снижению содержания NF-κB в клетках эпидермиса, а в крови – интерлейкинов и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1).

Влияние грязевых аппликаций сульфидно-иловых пелоидов на морфологическую структуру и иммунный гомеостаз кожи и крови у больных псориазом недостаточно изучено. В современной литературе отсутствуют публикации по изучению влияния сульфидных пелоидов и рапы озера Саки на иммунные механизмы системного и локального иммунного ответа при псориазе.

Цель исследования – изучение влияния комплексного лечения сульфидными пелоидами озера Саки на клинические и иммунологические показатели у больных псориазом.

Материал и методы

Проведено когортное контролируемое исследование. Протокол исследования одобрен локальным научным этическим комитетом ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» на базе Сакского военного клинического санатория имени Н.И. Пирогова Минобороны РФ.

Всего под наблюдением находились 90 больных псориазом (51 мужчина и 39 женщин) в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст 37,3 ± 12,7 года) и 30 практически здоровых лиц (группа контроля).

Критерии включения в исследование: наличие клинически подтверждённого диагноза (псориаз обыкновенный, стационарная стадия); возраст от 23 до 65 лет; информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования: наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний (сердечная и почечная недостаточность; психические заболевания, псориазический артрит, онкологические заболевания, заболевания крови,

туберкулёз, прогрессирующая стадия псориаза, осложнённые формы псориаза – пустулёзный псориаз, псориазическая эритродермия, псориазический артрит, каплевидный псориаз), обострение сопутствующих хронических заболеваний; беременность и лактация; отсутствие добровольного информированного согласия на обследование.

Исходя из методов применяемой терапии пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 45 больных (27 мужчин и 18 женщин) обыкновенным псориазом стационарной стадии, из них 18 (40%) с лёгкой степенью тяжести, PASI $7,43 \pm 1,16$ (подгруппа 1А); 27 (60%) со средней степенью тяжести, PASI $15,97 \pm 3,53$ (подгруппа 1Б). Пациенты 1-й группы получали аппликации лечебной грязи с чередованием рапными ваннами на озере Саки в обычном режиме (подгруппа 1А) и по ослабленной (митигированной) методике (подгруппа 1Б). Обычный режим лечения назначали при псориазе лёгкой степени тяжести (PASI < 10). Продолжительность грязевой аппликации составляла 20–25 мин при температуре 38 °С. В свободные от процедур лечебной грязи дни назначали разводные рапные ванны (концентрация 40 г/л, 37 °С) в течение 15 мин. Курс процедур лечебной грязи и рапных ванн составил 14 дней.

Во 2-ю группу вошли 45 больных (21 женщина и 24 мужчины) обыкновенным псориазом в стационарной стадии, из них 16 (35,6%) с лёгкой степенью тяжести, PASI $7,55 \pm 2,29$ (подгруппа 2А), 29 (64,4%) со средней степенью тяжести, PASI $15,78 \pm 3,45$ (подгруппа 2Б). Пациентам 2-й группы проводился комплексный метод лечения – пелоидобальнеотерапия в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты. Больные псориазом лёгкой степени тяжести в подгруппе 2А получали аппликации лечебной грязи и рапные ванны в общем режиме в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты по 1 капсуле, 600 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Пациентам с псориазом средней степени тяжести (подгруппа 2Б) аппликации лечебной грязи и рапные ванны назначали в митигированном (ослабленном) режиме в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты по 1 капсуле, 600 мг в день в течение санаторно-курортного лечения 14 дней и 14 дней в амбулаторных условиях. Курс 28 дней.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (16 мужчин и 14 женщин), не страдающих кожными заболеваниями, сопоставимых по возрасту и гендерным признакам.

Пациенты анализируемых групп были максимально однородны по полу, возрасту, анамнезу, сопутствующей патологии, исходным клиническим показателям. Большинство пациентов (57; 63,3%) были резистентны к стандартным протоколам терапии. Клинико-лабораторное обследование больных проводили на 1-е и 14-е сут лечения в санатории.

Клинические методы исследования. Для объективной оценки дерматологического статуса и эффективности терапии использовали индекс распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), а в дополнение рассчитывали индекс по статической глобальной оценке врача (static Physician Global Assessment, sPGA). Все пациенты до начала и в конце лечения проходили анкетирование с целью определения дерматологического индекса качества жизни пациента (Dermatology Life Quality Index, DLQI).

По окончании санаторно-курортного лечения каждому пациенту вручали анкету – схему обратной связи с обязательным указанием количества рецидивов, длительности ремиссии в течение 6 и 12 мес после выписки, адрес учреждения, где проводили исследование.

Иммунологические методы исследования. Определение субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови [(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, NK (CD3⁺CD16⁺CD56⁺-клетки)], В-лимфоцитов проводили методом проточной лазерной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител (МКА, DAKOCytomation Denmark A/SB, Дания). Концентрацию провоспалительных цитокинов IL-1α, IL-2, IL-8, TNFα и провоспалительного IL-10 в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. При морфологическом исследовании кожи (световая микроскопия, иммуногистохимия) иммуногистохимическая панель включала антитела CD3⁺ Т-лимфоциты, CD4⁺ (Clone 4B12), CD8 (Clone C8/144B), CD68 (Clone PGM1), TNFα, IL-1α, IL-6. Система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO.

При статистическом анализе проверки распределения на нормальность использовали критерий Пирсона χ^2 и W-тест Шапиро–Уилка, при сравнении средних двух независимых выборок – *t*-критерий Стьюдента. В расчётах использовали программный пакет Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В результате сравнительного анализа динамики дерматологических показателей в двух анализируемых группах установлена однонаправленная положительная динамика дерматологических индексов (табл. 1).

Более интенсивный регресс дерматологических показателей зафиксирован у больных псориазом средней степени тяжести (подгруппа 2Б). Индекс PASI до лечения у пациентов подгруппы 2Б, получавших курс пелоидобальнеотерапии в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты, на 14-е сут уменьшился в 4,1 раза ($с\ 15,97 \pm 3,53$ до $4,23 \pm 2,32$;

Таблица 1

Динамика индекса PASI в зависимости от метода терапии у больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести ($M \pm m$)

Подгруппа	Природные факторы озера, $mean \pm SD$ PASI		Природные факторы озера + АЛК, $mean \pm SD$ PASI	
	1-я группа, $n = 45$		2-я группа, $n = 45$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1А, 2А	7,55 ± 2,29 ($n = 18$)	3,54 ± 1,22 $p_1 < 0,001$	7,43 ± 1,16 ($n = 16$)	3,46 ± 2,21 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
1Б, 2Б	15,78 ± 3,45 ($n = 27$)	7,46 ± 2,56 $p_2 < 0,001$	15,97 ± 3,53 ($n = 29$)	4,23 ± 2,32 $p_2 < 0,001$

Примечание. p_1 – при сравнении в динамике внутри групп; p_2 – при сравнении в динамике между группами; $mean \pm SD$ – среднее значение показателя и стандартное отклонение. Здесь и в табл. 3: АЛК – альфа-липовая кислота.

Δ PASI 75,1 ± 3,45%, $p < 0,001$) в сравнении с подгруппой 1Б, в которой отмечен регресс Δ PASI в 2,1 раза (53,7 ± 3,42%; $p < 0,05$). В подгруппах 1А и 2А величина индекса PASI уменьшалась и статистически значимо не зависела от метода проводимой терапии. Под влиянием комплексного метода терапии (2-я группа) зафиксировано интенсивное снижение индекса sPGA в подгруппе 2А на 19,8%, в 2Б на 32,5% ($p < 0,05$), в подгруппах 1А и 1Б – на 13,4 и 18,3% соответственно ($p < 0,05$).

В результате исследования установлено, что во 2-й группе пациентов, получавших процедуры ле-

чебных грязей и рапных ванн в сочетании с препаратом альфа-липовой кислоты, значительное клиническое улучшение PASI 75 зафиксировано у 18 (40%) больных, в то время как в 1-й группе – у 12 (26,6%); клиническое улучшение PASI 50 диагностировано у 29 (64,4%) и 25 (57,6%) больных соответственно. Случаев отсутствия эффекта или ухудшения состояния не зафиксировано ни в одной из исследуемых групп.

Анализ показателей клеточного иммунитета крови до лечения у пациентов анализируемых групп представлен в табл. 2.

Таблица 2

Изменение субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови у больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести до лечения

Показатель	Здоровые лица (контроль), $n = 30$	1-я группа, $n = 45$		2-я группа, $n = 45$	
		подгруппа			
		1А, $n = 18$	1Б, $n = 27$	2А, $n = 16$	2Б, $n = 29$
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), %	70,35 ± 1,43	58,18 ± 1,42 $p_0 < 0,001$	48,72 ± 0,86 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	56,03 ± 1,12 $p_0 < 0,001$	49,72 ± 2,14 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	39,47 ± 1,40	31,54 ± 1,53 $p_0 < 0,001$	25,88 ± 1,24 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,01$	32,53 ± 2,43 $p_0 < 0,01$	25,11 ± 2,23 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	29,76 ± 1,38	26,68 ± 2,18 $p_0 < 0,001$	23,74 ± 1,16 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,05$	27,68 ± 2,03 $p_0 < 0,001$	22,87 ± 0,61 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$
Иммунорегуляторный индекс (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	1,36 ± 0,10	1,27 ± 0,11 $p_0 < 0,001$	1,02 ± 0,07 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$	1,26 ± 0,11 $p_0 < 0,001$	1,07 ± 0,06 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$
Активированные Т-лимфоциты, (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺), %	2,25 ± 0,14	1,89 ± 0,17 $p_0 < 0,001$	1,41 ± 0,13 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$	1,83 ± 0,17 $p_0 < 0,001$	1,54 ± 0,18 $p_0 < 0,05$ $p_1 > 0,05$
NK-клетки (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	11,44 ± 0,72	9,58 ± 0,9 $p_0 < 0,001$	8,35 ± 0,74 $p_0 < 0,01$ $p_1 > 0,05$	9,15 ± 0,61 $p_0 < 0,001$	8,68 ± 0,54 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$
Естественные Т-киллеры, (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	6,51 ± 0,61	3,07 ± 0,23 $p_0 < 0,001$	2,84 ± 0,22 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$	3,07 ± 0,21 $p_0 < 0,001$	2,53 ± 0,26 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$
В-лимфоциты (CD19 ⁺)	12,73 ± 0,68	9,06 ± 0,42 $p_0 < 0,001$	8,79 ± 0,18 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$	9,01 ± 0,46 $p_0 < 0,001$	8,17 ± 0,21 $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$

Примечание. Статистическая значимость различия: p_0 – показателей относительно контроля; p_1 – между показателями.

Динамика изменения цитокинового профиля в крови больных псориазом в зависимости от метода проводимой терапии ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (контроль), $n = 30$	1-я группа, $n = 45$ (пелоидобальнеотерапия)		2-я группа, $n = 45$ (пелоидобальнеотерапия + АЛК)	
		до лечения	14-й день	до лечения	14-й день
IL-1 α	3,4 \pm 0,22	13,22 \pm 0,86 $p < 0,001$	12,66 \pm 0,74 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	13,78 \pm 0,63 $p < 0,001$	8,4 \pm 0,31 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
IL-2	5,27 \pm 0,34	9,56 \pm 0,56 $p < 0,001$	8,09 \pm 0,67 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	9,18 \pm 0,56 $p < 0,001$	7,02 \pm 0,4 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$
IL-8	31,32 \pm 2,28	50,88 \pm 2,57 $p < 0,001$	49,17 \pm 3,07 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	52,64 \pm 2,52 $p < 0,001$	45,83 \pm 2,1 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
TNF α	1,71 \pm 0,18	9,61 \pm 0,72 $p < 0,001$	7,03 \pm 0,82 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	10,48 \pm 0,33 $p < 0,001$	5,63 \pm 0,29 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$
IL-10	6,67 \pm 0,56	12,71 \pm 0,55 $p < 0,001$	10,87 \pm 0,61 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	11,53 \pm 0,49 $p < 0,001$	8,03 \pm 0,57 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$

Примечание. Статистическая значимость различий показателей: p – по сравнению со здоровыми донорами; p_1 – до и после лечения.

Установлен дефицит количества субпопуляций Т-лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD⁺HLA-DR⁺, натуральных Т-киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺) в обеих анализируемых группах относительно контрольных значений ($p < 0,05$) с наиболее значительным снижением величины соотношения CD4⁺/CD8⁺ в обеих подгруппах больных псориазом средней степени тяжести (1Б и 2Б).

Анализ цитокинового профиля крови показал высокие концентрации большинства определявшихся молекул цитокинов по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов 1-й группы повышенными оказались показатели экспрессии IL-1 в 3,8 раза, IL-2 в 1,8 раза, IL-8 в 1,6 раза, TNF α в 5,7 раза, IL-10 в 1,9 раза в сравнении с аналогичными в группе контроля ($p < 0,001$). Во 2-й группе – IL-1 в 4 раза, IL-2 в 1,7 раза, IL-8 в 1,7 раза, TNF α в 6,1 раза соответственно ($p < 0,001$).

В результате морфологического исследования биоптатов кожи пациентов 1-й и 2-й групп до лечения обнаружены характерные признаки воспаления и эпидермальной инфильтрации базальных клеток, наиболее выраженные в подгруппах больных псориазом средней степени тяжести (1Б и 2Б).

Клеточный воспалительный инфильтрат характеризовался резким повышением клеток лимфоцитарного ряда общего пула CD3⁺ Т-лимфоцитов с достоверным ростом в 3 раза у больных псориазом средней степени тяжести (подгруппы 1Б и 2Б) с преобладанием цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов и достоверным падением соотношения CD4⁺/CD8⁺ до 0,66 \pm 0,02 и 0,62 \pm 0,12 относительно контроля (1,08 \pm 0,1) ($p < 0,01$); ростом количества CD68-позитивных макрофагов ($p < 0,05$), повышением

экспрессии цитокинов TNF α IL-1 α , IL-6, что является патогенетическим признаком псориаза и подтверждает цитотоксическую активность иммунных клеток, наличие пусковых механизмов в очаге воспаления.

При повторном исследовании на 14-е сут лечения в санатории отмечалась положительная динамика иммунологических показателей клеточного звена иммунитета у пациентов 1-й и 2-й групп.

Под влиянием комплексной терапии (2-я группа: лечебная грязь, рапные ванны, альфа-липовая кислота) отмечалось более значительное (на 23,6%) увеличение общего количества CD3⁺ до 60,5 \pm 1,6; Т-хелперов-индукторов CD4⁺ до 34,6 \pm 2,4 (на 13,6%), цитотоксических CD8⁺ до 28,39 \pm 2,6 (на 29,2%); $p < 0,001$, по сравнению с 1-й группой, где выявлена тенденция к увеличению исследуемых показателей CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов ($p > 0,05$).

Изменение цитокинового профиля крови в зависимости от метода терапии представлено в табл. 3.

Как видно из представленных данных, комплексный метод пелоидобальнеотерапии с применением препарата альфа-липовой кислоты способствовал более интенсивному уменьшению экспрессии цитокинов – IL-2 на 24,2%, IL-8 на 44,7%, IL-10 на 31,2%, TNF α на 43,2% относительно значений до лечения ($p < 0,001$), но при этом показатели имели статистически значимые различия с группой здоровых лиц ($p < 0,001$). У больных псориазом средней степени тяжести различия в подгруппах 1Б и 2Б достигали статистической значимости лишь по содержанию IL-2, IL-10, TNF α ($p < 0,05$).

Результаты гистологического исследования на 14-е сут показали уменьшение объема воспалитель-

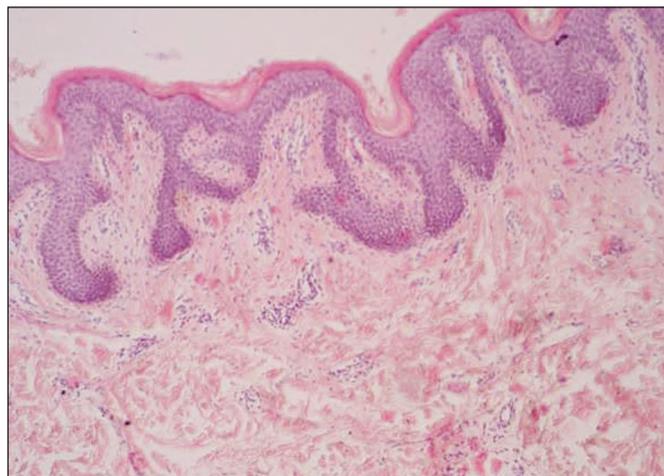


Рис. 1. Гистологическое исследование (ув. 4). Гиперкератоз, сохранный зернистый слой. Акантоз. Слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация в сосочковом и сетчатом слое дермы у пациента подгруппы 2Б со средней степенью тяжести заболевания через 14 сут.

ного инфильтрата, явлений паракератоза и акантоза в обеих исследуемых группах (**рис. 1**).

На фоне уменьшения объёма воспалительного инфильтрата снижались показатели Т-лимфоцитов (**табл. 4**).

В подгруппе больных псориазом средней степени тяжести (2Б) под влиянием комбинированной терапии количество CD3⁺ Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате дермы снизилось вдвое – до 26,50 ± 1,08, экспрессия CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов – до 13,3 ± 2,03 и 13,9 ± 2,01 соответственно, что привело к повышению величины соотношения (CD4/CD8) до 1,08 ± 0,02 и соответствию допустимым значениям контроля ($p > 0,05$).

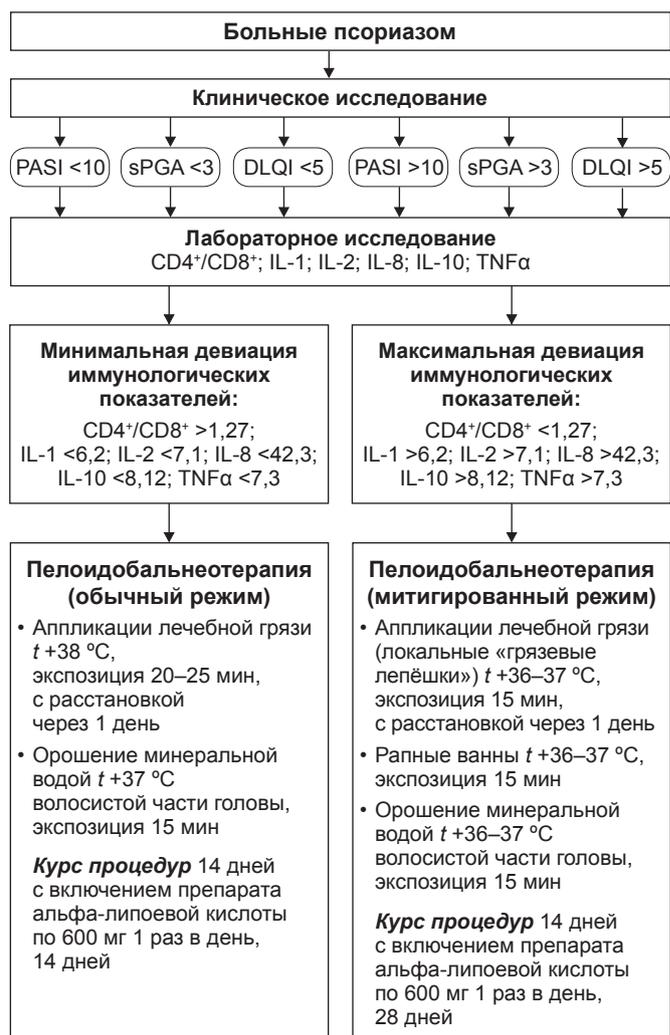


Рис. 2. Комплексный метод пелоидобальнеотерапии на озере Саки с применением препарата альфа-липовой кислоты у больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести.

Таблица 4

Экспрессия CD3, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате кожи на 14-е сут в процессе комбинированной пелоидобальнеотерапии на озере Саки (M ± m)

Маркер	Здоровые лица (контроль), n = 10	1-я группа, n = 10		2-я группа, n = 10	
		подгруппа 1А, n = 5	подгруппа 1Б, n = 5	подгруппа 2А, n = 5	подгруппа 2Б, n = 5
CD3 ⁺	21,4 ± 3,21	39,4 ± 5,91 24,6 ± 3,69 $p < 0,05$	63,1 ± 9,4 31,8 ± 4,7 $p < 0,01$	38,43 ± 5,89 21,9 ± 3,2 $p_1 < 0,05$	62,3 ± 8,7 26,5 ± 3,98 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
CD4 ⁺	11,1 ± 1,67	15,6 ± 2,34 13,8 ± 2,02 $p > 0,05$	21,1 ± 3,17 20,8 ± 4,7 $p < 0,05$	14,78 ± 2,87 11,5 ± 1,73 $p_1 > 0,050$	20,61 ± 2,89 13,5 ± 2,03 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
CD8 ⁺	10,3 ± 1,55	23,8 ± 3,5 12,7 ± 1,91 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	41,9 ± 6,29 18,7 ± 2,81 $p < 0,01$	23,47 ± 3,89 10,9 ± 1,64 $p_1 < 0,01$	41,13 ± 5,27 13,9 ± 2,01 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,08 ± 0,16	0,66 ± 0,1 1,08 ± 0,12 $p < 0,05$	0,56 ± 0,07 0,83 ± 0,11 $p < 0,05$	0,62 ± 0,12 1,05 ± 0,16 $p_1 < 0,0$	0,52 ± 0,06 0,97 ± 0,10 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание. Статистическая значимость различий показателей: p – группы до лечения и контроля; p_1 – между группами до лечения и в процессе лечения больных.

Под влиянием комплексного метода пелоидобальнеотерапии в подгруппе 2А достигнутый эффект сохранялся до 6 мес у 20,51% с ростом количества пациентов до 33,3% в подгруппе 2Б, до 12 мес – у 10,26 и 17,95% соответственно.

На основании полученных результатов исследования нами разработан комплексный дифференцированный метод лечения пелоидами и рапой на озере Саки с включением препарата альфа-липоевой кислоты у больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести с учётом клинических и иммунологических показателей (рис. 2).

Заключение

Таким образом, разработанный комплексный метод пелоидобальнеотерапии в условиях курорта в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты усиливает терапевтический эффект природных факторов озера Саки, интенсифицирует 14-дневный курс пелоидобальнеотерапии, повышает длительность ремиссии и качество жизни больных псориазом лёгкой и средней степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанов А.А., Кубанова А.А., Карамова А.Э., Минеева А.А. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(6):69-76.
2. Michalek I.M., Loring B., John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad. Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
3. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(1):68-70.
4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Оценка состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003-2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;93(6):22-33.
5. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(4):20-6.
6. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Кубанов А.А., Каримова А.Э., Артемьева А.В., Коротаева Т.В. Эффективность и безопасность препарата ВCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;93(5):52-63.
7. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал*. 2015;23(9):483-4.
8. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В., Шефер А.Ю., Римар О.Г. Механизм формирования псориагической бляшки и комбинированная бальнеофотохимиотерапия больных вульгарным псориазом // *Лечащий врач*. 2013;(10):16-9.
9. Anupam M., Fallen R.S., Cavalcante L.H. Cytokine-based therapy in psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(2):173-82.
10. Antoniu S.A. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(1):21-9.

11. Baker B.S., Laman J.D., Powles A. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol*. 2006;209(2):174-81.
12. Gudjonsson J.E., Ding J., Johnston A. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1829-40.
13. Warren R.B., Smith C.H., Yiu Zenas Z.N., Ashcroft D.M., Barker J.N., Burden A.D., et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632-40.
14. Куликов А.Г., Шахова А.С. Роль физических факторов в комплексной терапии псориаза // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013;12(1):44-51.
15. Бадалов Н.Г., Кончугова Т.В., Марченкова Л.А., Персиянова-Дуброва А.Л., Мартынова Е.Ю. Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы) // *Современная ревматология*. 2016;10(3):62-8.
16. Shani J., Harari M., Hristakieva E., Seidl V., Bar-Giyora J. Dead-Sea climatotherapy versus other modalities of treatment for psoriasis: comparative cost-effectiveness. *Int J Dermatol*. 1999;38(4):252-62.
17. Попов Ю.В., Гулов О.А., Васенко В.И. О строении и составе толщи илов Сакского озера (Крым) // *Отечественная геология*. 2015;(3):45-52.
18. Harari M., Sela Y., Ingber A., Vardy D. Dead-Sea climatotherapy for psoriasis vulgaris: analysis of short-term results. *Glob Dermatol*. 2016;3(3):295-301. DOI: 10.15761/GOD.1000177
19. Котова И.К., Каюкова Е.П., Мордухай-Болтовская Л.В., Платонова Н.В., Котов С.Р. Закономерности формирования состава иловых грязей Мертвого моря и соляных озер Крыма // *Вестник Санкт-Петербургского государственного университета*. Серия 7. Геология. География. 2015;(2):85-102.
20. Mi Young Kim, Eun Jin Kim, Young-Nam Kim, Changsun Choi, Bog-Hieu Lee. Effects of a-lipoic acid and L-carnosine supplementation on antioxidant activities and lipid profiles in rats. *Nutr Res Pract*. 2011;5(5):421-8.
21. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Колпаков Ф.А. Транскрипционный фактор NF-kB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях // *Сибирское медицинское обозрение*. 2009;(3):7-12.
22. Федотченко А.А. Грязелечение (Пелоидотерапия) // *Сибирский медицинский журнал*. 2010;(6):273-5.
23. Иманаева А.Я., Залялутдинова Л.Н. Патогенетическое обоснование применения антиоксидантов в лечении рематоидного артрита // *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(2):100.

REFERENCES

1. Kubanov AA, Kubanova AA, Karamova AE, Mineyeva AA. Prevalence of genetic risk factors of psoriasis among the population of the Russian Federation. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2014;90(6):69-76. (in Russian)
2. Michalek IM, Loring B, John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad. Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
3. Suskova VS, Pinson IYa, Olishova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2006;4(1):68-70. (in Russian)
4. Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. The assessment of the incidence of skin disorders in Russian Federation in 2003-2016. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2017;93(6):22-33. (in Russian)
5. Khairutdinov VR, Belousova IE, SamtsovAV. Immune pathogenesis of psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2016;92(4):20-6. (in Russian)

6. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Kubanov AA, Karamova AE, Artemyeva AV, Korotaeva TV. Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2017;93(5):52-63. (in Russian)
7. Olisova OYu, Tepluyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russian Journal of Medicine*. 2015;23(9):483-4. (in Russian)
8. Kokhan MM, Keniksfest YuV, Grishaeva EV, Shefer AYU, Rimar OG. Mechanisms of psoriatic plaques formation and combined balneophoto-chemotherapy of psoriasis vulgaris patients. *Lechaschi Vrach. Russian Journal*. 2013;(10):16-9. (in Russian)
9. Anupam M, Fallen RS, Cavalcante LH. Cytokine-based therapy in psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(2):173-82.
10. Antoniu SA. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(1):21-9.
11. Baker BS, Laman JD, Powles A. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol*. 2006;209(2):174-81.
12. Gudjonsson JE, Ding J, Johnston A. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1829-40.
13. Warren RB, Smith CH, Yiu Zenas ZN, Ashcroft DM, Barker JN, Burden AD, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632-40.
14. Kulikov AG, Shakhova AS. The role of physical factors in the combined treatment of psoriasis (a scientific review). *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2013;(1):44-51. (in Russian)
15. Badalov NG, Konchugova TV, Marchenkova LA, Persyanova-Dubrova AL, Martynova EYu. Role of non-drug methods in a package of measures for the prevention and treatment of osteoporosis: A review of literature. *Modern Rheumatology. Russian Journal*. 2016;10(3):62-8. (in Russian)
16. Shani J, Harari M, Hristakieva E, Seidl V, Bar-Giyora J. Dead-Sea climatotherapy versus other modalities of treatment for psoriasis: comparative cost-effectiveness. *Int J Dermatol*. 1999;38(4):252-62.
17. Popov YuV, Gulov OA, Vasenko VI. On the structure and composition of the silt strata of Lake Saki (Crimea). *Journal of Domestic Geology. Russian Journal*. 2015;(3):45-52. (in Russian)
18. Harari M, Sela Y, Ingber A, Vardy D. Dead-Sea climatotherapy for psoriasis vulgaris: analysis of short-term results. *Glob Dermatol*. 2016;3(3):295-301. DOI: 10.15761/GOD.1000177
19. Kotova IK, Kayukova EP, Mordukhai-Boltovskaya LV, Hlantonova NV, Kotov SR. Pattern of the composition formation of oozy mud from the Dead Sea and salt lakes of Crimea. *Vestnik of St. Petersburg State University. Series 7. Geology. Geography*. 2015;(2):85-102. (in Russian)
20. Mi Young Kim, Eun Jin Kim, Young-Nam Kim, Changsun Choi, Bog-Hieu Lee. Effects of a-lipoic acid and L-carnosine supplementation on antioxidant activities and lipid profiles in rats. *Nutr Res Pract*. 2011;5(5):421-8.
21. Kolpakova AF, Sharipov RN, Kolpakov FA. Transcription factor NF-kB plays a key role in the regulation of genes involved in inflammatory and immune responses. *Siberian Medical Review. Russian Journal*. 2009;(3):7-12. (in Russian)
22. Fedotchenko AA. Mud Treatment (Peloidotherapy). *Siberian Medical Journal. Russian Journal*. 2010;(6):273-75. (in Russian)
23. Imanaeva AY, Zalyalyutdinova LN. Pathogenetic rationale for antioxidant administration in treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Problems of Science and Education. Russian Journal*. 2013;(2):100. (in Russian)

Дубенский В.В.¹, Гутянский О.Г.², Дубенский Вл.В.³, Гутянская Е.Ю.³, Некрасова Е.Г.¹

Психовегетативный статус и неврологические симптомы у больных идиопатической экземой

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ГБУЗ «Областной клинический врачебно-физкультурный диспансер», Тверь, Россия;

³ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи имени В.П. Аваева», Тверь, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Экзема, на долю которой приходится 30–40% в структуре кожной патологии, относится к распространенным заболеваниям с поражением 1–2% взрослого населения планеты. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 68 больных идиопатической экземой кистей. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Неврологическая симптоматика выявлена у 75% больных; наиболее часто регистрировали миодефанс (66,1%) и нарушение чувствительности по корешковому типу (52,9%). Нарушения психоэмоционального состояния больных проявлялись признаками депрессии у 38,1% больных, личностной и реактивной тревожностью у 63,8 и 72% больных соответственно. Превалирование показателей депрессии и реактивной тревожности установлено у мужчин, а личной тревожности – у женщин. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника выявлены у 91,1% больных, у 52,9% обследованных – два и более состояния. Наиболее выраженные изменения наблюдались в C5–C7 сегментах позвоночника и в 57,3% совпадали со стороной воспалительного процесса на коже. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные обосновывают коррекцию психовегетативного синдрома и лечение дорсопатии при экземе кистей.

Ключевые слова: экзема идиопатическая; диагностика; психовегетативный синдром; дорсопатии; лечение.

Для цитирования: Дубенский В.В., Гутянский О.Г., Дубенский Вл.В., Гутянская Е.Ю., Некрасова Е.Г. Психовегетативный статус и неврологические симптомы у больных идиопатической экземой // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(5):312–316.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48942>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.10.2020

Принята к печати 09.12.2020

Dubensky V.V.¹, Gutyansky O.G.², Dubensky V.V.³, Gutyanskaya E.Yu.³, Nekrasova E.G.¹

Psychovegetative status and neurological symptoms in patients with idiopathic eczema

¹Tver State Medical University, Tver, Russian Federation;

²Regional Clinical Medical and Physical Culture Dispensary, Tver, Russian Federation;

³Avaev's Medical Center, Tver, Russian Federation

INTRODUCTION: The study included 68 patients with idiopathic hand eczema.

RESULTS: Neurological symptoms were detected in 75% of patients; the most frequently recorded symptoms were myoedemans (66.1%) and radicular sensory impairment (52.9%). Disorders of the psychoemotional state of patients were manifested by signs of depression in 38.1% of patients and personal and reactive anxiety in 63.8% and 72% of patients, respectively. The prevalence of indicators of depression and reactive anxiety and personal anxiety were found in men and women, respectively. The manifestation of the psychovegetative syndrome was found in 75% of patients. Degenerative-dystrophic changes in the spine were observed in 91.1% of patients, and two or more conditions were observed in 52.9% of the examined patients. The most pronounced changes were observed in C5–C7 segments of the spine, and in 57.3% of the patients, these changes were associated with the side of the inflammatory process on the skin.

CONCLUSION: The obtained data substantiate the correction of the psychovegetative syndrome and treatment of dorsopathy in hand eczema.

Key words: idiopathic eczema; diagnosis; psychovegetative syndrome; dorsopathies; treatment.

For citation: Dubensky VV, Gutyansky OG, Dubensky VV, Gutyanskaya EYu., Nekrasova EG. Psychovegetative status and neurological symptoms in patients with idiopathic eczema. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(5):312–316. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48942>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 29 Oct 2020

Accepted 09 Dec 2020

Актуальность

Экзема относится к распространённым заболеваниям с поражением 1–2% взрослого населения планеты, на её долю приходится 30–40% в структуре кожной патологии [1, 2].

Экзема (от греч. *ekzeo* – *вскипаю*) – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся полиморфной сыпью, острой воспалительной реакцией (обусловленной серозным воспалением кожи) и сильным зудом [1]. Шифр по Международной классификации болезней (МКБ-10) L.30.

В основе развития экземы лежат процессы реактивности, что приводит к повышению восприимчивости кожи к экзогенным и эндогенным раздражителям по нейрогенному и аллергическому механизмам. К эндогенным факторам относятся нейропсихические травмы, неврозы, аллергические и иммунодефицитные состояния при хронических инфекциях, заболеваниях органов пищеварения, сахарном диабете и др. [1–3]. Стрессовые ситуации, поражение периферических нервов, нарушение трофики кожи являются важными пусковыми факторами в развитии экземы у лиц с генетической предрасположенностью. У больных экземой часто констатируют функциональные нарушения в деятельности центральной нервной системы, преобладание обусловленных рефлексов над активностью условных, нарушение равновесия между деятельностью симпатического и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы (с преобладанием парасимпатических влияний). Известно, что рецидивы экземы кистей часто связаны с различными психогениями (в том числе с переживаниями при утрате близких, служебных и семейно-бытовых конфликтах и т.п.). Кроме того, имеются указания на роль нейротрофического фактора в развитии экземы кистей, подтверждённые неврологическим обследованием [4–9]. При этом между частотой обострений экземы кистей и определённым нейротрофическим фактором отчётливая связь не всегда очевидна, а выявляемые психовегетативные и неврологические симптомы у больных экземой чаще расцениваются только как сопутствующие. Согласно современным исследованиям, дорсопатии шейного

отдела позвоночника сопровождаются сосудистыми нарушениями, причём в период обострения невро-васкулярные расстройства выявляются на поражённой стороне. При этом под дорсопатией понимают вертебральные и экстравертебральные синдромы в области туловища и конечностей, сопровождаемые болью невисцеральной этиологии, связанные с дегенеративными заболеваниями позвоночника, что, видимо, может иметь существенное значение в патогенезе экземы кистей. Нейрососудистые синдромы характеризуются рефлекторными вегетативными проявлениями, они часто обусловлены ирритацией симпатических эффекторных образований, окружающих сосуды, реже – стенозом сдавленных сосудов. Сосудистые нарушения при этом нередко носят смешанный характер: изменяется кровоток как артериальной, так и венозной сети [1–3, 6, 10]. Рефлекторные нейрососудистые нарушения развиваются вследствие патологической пульсации из поражённого отдела позвоночника по направлению к вегетативным структурам. Импульсы, достигая периферических сосудов, вызывают их спазм или расширение. Таким образом, создаются два возможных варианта рефлекторного нейрососудистого синдрома – вазоспастический и вазодилаторный, что приводит к нарушению потоотделения, снижению температуры, удлинению времени появления белого, асимметрии белого и красного дермографизма, изменению чувствительности к ультрафиолетовым лучам и гидрофильности тканей. Вследствие трофических нарушений могут возникать ониходистрофии кистей с явлениями гиперкератоза или, наоборот, истончение ногтевых пластин с их повышенной ломкостью [11]. Однако значение невроваскулярных расстройств в формировании экстравертебральных синдромов шейного уровня позвоночника изучено недостаточно [6, 12]. Всё это обосновывает необходимость исследований нейрососудистых изменений при экземе кистей с определением их патогенетической значимости и коррекции.

Цель исследования – изучение нейрососудистых изменений при идиопатической экземе кистей, обусловленных экстравертебральными проявлениями дорсопатии шейного отдела позвоночника, определение их патогенетической значимости и тактики ведения данной категории больных.

Для корреспонденции:

Некрасова Елизавета Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, 170100, г. Тверь, Россия. E-mail: nekrasova-7@mail.ru

For correspondence:

Elizaveta G. Nekrasova, MD, PhD, docent, Department of Dermatovenerology with a course of Cosmetology of Tver State Medical University, Tver, 170642, Russian Federation. E-mail: nekrasova-7@mail.ru

Information about the authors:

Dubensky V.V., <https://orcid.org/0000-0003-2674-1096>; Gutyansky O.G., <https://orcid.org/0000-0002-9807-5857>;
Dubensky V.I., <https://orcid.org/0000-0002-5583-928X>; Gutyanskaya E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8457-1315>;
Nekrasova E.G., <https://orcid.org/0000-0002-2805-6749>

Материал и методы

Проведено клиническое и инструментальное обследование 68 пациентов ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева» (Тверь), из них 31 мужчина и 37 женщин в возрасте от 15 до 65 (средний возраст $37,5 \pm 11,2$) лет, с применением стандартных лабораторно-инструментальных методов (реография, магнитно-резонансная томография и/или рентгенография шейного отдела позвоночника). Изучение состояния вегетативной регуляции при экземе кистей в нашем исследовании было направлено на установление значимости психовегетативных нарушений в развитии общей картины экземы, а именно:

- *психовегетативных расстройств* как результата отражения общей картины нейрососудистой патологии при дорсопатии с локализацией в шейном отделе позвоночника, что создаёт условия для неблагоприятной динамической перестройки центральной и периферической регуляции систем организма;
- *психовегетативных расстройств* как реакции личности больного на психотравмирующий фактор, связанный с сильным зудом, нарушением сна, внешним видом кожи кистей из-за высыпаний, что может быть пусковым механизмом психоэмоциональной дезадаптации личности больного.

Исходя из этих данных, методика исследования психовегетативных нарушений была направлена на оценку изменений, характерных для психовегетативного синдрома (обусловлен нарушением функционирования надсегментарных образований), и выявления признаков синдрома периферической вегетативной недостаточности (вследствие расстройства сегментарных вегетативных аппаратов).

Результаты и обсуждение

Субъективная симптоматика отмечена у всех (100%) больных экземой кистей и носит смешанный характер болевого, корешкового или мышечно-тонического синдрома с вегетативными нарушениями (табл. 1, 2).

Таким образом, неврологическая симптоматика выявлена у 75% больных: преобладающими неврологическими симптомами при экземе кистей являются болезненное повышение тонуса мышц шеи, или миодефанс (у 66,1%), и нарушение чувствительности по корешковому типу (у 52,9%).

Проведение магнитно-резонансной томографии и рентгенологических исследований у больных экземой установили следующую патологию: снижение высоты межпозвоночных дисков в 63,2%, краевые костные разрастания в 44,1%, смещение зубовидного отростка и ротационный подвывих С1 в 19,1%,

Таблица 1

Жалобы больных экземой кистей, $n = 68$

Основные жалобы	Частота жалоб	
	абс.	%
Специфические:		
высыпания на коже кистей	68	100
зуд кожи в области поражения	63	92,6
отёчность кожи	37	54,4
Неврологические:		
боли в области шеи	21	30,8
боль, иррадирующая в плечо, предплечье, кисть	15	22
онемение пальцев кистей	5	7,3
напряжение мышц шейного отдела позвоночника	11	16,1
«похрустывание» или ограничение подвижности в шее при движениях	19	27,9
дистальный гипергидроз	28	41,1

Таблица 2

Основные неврологические симптомы у больных экземой, $n = 68$

Основные неврологические симптомы у больных экземой кистей	Частота симптомов в группе больных	
	абс.	%
Нарушение чувствительности по корешковому типу	42	61,7
Повышение тонуса <i>m. trapezius</i> , <i>m. scalenus anterior</i> с одной или с двух сторон	45	66,1
Ограничение подвижности	26	38,2
«Хруст» при ротации головы	22	32,3
Положительный симптом Нери в шейном отделе	13	19,1
Болезненность при пальпации:		
паравертебральных точек	36	52,9
периартикулярных тканей	24	35,2

Показатели психовегетативного статуса больных экземой

Показатель психовегетативного статуса	Больные, $n = 68$			
	женщины, $n = 37$		мужчины, $n = 31$	
	абс.	%	абс.	%
Вегетативные функции, в том числе:	11	29,7*	17	51,6*
вегетативная лабильность	7	18,9	12	38,7
вегетативная дистония	4	10,8	5	12,9
ваготония	5	13,5	1	3,2
симпатикотония	21	56,7	13	41,9
Психоэмоциональный статус:				
депрессия, в том числе:	13	35,1*	14	45,1*
критический уровень	6	16,2	9	29
выраженная	7	18,9	5	16,1
реактивная тревожность, в том числе:	24	64,8*	24	75,3
средняя степень	16	43,2	17	54,8
выраженная степень	8	21,6	7	22,5
личностная тревожность, в том числе:	17	45,9*	16	37,8
средняя степень	15	40,5	16	5,6
высокая степень	2	5,4	10	32,2

Примечание. * – $p < 0,001$.

лестничную нестабильность, или спондилолистез, в 25%, выпрямление физиологического лордоза в шейном отделе в 42,6%, формирование патологического кифоза в 10,2%, признаки протрузии межпозвоночных дисков в 7,3% случаев. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника выявлены у 91,1% больных, чаще наблюдались в сегментах C5–C7, реже в C7–D1. Наличие двух и более рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника отмечено у 52,9% обследованных.

Проведение корреляционного анализа позволило установить отрицательную связь ($r = -0,36$) давности заболевания экземой кистей с выраженностью признаков дорсопатии, что наряду с другими факторами может свидетельствовать об определённом значении дистрофических изменений позвоночника в патогенезе экземы. При этом в 57,3% случаев выявлена односторонность неврологических поражений и экземы, а в 60,3% отмечалось одновременное обострение экземы и появление неврологических симптомов.

Изучение психоэмоционального состояния больных экземой кистей выявило признаки депрессии (38,1%), а также личностной (63,2%) и реактивной (72%) тревожности. Средний и высокий уровни депрессии и тревожности характеризуют скрытый и явный невротический конфликт, сопровождаемый, с одной стороны, угнетением эмоционального фона, с другой – повышением склонности к беспокойству и астенизации личности в период обострения экземы. Реактивная тревожность достаточно часто коррелирует с вегетативной лабильностью ($r_s = 0,49$), что может быть обусловлено напряжением механиз-

мов вегетативной регуляции как отклика на сложный процесс социально-психологической адаптации пациентов в период обострения экземы. При этом показатели депрессии и реактивной тревожности статистически значимо чаще ($p < 0,001$) выявлялись у мужчин, чем у женщин (45,1 и 35,1%; 77,3 и 64,8% соответственно), личная тревожность отмечалась чаще у женщин, чем у мужчин (45,9 и 37,8% соответственно). Из вегетативных нарушений наиболее часто выявлялись показатели симпатического тонуса (50% больных), которые преобладали у женщин – 56,7% против 41,9% у мужчин ($p < 0,001$); табл. 3.

Наиболее выраженные изменения вегетативных функций были установлены по результатам кардиоваскулярных проб – глазосердечному рефлексу (проба Ашнера) и ортостатической пробе. При пробе Ашнера получено урежение частоты пульса при дозированном надавливании на глазное яблоко (приблизительно на 2,1 уд.⁻¹), причём у 35,1% женщин и 22,1% мужчин установлены парадоксальные реакции. Нарушение регуляции кардиоваскулярной системы при ортостатической пробе выражалось в значительном учащении пульса (в среднем на 8,7 уд. в 1 мин) при вставании, чаще у женщин (61,3%), чем у мужчин (38,7%). В группе сравнения (больные сопоставимы с неврологической патологией без экземы, $n = 20$) урежение пульса было более выраженным (на 6,2 уд. в 1 мин), а учащение пульса при ортопробе не превышало 5,7 уд. в 1 мин.

Основные изменения на реовазограммах характеризуются вазоспастическим синдромом (спазм артериальных сосудов верхних конечностей, сочетающийся со снижением тонуса вен), что указывает на трофические нарушения, обусловленные дорсопатии-

ей (нейротрофический процесс), как ведущий пусковой механизм в развитии экземы кистей. Ирритация рецепторов соответствующего межпозвоночного диска или корешка, оболочек спинного мозга позвоночника может стать причиной рефлекторного раздражения вегетативных узлов. Генерация потока импульсов в нервные окончания предплечья и кистей рефлекторным путём дезорганизует нормальные трофические процессы в этих участках (в том числе в стенках сосудов).

Таким образом, лечение кожного процесса при экземе и проявлений неврологических нарушений необходимо проводить в комплексе [13]. Однако, учитывая аллергическую составляющую в патогенезе экземы, имеются большие ограничения в применении системных нестероидных препаратов, обезболивающих, а также биостимуляторов, витаминов и их коферментов. До купирования кожного процесса при экземе представляется логичным в коррекции неврологических симптомов ограничиться немедикаментозными и местными средствами воздействия, а именно массажем мышц воротниковой зоны; лечебной физкультурой, направленной на укрепление мышц шеи; электрофорезом шейного отдела позвоночника с рассасывающими, биостимулирующими и улучшающими микроциркуляцию средствами; блокадой паравerteбральных болевых точек передней лестничной мышцы. Основное этиотропное и патогенетическое лечение неврологической патологии перенести на период ремиссии кожного процесса.

Заключение

Полученные данные обосновывают необходимость лечения психовегетативного синдрома и дорсопатии как факторов этиопатогенеза у больных экземой кистей с селективным использованием системных лекарственных средств в период ремиссии экземы, местным и немедикаментозным воздействием в период обострения кожного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М.: Деловой экспресс; 2016:616-7, 622.
2. Кубанова А.А., Скрипкин Ю.К., Акимов В.Г., Знаменская Л.Ф. Экзема. В кн.: Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:424-5.
3. Самцов А.В., Барбинов В.В., ред. *Дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016:210-1.
4. Караваева Т.А., Королькова Т.Н. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):7-17.
5. Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженко И.Ю. Психодерматологические расстройства. В кн.: Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:406-12.

6. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б., ред. *Неврология. Национальное руководство*. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
7. Сухарев А.В., Назаров Р.Н. Медико-психологическая коррекция в условиях дерматологического стационара // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006;6(4):25-7.
8. Терентьев С.Ю., Ермошина Н.П., Яковлева Н.В. Психологические особенности больных экземой и псориазом // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2009;17(3):93-8.
9. Тимофеева А.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Влияние комплексной терапии с афобазолом на показатели дерматологического, психофизиологического и иммунного статуса у больных хронической экземой // *Успехи современного естествознания*. 2014;11(2):29-33.
10. Кубанова А.А., Дубенский В.В., Дубенский Вл.В. Основы современной фармакотерапии заболеваний кожи. В кн.: Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:176-7, 182.
11. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н., Олисова О.Ю. Дистрофия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(1):42-7.
12. Румянцева С.А. Современные концепции терапии ксефокамом радикулярных болевых синдромов // *Медицина неотложных состояний*. 2006;6(7):29-33.
13. Олисова О.Ю., ред. *Кожные и венерические болезни*. М.: Практическая медицина; 2015.

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines. *Dermatology 2015: Diseases of the Skin. Sexually transmitted infections*. Moscow: Business Express; 2016:616-7, 622. (in Russian)
2. Kubanova AA, Skripkin YuK, Akimov VG, Znamenskaya LF. Eczema. In: Butov YuS, Skripkin YuK, Ivanov OL, eds. *Dermatovenerology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:424-5. (in Russian)
3. Samtsov AV, Barbinov VV, eds. *Dermatovenerology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016:210-1. (in Russian)
4. Karavaeva TA, Korolkov TN. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2018;17(5):7-17. (in Russian)
5. Ivanov OL, Lvov AN, Dorozhenok IYu. Psychodermatological disorders. In: Butov YuS, Skripkin YuK, Ivanov OL, eds. *Dermatovenerology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:406-12. (in Russian)
6. Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, Gekht AB. eds. *Neurology. National leadership*. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian)
7. Sukharev AV, Nazarov RN. Medical-psychological correction in terms of the dermatological hospital. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2006;9(4):25-7. (in Russian)
8. Terentyev SYu, Ermoshina NP, Yakovleva NV. Psychological features of eczematous and psoriatic patients. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2009;17(3):93-8. (in Russian)
9. Timofeeva AN, Bobyntsev II, Silina LV. Effect of combined therapy for afobazol indicators dermatological, psychophysiological and immunologic status in patients with chronic eczema. *Advances in Modern Natural Sciences*. 2014;(11-2):29-33. (in Russian)
10. Kubanova AA, Dubensky VV, Dubensky VIV. Fundamentals of modern pharmacotherapy of skin diseases. In: Butov YuS, Skripkin YuK, Ivanov OL, eds. *Dermatovenerology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013:176-7, 182. (in Russian)
11. Dorozhenok IYu, Matyushenko EN, Olishova OYu. Dystrophobia in dermatological practice. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(1):42-7. (in Russian)
12. Rumyantseva SA. Modern concepts of xefocam therapy for radicular pain syndromes. *Emergency Medicine*. 2006;6(7):29-33. (in Russian)
13. Olishova OYu, ed. *Skin and Venereal Diseases*. Moscow: Practical Medicina; 2015. (in Russian)

Плахова К.И., Хасанова А.Р., Тарасенко Г.Н., Шадьжева Л.И.

Динамика уровней противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом после проведения курса фототерапии

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Роль иммунологических нарушений в развитии атопического дерматита (АтД) в настоящее время не вызывает сомнений.

ЦЕЛЬ — изучить динамику концентрации противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10 и IL-13) в сыворотке крови больных АтД до и после курса ультрафиолетовой (UV) терапии 311 нм в сочетании со стандартной медикаментозной терапией и оценить взаимосвязь клинической эффективности терапии с уровнями изучаемых интерлейкинов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование включены 80 больных АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения и 80 здоровых добровольцев. Пациенты с АтД получали курс фототерапии UVB 311 нм в сочетании со стандартной медикаментозной терапией. Определение уровней IL-4, IL-10 и IL-13 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследованной выборке у пациентов с АтД выявлены статистически значимо более высокие показатели IL-10 и IL-13 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. Содержание IL-10 составило 18,3 пг/мл в сыворотке крови пациентов с АтД и 13,2 пг/мл в сыворотке крови контрольной группы; IL-13 – 15,8 и 11,5 пг/мл соответственно; после проведённого курса UVB 311 нм у пациентов с АтД выявлено снижение показателей IL-10 и IL-13 в сыворотке крови (на 27,8% для IL-10 и на 12,5% для IL-13). Значения IL-4 существенно не различались у пациентов с АтД и в группе контроля, составляя 0,06 и 0,05 пг/мл соответственно; после проведённого курса фототерапии показатели IL-4 в сыворотке крови остались без существенных изменений – 0,05 пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты подтверждают предположения о значимой роли IL-10 и IL-13 в механизмах регуляции и патогенезе АтД и демонстрируют противовоспалительную эффективность фототерапевтического лечения (UVB 311 нм) у больных тяжёлым и среднетяжёлым АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит; фототерапия; интерлейкины; цитокины.

Для цитирования: Плахова К.И., Хасанова А.Р., Тарасенко Г.Н., Шадьжева Л.И. Динамика уровней противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом после проведения курса фототерапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(5):317–323. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv49848>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.10.2020

Принята к печати 09.12.2020

Plakhova K.I., Khasanova A.R., Tarasenko G.N., Shadyzheva L.I.

Changes in the serum levels of anti-inflammatory interleukins in patients with atopic dermatitis after a course of phototherapy

Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: The role of immunological disorders in the development of atopic dermatitis (AD) is currently beyond doubt.

AIMS: Changes in the serum levels of IL-4, IL-10 and IL-13 in patients with atopic dermatitis (AD) after UV therapy combined with standard drug treatment have been studied.

MATERIALS AND METHODS: The study included 80 patients with moderate to severe AD and 80 healthy volunteers. The patients with AD received a course of 311 nm UVB phototherapy combined with standard drug therapy. Serum IL-4, IL-10 and IL-13 levels were determined through enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: In the studied sample, patients with AD were found to have statistically significantly higher serum levels of IL-10 and IL-13 compared with healthy volunteers of the control group. Serum IL-10 level was 18.3 pg/ml in patients with AD and 13.2 pg/ml in those of the control group; the level of IL-13 was 15.8 pg/ml and 11.5 pg/ml, respectively; after the course of 311 nm UVB, serum IL-10 and IL-13 levels in patients with AD decreased (IL-10 by 27.8% and IL-13 by 12.5%). IL-4 values did not differ significantly in patients with AD and those in the control group, being 0.06 pg/ml and 0.05 pg/ml, respectively; after the course of phototherapy, serum IL-4 levels remained unchanged and were equal to 0.05 pg/ml.

CONCLUSION: The results obtained confirm the assumptions about the significant role of IL-10 and IL-13 in the mechanisms of AD regulation and pathogenesis and demonstrate the anti-inflammatory efficacy of phototherapy (311 nm UVB) in patients with severe and moderate AD.

Key words: atopic dermatitis; interleukins; cytokines; phototherapy.

For citation: Plakhova KI, Khasanova AR, Tarasenko GN, Shadyzheva LI. Changes in the serum levels of anti-inflammatory interleukins in patients with atopic dermatitis after a course of phototherapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):317–323. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv49848>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 14 Oct 2020

Accepted 09 Dec 2020

Обоснование

Атопический дерматит (АтД) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, которое возникает в раннем детском возрасте, нередко продолжается в течение всей жизни и характеризуется стадийностью развития воспалительного процесса кожи [1]. Широкая распространённость АтД, увеличение числа тяжёлых форм, приводящих к снижению качества жизни пациентов и инвалидизации, связь с другими аллергическими и неаллергическими заболеваниями, резистентность к проводимой терапии и значительные затраты на лечение определяют его высокую медико-социальную значимость [2].

Роль иммунологических нарушений в развитии АтД в настоящее время не вызывает сомнений. При АтД происходит запуск каскада реакций, ведущих к воспалению, в участии которого преобладают Т-лимфоциты 2-го типа (Th2-лимфоциты) [3]. Генетическая предрасположенность к изменению функционирования иммунной системы проявляется сниженной Т-супрессией, которая при антигенном раздражении приводит к гиперреактивности Т-хелперов (Т-helper, Th) с преобладанием Th 2-го типа (Th2), что в свою очередь способствует выработке интерлейкинов (interleukin, IL) 4 и 5. Эти виды цитокинов влияют на синтез иммуноглобулина E (immunoglobulin E, IgE) и интерферона гамма (interferon gamma, IFN γ) [1].

Считается, что IL-4, а также IL-10 и IL-13 играют ключевую роль в развитии аллергического воспалительного процесса при АтД. Данные интерлейкины взаимодействуют со своими рецепторами на В-клетках и стимулируют выработку IgE [4].

IL-4 синтезируется CD4 и CD8 Т-лимфоцитами и является ключевым цитокином для дифференцировки Th2-клеток и продукции IgE. IL-4 ограничивает

синтез макрофагами провоспалительных IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α). IL-4 служит кофактором пролиферации неактивных В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG4. Изменение в регуляции выработки IL-4 приводит к развитию патологической аллергической реакции. IL-4 подавляет продукцию IFN γ и иммунный ответ по Th1-типу. Он участвует в возникновении клеточной инфильтрации, характерной для развития поздней фазы атопического воспаления путём стимуляции сосудистых молекул адгезии 1. Показано, что наличие островоспалительных изменений в участках кожного поражения сопровождается повышением продукции IL-4 в крови [5, 6].

IL-13 тропен к тем же рецепторам, что и IL-4, и, соответственно, обладает схожим действием: принимает непосредственное участие в разворачивании воспаления в тканях [7]. IL-13 является мощным модулятором активности моноцитов и В-клеток; опосредует ряд физиологических изменений, таких как повышение уровня IgE, увеличение числа эозинофилов, тучных клеток. Однако, в отличие от IL-4, IL-13 не имеет прямого биологического влияния на Т-клетки. IL-13 оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, тормозит продукцию провоспалительных медиаторов макрофагами и моноцитами, таких как простагландин, реактивные формы кислорода, оксид азота [6]. IL-13 принимает участие в дифференцировке незрелых (Th0) лимфоцитов. Th2-лимфоциты в период обострения аллергического воспаления также стимулируют секрецию IgG4 и IgE В-клетками. IL-13 в большей степени, чем IL-4, определяет развитие тяжёлых форм аллергии у человека [8].

Для корреспонденции:

Плахова Ксения Ильинична, доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, 123242, г. Москва, Россия. E-mail: plakhova_xenia@mail.ru

For correspondence:

Kseniya I. Plakhova, MD, PhD, DSc, docent of Dermatology and Cosmetology Department of Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, 123242, Russian Federation. E-mail: plakhova_xenia@mail.ru

Information about the authors:

Plakhova K.I., <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; Khasanova A.R., <https://orcid.org/0000-0001-7884-6442>; Tarasenko G.N., <https://orcid.org/0000-0001-6504-4782>; Shadyzheva L.I., eLibrary SPIN: 4199-0359

IL-10 является основным иммуносупрессивным и противовоспалительным цитокином, синтезируемым преимущественно моноцитами/макрофагами, дендритными клетками, эозинофилами и Т-клетками. IL-10 подавляет продукцию IFN γ ; тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены; подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1, IL-6; стимулирует секрецию IgE В-клетками [9]. IL-10 относится к иммунорегуляторным цитокинам, контролирует баланс Th1/Th2 путём подавления секреции цитокинов Т-хелперами и регулирует воспалительный процесс по принципу отрицательной обратной связи [10]. IL-10 отвечает также за аллергическую реактивность организма за счёт дифференцировки В-клеток в плазмциты [11, 12]. У пациентов с АтД уровень IL-10 в коже повышен, и его избыток ведёт к ослаблению противоинфекционной защиты вследствие снижения содержания антимикробных пептидов [3].

Ключевой терапевтический механизм фототерапии представлен ингибирующим воздействием на воспалительные клетки, такие как эозинофилы, нейтрофилы, клетки Лангерганса, макрофаги [13]; известно, что фототерапия обладает выраженным антибактериальным эффектом и изменяет продукцию цитокинов [14].

Высокую терапевтическую эффективность в лечении кожных заболеваний, в частности АтД, имеет фототерапия ультрафиолетовым излучением В-лучами (UVB) спектра 311 нм (узкополосная фототерапия). Благодаря использованию флуоресцентных и ртутных ламп схемы с применением UVB оставались методом выбора терапии АтД на протяжении длительного времени. UVB оказывает системное иммуносупрессивное действие, что проявляется активностью натуральных киллеров, лимфопротерацией, ингибированием презентации антигена на тучных клетках и индуцированием высвобождения противовоспалительных цитокинов. UVB избирательно ингибирует Th1-иммунный ответ и даже способен изменять иммунные реакции в сторону Th2-типа. При АтД наблюдается сдвиг в сторону Th2-реакций, и вызванная UVB иммуносупрессия должна оказывать иммуномодулирующее влияние. Это также объясняет, почему именно лихеноидные очаги кожного поражения при АтД лучше отвечают на воздействие UVB, чем островоспалительные [15]. Отмечено явное нормализующее действие узкополосной фототерапии на патологически трансформированные клеточные структуры эпидермиса и дермы, что подтверждает мнение о противовоспалительном действии узкополосного спектра ультрафиолета на кожные покровы пациентов, страдающих АтД [16].

UVB-терапия является также наиболее безопасным методом, чем другие разновидности фототерапии, так как волны длиной 311 нм обеспечивают

максимальный терапевтический эффект при минимальной эритемности. Среди наблюдаемых в период от 1,5 до 4 лет пациентов с АтД ни у одного из них ни гистологически, ни клинически не было обнаружено какого-либо малигнизирующего или же деструктивного побочного действия узкополосной средневолновой фототерапии [17].

В исследованиях на культурах кератиноцитов человека выявлена способность UVA-1-излучения, как и UVB-света, дозозависимо увеличивать экспрессию мРНК и секрецию IL-10, оказывающего супрессивное действие на синтез IFN γ , обладающего противовоспалительной активностью [18]. Показано также влияние комплексной терапии с включением узкополосной средневолновой UVB на динамику показателей противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у детей в возрасте от 5 до 17 лет, страдающих АтД: в результате лечения установлено снижение показателей IL-13 в сыворотке крови пациентов в 1,5 раза по сравнению с исходными значениями, в то время как значения IL-4 как до, так и после лечения определялись в пределах нормы [19].

В настоящее время данные о воздействии UVB 311 нм на показатели IL-4, IL-10 и IL-13 в сыворотке крови больных АтД остаются противоречивыми и недостаточно изученными.

Цель исследования – изучить динамику концентраций IL-4, IL-10 и IL-13 в сыворотке крови больных АтД до и после курса UVB 311 нм в сочетании со стандартной медикаментозной терапией и оценить взаимосвязь клинической эффективности терапии с уровнями изучаемых интерлейкинов.

Материал и методы

Исследования показателей IL-4, IL-10 и IL-13 в сыворотке крови проводили у 80 пациентов основной группы (27 мужчин и 53 женщины) в возрасте от 19 до 65 лет со среднетяжёлой и тяжёлой формой АтД. Степень тяжести АтД устанавливали в соответствии с клиническими критериями по шкале тяжести АтД (Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD) [20]. До начала курса терапии медиана индекса составила 50 (минимальное значение 30, максимальное – 75). Все пациенты, включённые в исследование, находились на стационарном лечении и получали стандартную терапию, адекватную обострению АтД, согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных АтД [20], которая включала приём антигистаминных препаратов (хифенадин, 25 мг, по 1 таблетке 2 раза в день, 14 дней); наружное лечение топическими глюкокортикостероидными препаратами (крем алклометазон и 0,1% мазь мометазон). Пациентам основной группы проводили курс фототерапии по методике UVB 311 нм; в среднем 11 процедур на курс лечения. Результаты сопоставляли с таковыми в группе контроля: 80 здоровых до-

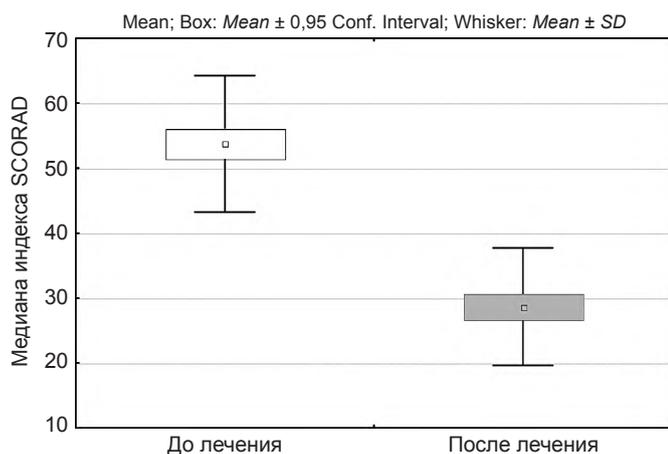


Рис. 1. Снижение медианы индекса SCORAD с 50 до 30 баллов после курса терапии у пациентов с атопическим дерматитом.

бровольцев (18 женщин и 62 мужчины) в возрасте от 18 до 45 лет, которые не получали лечения.

Определение концентраций ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на аппарате MultiSkango (Hermo Fisher Scientific, США) с помощью тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Исследование в основной группе наблюдения проводили дважды – при поступлении в стационар в период обострения заболевания и после полного курса фототерапии; в контрольной группе – однократно.

Для статистической оценки количественных параметров использованы параметрические статистические показатели: среднее арифметическое (M), расчёт стандартной ошибки среднего (m). Для установления статистической значимости различий между группами применяли критерии Стьюдента, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, парный критерий Вилкоксона. Определение связи между параметрами осуществляли с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Различие статистических показателей (p) считается статистически значимым при $< 0,05$.

Результаты

Обнаружено, что у пациентов с АтД на фоне обострения заболевания отмечается умеренное повышение сывороточных концентраций всех анализируемых интерлейкинов в сыворотке крови, однако изменения показателей ИЛ-4 не были статистически значимыми ($p > 0,05$), в то время как значения ИЛ-10 и ИЛ-13 повышались в статистически значимом диапазоне ($p < 0,01$). Показатели ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 в сыворотке крови у больных АтД составили 0,06; 18,3 и 15,8 пг/мл, у здоровых – 0,05; 13,2 и 11,5 пг/мл соответственно (**табл. 1**).

После курса лечения нами были получены следующие клинические результаты: состояние клинической ремиссии (выздоровление) было достигнуто у 6 (7,5%), значительное улучшение – у 23 (28,75%), улучшение – у 44 (55%), отсутствие эффекта от проводимой терапии – у 7 (8,75%) пациентов. Большинство (85%) пациентов перенесли лечение без побочных эффектов, у 15% наблюдалась реакция фоточувствительности в виде эритемы, которая самостоятельно разрешалась в течение 30 мин.

Результаты лечения больных АтД оценивали по изменению показателей индекса SCORAD. Медиана индекса SCORAD у всех пациентов основной группы снизилась в 1,7 раза – с 50 (с минимальным значением 30, максимальным – 75) до 30 (с минимальным значением 5, максимальным – 47) (**рис. 1**). Разница между значением индекса SCORAD до и после проведённой терапии статистически значима ($p < 0,001$).

У пациентов с АтД показатели ИЛ-10 и ИЛ-13 в сыворотке крови после курса терапии в сочетании с UVB 311 нм статистически значимо снизились по сравнению с таковыми до лечения ($p < 0,01$) и составили 14,07 и 13,1 пг/мл соответственно; статистически значимого снижения показателей ИЛ-4 после лечения не наблюдалось (0,05 пг/мл; $p > 0,05$) (**табл. 2**).

На фоне улучшения кожного воспалительного процесса мы выявили снижение показателей ИЛ-4 на

Таблица 1

Уровни цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных атопическим дерматитом и здоровых лиц

Показатель	Больные атопическим дерматитом, $n = 80$	Здоровые лица, $n = 80$	p
ИЛ-4	$0,06 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,06$	$> 0,05$
ИЛ-10	$18,3 \pm 5,5$	$13,2 \pm 2,19$	$< 0,01$
ИЛ-13	$15,8 \pm 3,86$	$11,5 \pm 1,82$	$< 0,01$

Таблица 2

Уровни противовоспалительных интерлейкинов (пг/мл) у больных атопическим дерматитом до и после лечения UVB 311 нм

Показатель	До лечения, $n = 80$	После лечения, $n = 80$	p
ИЛ-4	$0,06 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,06$	$> 0,05$
ИЛ-10	$18,3 \pm 5,5$	$14,07 \pm 3,4$	$< 0,01$
ИЛ-13	$15,8 \pm 3,86$	$13,1 \pm 2,9$	$< 0,01$



Рис. 2. Больной И., 30 лет. Атопический дерматит средней степени тяжести: *а* – до лечения; *б* – после 16 сеансов фототерапии UVB 311 нм.

17% (с 0,06 до 0,05 пг/мл). Несмотря на то, что средние показатели IL-4 в сыворотке крови пациентов с АтД после проведённой терапии сравнивались с показателями IL-4 здоровых добровольцев, полученные результаты не достигали критериев статистической значимости ($p > 0,05$). Предположительно изменение содержания IL-4 в сыворотке крови играет второстепенную роль в патогенезе АтД, поскольку повышение показателей IL-4 у больных АтД не было статистически значимым в анализируемой выборке.

После проведённой фототерапии выявлено статистически значимое снижение IL-10 в сыворотке крови у пациентов с АтД, в то же время показатели оставались повышенными в сравнении с группой здоровых добровольцев на 10% ($p < 0,01$). Аналогичным образом изменились показатели IL-13 – статистически значимо снизились после проведённого лечения, однако были на 18% выше, чем в группе здоровых добровольцев ($p < 0,01$).

Обсуждение

Таким образом, анализ уровней IL-10 и IL-13 у больных АтД позволил выявить их значимое повышение на фоне обострения заболевания ($p < 0,01$) по сравнению с показателями здоровых лиц. После курса фототерапии 311 нм в сочетании с медикаментозным лечением установлено снижение уровней IL-10 и IL-13 в сыворотке крови, что свидетельствует об эффективности выбранной методики, достигаемой за счёт уменьшения выраженности иммунного

воспаления у больных АтД, и значимости данных интерлейкинов в механизмах регуляции иммунопатологических состояний. Не выявлено статистически значимого различия между значениями IL-4 у больных АтД и здоровых добровольцев ($p > 0,05$); не установлено статистически значимого снижения IL-4 после проведённого курса фототерапии 311 нм в сочетании с медикаментозным лечением. На основании теоретических знаний о значении IL-4 в патогенезе АтД можно предположить, что длительный воспалительный кожный процесс сопровождается дисбалансом в иммунологической системе, что в свою очередь может приводить к изменению содержания CD4 и CD8-лимфоцитов в сыворотке крови, а следовательно, к вариативности показателей IL-4 у больных со среднетяжёлыми и тяжёлыми формами АтД.

Описание клинического случая

Пациент И., 30 лет, инженер. Обратился с жалобами на высыпания на коже лица, шеи, туловища и конечностей (рис. 2, *а*), зуд и связанное с ним нарушение сна. Болен с раннего детства, частота обострений заболевания до 4 раз в год, обострения заболевания отмечает в осенне-зимний период, причины их возникновения связывает с нервными стрессами и сезонностью (отмечает ухудшение в осенне-зимний период). В период обострений заболевания неоднократно проводилось лечение антигистаминными препаратами, топическими комбинированными глюкокортикостероидными мазями, ингибиторами

Уровни противовоспалительных интерлейкинов (пг/мл) у больного атопическим дерматитом до и после лечения UVB 311 нм

Показатель	До лечения	После лечения
IL-4	0,06	0,06
IL-10	17,6	15,0
IL-13	22,45	17,3

кальциневрина, в период ремиссии – увлажняющими и смягчающими мазями (эмолентами). На фоне лечения отмечалась временная положительная динамика кожного процесса: высыпания регрессировали, зуд прекращался, но через 3 мес высыпания в виде новых зудящих узелков появлялись вновь.

Локальный статус: патологический кожный процесс носит распространённый воспалительный характер; локализован на коже лица, шеи, спины, верхних и нижних конечностей; представлен эритематозно-сквамозными высыпаниями сливного характера с лихенификацией на поверхности; кожа шеи и кистей гиперемирована, отёчна, имеет множественные свежие эскориации и серозно-геморрагические корочки; на коже нижних век – складки Данье–Моргана.

Субъективно: умеренный зуд, имеющий локализованный характер, беспокоящий пациента преимущественно в вечернее время, 5 баллов из максимальных 10 по субъективной шкале зуда.

Клинический диагноз: АтД в стадии обострения, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, среднетяжёлое течение.

Проводимое лечение: 10 мл 0,9% NaCl внутривенно капельно – 14 инъекций; клемастин 2 мл внутримышечно – 8 инъекций; наружное лечение бетаметазоном (мазь, 0,1%).

Проведён курс фототерапии UVB 311 нм – 16 процедур.

В результате 4-недельного курса лечения высыпания и зуд регрессировали (**рис. 2, б**), отмечена нормализация ночного сна; оценка зуда после лечения – 2 балла.

По данным лабораторного обследования: иммунологический анализ крови после курса терапии показал снижение показателей IL-10 и IL-13 в сыворотке крови (**табл. 3**).

Заключение

Таким образом, определена значимая роль IL-10 и IL-13 в механизмах регуляции и патогенезе АтД, а также продемонстрирована противовоспалительная эффективность фототерапии (UVB 311 нм) у больных тяжёлым и среднетяжёлым АтД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбанова В.И. *Атопический дерматит: Учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите // *Российский аллергологический журнал*. 2015;(1):3-14.
3. Ong P.Y., Leung D.Y. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(5):384-9.
4. Волкова Е.Н., Морозов С.Г., Тарасова М.В., Григорьева А.А., Елистратова И.В. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(2):26-30.
5. Петрищева И.В., Цыбиков Н.Н., Фелелова Е.В., Терешков П.П. Динамика интерлейкинов при атопическом дерматите в период обострения и ремиссии // *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;(4):101-4.
6. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009;87(2):125-9.
7. Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В., Феденко Е.С., Пампура А.Н. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста // *Российский аллергологический журнал*. 2016;(4-5):37-42.
8. Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Варламов Е.Е., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С., Пампура А.Н. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):76-81.
9. Hilgenberg E., Shen P., van Duc Dang., Ries S., Sakwa I., Fillatreau S. Interleukin-10 –producing B cells and the regulation of immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:69-92.
10. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // *Consilium Medicum. Дерматология*. 2010;(4):3-8.
11. Петрищева И.В. Современные теории патогенеза атопического дерматита // *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;(4):169-77.
12. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2003;(3):10-23.
13. Волнухин В.А., Самсонов В.А. УФА-1 терапия локализованной склеродермии и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;(5):50-68.
14. Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. Узкополосная фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;14(3):25-7.
15. George S.A., Bilsland D.J., Johnson B.E., Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1993;128(1):49-56.

16. Алипов Н.В. Фототерапия при atopическом дерматите: современные возможности применения (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(3):518-21.
17. Горячева Т.А., Самсонов В.А., Надгериева О.В., Волнухин В.А. Клинические результаты узкополосной (311 нм) фототерапии больных atopическим дерматитом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2009;12(3):22-5.
18. Grewe M., Gyufko K., Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol*. 1995;104(1):3-6.
19. Бакулев А.Л., Слесаренко Н.А., Платонова А.Н., Игонина И.А., Куляев К.А. Эффективность применения узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм при atopическом дерматите у детей // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(2):37-42.
20. Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом. 2015. Доступно на: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkovkozhi/atopicheskiy_dermatit.
8. Vinogradova TV, Chuslyayeva AA, Varlamov EE, Ruzhitskaya EA, Sukhorukov VS, Pampura AN. Current evaluation of the cytokine status of children with atopic dermatitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(1):76-81. (in Russian)
9. Hilgenberg E, Shen P, van Duc Dang, Ries S, Sakwa I, Fillatreau S. Interleukin-10-producing B cells and the regulation of immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:69-92.
10. Olisova OYu. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment. *Consilium Medicum. Russian Journal. Dermatology*. 2010;(4) 3-8. (in Russian)
11. Petrishcheva IV. Modern theories of pathogenesis of atopic dermatitis. *The Transbaikalian Medical Bulletin. Russian Journal*. 2014;(4):169-77. (in Russian)
12. Sergeev AYu, Karaulov AV, Sergeev YuV. Immunodermatology: immunological bases of pathogenesis of main inflammatory dermatoses of humans. *Immunopathology, Allergology, Infectology. Russian Journal*. 2003;(3):10-23. (in Russian)
13. Volnukhin VA, Samsonov VA. UFA-1 therapy of localized scleroderma and other diseases accompanied by skin sclerosis. *Herald of Dermatology and Venerology. Russian Journal*. 2013;(5):50-68. (in Russian)
14. Monakhov SA, Korchazhkina NB, Olisova OYu. Narrow-band 311 nm phototherapy of patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;(3):25-7. (in Russian)
15. George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatology*. 1993;128(1):49-56.
16. Alipov NV. Phototherapy in atopic dermatitis: modern possibility of using (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research. Russian Journal*. 2014;10(3):518-21. (in Russian)
17. Goryacheva TA, Samsonov VA, Nadgeriyeva OV, Volnukhin VA. Clinical results of narrow-band (311 nm) phototherapy in patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2009;12(3):22-5. (in Russian)
18. Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol*. 1995;104(1):3-6.
19. Bakulev AL, Slesarenko NA, Platonova AN, Igonina IA, Kulyaev KA. Efficacy of using a narrow-band 311 nm mid-wavelength ultraviolet therapy at atopic dermatitis in children. *Herald of Dermatology and Venerology. Russian journal*. 2010;(2):37-42. (in Russian)
20. Proshutinskaya DV, Chikin VV, Znamenskaya LF. Federal clinical recommendations for the management of patients with atopic dermatitis. 2015. Available at: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkovkozhi/atopicheskiy_dermatit (in Russian)

REFERENCES

1. Albanova VI. *Atopic dermatitis: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
2. Elisyutina OG, Fedenko ES, Boldyreva MN, Gudima GO. Characteristics of immune response and role of cytokines in atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergology*. 2015;(1):3-14. (in Russian)
3. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(5):384-9.
4. Volkova EN, Morozov SG, Tarasova MV, Grigorieva AA, Elistratova IV. A study of the level of circulating cytokines in patients with atopic dermatitis. *Herald of Dermatology and Venerology. Russian Journal*. 2014;(2):26-30. (in Russian)
5. Petrishcheva IV, Tsybikov NN, Fefelova EV, Tereshkov PP. Dynamics of interleukins in atopic dermatitis during exacerbation and remission. *Transbaikalian Medical Bulletin. Russian Journal*. 2014;(4):101-4. (in Russian)
6. Balabolkin II, Tyumentseva ES. Influence of genetic factors on the development of atopic dermatitis in children. *Russian Journal of Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2009;87(2):125-9. (in Russian)
7. Varlamov EE, Elisyutina OG, Vinogradova TV, Fedenko ES, Pampura AN. Age-related pathogenetic specificity of cytokine profile in atopic dermatitis patients. *Russian Journal of Allergology*. 2016;(4-5):37-42. (in Russian)

Олисова О.Ю., Анпилова Е.М.

Лечение розацеа сегодня: достижение полностью чистой кожи – наша реальность

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

АКТУАЛЬНОСТЬ. Лечение розацеа представляет большие трудности. В статье приведен обзор современной концепции этиопатогенеза и социальной значимости розацеа, а также результаты зарубежных исследований по изучению эффективности применения 0,5% геля бримонидина тартрата (Мирвазо Дерм) и 1% крема ивермектина (Солантра) при эритемато-телеангиэктатическом и папулопустулезном подтипах розацеа.

ЦЕЛЬ – изучить эффективность и безопасность ивермектина и бримонидина тартрата в лечении розацеа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Представлены результаты собственного опыта применения топических препаратов при розацеа у 87 пациентов. В зависимости от подтипа и степени тяжести розацеа наши пациенты получали гель Мирвазо Дерм (59%), крем Солантра и мазь такролимус (41%) при эритемато-телеангиэктатическом подтипе (ЭТПР); доксициклин в дозе 0,1–0,2 г 2 раза в день и крем Солантра (29%), миноциклин в дозе 0,05–0,1 г 1 раз в день и крем Солантра (37%) при папулопустулезном подтипе (ПППР), а также комбинированную терапию антибактериальным препаратом (доксициклин или миноциклин), гелем Мирвазо Дерм и кремом Солантра (34%). Кроме того, все больные независимо от степени тяжести процесса ежедневно использовали средства линейки Cetaphil PRO для кожи, склонной к покраснениям (ранее – Cetaphil Redness Control). В среднем длительность антибактериальной терапии составила 1,5–2 мес. Местная терапия назначалась на больший срок – от 8 мес до 2 лет для геля Мирвазо Дерм, от 3 до 10 мес для крема Солантра.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По 5-балльной шкале оценки заболевания исследователем (IGA) 43% пациентов с ПППР достигли отметки «0» (чистая кожа), 55% – «1» (почти чистая кожа); при ЭТПР IGA 0 отмечался у 41% пациентов, IGA 1 – у 50%. Спустя год состояние чистой и почти чистой кожи (IGA 0–1) сохранялось у 87 и 79% пациентов с ПППР и ЭТПР соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Продемонстрированы высокая эффективность и безопасность геля Мирвазо Дерм и крема Солантра в лечении розацеа.

Ключевые слова: розацеа; ивермектин; бримонидин; лечение.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилова Е.М. Лечение розацеа сегодня: достижение полностью чистой кожи – наша реальность // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(5):324–333.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv49867>

Благодарность. Авторы выражают благодарность ООО «Галдерма» (Россия) в поддержке публикации статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.11.2020

Принята к печати 09.12.2020

Olisova O.Yu., Anpilova E.M.

Current management options for rosacea: clear skin is our reality

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

BACKGROUND: Treatment of rosacea makes enough difficulties. Review of current etiology, pathogenesis and social burden of rosacea are presented, as well as results of international studies on efficacy of brimonidine gel (Mirvaso Derm) and ivermectin creme (Soolantra) usage in erythematotelangiectatic and papulopustular rosacea.

AIMS: To evaluate efficacy and safety of topical ivermectin and brimonidine for the treatment of rosacea.

MATERIALS AND METHODS: Results of our own experience of using these drugs in 87 rosacea patients are presented. Depending on the subtype and severity of the disease, patients with erythematotelangiectatic subtype rosacea were treated with Mirvaso Derm gel (59%), Soolantra cream, and tacrolimus ointment (41%); doxycycline 0.1–0.2 g twice a day and Soolantra cream (29%); and minocycline 0.05–0.1 g a day and Soolantra cream (37%).

Moreover, patients with papulopustular subtype rosacea were treated with the following combined therapy: doxycycline/minocycline + Mirvaso Derm gel + Soolantra cream (34%). Regardless of the severity of the process, all patients received Cetaphil Pro for redness prone skin (Cetaphil Redness Control line until 2018) as daily skin care products. The mean duration time of therapy for antibiotics was 1.5–2 month and topical therapy had a relatively longer duration time of therapy: from 8 to 24 months for Mirvaso Derm and 3 to 10 months for Soolantra.

RESULTS: After the therapy 43 and 55% of patients with papulopustular rosacea achieved Investigator Global Assessment (IGA) scores of 0 (clear) and 1 (almost clear), respectively; and 41% and 50% of patients with erythematotelangiectatic rosacea achieved IGA scores 0 and 1, respectively. During the 1-year follow-up 'clear and almost clear skin' (IGA = 0–1) remained in 87% of patients with papulopustular subtype rosacea and 79% of patients with erythematotelangiectatic subtype rosacea.

CONCLUSION: Thus, based on the results, *Mirvaso Derm gel* and *Soolantra creme* have demonstrated to be very effective and safe options for rosacea treatment.

Keywords: *rosacea; ivermectin; brimonidine; treatment.*

For citation: Olisova OYu, Anpilogova EM. Current management options for rosacea: clear skin is our reality. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):324–333. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv49867>

Acknowledgements. The study had sponsorship by Galderma (Russian).
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09 Nov 2020
Accepted 09 Dec 2020

Обоснование

Розацеа – распространённое воспалительное заболевание кожи с преимущественной локализацией в центральной части лица, характеризующееся хроническим течением с эпизодами обострения [1]. Клинически розацеа проявляется эритемой, папулопустулёзными элементами, фимами и поражением глаз. Встречается у лиц обоего пола (чаще у женщин) в возрасте старше 30 лет, имеющих наследственную предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже шеи и зоны декольте [2]. В настоящее время ключевая роль в патогенезе розацеа отводится воспалению, а также нарушению нейрососудистой регуляции и целостности эпидермального барьера вследствие воздействия триггерных факторов, самыми распространёнными из которых являются ультрафиолетовое (UV) облучение, эмоциональный стресс, тепловое воздействие, алкоголь и др. Обсуждается и роль эндогенных факторов – клеща *Demodex*, *Helicobacter pylori* и др. [3–5]. Воспаление инициируется Toll-подобными рецепторами (TLR2) кератиноцитов и поддерживается усиленной секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз и выработкой антимикробных пептидов. Этот механизм, а также вазодилатация и нарушенный кожный барьер приводят к развитию повышенной чувствительности кожи и появлению субъективных ощущений – болезненности, жжения, зуда, покалывания, сухости, «стянутости» кожи [6].

Локализация высыпаний на открытых участках кожных покровов обуславливает значительное влияние розацеа на качество жизни пациентов. В 2017 г. J. Tap и соавт. [7] проанализировали данные масштабного исследования с участием 710 пациентов и 554 врачей из Франции, Германии, Италии, Великобритании, Канады и США с целью понять степень тяжести бремени розацеа. Выяснилось, что дерма-

тологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) имел значение, равное 11–20 баллам (очень большое негативное влияние), у 22%, а 21–30 баллов (максимально негативное) – у 9% пациентов. Авторы отмечают, что, например, при псориазе DLQI > 10 является поводом для возможного назначения генно-инженерной биологической терапии. Кроме того, в ходе исследования выяснилось, что более тяжёлое бремя розацеа характерно для пациентов в возрасте $39,5 \pm 11,8$ года, чем у пациентов старшего возраста $45,9 \pm 14$ лет.

В 2018 году М. Steinhof и соавт. [8] сравнили данные международного исследования у пациентов с розацеа ($n = 300$) и с псориазом, локализованным на лице ($n = 318$). Оказалось, что розацеа не уступает псориазу по степени негативного влияния на жизнь пациентов. Так, влияние на карьеру при розацеа и псориазе отмечали 40 и 42% пациентов, на повседневную жизнь – 58 и 55% соответственно. Вместе с тем при розацеа пациенты чаще были вынуждены отказываться от своих привычек и любимых занятий – солнечных ванн (59 против 31%), приёма алкоголя (44 против 26%) и горячих напитков (20 против 5%), приёма острой (43 против 21%) и горячей (20 против 7%) пищи, использования декоративной косметики (35 против 23%). Депрессию и тревогу умеренной и тяжёлой степени отмечали 49 и 34% больных розацеа, 54 и 43% больных псориазом соответственно, при этом пациенты с розацеа чаще всего испытывали смущение (41%), дискомфорт (38%), снижение самооценки (34%), а при псориазе – дискомфорт (48%), смущение (42%) и разочарование (30%). Ощущение стигматизации, вызванное презрительными взглядами и недружелюбным отношением со стороны окружающих, испытывали 48,6% пациентов при розацеа и 49,1% при псориазе. Однако больные розацеа были более оптимистичны

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc., Head of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about the authors:

Olisova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Anpilogova E.M., <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>

настроены относительно исхода своего заболевания: 44% из них верили в возможность полного очищения кожи от высыпаний (35% при псориазе).

В связи с этим основной терапевтической целью при розацеа является, прежде всего, повышение качества жизни пациентов за счёт избавления от субъективных ощущений, очищения кожных покровов и поддержания состояния полной ремиссии.

В 2017 году G. Webster и соавт. [9] опубликовали данные метаанализа CLEAR с участием 1366 пациентов с розацеа, согласно которым 77% пациентов, достигших IGA 0 («полностью чистая кожа» по шкале общей оценки исследователя), оценили состояние кожи после терапии розацеа как отличное (при IGA 1 только 42%). Мало того, безрецидивный период после достижения «чистой кожи» длился на 5 мес дольше, чем у пациентов с IGA 1 («почти чистая кожа») – 252 дня против 85.

Таким образом, крайне важно достичь полного очищения кожных покровов при розацеа. Тем не менее только каждый пятый дерматолог настроен добиться IGA 0, что, по-видимому, связано с некоторого рода отчаянием и неуверенностью в имеющихся терапевтических возможностях [8].

Определённые трудности в лечении розацеа связаны с тем, что точный патофизиологический механизм болезни остаётся всё ещё неизученным. Много десятилетий тому назад наши предшественники применяли кровопускание и гирудотерапию. Безусловно, с тех пор появилось большое количество новых методов и средств для терапии этого заболевания. Согласно большинству существующих руководств по лечению розацеа, при выборе того или иного препарата необходимо проводить оценку клинических проявлений с определением подтипа розацеа и тяжести процесса [10–13]. Выделяют четыре подтипа заболевания: эритематозно-телеангиэктатический (ЭТПР), папулопустулёзный (ПППР), фиматозный и офтальморозацеа. В практике часто встречается «перекрывание» симптомов, когда, например, у одного и того же пациента могут отмечаться и эритема, и телеангиэктазии, и папулопустулёзные элементы, или фимы, что подразумевает применение сразу нескольких терапевтических агентов. Таким образом, необходим фенотипический (индивидуальный) подход в каждом конкретном случае.

При средней и тяжёлой степени заболевания в качестве системной терапии розацеа широко применяются антибиотики тетрациклинового ряда. По данным клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), препаратом выбора является доксициклин в дозе 100–200 мг [13]. За рубежом его рекомендовано применять в модифицированной противовоспалительной дозе 40 мг в день [10–12], однако в связи с отсутствием данной формы препарата в нашей стране

в качестве альтернативы может выступать Миноциклин в дозе 50 мг. При лечении тяжёлых форм ПППР и наличии фиматозных проявлений назначают изотретиноин, чаще в низких дозах (0,1–0,3 мг/кг), не требующих достижения определённой курсовой дозы.

Системные антибиотики часто назначают в комбинации с местными средствами, список которых обширен: метронидазол (гель 1%, крем 0,75%), азелаиновая кислота (крем 15%), клиндамицин (гель 1%, раствор 1%), а также ингибиторы кальциневрина: такролимус (мазь 0,03%; 0,1%) и пимекролимус (крем 1%) [12].

В дополнение к медикаментозным средствам целесообразно проведение аппаратных процедур, особенно при ЭТПР, например импульсный лазер на красителях 585–595 нм, Nd:YAG 1064 нм (неодимовый лазер), IPL 500–1200 нм (интенсивный импульсный свет), BBL (широкополосное излучение), KTP 532 нм (калий-титан-фосфатный лазер), а также физиотерапевтических (микротоки, криотерапия) сеансов [13].

В 2016 г. в Российской Федерации появились два новых препарата для наружного применения, вошедшие в клинические рекомендации РОДВК 2020 г. как средства с высоким уровнем достоверности доказательств, – 0,5% гель бримонидина тартрата (Мирвазо® Дерм, Галдерма, Швейцария) и 1% крем ивермектин (Солантра®, Галдерма, Швейцария) [13].

Бримонидина тартрат (Мирвазо® Дерм) – высоко-селективный агонист α_2 -адренергических рецепторов, способный сужать кровеносные сосуды лица, которые аномально расширены при розацеа. Препарат является единственным лекарственным средством, обладающим целенаправленным действием на основной симптом розацеа – эритему [14]. По данным многочисленных исследований, при средне-тяжёлой и тяжёлой эритеме первый эффект бримонидина проявляется уже через 30 мин после нанесения на кожу, достигает максимума через 3–6 ч и длится до 12 ч.

Эффективность и безопасность 0,5% бримонидина тартрата были изучены в двух многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) III фазы с участием пациентов ($n = 553$) с эритемой умеренной и тяжёлой степени. Препарат применяли ежедневно на протяжении 4 нед. На 29-й день терапии через 3; 6; 9 и 12 ч у 70,9; 69,3; 63,8 и 56,7% пациентов основной группы и 32,8; 32; 29,7 и 30,5% группы плацебо отмечалось улучшение на 1 балл по индексам шкал оценки эритемы врачом (Clinician's Erythema Assessment, SEA) и пациентом (Patient Self Assessment, PSA). Во втором исследовании аналогичные результаты на 29-й день терапии через 3; 6; 9 и 12 ч были получены у 71,1; 64,8; 66,9 и 53,5% после использования

бримонидина и 40,1; 43; 39,4 и 40,1% пациентов группы плацебо соответственно. Примерно у 10% участников развились незначительные транзиторные побочные явления (приливы, зуд, эритема) [15].

Долгосрочные эффективность и безопасность бримонидина были подтверждены в ходе многоцентрового 12-месячного исследования, в котором приняли участие 449 пациентов со среднетяжёлой эритемой и в среднем 5,4 воспалительными элементами. Степень эритемы оценивали с помощью СЕА и PSA при каждом контрольном визите – на 1-й нед и через 1; 3; 6; 9 и 12 мес. Как и в других исследованиях, эффект наступал после первого нанесения геля, а показатели СЕА снижались с 3,1 до 1,7 уже через 3 ч. Незначительные побочные эффекты отмечались в основном в 1-й месяц терапии у 31% пациентов: чаще всего возникали внезапные приливы, усиливалась эритема, появлялись чувство жжения и зуд, однако все они имели временный и быстропроходящий характер [16].

Для снижения риска возникновения нежелательных явлений необходимо соблюдать правильную методику применения бримонидина. Так, лечение следует начинать с небольшого количества геля (менее максимальной суточной дозы) в течение как минимум 1 нед с постепенным его увеличением. После нанесения препарата независимо от времени года следует применять дермато-косметический крем с высоким уровнем фотозащиты (sun protection factor, SPF) ≥ 30 .

Ивермектин (Солантра®) – полусинтетическое производное авермектина (продукт жизнедеятельности *Streptomyces avermitilis*) с выраженным противовоспалительным эффектом посредством подавления клеточного и гуморального иммунного ответов, а также противопаразитарным и антигельминтным эффектами, вызывает гибель клеща *Demodex* с помощью селективного связывания и высокого сродства к глутаматрегулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных [17]. Кроме того, появились убедительные данные о противовирусных возможностях ивермектина [18].

Итальянские дерматологи провели 32-недельное проспективное клиническое исследование с участием 20 больных среднетяжёлым ПППР. Им был назначен 1% крем ивермектина ежедневно на ночь в течение 8 нед, в результате чего IGA 0 был достигнут у 31,6% пациентов. В случае неполного очищения кожи пациенты ($n = 11$) продолжали применять ивермектин еще 12 нед. На 20-й нед полный регресс высыпаний отмечался у 5 (26,3%) пациентов. В основном все испытуемые перенесли лечение хорошо, за исключением одного пациента, досрочно прекратившего терапию в связи с развитием локальной реакции. При дальнейшем наблюдении рецидив роза-

цеа отмечался у одного пациента, достигшего IGA 0 за 8 нед терапии ивермектином и еще у одного, применявшего препарат в течение 20 нед; об ухудшении кожного процесса сообщили 2 пациента, у которых ранее удалось достичь IGA 1 [19].

Учёные из университета Генуи [20] изучили эффективность и переносимость ивермектина в ретроспективном исследовании за период 2016–2018 гг. Были проанализированы данные 50 пациентов (75% женщин и 25% мужчин) в возрасте 56 лет с ПППР, получавших монотерапию ивермектином в течение 16 нед. До лечения высыпания были представлены папулами и пустулами у 100% (50/50) пациентов, эритемой – у 86% (43/50), телеангиэктазиями – у 34% (17/50). После 16 нед применения ивермектина клинические проявления розацеа уменьшились у большинства участников. Так, папулы и пустулы сохранялись в 14% случаев (7/50), эритема – в 38% (19/50), а телеангиэктазии – в 16% (8/50). В результате терапии у 92% пациентов с изначальным IGA 1 удалось достичь IGA 0. При начальных значениях IGA 2–3–4 после лечения показатель индекса ≤ 1 отмечался у 74% пациентов, причём чаще всего результат «полностью чистая кожа» был характерен для пациентов с изначальным IGA 2, чем с IGA 3–4. Кроме того, в исследовании была доказана эффективность ивермектина в отношении клеща *Demodex*: до лечения он определялся у 32% (16/50) пациентов, через 16 нед была достигнута его полная эрадикация. Побочные эффекты терапии различной степени тяжести отмечались у 20 (40%) пациентов. У 20% развилось чувство стягивания и сухости кожи, у 14% – лёгкое жжение; чувство сильного жжения развилось у 2 пациентов с исходным IGA 3 и у 1 пациента с IGA 2, однако ни в одном случае побочные эффекты не явились причиной досрочного прекращения терапии.

Немецкие дерматологи опубликовали результаты применения ивермектина не только при ПППР, но и при офтальморозацеа. Ивермектин назначали 10 пациентам (6 мужчин, 4 женщины в возрасте от 26 до 75 лет) с IGA 2 ($n = 6$) и IGA 3 ($n = 4$), а также с жалобами на сухость глаз и явления блефарита на протяжении в среднем 8 мес. Уже через 8 нед лечения индекс поражения глазной поверхности (OSDI) снизился с $52,9 \pm 19,7$ до $38,5 \pm 21,7$. В результате 8 мес терапии у 44% пациентов отсутствовали или были незначительными проявления офтальморозацеа, у 23% сохранялись умеренные признаки заболевания, у 33% удалось достичь значительного улучшения (OSDI $30,9 \pm 19,67$); побочных эффектов не выявлено [21].

Группа учёных из США и Канады опубликовала результаты двух идентичных РПКИ, где ивермектин применяли 1 раз в день в течение 12 нед у больных среднетяжёлой и тяжёлой формами ПППР. В обоих исследованиях пациенты ($n = 1371$) были

разделены на две группы: первая ($1n$, $2n$) получала ивермектин, вторая (n) – плацебо: $1n = 451$, $n = 232$; $2n = 459$, $n = 229$. В результате терапии IGA 0 отмечался у 38,4% пациентов, получавших ивермектин, и у 11,6% пациентов из группы плацебо, IGA 1 – у 40,1 и 18,8% соответственно. На 76% уменьшилось количество воспалительных элементов при терапии ивермектином в сравнении с 50% в группе плацебо. В обоих исследованиях пациенты группы ивермектина давали более высокую оценку результатам проведённого лечения: «превосходно» – 69 против 38,6%, «хорошо» – 66,2 против 34,4%. По истечении 12 нед оба исследования были продлены еще на 40 нед. В общей сложности пациенты ($n = 1258$) были разделены на две группы: 1-я (412 и 428 пациентов) продолжала получать ивермектин, во 2-й (210 и 208 пациентов) был назначен 15% гель азелаиновой кислоты. Через 40 нед IGA ≤ 1 был достигнут в 71,1 и 76% случаев применения ивермектина в первом и втором исследовании соответственно, в группе азелаиновой кислоты – в 59,4 и 57,9% случаев соответственно [22].

А. Taieb и соавт. [23] в исследовании ATTRACT продемонстрировали превосходство ивермектина над метронидазолом, считавшимся ранее «золотым стандартом» в лечении розацеа. В первой части исследования 962 больных среднетяжелым и тяжелым ПППР (IGA ≥ 3 ; 15–70 воспалительных элементов) были разделены на две группы. В 1-й группе ($n = 478$) назначали крем 1% ивермектина 1 раз в день, во 2-й ($n = 484$) – крем 0,75% метронидазола 2 раза в день в течение 16 нед. По окончании лечения IGA 0–1 был достигнут у 84,9% пациентов 1-й группы и 75,4% 2-й группы. Полный регресс высыпаний отмечался у 34,9% получавших ивермектин и у 21,7% – метронидазол. Ивермектин оказался не только более эффективным, но и более безопасным препаратом. Так, побочные эффекты, явившиеся причиной отмены лечения, развились в 0,6% случаях использования ивермектина и в 2,1% – метронидазола (покраснение кожи, аллергический дерматит, обострение розацеа, зуд, чувство «жара»). Незначительные местные реакции также чаще встречались в группе метронидазола: стягивание/жжение (15,5 против 11,1%), сухость (12,8 против 10%), зуд (11,4 против 8,8%). Более довольными результатами лечения были пациенты из группы ивермектина, оценившие достигнутый прогресс в состоянии кожного процесса как «превосходный» (52,3 против 37%).

Вторая часть исследования [24] длилась 36 нед и была посвящена изучению долгосрочной эффективности ивермектина. Пациенты, достигшие IGA 0–1 после применения ивермектина ($n = 399$) и метронидазола ($n = 365$), совершали контрольные визиты к врачу каждые 4 нед до 36 нед. Безрецидивный период длился гораздо дольше у пациентов, прошед-

ших лечение ивермектином, и в среднем составил 115 дней по сравнению с применявшимися метронидазол (85 дней).

S. Gold и соавт. [25] провели многоцентровое РПКИ MOSAIC на базе 26 клиник США и Канады среди 190 больных розацеа средней и тяжелой степени (IGA 3/4) длительностью более 5 лет с признаками как стойкой распространённой эритемы (SEA 3/4), так и с папулопустулёзными элементами (от 15 до 70). Все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 95$) получала комбинированную терапию ивермектином и бримонидином, 2-я группа ($n = 95$) – плацебо. К 12-й нед терапии полный регресс воспалительных элементов был достигнут у большего количества пациентов 1-й группы, чем у получавших плацебо – 16,3 против 4,2%. Бримонидин и ивермектин имеют своего рода накопительный эффект. Так, в 1-й группе (ивермектин и бримонидин) показатели IGA 0–1 были достигнуты у 28,3% пациентов на 8-й нед лечения сразу же после нанесения геля бримонидина, а на 12-й нед – у 32,7%; через 3 ч после нанесения геля бримонидина разница в достижении IGA 0–1 была ещё более ощутимой: 50% на 8-й нед и 61,2% на 12-й нед комбинированной терапии.

Важно помнить, что для успешного ведения больных розацеа необходим адекватный ежедневный уход за чувствительной кожей с использованием очищающих и увлажняющих косметических средств. С 2019 г. в нашей стране стали доступны специально разработанные дермато-косметические средства линейки Cetaphil® PRO PRO для кожи, склонной к покраснениям (ранее, до 2018 г., линейка называлась Cetaphil® Redness Control): Успокаивающая пенка для умывания Cetaphil® PRO, Успокаивающий дневной крем для лица Cetaphil® PRO (с SPF 30), Ночной увлажняющий восстанавливающий крем Cetaphil® PRO 1 (с церамидами, гиалуроновой кислотой и растительными маслами).

Материал и методы

Под нашим амбулаторным наблюдением в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) находились 87 пациентов с установленным диагнозом розацеа, из них 58 женщин (67%) и 29 мужчин (33%) в возрасте от 31 до 68 (средний возраст 45) лет. Давность заболевания составила от 1 до 19 лет.

Сопутствующие заболевания имели 72 (83%) пациента, среди которых встречались гипертоническая болезнь у 48 (67%), ишемическая болезнь сердца у 3 (4%), сахарный диабет у 6 (8%), хронический колит у 3 (4%), хронический гастрит у 57 (79%), хронический панкреатит у 6 (8%), хронический холецистит у 7 (10%), мигрень у 8 (11%),



Рис. 1. Больная М., 47 лет. Розацеа, папулопустулёзный подтип, тяжёлая степень: *a* – до лечения (IGA = 4); *б* – после 3 мес комбинированной терапии кремом Солантра® и доксициклином (IGA 0).



Рис. 2. Больная С., 39 лет. Розацеа, папулопустулёзный подтип, тяжёлая степень: *a* – до лечения (IGA 4); *б* – после комбинированной терапии: 1,5 мес доксициклина и 5 мес применения крема Солантра® (IGA 0).

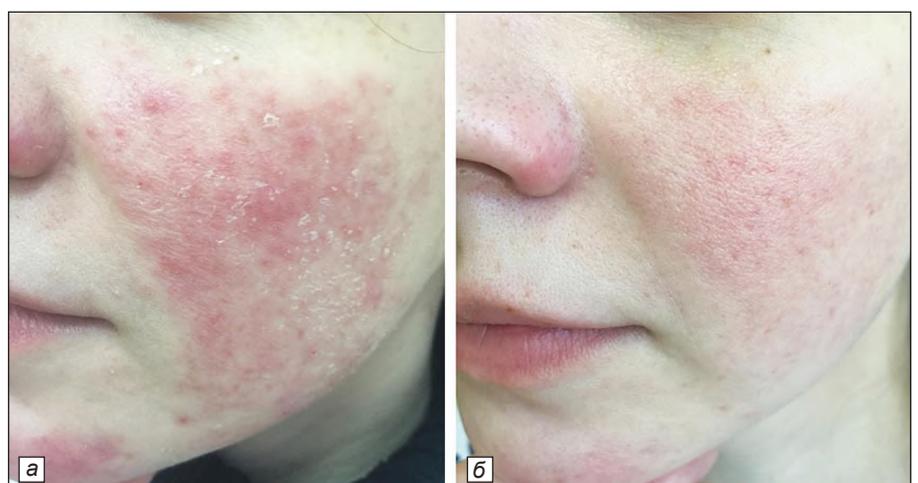


Рис. 3. Больная З., 31 год. Розацеа, папулопустулёзный подтип, средняя степень тяжести: *a* – до лечения (IGA = 3); *б* – после 4 мес применения крема Солантра® (IGA 0–1).



Рис. 4. Больная Н., 41 год. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести: *a* – до лечения (IGA 3); *б* – через 5 мес комбинированной терапии кремом Солантра® и мазью Протопик 0,01% (IGA 0) (фото Смирновой Е.А.).

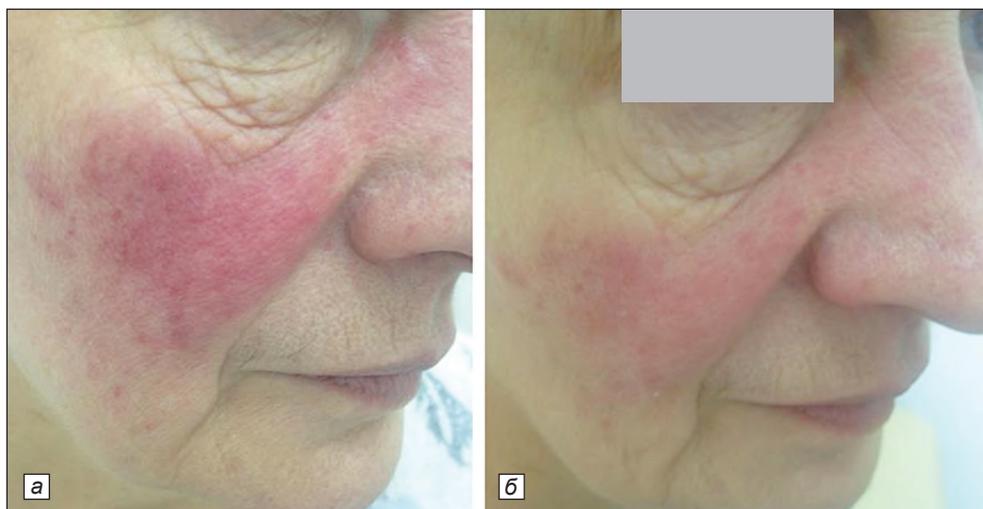


Рис. 5. Больная Т., 65 лет. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести: *a* – до лечения (IGA 3); *б* – после 9 мес монотерапии гелем Мирвазо Дерм® (IGA 1).



Рис. 6. Больной Р., 33 года. Розацеа, папулопустулёзный подтип, тяжёлая степень: *a* – до лечения (IGA 4); *б* – после 3 мес комбинированной терапии минолексимом по 100 мг/сут и кремом Солантра® (IGA 0).

ревматоидный артрит у 1 (1,5%), аутоиммунный тиреоидит у 4 (5,5%), ожирение 1–2-й степени у 12 (16%), тонзиллит у 3 (4%), аднексит у 4 (5,5%), миома матки у 5 (7%), хронический простатит у 10 (14%).

По данным проведённой оценки кожного статуса ЭТПР был диагностирован у 22 (25%), ПППР – у 65 (75%) пациентов, при этом пациенты с ПППР имели среднюю ($n = 55$) и тяжёлую ($n = 10$) степень кожного процесса ($IGA \geq 3$). У пациентов с ЭТПР, за исключением одного случая тяжёлого течения, отмечалась средняя степень тяжести ($n = 21$). В зависимости от степени тяжести и характера клинических проявлений больные ранее получали различные лекарственные препараты, включая системные антибиотики тетрациклинового ряда, изотретиноин в малых дозах (10 мг), а также местные средства (антибиотики, метронидазол, азелаиновую кислоту, ингибиторы кальциневрина).

В связи с недостаточной эффективностью во всех случаях была изменена схема лечения. Так, при ЭТПР 13 (59%) пациентам был назначен гель Мирвазо Дерм (ежедневно утром), 9 (41%) – крем Солантра (утром) и мазь такролимус (вечером). При ПППР 19 (29%) больных получали доксициклин в дозе 0,1–0,2 г 2 раза в день и крем Солантра (вечером), 24 (37%) – миноциклин в дозе 0,05–0,1 г в день и крем Солантра (вечером), 22 (34%) – комбинированную терапию, включавшую антибактериальный препарат (доксициклин или миноциклин), гель Мирвазо Дерм (утром) и крем Солантра (вечером). Кроме того, все больные независимо от степени тяжести процесса ежедневно наносили уходовые средства из линейки Cetaphil PRO для кожи, склонной к покраснениям. Длительность антибактериальной терапии составила в среднем 1,5–2 мес. Местную терапию назначали на больший срок – от 8 мес до 2 лет для геля Мирвазо Дерм от 3 до 10 мес для крема Солантра.

Результаты и обсуждение

В результате лечения ПППР IGA 0 был достигнут у 28 (43%), IGA 1 у 36 (55%) пациентов; при ЭТПР IGA 0 отмечался у 9 (41%), IGA 1 у 11 (50%) пациентов. Одна пациентка прекратила лечение Мирвазо Дерм из-за возобновления более выраженной эритемы лица. Два пациента, получавших крем Солантра, отмечали лёгкое жжение, прекратившееся через 1 нед от начала терапии. Все пациенты оценили состояние своей кожи после лечения как «хорошее» и «отличное» (рис. 1–6). Спустя 1 год после окончания лечения состояние чистой кожи (IGA 0–1) сохранялось у 87% пациентов с ПППР и 79% пациентов с ЭТПР.

Индивидуальный подход к выбору схемы терапии позволил нам достичь убедительных результатов. Как показал собственный опыт, высокая эффектив-

ность крема 1% ивермектина отмечалась не только в виде монотерапии, но и в комбинации с системными антибиотиками или в сочетании с гелем 0,5% бримонидина тартрата. Стоит отметить, что противовоспалительное действие ивермектина оказывает выраженный эффект как на папулы и пустулы, так и на эритему. Нами были получены интересные данные по лечению ЭТПР комбинацией крема Солантра и мази такролимус. Однако обычно назначаемый вечером крем Солантра в данном случае наносили по утрам, а мазь с более жирной основой – вечером. Данная методика сочетанного применения ивермектина и такролимуса при ЭТПР и ПППР была запатентована на нашей кафедре несколько лет назад (RU 2645932). При тяжёлой степени ПППР пациенты в дополнение к наружной терапии получали системные антибиотики – доксициклин или миноциклин. Это сочетание нередко используют и иностранные коллеги. Так, M. Schaller и соавт. [26] сообщают о хороших результатах сочетания низких доз доксициклина и крема ивермектина. В рандомизированном многоцентровом исследовании 3b/4 фазы такая комбинация продемонстрировала быстрый ответ и лучшую удовлетворённость пациентов лечением.

Очень сложной задачей является лечение ЭТПР, и поэтому разрешение эритемы у наших пациентов в результате применения геля бримонидина является, на наш взгляд, большим достижением. Уже долгое время не утихают дискуссии по поводу длительности применения бримонидина. Мы наблюдали пациентку с тяжёлой степенью ЭТПР с крайне выраженной резистентностью к проводимой терапии, у которой удалось достичь состояния «чистой кожи» только ко второму году применения геля бримонидина, при этом никаких побочных эффектов, в том числе системных, не отмечалось. Мы обратили внимание, что при достижении состояния «чистой кожи» (IGA 0) длительность ремиссии, как правило, увеличивается.

Побочные эффекты встречались у наших пациентов крайне редко, и только в одном случае привели к досрочному прекращению лечения при использовании бримонидина. Несмотря на свою высокую эффективность, препарат может вызывать появление возвратной эритемы. В таких ситуациях врачи должны вести профилактические беседы с пациентами и объяснять, что по окончании курса все нежелательные явления полностью регрессируют.

Заключение

На основании полученных данных можно утверждать, что гель Мирвазо Дерм и крем Солантра обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности при лечении розацеа умеренной и тяжёлой степени. Кроме того, эффективно их применение как в виде монотерапии, так и в сочетании

друг с другом, с антибактериальными препаратами и ингибиторами кальциневрина, при этом более длительный курс лечения позволяет отсрочить возможное развитие рецидивов розацеа. С появлением геля Мирвазо Дерм и крема Солантра стало возможным быстро и надолго достигать состояния полностью чистой кожи, что позволило этим препаратам занять достойную нишу в терапии розацеа.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(1):49-55.
- Alexis A., Callender V., Baldwin H., Desai S., Rendon M., Taylor S. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1722-9.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
- Two A., Wu W., Gallo R., Hata T. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749-58. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028.
- Moran E., Foley R., Powell F. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):195-200. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.014.
- Олисова О.Ю., Владимировна Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;15(6):57-62.
- Ahn C., Huang W. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81-6. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001.
- Tan J., Steinhoff M., Bewley A., Gieler U. Rosacea: Beyond the Visible. *The BMJ Hosted Content*. 2018. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Data accessed: Oct 2020.
- Steinhof M., Harper J., Gieler U., Tan J. Beyond the visible: rosacea and psoriasis of the face. *The BMJ Hosted Content*. 2018. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Data accessed: Oct 2020.
- Webster G., Schaller M., Tan J., Jackson J., Kerrouche N., Schäfer G. Defining treatment success in rosacea as 'clear' may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):469-74. doi: 10.1080/09546634.2017.1343435.
- Asai Y., Tan J., Baibergenova A., Barankin B., Cochrane C., Humphrey S., et al. Canadian clinical practice guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):432-45.
- Anzengruber F., Czernielewski J., Conrad C., Feldmeyer L., Yawalkar N., Hausermann P., et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1775-91.
- Schaller M., Almeida L., Bewley A., Cribier B., Dlova N., Kautz G., et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465-71.
- Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации 2020. *Розацеа*. Доступно на: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/. Дата доступа: октябрь 2020.
- Bertino B., Blanchet-Réthoré S., Thibaut de Ménonville S., Reynier P., Méhul B., Bogouch A., et al. Brimonidine displays anti-inflammatory properties in the skin through the modulation of the vascular barrier function. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1378-87. doi: 10.1111/exd.13793.
- Fowler J., Jackson M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K., et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):650-6.

- Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(1):56-61.
- Del Rosso J. Topical Ivermectin: Data Supporting Dual Modes of Action in Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):39-42.
- Formiga F., Leblanc R., de Souza Rebouças J., Farias L., de Oliveira R., Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Control Release*. 2020;S0168-3659(20)30580-0. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.009.
- Dall'Oglio F., Lacarrubba F., Luca M., Boscaglia S., Micali G. Clinical and erythema-directed imaging evaluation of papulo-pustular rosacea with topical ivermectin: A 32 weeks duration study. *J Dermatol Treat*. 2019;30(7):703-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1572860.
- Trave I., Merlo G., Cozzani E., Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13093. doi: 10.1111/dth.13093.
- Sobolewska B., Doycheva D., Deuter C., Schaller M., Zierhut M. Efficacy of topical ivermectin for the treatment of cutaneous and ocular rosacea. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1727531.
- Stein L., Kircik L., Fowler J., Draels Z., Fleischer A., et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):316-23.
- Taieb A., Ortonne J., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M., Jacovella J. Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103-10. doi: 10.1111/bjd.13408.
- Taieb A., Khemis A., Ruzicka T., Baranska-Rybak W., Berth-Jones J., Schaubert J., et al. Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):829-36.
- Gold L., Papp K., Lynde C., Lain E., Gooderham M., Johnson S., Kerrouche N. Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and Brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):909-16.
- Schaller M., Kemény L., Havlickova B., Jackson J., Ambroziak M., Lynde C. et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):336-43. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.

REFERENCES

- Olisova OYu, Dodina MI, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in rosacea pathogenesis and its medical correction. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(1):49-55. (in Russian)
- Alexis A., Callender V., Baldwin H., Desai S., Rendon M., Taylor S. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1722-9.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
- Two A., Wu W., Gallo R., Hata T. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749-58. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028.
- Moran E., Foley R., Powell F. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):195-200. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.014.

5. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57-62. (in Russian)
6. Ahn C, Huang W. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81-6. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001.
7. Tan J, Steinhof M, Bewley A, Gieler U. Rosacea: Beyond the Visible. *The BMJ Hosted Content 2018*. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Data accessed: Oct 2020.
8. Steinhof M, Harper J, Gieler U, Tan J. Beyond the visible: rosacea and psoriasis of the face. *The BMJ Hosted Content*. 2018. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Accessed: Oct 2020.
9. Webster G, Schaller M, Tan J, Jackson J, Kerrouche N, Schafer G. Defining treatment success in rosacea as 'clear' may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):469-74. doi: 10.1080/09546634.2017.1343435.
10. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane C, Humphrey S, et al. Canadian clinical practice guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):432-45.
11. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Hausermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1775-91.
12. Schaller M, Almeida L, Bewley A, Cribier B, Dlova N, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465-71.
13. Russian society of dermatovenereologists and cosmetologists. *Clinical guideline 2020. Rosacea*. Available at: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/. Accessed October 2020. (in Russian)
14. Bertino B, Blanchet-Rethore S, Thibaut de Menonville S, Reynier P, Mehul B, Bogouch A, et al. Brimonidine displays anti-inflammatory properties in the skin through the modulation of the vascular barrier function. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1378-87. doi: 10.1111/exd.13793.
15. Fowler J, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):650-6.
16. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinney L, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(1):56-61.
17. Del Rosso J. Topical Ivermectin: Data Supporting Dual Modes of Action in Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):39-42.
18. Formiga F, Leblanc R, de Souza Reboucas J, Farias L, de Oliveira R, Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Control Release*. 2020;S0168-3659(20)30580-0. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.009.
19. Dall'Oglio F, Lacarrubba F, Luca M, Boscaglia S, Micali G. Clinical and erythema-Directed imaging evaluation of Papulo-Pustular rosacea with topical ivermectin: A 32 weeks duration study. *J Dermatol Treat*. 2019;30(7):703-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1572860.
20. Trave I, Merlo G, Cozzani E, Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13093. doi: 10.1111/dth.13093.
21. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C, Schaller M, Zierhut M. Efficacy of Topical Ivermectin for the Treatment of Cutaneous and Ocular Rosacea. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020:1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1727531.
22. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):316-23.
23. Taieb A, Ortonne J, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone M, Jacovella J. Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103-10. doi: 10.1111/bjd.13408.
24. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Baranska-Rybak W, Berth-Jones J, Schaubert J, et al. Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):829-36.
25. Gold L, Papp K, Lynde C, Lain E, Gooderham M, Johnson S, Kerrouche N. Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):909-16.
26. Schaller M, Kemeny L, Havlickova B, Jackson J, Ambroziak M, Lynde C, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):336-43. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.

Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Ражева П.А.

Клинический случай волчаночного панникулита

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

ОБОСНОВАНИЕ. Данный клинический случай представляет интерес в связи с чрезвычайной редкостью люпус-панникулита в популяции, а также возможным риском развития системной красной волчанки.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. Представлены клиническое наблюдение редкого дерматоза – волчаночного панникулита и результаты успешного комплексного лечения заболевания с применением системных глюкокортикоидов (преднизолон) и препаратов хинолинового ряда (Плаквенил).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Раннее обнаружение волчаночного панникулита способствует большей эффективности системной стероидной терапии и хинолиновых препаратов для достижения ремиссии, а динамическое наблюдение за пациентами с люпус-панникулитом способствует выявлению новых или прогрессирующих симптомов.

Ключевые слова: волчаночный панникулит; люпус-панникулит; глубокая красная волчанка; болезнь Капоши–Ирганга; редкая форма красной волчанки; клинический случай.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Ражева П.А. Клинический случай волчаночного панникулита // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(5):334–340. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv60811>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.11.2020

Принята к печати 09.12.2020

Tepluk N.P., Grabovskaya O.V., Razheva P.A.

Clinical case of lupus erythematosus panniculitis

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

BACKGROUND: This clinical case is interesting because of extreme rarity of lupus panniculitis in the population, as well as the possible risk of developing systemic lupus erythematosus.

CASE REPORT: The article presents a clinical observation of a rare skin disorder – lupus erythematosus panniculitis and the results of a successful combined treatment of the disease with systemic glucocorticoids (prednisolone), and an antimalarial agent (hydroxychloroquine). A review of the literature on the etiology, pathogenesis, and diagnosis of lupus panniculitis has been conducted.

CONCLUSION. Early detection of lupus erythematosus panniculitis (LEP) makes systemic steroid therapy and quinoline drugs more effective in achieving remission. That is why dynamic monitoring of patients with LEP is important to identify new or progressive symptoms.

Keywords: lupus erythematosus panniculitis; lupus panniculitis; lupus profundus; Kaposi–Irgang; clinical case.

For citation: Tepluk NP, Grabovskaya OV, Razheva PA. Clinical case of lupus erythematosus panniculitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):334–340. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv60811>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 12 Nov 2020

Accepted 09 Dec 2020

Для корреспонденции:

Ражева Полина Александровна, ординатор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: Razheva11@yandex.ru

For correspondence:

Polina A. Razheva, Postgraduate of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. E-mail: Razheva11@yandex.ru

Information about the authors:

Tepluk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Grabovskaya O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
Razheva P.A., <https://orcid.org/0000-0003-4177-0661>

Обоснование

Волчаночный панникулит (ВП; *син.*: люпус-панникулит, глубокая красная волчанка, болезнь Капоши–Ирганга) – клиническая форма красной волчанки, характеризующаяся поражением кожи и подкожной жировой клетчатки [1].

В 1883 г. австрийский и венгерский дерматолог и венеролог М. Kaposi впервые представил описание узлов у пациента с красной волчанкой [2]. С момента появления первой публикации М. Kaposi и до начала XX в. возникали дискуссии по поводу происхождения «подкожных узлов»: в то время как глубокая волчанка была признана отдельной нозологической формой с определёнными клиническими и гистопатологическими чертами, люпус-панникулит рассматривали как проявление красной волчанки или саркоидоза. И только в 1940 г. S. Irgang [3] впервые в Америке предложил термин «волчаночный панникулит» при описании пациента с инфильтрированной бляшкой на спине, ассоциированной с дискоидными высыпаниями на лице. С тех пор возникло и другое название заболевания – болезнь Капоши–Ирганга. Позднее, в 1956 г., Н. Arnold [4] опубликовал описание 4 новых случаев ВП при отсутствии дискоидных поражений на коже, предположив, что ВП является отдельной нозологической формой.

ВП встречается у 1–3% больных красной волчанкой. Средний возраст дебюта заболевания колеблется от 30 до 60 лет, в детском возрасте возникает редко [5, 6]. Более 30% пациентов с ВП имеют дискоидные поражения, но только у 2–4% больных дискоидной красной волчанкой развивается ВП. В 10–20% случаев ВП ассоциирован с системной красной волчанкой, может возникать как до, так и после начала системного заболевания [7, 8]. Таким образом, важно своевременно идентифицировать кожные проявления и проводить тщательное обследование больного для исключения системного поражения [9].

Клиническая картина при ВП представлена болезненными подкожными узлами или бляшками, нередко с изъязвлением, в области проксимальных отделов конечностей, туловища, лица и волосистой части головы, при разрешении которых формируются атрофические рубцы [10]. На нижних конечностях очаги локализуются редко, в основном у пациентов с хронической венозной недостаточностью, посттромботическим синдромом и перенесённой травмой [9]. Описаны случаи линейного расположения подкожных узлов при склеродермоподобном линейном люпус-панникулите [11].

Гистологически ВП характеризуется гидропической дистрофией в эпидермисе, поражением дермы и подкожно-жировой клетчатки с обширным перисептальным и лобулярным лимфоплазмочитарным инфильтратом, фибриноидной дегенерацией, гиалиновым некрозом жировой ткани, кальцификацией,

часто – отложением муцина в дерме. Может наблюдаться периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с преобладанием плазматических клеток [12–14].

М. Peters и W. Su [15] предложили диагностические большие и малые критерии люпус-панникулита, сохранившие свою актуальность до настоящего времени.

Большие критерии (важные критерии для установления диагноза):

- гиалиновый некроз жировой ткани;
- лимфоцитарные агрегаты и формирование лимфоидных фолликулов;
- перисептальный или лобулярный лимфоцитарный панникулит;
- кальцификация.

Малые критерии:

- изменения по типу дискоидной красной волчанки в рядом расположенной коже;
- лимфоцитарное воспаление стенки сосудов;
- гиалинизация в субэпидермальной зоне;
- отложения муцина;
- гистиоциты и малые гранулёмы;
- инфильтраты, состоящие из плазматических клеток и эозинофилов.

Реакция прямой иммунофлюоресценции биоптата кожи (так называемый Lupus band test) признана важным диагностическим методом при подозрении на люпус-панникулит [6, 16]. При постановке реакции выявляется фиксация иммуноглобулинов G и M (IgG, IgM) и компонента комплемента C3 в области эпидермо-дермального соединения, особенно при ассоциации люпус-панникулита с проявлениями дискоидной красной волчанки [17]. Также в некоторых случаях описывается наличие депозитов IgA в области эпидермо-дермального соединения, иммунных депозитов в стенке сосудов глубоких слоёв дермы. Возможны отложения иммуноглобулинов в области гиалинового некроза жировой ткани, особенно IgG на периферии адипоцитов, в местах скопления коллагена типа IV [2, 16–19].

Работ, посвящённых иммуногистохимическим исследованиям и анализу результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) перестроек Т-клеточного рецептора в клетках инфильтрата при ВП, немного. Первое иммуногистохимическое исследование, проведённое у одного пациента, обнаружило, что доминирующими клетками воспалительного инфильтрата явились Т-лимфоциты (CD4 и CD8) с незначительным преобладанием CD4. В более свежем обзоре иммуногистохимическое исследование было выполнено 9 пациентам, при этом обнаружено, что инфильтрат состоял из a/b Т-лимфоцитов с преобладанием CD4-клеток и примесью В-лимфоцитов. В том же исследовании во всех случаях при выполнении ПЦР-анализа была обнаружена поликлональная перестройка генов Т-клеточного рецептора [2, 16, 18, 20].

Дифференциальную диагностику ВП проводят с другими видами панникулитов. Так, при ферментативном панникулите, обусловленном органическим поражением поджелудочной железы, в биохимическом анализе крови повышены уровни липазы и амилазы. Особенностью холодового панникулита является связь между холодовым воздействием и появлением высыпаний, которую выясняют в процессе сбора анамнеза. На особенности психического статуса пациента обращают внимание при искусственном панникулите. Для панникулита, связанного с дефицитом α 1-антитрипсина, характерно формирование узлов с изъязвлением и выделением маслянистого вещества в нижней части живота, на ягодицах и в проксимальных отделах конечностей, а также системные проявления, такие как васкулиты, панкреатит, гепатит, нефрит [12].

Индуриативная эритема Базена развивается у пациентов с туберкулёзом в анамнезе; локализуется, как правило, в икроножной области; гистологически выявляется гранулематозный инфильтрат с очагами некроза [21].

Дифференциальная диагностика ВП и подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы может вызывать затруднения из-за значительного сходства гистопатологических признаков (отложение муцина в дерме, периваскулярный/перифолликулярный инфильтрат): для установления диагноза необходимы анализ клинической картины, анамнеза и иммуногистохимическое исследование клоальности Т-клеток. Известны случаи сочетания этих заболеваний у одного пациента [22, 23].

Гидроксихлорохин считается препаратом 1-й линии для лечения ВП. Высокая частота ответа и наименьшее количество побочных эффектов достижимы при дозе 400 мг/сут, что составляет в среднем $\leq 5,0$ мг/кг в сутки [24]. В качестве альтернативного препарата возможно применение хлорохина в дозе не более 2,3 мг/кг в сутки, что составляет около 250 мг/сут. В зависимости от степени тяжести ВП возможно назначение системных глюкокортикостероидов [10].

В результате лечения ритуксимабом рефрактерного ВП у пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте наблюдалось уменьшение количества и размера эритематозных очагов и болезненных узлов (как визуально, так и при пальпации), уменьшение атрофии лица [13].

Местно применяются топические стероиды [10].

Для коррекции эстетических дефектов (участков липоатрофии) успешно использовали метод внутриочагового введения стромальной сосудистой фракции. Стромальная сосудистая фракция, образованная из собственной жировой ткани, является богатым источником стволовых клеток, преадипоцитов, предшественников эндотелия, макрофагов и моно-

цитов. Она обладает регенеративным, ангиогенным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, корректирует асимметрию лица за счёт восполнения объёма в области липоатрофии [5].

Таким образом, важно динамическое наблюдение за пациентами с ВП для выявления новых или прогрессирующих симптомов [25].

Приводим собственное клиническое наблюдение волчаночного панникулита.

Описание клинического случая

Пациент Г., 46 лет, обратился в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с жалобами на высыпания на коже туловища и верхних конечностей, сопровождающиеся повышением температуры тела до 37 °С.

Из анамнеза заболевания известно, что в феврале 2016 г. пациент впервые отметил появление узлов на латеральной поверхности плеч, верхней трети спины и в области грудины. В связи с этим он обратился в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где было рекомендовано проведение диагностической биопсии кожи для уточнения диагноза. По результатам биопсии был установлен диагноз дискоидной красной волчанки. Пациент неоднократно проходил лечение в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства. Общая терапия: Плаквенил 200 мг 1 таблетка 1 раз в сутки; местно: ихтиоловая мазь; физиотерапия: электрофорез с лидазой, фонофорез с мазью Дермовейт с временным положительным эффектом в виде разрешения высыпаний с исходом в липоатрофию. Однако позднее кожный процесс прогрессировал, появились новые узлы. Консультирован ревматологом, который исключил системную красную волчанку.

Из анамнеза жизни: родился в 1972 г. в Узбекистане, работает строителем. Из перенесённых заболеваний: ветряная оспа, аппендэктомия (в 1976 г.). Хронические заболевания: цереброваскулярная болезнь (хроническая ишемия головного мозга с диэнцефальным синдромом). Аллергологический анамнез: отёк Квинке на амлодипин. Курит с 18 лет по 1 пачке сигарет в день. Приём алкоголя и наркотических веществ отрицает.

Объективно. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Ориентирован в месте и времени. Телосложение нормостеническое, 3-й фототип (по Т. Фитцпатрику). Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная и мышечная системы без особенностей. Сердечно-сосудистая система: жалоб нет. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст.; частота сердечных сокращений 70 уд. в 1 мин. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. Органы дыхания: хронический бронхит. Частота дыхательных движений 16/мин.



Рис. 1. Больной Г., 46 лет, при поступлении: *а* – узлы и очаги липодистрофии на коже груди; *б* – очаги липодистрофии на коже спины; *в* – очаги липодистрофии на латеральной поверхности плеча.

Органы пищеварения: язык влажный, нормальной окраски, не обложен. Осмотр живота: округлой формы, выпячиваний и втяжений не наблюдается.

Болезненности при пальпации нет. Система мочеиспускания: симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Почки не пальпируются. При перкуссии мочевого пузыря над лобковым симфизом не определяется. Эндокринная система: щитовидная железа не пальпируется. Глазные симптомы отрицательные. Тремора пальцев рук нет, в позе Ромберга устойчив. Нервно-психическая сфера: жалобы на головные боли и панические атаки, головокружения. Пациент идёт на контакт, в сознании, ориентирован в пространстве и времени. Настроение ровное, спокойное. В двигательной сфере патологических состояний не выявлено.

Status localis. Поражение кожи хронического воспалительного характера (рис. 1, *а–в*). Высыпания необильные, мономорфные, симметричные; локализуются в области грудины, межлопаточной области, латеральной поверхности плеч; представлены узлами с глубоким плотным инфильтратом размером $4 \times 3,2 \times 1,5$ и $1,5 \times 1$ см. В области грудины и на спине кожа над узлами изменена: эритема с синюш-

ным оттенком, округлых и неправильных очертаний с резкими границами. Поверхность очагов шероховатая в результате наслоения чешуек и геморрагических корок. На латеральной поверхности обоих плеч и в межлопаточной области наблюдаются очаги липодистрофии размером 10×12 см. Кожа вне очагов поражения; слизистые оболочки, волосы, ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Лимфатические узлы не увеличены. Субъективных ощущений нет.

Результаты лабораторных исследований. Показатели общих анализов крови и мочи в пределах нормы, при биохимическом анализе крови выявлено повышение значений триглицеридов – $2,36$ ммоль/л (при норме $0–2,25$ ммоль/л). Анализы на гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис отрицательные. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Антитела к боррелиям IgG, IgM отрицательные. Получена положительная реакция на АТ к иерсиниям IgG – $0,9$ (при норме до $0,8$).

Результат гистологического исследования глубокой биопсии кожи: эпидермис не изменён; в дерме явления продуктивного васкулита. Инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов. Клетки инфильтрата пропитывают утолщённые стенки сосудов. В подкожно-жировой клетчатке преимуще-

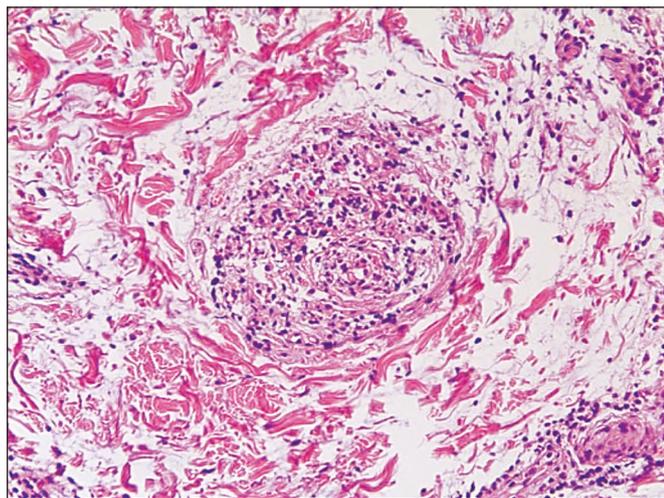


Рис. 2. Тот же больной. Гистологический препарат. Представлены лимфоцитарные агрегаты и формирование лимфоидных фолликулов в глубоких отделах дермы, лимфоцитарное воспаление стенки сосудов, изменения коллагеновых волокон по типу дискоидной красной волчанки.



Рис. 3. Тот же больной на 30-е сут лечения. На фоне терапии отмечается регресс наслоений чешуекорок, уменьшение инфильтрата: *а* – узлы и очаги липодистрофии на коже груди; *б* – очаги липодистрофии на коже спины.

ственно лимфоидный инфильтрат, окружающий адипоциты, с примесью плазматических клеток. Заключение: морфология соответствует клиническому диагнозу глубокой красной волчанки (**рис. 2**).

Инструментальные исследования и консультации. Учитывая жалобы на головокружения, панические атаки, проконсультирован неврологом. 18.04.2019 больному проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и сосудов в динамике: картина умеренно выраженной наружной заместительной гидроцефалии; формирующееся пустое турецкое седло; ретроцереbellлярная арахноидальная киста; киста в левой верхнечелюстной пазухе носа.

Заключение МРТ головного мозга от 27.07.2019: картина единичных очаговых изменений вещества мозга дисциркуляторного характера в лобных областях. Умеренно выраженная наружная заместительная гидроцефалия. Формирующееся пустое турецкое седло. Киста левой верхнечелюстной пазухи.

Рекомендована консультация невролога.

Заключение МРТ сосудов головного мозга от 27.07.2019: вариант развития Виллизиева круга – отсутствие кровотока по левой задней соединительной артерии. Патологических расширений сосудов не выявлено. Асимметрия по поперечным синусам.

Для исключения туберкулёзной инфекции и саркоидоза были проведены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и консультация фтизиопульмолога.

Заключение МСКТ органов грудной клетки от 17.04.2019: начальные признаки интерстициального процесса в лёгких. Хронический бронхит.

Заключение МСКТ органов грудной полости от 09.06.2019: признаки хронического бронхита. Линейный пневмофиброз в S5 правого лёгкого.



Рис. 4. Тот же больной через 7 мес лечения. Рубцовые изменения на месте очагов в межлопаточной и грудной области, инфильтрат полностью регрессировал.

Консультация фтизиатра от 22.04.2019: данных за туберкулёз лёгких нет, Диаскин-тест отрицательный.

Консультация психиатра от 29.05.2019: паническое расстройство, коморбидное кожному заболеванию. Рекомендовано: тразодон 150 мг 1 таблетка на ночь.

Клинический диагноз: глубокая красная волчанка Ирганга–Капоши (волчаночный панникулит).

Лечение и исходы. В клинике проводили следующее лечение:

- преднизолон 5 мг, по 30 мг (6 таблеток) в сутки после еды, курсом 14 дней;
- Плаквенил 200 мг, по 1 таблетке 2 раза в день, 14 дней;
- омепразол 20 мг, 2 раза в день, 14 дней;
- Панангин, по 1 таблетке 3 раза в день, 14 дней;
- кальций D3, по 1 таблетке 3 раза в день, 14 дней;
- Юнидокс солютаб 100 мг, по 1 таблетке 2 раза в день, 3 нед;
- эналаприл 10 мг, 2 раза в день, 8 дней.

Местно: мазь Акридерм ГЕНТА, 2 раза в день, 14 дней; курс фонофореза с глюкокортикостероидной мазью, 5 процедур.

На фоне проведённого лечения наблюдалась положительная динамика со стороны кожного процесса: отсутствие свежих узловатых элементов, регресс наслоений чешуекорок, уменьшение инфильтрата (**рис. 3, а, б**). Пациент продолжил лечение амбулаторно с постепенным снижением суточной дозы преднизолона до поддерживающей дозы 10 мг/сут, Плаквенил 200 мг/сут под контролем гемо- и электрокардиограммы. В настоящее время свежих высыпаний нет, наблюдаются рубцовые изменения на месте очагов в межлопаточной области и грудины, при этом инфильтрат полностью регрессировал; сохраняется липоатрофия на боковых поверхностях плеч (**рис. 4**).

Заключение

Данный клинический случай представляет интерес в связи с чрезвычайной редкостью люпус-панникулита в популяции, а также возможным риском развития системной красной волчанки. Раннее обнаружение ВП способствует большей эффективности системной стероидной терапии и хинолиновых препаратов для достижения ремиссии, а динамическое наблюдение за пациентами с ВП позволяет выявить новые или прогрессирующие симптомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rangel L.K., Villa-Ruiz C., Lo K., Cobos G., Lo Sicco K., Vleugels R.A., Femia A.N. Clinical characteristics of lupus erythematosus panniculitis / profundus: a retrospective review of 61 patients. *JAMA Dermatol.* 2020;156(11):1264-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2797.
2. Braunstein I., Werth V.P. Update on management of connective tissue panniculitis. *Dermatol Ther.* 2012;25(2):173-82. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01489.x.
3. Irgang S. Lupus erythematosus profundus: Report of an example with clinical resemblance to Darier-Roussy sarcoid. *Arch Dermatol Syph.* 1940;42:97-108.
4. Arnold H.L. Lupus Erythematosus Profundus: Commentary and report of four more cases. *AMA Arch Derm.* 1956;73(1):15-33.
5. Narges Alizade, Rafi ei Rana, Mesbah Alireza, Najji Rad Sara. Lupus erythematosus panniculitis treated with stromal vascular fraction. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):163. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.634.
6. Reich A., Marcinow K., Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:27-32. doi: 10.2147/TCRM.S10145.
7. Peters M.S., Su W.P. Panniculitis. *Dermatol Clin.* 1992;10(1):37-57.
8. Winkelmann R.K., Peters M.S. Lupus panniculitis. In: Moschella S.L., ed. *Dermatology update.* New York: Elsevier; 1982:135-52.
9. Lupus panniculitis: Uncommon clinical presentations in patients with certain predisposing factors. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):235. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1054.
10. Mangold A.R., Costello C.M., Cumsy H.J.L., DiCaudo D.J., Griffing W.L., Pittelkow M.R. Systemic scleroderma and lupus panniculitis with atypical clinical features: A case report and comprehensive review. *JAAD Case Rep.* 2018;4(8):789-93. doi: 10.1016/j.jcdr.2018.03.022.
11. Linear sclerodermoid lupus erythematosus panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):200. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.812.
12. Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Белоусова Т.А., Джавахишвили И.С., Варшавский В.А. Паникулит, обусловленный дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(3):32-5.
13. Correll C.K., Miller D.D., Maguiness S.M. Treatment of Childhood-Onset Lupus Erythematosus Panniculitis With Rituximab. *JAMA Dermatol.* 2020;156(5):566-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4984.
14. Shipman W.D., Vernice N.A., Demetres M., Jorizzo J.L. An update on the use of hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):709-22. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.027.
15. Peters M.S., Su W.P. Lupus erythematosus panniculitis. *Med Clin North Am.* 1989;73(5):1113-26. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30622-8.
16. Llamas-Velasco M., Ovejero-Merino E., Fraga J., García-Diez A., Moreno-Balsalobre R. Pemmetrexed-induced painful erythematous nodules in both legs in a patient with recurrent mesothelioma. *J Cutan Pathol.* 2018;45(2):184-6. doi: 10.1111/cup.13081.
17. Tuffanelli D.L. Lupus erythematosus panniculitis (profundus). *Arch Dermatol.* 1971;103(3):231-42. doi: 10.1001/archderm.1971.04000150001001.
18. Massone C., Kodama K., Salmhofer W., Abe W., Shimizu H., Parodi A., et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005;32(6):396-404. doi: 10.1111/j.0303-6987.2005.00351.x.
19. Winkelmann R.K. Panniculitis in connective tissue disease. *Arch Dermatol.* 1983;119(4):336-44.
20. Magro C.M., Crowson A.N., Kovatich A.J., Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol.* 2001;28(5):235-47. doi: 10.1034/j.1600-0560.2001.028005235.x.
21. Белов Б.С., Егорова О.Н., Савушкина Н.М., Карпова Ю.А., Раденска-Лоповок С.Г. Паникулиты в ревматологической практике // *Consilium Medicum.* 2016;18(12):117-22.
22. Xinyu Wu, Antonio Subtil, Brittany Craiglow, Kalman Watsky, Asher Marks, Christine Ko. The coexistence of lupus erythematosus panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the same patient. *JAAD Case Rep.* 2018;4(2):179-84. doi: 10.1016/j.jcdr.2017.08.021.
23. Олисова О.Ю., ред. *Кожные и венерические болезни.* М.: Практическая медицина; 2015.
24. Case series of rare lupus erythematosus panniculitis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):197. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.802.
25. White C., Baltazar D., Miller R. Progression of discoid lupus to lupus panniculitis: An unexplained and likely underreported phenomenon. *Cureus.* 2020;12(8):e9904. doi: 10.7759/cureus.9904.

REFERENCES

1. Rangel LK, Villa-Ruiz C, Lo K, Cobos G, Lo Sicco K, Vleugels RA, Femia AN. Clinical characteristics of lupus erythematosus panniculitis / profundus: a retrospective review of 61 patients. *JAMA Dermatol.* 2020;156(11):1264-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2797.
2. Braunstein I, Werth VP. Update on management of connective tissue panniculitis. *Dermatol Ther.* 2012;25(2):173-82. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01489.x.
3. Irgang S. Lupus erythematosus profundus: Report of an example with clinical resemblance to Darier-Roussy sarcoid. *Arch Dermatol Syph.* 1940;42:97-108.
4. Arnold HL. Lupus Erythematosus Profundus: Commentary and report of four more cases. *AMA Arch Derm.* 1956;73(1):15-33.
5. Narges Alizade, Rafi ei Rana, Mesbah Alireza, Naji Rad Sara. Lupus erythematosus panniculitis treated with stromal vascular fraction. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):163. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.634.
6. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:27-32. doi: 10.2147/TCRM.S10145.
7. Peters MS, Su WP. Panniculitis. *Dermatol Clin.* 1992;10(1):37-57.
8. Winkelmann RK, Peters MS. Lupus panniculitis. In: *Moschella SL, ed. Dermatology update.* New York: Elsevier; 1982:135-52.
9. Lupus panniculitis: Uncommon clinical presentations in patients with certain predisposing factors. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):235. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1054.
10. Mangold AR, Costello CM, Cumsy HJL, DiCaudo DJ, Griffing WL, Pittelkow MR. Systemic scleroderma and lupus panniculitis with atypical clinical features: A case report and comprehensive review. *JAAD Case Rep.* 2018;4(8):789-93. doi: 10.1016/j.jdc.2018.03.022.
11. Linear sclerodermoid lupus erythematosus panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):200. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.812..
12. Olisova OYu, Grabovskaya OV, Teplyuk NP, Belousova TA, Dzhavakhishvili IS, Varshavsky VA. Panniculitis caused by α 1-antitrypsin deficiency. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(3):32-5. (in Russian)
13. Correll CK, Miller DD, Maguiness SM. Treatment of Childhood-Onset Lupus Erythematosus Panniculitis With Rituximab. *JAMA Dermatol.* 2020;156(5):566-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4984.
14. Shipman WD, Vernice NA, Demetres M, Jorizzo JL. An update on the use of hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):709-22. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.027.
15. Peters MS, Su WP. Lupus erythematosus panniculitis. *Med Clin North Am.* 1989;73(5):1113-26. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30622-8.
16. Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, Fraga J, García-Diez A, Moreno-Balsalobre R. Pemetrexed-induced painful erythematous nodules in both legs in a patient with recurrent mesothelioma. *J Cutan Pathol.* 2018;45(2):184-6. doi: 10.1111/cup.13081.
17. Tuffanelli DL. Lupus erythematosus panniculitis (profundus). *Arch Dermatol.* 1971;103(3):231-42. doi: 10.1001/archderm.1971.04000150001001.
18. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe W, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005;32(6):396-404. doi: 10.1111/j.0303-6987.2005.00351.x.
19. Winkelmann RK. Panniculitis in connective tissue disease. *Arch Dermatol.* 1983;119(4):336-44.
20. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol.* 2001;28(5):235-47. doi: 10.1034/j.1600-0560.2001.028005235.x.
21. Belov BS, Egorova ON, Savushkina NM, Karpova YuA, Radenska-Lopovok SG. Panniculita in rheumatological practice. *Consilium Medicum. Russian Journal.* 2016;18(12):117-22. (in Russian)
22. Xinyu Wu, Antonio Subtil, Brittany Craiglow, Kalman Watsky, Asher Marks, Christine Ko. The coexistence of lupus erythematosus panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the same patient. *JAAD Case Rep.* 2018;4(2):179-84. doi: 10.1016/j.jdc.2017.08.021.
23. Olisova OYu, ed. *Skin and Venereal Diseases.* Moscow: Practical Medicine; 2015. (in Russian)
24. Case series of rare lupus erythematosus panniculitis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):197. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.802.
25. White C, Baltazar D, Miller R. Progression of discoid lupus to lupus panniculitis: An unexplained and likely underreported phenomenon. *Cureus.* 2020;12(8):e9904. doi: 10.7759/cureus.9904.

Винцеровская Г.А., Притуло О.А., Шеренговская Ю.В., Бабанин В.А.,
Мараках Марван Якин Нажи

Мирамистин: от дерматовенерологии до профилактики коронавирусной инфекции. Обзор литературы

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. В 2019 г. мир столкнулся с серьёзной угрозой – новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), которая повлекла за собой большие социальные и экономические потери. В связи с массовым распространением COVID-19 в 2020 г. актуальным на сегодняшний день является изучение способов профилактики, используемых для предупреждения распространения заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Мы провели анализ научных публикаций, посвящённых изучению вопросов профилактики, в таких базах данных, как Scopus, Web of Science, CyberLeninka. Особый интерес вызвали антисептические препараты, поэтому в данной статье описаны неспецифические профилактические мероприятия с применением лекарственного препарата антисептического действия Мирамистин. Препарат имеет широкий антимикробный и противовирусный спектр действия; оказывает бактерицидный эффект на аэробные и анаэробные бактерии и их ассоциацию; действует на грибковую микрофлору; влияет на вирусы герпеса, иммунодефицита человека, гепатита, а также на возбудителей заболеваний, передаваемых половым путём, поэтому на протяжении многих лет активно используется в качестве средства профилактики. Существуют научные данные о том, что Мирамистин может также использоваться в качестве средства для инактивации коронавирусов. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат в концентрации 0,0001% снижает инфекционную активность коронавируса человека почти в 2 раза, а в концентрации 0,005% и выше полностью его нейтрализует. Доказано, что Мирамистин, оказывая иммуноадьювантное действие, приводит к усилению защитных реакций кожи и способствует усилению её регенерации за счёт активации клеточного и гуморального иммунного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Важным преимуществом препарата является его избирательное действие на патогенные микроорганизмы, не затрагивающее тканей организма.

Ключевые слова: профилактика; антисептическое средство; коронавирусная инфекция; обзор литературы.

Для цитирования: Винцеровская Г.А., Притуло О.А., Шеренговская Ю.В., Бабанин В.А., Мараках Марван Якин Нажи. Мирамистин: от дерматовенерологии до профилактики коронавирусной инфекции. Обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2020;23(5):341–346. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv59976>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.11.2020

Принята к печати 09.12.2020

Vintserovskaya G.A., Pritulo O.A., Sherengovskaya Yu.V., Babanin V.A., Marakah M.Ya.N.

Miramistin: from dermatovenerology to prevention of coronavirus infection. Literature review

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

IMPORTANCE: In 2019, the world faced a serious threat – a new coronavirus infection (COVID-19) – which entailed severe social and economic losses. Considering the massive spread of COVID-19 in 2020, recently, studying the methods of prevention used to prevent the spread of the disease is considered relevant.

RESULTS: We have analyzed scientific publications devoted to the study of prevention in databases, such as Scopus, Web of Science, and CyberLeninka. Antiseptic drugs were of particular interest; thus, this article describes the nonspecific preventive measures with the use of miramistin antiseptic drug. This drug has a wide antimicrobial and antiviral spectrum of action. It has a bactericidal effect on aerobic and anaerobic bacteria, and their association on fungal microflora with significant influences on herpes viruses, human immunodeficiency, hepatitis, and sexually transmitted pathogens. Therefore, for many years, this drug is actively used as a means of prevention. Scientific evidence stating that miramistin can inactivate coronaviruses exists. The obtained data show that miramistin in 0.0001% concentration reduces the infectious activity of human coronavirus almost twice, and miramistin in 0.005% concentration and above completely neutralizes the infectious activity of human coronavirus. It has been proven that miramistin has an immunoadjuvant effect, which leads to increased protective reactions of the skin and enhances skin regeneration due to the activation of cellular and humoral immune responses.

CONCLUSION: *Miramistin preparation has the following important advantage: it has a selective effect on pathogens and does not have an adverse effect on body tissues.*

Key words: *prevention; antiseptic agent; coronavirus infection; review.*

For citation: Vinterskaya GA, Pritulo OA, Sherengovskaya YuV, Babanin VA, Marakah MYaN. Miramistin: from dermatovenerology to prevention of coronavirus infection. Literature review. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(5):341–346 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv59976>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 18 Nov 2020

Accepted 09 Dec 2020

Актуальность

Впервые вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 была зарегистрирована в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) в ноябре 2019 г. Новая коронавирусная инфекция характеризовалась высокой контагиозностью, тяжёлым острым респираторным синдромом. 11.03.2020 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в связи с глобальным распространением инфекции объявила COVID-19 пандемией [1]. Во многих странах был введён режим карантина. Согласно данным ВОЗ, на сентябрь 2020 г. в мире зарегистрировано 26,9 млн случаев заболевания COVID-19, число выздоровевших составило 17,9 млн человек, число летальных исходов – 880 тыс.

Семейство коронавирусов на сегодняшний день включает 40 видов РНК-содержащих вирусов, из них 7 поражают человека, вызывая зачастую поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести:

1. HCoV-229E – *Alphacoronavirus* (выявлен в середине 1960-х годов);
2. HCoV-NL63 – *Alphacoronavirus* (выявлен в Нидерландах в 2004 г.);
3. HCoV-OC43 – *Betacoronavirus A* (выявлен в 1967 г.);
4. HCoV-NKU1 – *Betacoronavirus A* (выявлен в Гонконге в 2005 г.);
5. SARS-CoV – *Betacoronavirus B*, возбудитель тяжёлого острого респираторного синдрома (первый случай заболевания зарегистрирован в 2002 г., с 2004 г. новых случаев не отмечалось);

6. MERS-CoV – *Betacoronavirus C*, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (вспышка на Аравийском полуострове произошла в 2015 г., до настоящего времени эпизодически возникают новые случаи);

7. SARS-CoV-2 – *Betacoronavirus B* (выявлен во второй половине 2019 г.).

11.02.2020 ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). 11.02.2020 Международный комитет по таксономии вирусов присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 – SARS-CoV-2 [2, 3].

В настоящее время основной источник инфекции – инфицированный человек. Пути передачи – воздушно-капельный и контактно-бытовой. Инкубационный период составляет в среднем около 1 нед (от 2 до 14 дней). Симптомами COVID-19 являются кашель, одышка, чувство сдавленности в грудной клетке, повышение температуры, общая слабость, боль в мышцах, нарушения обоняния, диарея, тошнота. Симптомы могут проявляться одиночно или сочетаться друг с другом. Учёные выделяют несколько клинических вариантов заболевания: острая респираторная вирусная инфекция лёгкого течения; пневмония без дыхательной недостаточности и с острой дыхательной недостаточностью; острый респираторный дистресс-синдром; сепсис; инфекционно-токсический шок. Что касается диагностики, то наиболее достоверен специфический метод: выявление РНК SARS-CoV-2

Для корреспонденции:

Винцеская Галина Арнольдовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия. E-mail: bulovich31@mail.ru

For correspondence:

Galina A. Vinterskaya, MD, PhD, Docent, Department of Dermatology and Venereology and Cosmetology, Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: bulovich31@mail.ru

Information about the authors:

Vinterskaya G.A., <http://orcid.org/0000-0001-6758-1311>;
Sherengovskaya Yu.V., <http://orcid.org/0000-0002-9939-2387>;
Marakah M. Ya.N., <http://orcid.org/0000-0002-5579-4413>

Pritulo O.A., <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>
Babanin V.A., <http://orcid.org/0000-0003-4248-187X>

методом полимеразной цепной реакции. Лечение включает этиотропную и симптоматическую терапию. Профилактика – специфическая (вакцины) и неспецифическая, направленная на предотвращение распространения инфекции [3, 4].

Поскольку распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) приняло мировые масштабы и стало серьёзной проблемой как для здравоохранения, так и для экономики, вопросы профилактики и уменьшения темпов распространения инфекции становятся задачей номер один во всём мире.

Цель исследования – изучить данные литературы о возможности использования различных форм Мирамистина как средства профилактики, в частности коронавирусной инфекции.

В ходе нашей работы был проведён анализ научной литературы в следующих базах данных: Scopus, Web of Science, CyberLeninka.

Результаты

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) показала, что человечество недостаточно проинформировано о мерах профилактики и не готово соблюдать профилактические меры в повседневной жизни, т.е. система здравоохранения имеет недостатки в направлении профилактики, в связи с чем наблюдается ухудшение эпидемиологической обстановки в мире. Таким образом, возникает необходимость более детального изучения вопроса профилактики.

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Стоит отметить, что один из методов профилактики – это ношение медицинской маски, поскольку основной путь передачи COVID-19 – воздушно-капельный. Весомая доля распространения инфекции реализуется за счёт контактно-бытового пути: через предметы, постоянно используемые в обиходе, которые могут быть контаминированы возбудителем. Именно поэтому не стоит пренебрегать гигиеной рук; важно соблюдать все правила профилактики инфекций и инфекционного контроля [3]. В сложившейся ситуации актуально использование кожных антисептиков, которые являются современными дезинфицирующими средствами, предназначенными для обработки рук, особенно востребованными в период пандемии коронавирусной инфекции [5–7].

Особый интерес в этой ситуации представляет Мирамистин – моночетвертичное аммониевое соединение миристамидопропилдиметилбензил аммония хлорид (Reg. № 91(146)1) с выраженным антимикробным и противовирусным действием. Для применения в медицинской практике в качестве антисептического средства индивидуальной профилактики венерических заболеваний разрешён Мирамистин 0,01% (Reg. № 91(146)2) [8]. Кроме этого, на нашей кафедре дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского проведены научные исследования, в ходе которых были изучены особенности применения Мирамистина в форме мази и клея для лечения и профилактики пиодермитов и микозов, а на основании полученных данных защищена диссертационная работа [9–11].

В 2004 г. профессорами Ю.С. Кривошеиным и А.П. Рудько было запатентовано новое средство для инактивации коронавирусов – миристамидо-пропилдиметилбензиламмоний хлорида, ранее известное как эффективный антисептик с противогрибковым, антимикробным действием, эффективное против сложноустроенных вирусов ВИЧ, гриппа и герпеса, имеющих суперкапсидную оболочку [12–14]. Изобретение позволило расширить список показаний для использования препарата, в частности для лечения и профилактики коронавирусных заболеваний дыхательных путей (к которым также относится SARS) и гастроэнтеритов. Учёные провели определение минимальных подавляющих концентраций Мирамистина в отношении коронавируса человека OC43 *in vivo* на мышцах-сосунках. В ходе исследования было поставлено три серии опытов в четырёх концентрациях на 6 животных в каждой серии. Инфекционность вируса выражали в $IgLD^{50}$ для мышечных сосунков. Анализ полученных данных показал, что Мирамистин в концентрации 0,0001% снижает инфекционную активность коронавируса человека почти в 2 раза, а в концентрации 0,005% и выше полностью его нейтрализует.

Изучено также влияние Мирамистина на гемагглютинирующую активность коронавируса OC43, которую определяли путём постановки реакции гемагглютинации (РГА) с эритроцитами кур. К культуральной жидкости, содержащей коронавирус OC43 с гемагглютинирующим титром не ниже 1:512, добавляли раствор Мирамистина в концентрациях от 0,000001 до 0,001%. Смесь инкубировали 30 мин, добавляли 25% эмбриональной сыворотки коров для нейтрализации препарата, выдерживали 10–20 мин и затем ставили РГА с куриными эритроцитами. Всего проведено четыре серии опытов в четырёх концентрациях по три опыта на каждую. Результаты опытов

показывают, что Мирамистин начинает действовать на гемагглютинин коронавируса ОС43, обеспечивающий их адсорбцию на чувствительных клетках, в концентрациях более низких (0,000001%), чем на его инфекционные свойства (0,0001%).

Из приведённых примеров видно, что Мирамистин (миристамидопропилдиметилбензиламмоний хлорид) можно использовать в качестве средства инактивации коронавирусов.

Многочисленные исследования показывают, что ЛД50 Мирамистина оказалась в 2–3 раза выше, чем у катионных антисептиков из ряда бензалкония хлорида. При длительном (45 дней) накожном применении раствор препарата 0,05–2% не оказывал токсичного действия на организм животных, оно проявлялось только с повышением концентрации до 3–5%. В концентрациях до 0,5% включительно раствор препарата не оказывал раздражающего или аллергизирующего действия на кожу и слизистые оболочки [15].

Введение в мочевой пузырь, а также нанесение Мирамистина на кожу в виде 0,5% мази в течение 8–24 мес не привело ни у одного из животных к развитию опухолей, т.е. препарат не обладает канцерогенной активностью. В опытах также установлено отсутствие у него мутагенной активности.

В работах ряда авторов показано, что катионное поверхностно-активное соединение обладает выраженным трепонемотическим, гонококкотическим и трихомонадоцидным действием [16].

При анализе результатов многочисленных исследований установлено, что Мирамистин оказывает суббактериостатическое (1,56–12,5 мкг/мл), бактериостатическое (25–30 мкг/мл) и бактерицидное (≥ 100 мкг/мл) действие против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [15]. Суббактериостатические концентрации препарата незначительно увеличивают каталазную и пероксидазную активность кишечной палочки, в то же время бактериостатические – резко, скачкообразно стимулируют активность обоих ферментов системы. Каталазная активность возрастает в 7 раз, а пероксидазная – в 5 раз по сравнению с контрольной группой [10, 17].

Мирамистин оказывает антимикробное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии: его минимальная значимая концентрация в отношении тест-культуры стафилококков составляла 0,0005–0,0001%. У катамина антимикробные свойства в отношении стафилококков составили 0,00025–0,0009%. Тест-культуры стрептококков также оказались более высокочувствительными к Мирамистину (0,001–0,002%) по сравнению с катамином (0,0005–0,001%). Таким образом, Мирамистин обладает выраженными антимикробными свойствами против различных видов бактерий.

Изучение совместного влияния на микроорганизмы антибиотиков и Мирамистина показало, что последний оказывает синергидный эффект на различные группы антибиотиков, усиливая их антимикробное действие в 16–128 раз [18–20].

Лечебная эффективность мази с Мирамистином при экспериментальных микозах, вызванных *Candida albicans* и *Trichophyton*, оказалась достаточно высокой [21–24]. Наиболее активной является мазь на гидрофильной основе с 0,5% Мирамистина и 0,5% Трилона Б. К четвёртым суткам лечения в 2 раза уменьшилась площадь очага поражения; наблюдалось очищение центра очага от язв, эрозий, корок; обсеменённость тканей патогенными грибами с каждым последующим днём исследования уменьшалась на 1–2 порядка, и к 8-му дню лечения наступало клиническое выздоровление.

Перспективным направлением является изучение иммуноадаптивных свойств Мирамистина. Экспериментальные исследования выявили у препарата иммуномодулирующий эффект, заключающийся в стимуляции функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [25].

Такой комплекс свойств выгодно отличает Мирамистин от всех остальных катионных антисептиков, применяемых в медицинской практике в нашей стране.

В период пандемии стало очевидно, что для всего мира экономически более выгодными являются профилактические мероприятия, чем разработка новых препаратов для лечения. Соблюдение правил профилактики позволит замедлить распространение инфекции, тем самым сократить количество случаев заболеваний [4, 26, 27].

Таким образом, в качестве антисептического средства с профилактической целью может быть использован Мирамистин, обладающий выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также возбудителей заболеваний, передающихся половым путём (гонококки, бледные трепонемы, трихомонады, хламидии). Препарат оказывает противомикозное действие на дерматофиты, аскомицеты, дрожжеподобные и другие патогенные грибы. Под действием антисептика устойчивость к антибиотикам бактерий и грибов снижается.

К Мирамистину высокочувствительны сложноустроенные вирусы, имеющие суперкапсидную оболочку, т.е. вирусы гриппа, герпеса, коронавирусы, ВИЧ.

Препарат обладает иммуноадаптивным действием, усиливает местные защитные реакции вследствие модуляции клеточного и местного гуморального иммунного ответа. Не оказывает местнораздражающего и аллергизирующего действия, не обладает канцерогенными и мутагенными свойствами [28, 29].

ЛИТЕРАТУРА

- Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Боева Е.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Лечение и профилактика // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(2):31-56. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56.
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бутова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87-93.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Любимова А.В., Асланов Б.И., Гончаров А.Е., Высоцкий В.С., Молчановская М.А., Иванова Т.Г., Васильев К.Д. Эпидемиология и профилактика инфекций, вызванных коронавирусами (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;(2):17-22.
- Mahe A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e246-7. doi: 10.1111/jdv.16471.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-3. doi: 10.1111/jdv.16387.
- Хусинова Ш.А., Аминов З.З. Мероприятия, проводимые в учреждениях первичной медико-санитарной помощи по профилактике распространения COVID-19 // *Медицинское образование сегодня*. 2020;(3):190-201.
- Каладзе Н.Н., Сухарева И.А., Ющенко А.Ю. Ю.С. Кривошеин (к 80-летию со дня рождения) // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019;9(3):83-7.
- Милявский А.И., Логадырь Т.А., Винцерская Г.А., Кривошеин Ю.С. Эффективность мирамистина в дерматовенерологии // *Вестник дерматологии и венерологии*. 1996;(2):67-9.
- Винцерская Г.А. Функциональная активность неспецифических Т-хелперов и супрессоров у больных пиодермиями и ее коррекция мирамистином // *Дерматология и венерология*. 1997;(2):59-62.
- Кривошеин Ю.С., Рудько А.П., Свистов В.В. Мирамистин – антисептик с иммуномодулирующими и усиливающими регенерацию свойствами. В *сб. тезисов докладов VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 10-14 апреля 2000*. М.; 2000:509.
- Семенова Т.Б., Кривошеин Ю.С., Немтинова Э.Б. Лечение и профилактика осложнений герпетической инфекции с помощью различных форм мирамистина. В *сб. тезисов докладов VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 10-14 апреля 2000*. М.; 2000:306-7.
- Кривошеин Ю.С., Андроновская И.Б., Криворучченко Ю.Л., Шатров В.А. Эффект антисептика мирамистина на репликацию вируса иммунодефицита человека *in vitro* // *Труды КГМУ*. 2009;5(145):17-25.
- Дунаевский А.М., Кириченко И.М. Клиническое обоснование использования препарата мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы // *Поликлиника*. 2013;(5):6-12.
- Кривошеин Ю.С., Скуратович А.А., Рудько А.П., Тышкевич Л.В. Изучение действия поверхностно-активных веществ на возбудителей венерических болезней // *Вестник дерматологии и венерологии*. 1983;59(8):30-3.
- Кривошеин Ю.С., Шатров В.А. Иммуноадьювантное действие синтетических поверхностно-активных веществ // *Иммунология*. 1990;(2):38-40.
- Шейна А.Н., Лутошкина М.Г. Использование мирамистина в физиотерапевтической практике // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012;(6):51-6.
- Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Кобзарева Е.В., Жилиева Л.В., Мишина Е.С. Морфологическое обоснование применения некоторых антисептиков в лечении ран // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(3):292-5.
- Жилина С.В., Миронов А.Ю., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Стрептококки в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009;(2):46-3.
- Халилов М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009;(3):31-7.
- Благун Л.А., Складан Г.Е., Терехова Р.П., Прудникова С.А., Крутиков М.Г., Андрейцева О.И. и др. Грибковая инфекция в хирургическом стационаре. Системная и местная противогрибковая терапия // *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(3-4):37-43.
- Bassetti M., Righi E., Costa A., Fasce R, Pia Molinari M., Rosso R., et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21.
- Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3640-5.
- Мешков В.В., Богданов Н.Н., Кривошеин Ю.С., Чирков А.В. Электрофорез мирамистина в комплексном лечении, реабилитации и вторичной профилактике хронических бронхитов и сопутствующей или осложняющей их течение патологии: Методические рекомендации. Ялта: Крымский мединститут; 1997.
- Шатров В.А., Кривошеин Ю.С. Иммуноадьювантные свойства синтетических поверхностно-активных веществ. *Актуальные проблемы иммуноterapiи*. Киев; 1998.
- Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209.
- Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9.
- Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Антонова Е.А., Порядин Г.В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета // *Медицинский совет*. 2019;(8):76-82. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82.
- Криворучченко Ю.Л. Юрий Семенович Кривошеин – ученый, учитель и человек // *Асклепий: историко-медицинский журнал*. 2010;(1):67-73.

REFERENCES

- Bagnenko SF, Rassokhin VV, Belyakov NA, Boeva EV, Yastrebowa EB. COVID-19 coronavirus infection. Treatment and prevention. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(2):31-56. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56. (in Russian)
- Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYa, Yankovskaya YaD, Burova SV. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87-93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93. (in Russian)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Lyubimova AV, Aslanov BI, Goncharov AE, Vysotskiy VS, Molchanovskaya MA, Ivanova TG, Vasilev KD. Epidemiology and prevention of coronavirus infection (review). *Preventive and clinical medicine. Russian Journal*. 2020;(2):17-22. (in Russian).
- Mahe A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e246-7. doi: 10.1111/jdv.16471.

6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-3. doi: 10.1111/jdv.16387.
7. Khusinova ShA, Aminov ZZ. Activities carried out in primary health care institutions to prevent the spread of COVID-19. *Medical Education Today. Russian Journal*. 2020;(3):190-201. (in Russian)
8. Kaladze NN, Sukhareva IA, Yushchenko AYU, Krivoshein YuS (on the 80th birthday). *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. Russian Journal*. 2019;9(3):83-7. (in Russian)
9. Milyavskiy AI, Logadyr TA, Vintserskaya GA, Krivoshein YuS. Effectiveness of miramistin in dermatovenerology. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 1996;(2):67-9. (in Russian)
10. Vintserskaya GA. Functional activity of nonspecific T-helpers and suppressors in patients with pyodermic and its correction by miramistin. *Dermatology and Venereology. Ukrainian Journal*. 1997;(2):59-62. (in Russian)
11. Krivoshein YuS, Rudko AP, Svistov VV. Miramistin – an antiseptic with immunomodulating and regeneration properties. In: *Abstracts of VII Russian National Congress «Man and medicine», Moscow, April 10-14, 2000*. Moscow; 2000:509. (in Russian)
12. Semenova TB, Krivoshein YuS, Nemtinova EB. Treatment and prevention of complications of herpetic infection by various forms of miramistin. In: *Abstracts of VII Russian National Congress «Man and medicine», Moscow, April 10-14, 2000*. Moscow; 2000:306-7. (in Russian)
13. Krivoshein YuS, Andronovskaya IB, Krivorutchenko YuL, Shatrov VA. The effect of miramistin antiseptic on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Trudy KGMU*. 2009;5(145):17-25. (in Russian)
14. Dunaevskiy AM, Kirichenko IM. Clinical substantiation of Miramistin use in therapy of infectious and inflammatory diseases of respiratory system. *Poliklinik. Russian Journal*. 2013;(5):6-12. (in Russian)
15. Krivoshein YuS, Skuratovich AA, Rudko AP, Tyshkevich LV. Study of the action of surfactants on sexually transmitted disease agents. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 1983;59(8):30-3. (in Russian)
16. Krivoshein YuS, Shatrov VA. Immunoadjuvant effect of synthetic surfactants. *Immunology. Russian Journal*. 1990;(2):38-40. (in Russian)
17. Sheina AN, Lutoshkina MG. The use of Miramistin in physiotherapeutic practice. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2012;(6):51-6. (in Russian)
18. Grigoryan AYU, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Kobzareva EV, Zhilyaeva LV, Mishina ES. Morphological justification of the use of some antiseptics in the treatment of wounds. *Medical News of the North Caucasus. Russian Journal*. 2015;10(3):292-5. (in Russian)
19. Zhilina SV, Mironov AYU, Polikarpova SV, Pivkina NV. Monitoring of Streptococcus isolated in pyoinflammatory diseases of the skin and soft tissue. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his Health. Russian Journal*. 2009;(2):46-53. (in Russian)
20. Khalilov MA. Questions of optimization in local treatment of chronic wounds. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his Health. Russian Journal*. 2009;(3):31-7. (in Russian)
21. Blatun LA, Skladan GE, Terekhova RP, Prudnikova SA, Krutikov MG, Andreytseva OI, et al. Fungi infection in surgical department. Systemic and local antifungal therapy. *Antibiotics and Chemotherapy. Russian Journal*. 2018;63(3-4):37-43. (in Russian)
22. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Pia Molinari M, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21.
23. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3640-5.
24. Meshkov VV, Bogdanov NN, Krivoshein YuS, Chirkov AV. Miramistin electrophoresis in complex treatment, rehabilitation and secondary prevention of chronic bronchitis and accompanying or complicating pathology: Methodological recommendations. Yalta: Crimean medical Institute; 1997. (in Russian)
25. Shatrov VA, Krivoshein YuS. Immunoadjuvant properties of synthetic surfactants. In: *Actual Problems of Immunotherapy*. Kiev; 1998. (in Russian)
26. Bassetti M, Vena A, Giacobbè DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209.
27. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9.
28. Salmasi JM, Kazimirsky AN, Antonova EA, Poryadin GV. Evaluation of influence several drugs with local antimicrobial activity against local immunity cells. *Medical Council. Russian Journal*. 2019;(8):76-82. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82. (in Russian)
29. Krivorutchenko YuL. Yuri Semyonovich Krivoshein – scientist, teacher and man. *Asklepiy: Russian Historical and Medical Journal*. 2010;(1):67-73. (in Russian)

КОСМЕТОЛОГИЯ

© ГРИБАНОВ И.И., СТАРОКОЖЕВА Н.Ю., 2020

Грибанов И.И.^{1,2}, Старокожева Н.Ю.²**Нитевой лифтинг и одномоментная волюмизация лица как оптимально сбалансированная техника эстетической коррекции**¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;²ООО «Центр эстетической медицины «Красивая жизнь»», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Разработка и внедрение минимальных инвазивных методик лифтинга, являясь востребованной и актуальной задачей современной дерматокосметологии, позволяют получить эффект безоперационного лифтинга с минимальными нарушениями гармонии лица за счёт активации максимального количества ключевых анатомических ориентиров благодаря процедуре одновременного введения лифтинговых нитей и филлеров гиалуроновой кислоты.

ЦЕЛЬ – изучить клиническую эффективность и безопасность минимальноинвазивной техники лифтинга и восполнения дефицита объёма ткани методом нитевого тредлифтинга путём темпорального доступа в сочетании с аугментацией филлерами гиалуроновой кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В группу исследования включены 193 пациентки (средний возраст $41,3 \pm 8,5$ года) с гравитационным птозом 1, 2, 3-й степени тяжести. Первую (основную) группу составили 42 (21,8%) пациентки, которым выполняли лифтинг методом имплантации 12 нитей с формованными шипами из полидиоксанонона DG-Lift и введением 2 мл бифазного филлера гиалуроновой кислоты; 2-ю группу (сравнения) – 64 (33,2%) пациентки, которым выполняли лифтинг только с использованием от 12 до 20 нитей из полидиоксанонона DG-Lift; 3-ю группу (сравнения) – 87 (45%) пациенток, которым выполняли волюмизацию тканей бифазным филлером гиалуроновой кислоты (от 4 до 8 мл в каждом случае).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 1-й группе оптимальный косметический эффект и полную удовлетворённость результатом по шкале GAIS отметили 82% пациенток, во 2-й – 59%, в 3-й – 48%. Частота осложнений в 1-й группе была ниже (6,4%), чем во 2-й (9,1%) и 3-й (17,7%) группах, что связано с малой инвазивностью процедур и меньшей травматизацией тканей при использовании меньшего количества филлеров и нитей для получения оптимального косметического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Предложенная методика лифтинга биодegradуемыми нитями DG-Lift путём темпорального доступа, сочетанного с волюмизацией тканей филлерами гиалуроновой кислоты, безопасна и максимально эффективна для пациентов с гравитационным птозом 1, 2 и 3-й степени.

Ключевые слова: лифтинг; волюмизация; полидиоксанононовые биодegradуемые нити с двуправленным расположением формованных острых 3D-конусов; бифазные филлеры гиалуроновой кислоты.

Для цитирования: Грибанов И.И., Старокожева Н.Ю. Нитевой лифтинг и одномоментная волюмизация лица как оптимально сбалансированная техника эстетической коррекции. // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(5):347–353. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv59699>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.11.2020

Принята к печати 09.12.2020

Gribanov I.I.^{1,2}, Starokozheva N.Yu.²**Thread lifting and single-step facial volumization as an optimum balanced technique of aesthetic correction**¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation;²The Center For Aesthetic Medicine “Beautiful Life”, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Development and introduction of minimally invasive lifting techniques is considered a demanding and relevant objective of contemporary dermatocosmetology as these techniques result in non-surgical lifting with minimal disruption of facial harmony due to the activation of a maximal number of key anatomic landmarks following the simultaneous insertion of lifting threads and hyaluronic acid fillers.

AIMS: To study the clinical efficacy and safety of minimally invasive lifting technique and filling up of the tissue volume deficiency with the combination of thread lifting from the temporal approach and hyaluronic acid filler augmentation.

MATERIALS AND METHODS: The study group included 193 female patients (mean age 41.3 ± 8.5 years) with gravitational ptosis of the 1st, 2nd, and 3rd degrees. Group 1 (main) comprised 42 (21.8%) patients who underwent lifting by the method of implantation of 12 threads with shaped polydioxanone spikes DG-Lift and injection of 2 ml of hyaluronic acid biphasic filler. Group 2 (comparison) comprised 64 (33.2%) female patients who underwent lifting using only 12–20 polydioxanone DG-Lift threads. Group 3 (comparison) comprised 87 (45%) female patients who received tissue volumization with 4–8 ml of biphasic hyaluronic acid filler in each case.

RESULTS: A total of 82%, 59%, and 48% of patients in groups 1, 2, and 3, respectively, noted the optimal cosmetic result and full satisfaction with the result according to the Global Aesthetic Improvement Scale. The incidence of complications in group 1 (6.4%) was lower than that in group 2 (9.1%) and group 3 (17.7%). This is due to low invasive nature and lower tissue traumatization with the use of fewer fillers and threads to obtain optimal cosmetic effect.

CONCLUSION: The proposed technique of thread lifting with biodegradable threads DG-Lift from the temporal approach combined with tissue volumization with hyaluronic acid fillers is safe and significantly effective for patients with gravitational ptosis of the 1st, 2nd, and 3rd degrees.

Key words: lifting; volumization; polydioxanone biodegradable threads; bidirectional arrangement; shaped sharp 3D cones; biphasic hyaluronic acid fillers

For citation: Gribanov II, Starokozheva NYu. Thread lifting and single-step facial volumization as an optimum balanced technique of aesthetic correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):347–353. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv59699>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 26 Nov 2020

Accepted 09 Dec 2020

Обоснование

До появления современных нитевых методик в течение нескольких десятилетий с целью безопасного лифтинга использовали введение филлеров гиалуроновой кислоты для восполнения дефицита объёма скуловой и височной области, что создавало эффект натяжения кожи. Результаты таких процедур проявлялись формированием пастозности лица, неестественно выделяющимися скулами, глубоко запавшими глазами, деформацией подбородка, нависающими носогубными валиками и т.д.

С появлением нитевых методик появилась возможность достижения эстетического лифтинга кожи лица путём перераспределения тканей, компенсирующих дефицит объёма. Однако в большинстве случаев, в частности при деформационном типе старения и выраженном дефиците объёма тканей, когда для гармоничной компенсации только одного перераспределения бывает недостаточно, оправданны сочетанные методики. Нитевой лифтинг дополняется волумизацией филлером гиалуроновой кислоты [1–7].

Цель исследования – изучить клиническую эффективность и безопасность миниинвазивной техники лифтинга и восполнения дефицита объёма ткани

методом нитевого тредлифтинга путём темпорального доступа в сочетании с аугментацией филлерами гиалуроновой кислоты.

Материал и методы

Работу проводили на базе научно-практического Центра эстетической медицины «Красивая жизнь» в период 2016–2018 гг. В группу исследования были включены 193 пациентки (средний возраст $41,3 \pm 8,5$ года) с гравитационным птозом 1, 2, 3-й степени. С целью стандартизации и оценки эффективности и безопасности методики мы разделили всех пациенток на три группы, при этом возрастные и клинические признаки были статистически сопоставимы.

В 1-ю (основную) группу вошли 42 (21,8%) пациентки, которым выполняли лифтинг и перемещение тканей нитями и дополняли эффект филлерами гиалуроновой кислоты. Имплантировано 12 лифтинговых нитей с формованными шипами из полидиоксана DG-Lift® и 2 мл бифазного филлера гиалуроновой кислоты.

Во 2-й группе (сравнения) у 64 (33,2%) пациенток применяли только нитевые методики путём темпо-

Для корреспонденции:

Starokozheva Natalia Юрьевна, врач дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт; медицинский советник и тренер компании TechDerm, главный врач Центра эстетической медицины «Красивая Жизнь», г. Москва, Россия. E-mail: nataly-star@mail.ru

For correspondence:

Natalia Yu. Starokozheva, Doctor of Dermato-Venereology, Cosmetologist, Physiotherapist, mMedical adviser and trainer of TechDerm, chief physician of the center for aesthetic medicine “Beautiful Life”, Moscow, Russian Federation. E-mail: nataly-star@mail.ru

Information about the authors:

Gribanov I.I., <https://orcid.org/0000-0002-7906-8731>; Researcher ID: X-8375-2018; Starokozheva N.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2515-0024>

Международная шкала GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale)

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

рального доступа и с сосцевидного отростка с использованием нитей из полидиоксанона DG-Lift в количестве от 12 до 20 в каждом случае с целью достижения требуемого эффекта.

В 3-ю группу (сравнения) были включены 87 (45%) пациенток, которым выполняли только волюмизацию тканей бифазным филлером гиалуроновой кислоты с целью компенсации дефицита объёма тканей и получения лифтингового эффекта (имитация лифтинга). Для достижения удовлетворительного результата потребовалось от 4 до 8 мл филлера гиалуроновой кислоты в каждом случае.

Оценку эффективности сочетанной методики лифтинга нитями и волюмизации филлерами гиалуроновой кислоты проводили в каждой из групп по критериям безопасности и по степени удовлетворенности результатом на основании международной шкалы GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale). Эффективность методики оценивали пациентки и врачи: 0 баллов – без изменений, 1 – слабовыраженный, 2 – умеренный, 3 балла – выраженный (см. таблицу).

Разработанный нами комплексный метод лифтинга заключается в одномоментном применении лифтинговых нитей из полидиоксанона и филлера гиалуроновой кислоты согласно авторской схеме имплантации и осуществляется темпоральным доступом. Мы использовали нити DG-Lift из полидиоксанона с двунаправленным расположением формованных 3D-конусов – шипов, предустановленных в атравматичную канюлю (толщина нити 1–0 USP, 0,4 мм, параметры канюли – 18 G, 100 мм). Отличительной особенностью этого варианта нитей является цельнолитая конструкция и максимальная прочность шипов. Длительность получаемого эффекта лифтинга обусловлена равномерной резорбцией нити за счёт одинаковой толщины конуса и оси основной нити (рис. 1).

С целью компенсации дефицита объёма и волюмизации актуальных зон лица мы использовали бифазные филлеры гиалуроновой кислоты высокой когезивности.

Технические особенности данной методики отрабатывали на модели биоматериала с последую-

щей послойной диссекцией тканей, что подтвердило безопасность локализации нитей и филлера гиалуроновой кислоты. Нити имплантировали исключительно в подкожную жировую клетчатку, не затрагивая мышечную систему (Superficial Musculo-Aponeurotic System, SMAS), что исключает возможность повреждения важных анатомических структур. В разработанной нами лифтинговой нитевой технике использовали основные анатомические ориентиры, в частности связки лица как реперные точки и основные векторы волюмизации. Опираясь на анатомические знания и физиологию тканей, были выбраны наиболее актуальные векторы для перемещения ткани и перераспределения её избытка между связками. Такая методика перемещения и перераспределения ткани по известным точкам волюмизации требует меньшего объёма филлера или даже полностью компенсируется перемещённым избытком ткани, т.е. не требует заполнения (рис. 2).

Описание методики. Под местной анестезией (инъекции раствора артикаина), согласно нанесённой на кожу разметке для имплантации нитей, через проколы кожи в волосистой части височной области мы устанавливали нити в подкожной жировой клетчатке по прямому вектору на всю длину проводника-носителя нити. Использовали по 4 лифтинговые нити с темпорального доступа с каждой стороны, которые были установлены через 2 прокола кожи (по 2 лифтинговые нити с каждого прокола). Трассы имплантированных нитей пересекали между собой в височно-скуловой области с целью более прочной фиксации перемещённых тканей. Перемещением птозированных тканей в максимально исходное положение, согласно предложенной нами схеме (см. рис. 2), удаётся частично компенсировать дефицит объёма в скуловой, височной и щёчной областях. Дополнительные трассы нитей установлены по линии нижней челюсти с сосцевидного отростка (по 2 нити с каждой стороны). Они фиксируют эффект темпорального лифтинга и дополнительно частично компенсируют дефицит объёма мягких тканей в околоушной области и области угла нижней челюсти, что требует меньшего количества филлера.

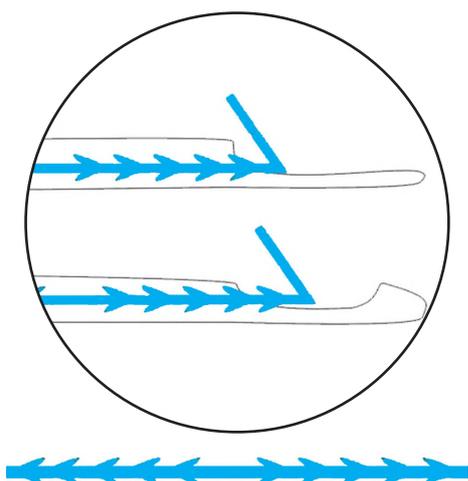


Рис. 1. Структура лифтинговых нитей.

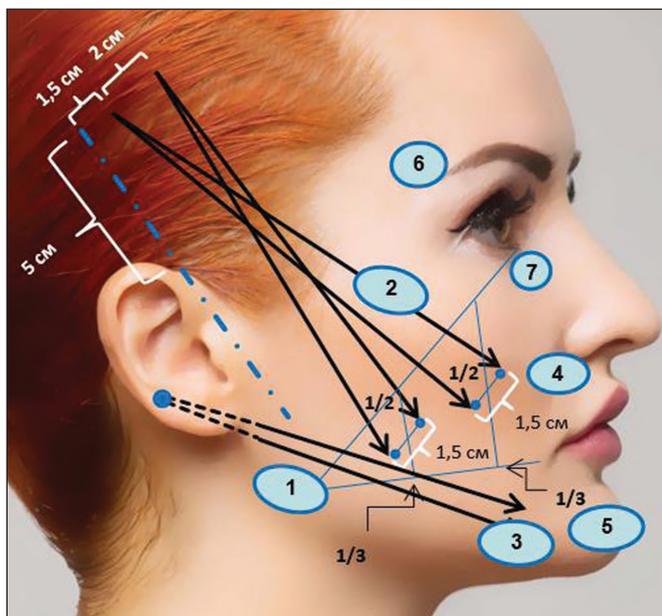


Рис. 2. Схема сочетанной имплантации нитей и филлера гиалуроновой кислоты.

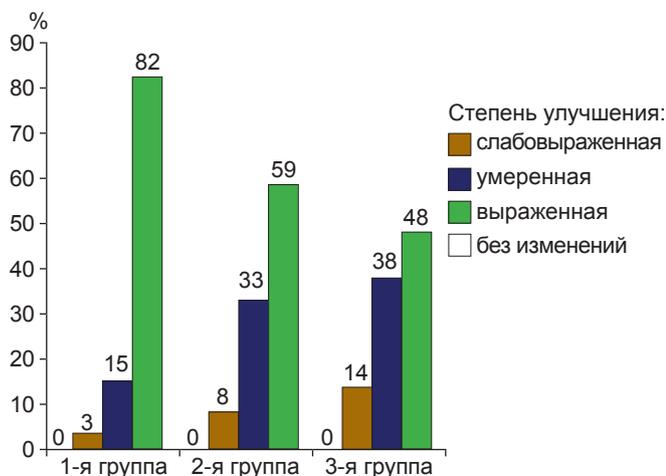


Рис. 3. Оценка степени улучшения, отмеченная пациентами.

После постановки нитей оценивали дефицит объема тканей, который корректировался субдермальным и супрапериостальным введением филлера гиалуроновой кислоты общим количеством 2 мл. Дополняя коррекцию филлером гиалуроновой кислоты, удаётся компенсировать дефицит объема тканей, выровнять контуры и борозды лица и создать поддерживающую опору для перемещённых тканей.

Результаты

Оценку степени улучшения после выполненных процедур осуществляли как пациентки, так и врачи. Данные фиксировали спустя 1 мес после выполненных процедур. Результаты оценки выраженности эффекта пациентом и врачом совпадают (см. таблицу; рис. 3).

Оптимальный косметический результат для пациента и полная удовлетворённость результатом отмечены в 82% в 1-й группе ($n = 42$; основная группа), что связано с одномоментным лифтингом и перемещением тканей, комплементарно дополненными волномизацией филлерами гиалуроновой кислоты.

Во 2-й группе ($n = 64$; группа сравнения) выраженный эффект отмечен в 59%, тогда как слабовыраженный результат наблюдали в 8% случаев. Данные показатели свидетельствуют о необходимости дополнительного восполнения объёмов тканей филлерами, что полноценно не может быть компенсировано только лифтингом и перемещением тканей (рис. 4).

В 3-й группе ($n = 87$; группа сравнения) выполняли только волномизацию филлерами гиалуроновой кислоты (рис. 5), лифтинговый эффект практически отсутствовал, поэтому выраженный результат от процедур наблюдали в 48% случаев, слабовыраженный – в 14%.

Критерием безопасности любой инвазивной методики является наличие или отсутствие осложнений или нежелательных явлений. Такое осложнение, как болевой синдром, длящийся более 5–6 дней, встречается у 1/4 пациентов и обычно легко купируется нестероидными противовоспалительными препаратами, которые назначают на 2–4 дня.

Небольшие гематомы, характерные при введении филлеров иглой и выполнении инъекционной анестезии, обычно проходят самостоятельно.

Постинвазивный отёк тканей, не проходящий более 7 дней, встречается крайне редко. Смещение и контурирование нити иногда наблюдается у пациентов с очень активной мимикой и пастозной подкожной жировой клетчаткой. В такой ситуации чаще всего контурирование нити проходит самостоятельно в течение 2–3 нед. При необходимости положение нити можно изменить с помощью канюли через прокол тканей, в самом крайнем случае её можно извлечь через тот же прокол. Временная деформация



Рис. 4. Пациентка С., 59 лет. Гравитационный птоз 3-й степени. Выполнен только нитевой лифтинг из темпорального доступа.



Рис. 5. Пациентка Ю., 38 лет. Гравитационный птоз 2-й степени. Выполнена только волумизация филлерами гиалуроновой кислоты.

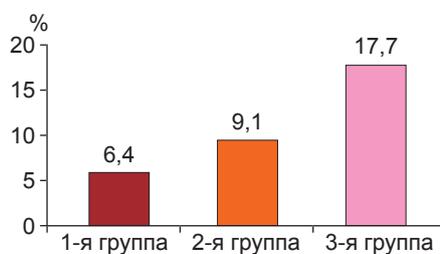


Рис. 6. Возможные осложнения, возникшие в результате инвазивных процедур, по каждой группе пациенток.



Рис. 7. Пациентка Р., 45 лет. Гравитационный птоз 2-й степени. Выполнен нитевой лифтинг из темпорального доступа, дополненный филлерами гиалуроновой кислоты.



Рис. 8. Пациентка С., 44 года. Гравитационный птоз 2-й степени. Выполнен нитевой лифтинг из темпорального доступа, дополненный филлерами гиалуроновой кислоты.

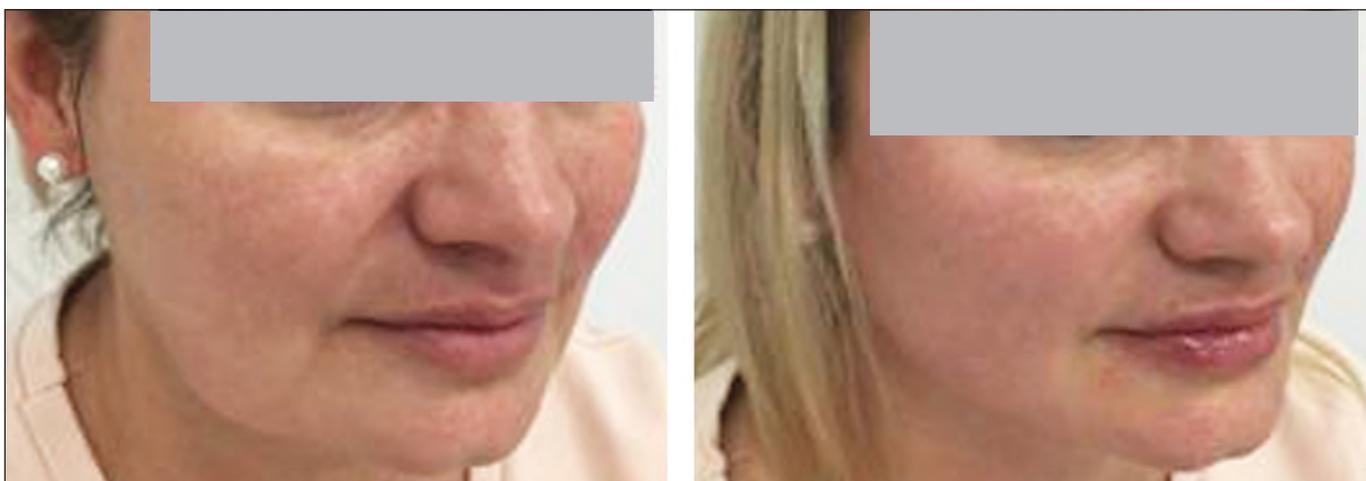


Рис. 9. Пациентка М., 52 года. Гравитационный птоз 3-й степени. Выполнен нитевой лифтинг из темпорального доступа, дополненный филлерами гиалуроновой кислоты.

и неровности минимальны (проходят обычно в течение недели) и для данной методики нехарактерны, в отличие от других, более агрессивных методов нитевой имплантации.

Основные нежелательные явления после проведённых манипуляций, такие как небольшие гематомы, болевой синдром, посттравматический отёк тканей, временная неровность и деформация ткани, наблюдались нами в большей степени у пациенток 2-й и 3-й группы, что связано с инвазивностью процедуры, и носили временный характер (рис. 6).

В 1-й группе отмечена самая минимальная частота нежелательных явлений – 12 (6,4%) случаев.

Во 2-й группе, где имплантировали только нити, частота осложнений несколько выше, чем в основной, – 17 (9,1%) случаев, что связано с использованием большего числа лифтинговых нитей для достижения оптимального эффекта.

В 3-й группе частота нежелательных явлений самая высокая – 34 (17,7%) случая, что обусловлено относительно большим количеством использованного филлера (4–6 мл) и обширностью зон волюметрической коррекции, так как оптимальный эстетический эффект достигался только имплантацией филлера гиалуроновой кислоты.

Таким образом, в 1-й группе пациенток оптимальный косметический эффект и полная удовлетворённость результатом отмечены в 82% случаев по шкале GAIS (рис. 7–9), что превышает аналогичный показатель во 2-й и 3-й группах.

Во 2-й и 3-й группах наблюдалась относительно низкая удовлетворённость результатом – 59 и 48% соответственно по шкале GAIS.

В 1-й группе ($n = 42$) с сочетанной методикой частота осложнений (6,4%) значительно ниже, чем в группах сравнения (9,1 и 17,7%), что связано с малоинвазивностью технологии и меньшей травматизацией тканей при использовании меньшего количества филлеров и нитей для получения оптимального косметического результата.

Наша методика даёт лучший эстетический эффект, делает процедуру более безопасной, сводя к минимуму возможность нежелательных постинвазивных явлений.

Заключение

На основании проведённого исследования можно сделать заключение о безопасности и максимальной эффективности нитевого лифтинга биodeградируемыми нитями DG-Lift путём темпорального доступа, сочетанного с волюметрией тканей филлерами гиалуроновой кислоты для пациентов с гравитационным птозом 1, 2 и 3-й степени, согласно предложенной методике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kang K.J. SAFI (Sequential Autologous Fat Injection). Chonju; 2017.
2. Груздев Д.А., Кодяков А.А. Особенности применения биостимулирующих нитей у пациентов разных возрастных групп // *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;(1):2-12.
3. *Инъекционная контурная пластика*. Вып. 1. Серия «Золотая коллекция». М.: Косметика и медицина; 2015.
4. Кодяков А.А., Федоров П.Г., Александров В.Н. *Нитевая имплантология*. М.: Косметика и медицина; 2017.
5. Радлански Р., Вескер К. *Лицо. Атлас клинической анатомии*. М.: Квинтэссенция; 2014.
6. Серра-Реном Х.М., Серра-Местре Х.М. *Атлас минимально-инвазивной коррекции лица*. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
7. Чеботарева Н.В. *Теоретические и практические аспекты успешной работы врача-косметолога. Руководство для врачей*. Ставрополь; 2015.

REFERENCES

1. Kang KJ. SAFI (*Sequential Autologous Fat Injection*). Chonju; 2017.
2. Gruzdev DA, Kodyakov AA. Features of application of biostimulating threads in patients of different age groups. *Russian Journal of New Medical Technologies*. 2015;(1):2-12. (in Russian)
3. *Injection contour plastic*. Issue 1. Series “Golden collection”. Moscow: Cosmetics and Medicine; 2015. (in Russian)
4. Kodyakov AA, Fedorov PG, Alexandrov VN. *Thread implantology*. Moscow: Cosmetics and Medicine; 2017. (in Russian)
5. Radlanski RJ, Wesker K. *The face: pictorial atlas of clinical anatomy*. Quintessence Publishing; 2012.
6. Serra-Renom JM, Serra-Mestre JM. *Atlas of Minimally Invasive Facelift. Facial Rejuvenation with Volumetric Lipofilling*. Springer; 2016.
7. Chebotareva NV. *Theoretical and practical aspects of successful work of a cosmetologist: a guide for doctors*. Stavropol; 2015. (in Russian)

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.)

Бюллетень заседания МОДВ № 1140

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MDVS was founded on October 4, 1891)

Bulletin of the MDVS meeting N 1140

17 ноября 2020 г. состоялось очередное, 1140-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

В связи с ухудшением эпидемиологической обстановки *заседание проводилось в удалённом формате.*

На заседании присутствовало 92 участника.

В Президиуме конференции: Председатель Правления МОДВ проф. О.Ю. Олисова, проф. Е.С. Снарская, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ канд. мед. наук А.Б. Яковлев.

В повестке заседания были следующие вопросы:

1. Приём в члены МОДВ.
2. Демонстрация клинических случаев:
 - Подострая (диссеминированная) кожная красная волчанка (Хорькова А.Д., Теплюк Н.П., Шестакова Л.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
 - Псевдолимфома кожи как реакция на татуировку (Молочаева Д.Л., Грабовская О.В., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).
3. Научные доклады:
 - Фотодинамическая терапия в лечении Т-клеточных лимфом кожи (докладчики – Амшинская Д.Р., Олисова О.Ю.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
 - Применение блокаторов сигнальных путей в терапии псориаза (докладчик – Артамонова О.Г.; ГНЦДК).

Приём новых членов в ряды МОДВ

На членство в МОДВ 17.11.2020 было подано 5 заявлений от ординаторов Московских дерматовенерологических кафедр (Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова).

Голосование проводили единым списком. Участвовали 57 членов МОДВ.

Проведено прямое открытое голосование среди действующих членов МОДВ: подано голосов «за» – 57, против нет, воздержавшихся нет.

Список новых членов МОДВ утверждается единогласно!

Клиническая часть заседания

Подострая (диссеминированная) кожная красная волчанка (Хорькова А.Д., Теплюк Н.П., Шестакова Л.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Красная волчанка (эритематоз) – мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением кожи и высоким потенциалом поражения различных органов и систем, с выраженной фоточувствительностью.

Кожная форма эритематоза представляет область интересов врача-дерматовенеролога. В его диагностике важное значение имеет выявление комплекса антинуклеарных антител, специфических патоморфологических признаков эритематоза, а также дополнительные методы исследования, в частности прямая реакция иммунофлюоресценция.

Авторами представлен клинический случай подострой (диссеминированной) кожной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена, признаками системности у пациентки в возрасте 69 лет. При установке диагноза опирались на клинические проявления, данные патоморфологического исследования, а также результаты прямой реакции иммунофлюоресценции; проведено исследование на антинуклеарные антитела.

Пациентка находилась в стационаре и получала антигистаминные препараты, терапию системными глюкокортикостероидами, хинолиновыми производными, местное лечение топическими стероидными мазями и корригирующую терапию.

В результате лечения получено выраженное клиническое улучшение со стороны кожного процесса.

Интерес данного наблюдения заключается в трудностях диагностики при сочетании двух аутоиммунных заболеваний, длительной истории заболевания, тяжести кожного процесса и особенностях подбора адекватной лекарственной терапии.

Псевдолимфома кожи как реакция на татуировку (Молочаева Д.Л., Грабовская О.В., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Данный доклад представляет собой описание клинического случая развития псевдолимфомы

(доброкачественная лимфоплазия) кожи у пациента с атопическим дерматитом как реакции на татуировку.

В теоретической части собрана актуальная на сегодняшний день информация о доброкачественной лимфоплазии. Несмотря на то, что татуировки – достаточно распространённое явление, в медицинской литературе описано не так много аналогичных клинических случаев, что придаёт докладу особенный интерес, поскольку анализ каждого нового подобного клинического случая помогает приблизиться к более точному пониманию клинических и патогенетических аспектов данного процесса.

В основе патофизиологической реакции при доброкачественной лимфоплазии, по-видимому, лежит реакция на инородное тело, что роднит данное заболевание с саркоидозом. В целом для лимфоплазий характерна определённая диссоциация между «злокачественной» гистологической картиной и доброкачественным течением дерматоза.

Научные доклады

Фотодинамическая терапия в лечении

Т-клеточных лимфом кожи (Амшинская Д.Р., Олисова О.Ю.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) – клинически и морфологически гетерогенная группа злокачественных опухолей кожи, обусловленных моноклональной пролиферацией в коже клеток лимфоидной ткани.

Грибовидный микоз является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% Т-КЛК.

Заболеваемость Т-КЛК резко увеличилась в период с 1973 по 2002 г. и составила 3,4% всех неходжкинских лимфом. Грибовидный микоз – наиболее распространённая форма Т-КЛК, на долю которого приходится 44%. Чаще всего заболевание прогрессирует медленно и хорошо поддается лечению, однако всё чаще встречаются формы с агрессивным течением и плохим прогнозом при несвоевременной диагностике.

Фотодинамическая терапия – современная и неинвазивная форма терапии, используемая для лечения онкологических и неонкологических заболеваний. В основе метода лежит местное или системное применение светочувствительного соединения – фотосенсибилизатора (ФС), которое накапливается в патологических тканях. Молекулы ФС поглощают свет соответствующей длины волны, инициируя процессы активации, ведущие к селективному разрушению неподходящих или патологических клеток с выделением синглетного кислорода.

Все компоненты тесно связаны между собой: световую энергию фоточувствительный агент транспортирует к молекулярному кислороду, который является источником активных форм, обеспечива-

ющих терапевтический эффект фотодинамической терапии. При поглощении света ФС переходит из основного состояния в возбуждённое – синглетное. В данной форме возможно несколько вариантов трансформации ФС: в одном случае он подвергается распаду с последующей флуоресценцией, применяемой для детекции клеток-мишеней, в другом – необходим для достижения лечебного эффекта: конверсия спина электрона в триплетное состояние позволяет переносить энергию света на молекулярный кислород. Данный процесс осуществим за счёт реакций двух типов. Реакция типа I: возбуждённая молекула ФС путём протонного переноса формирует радикалы, взаимодействующие с кислородом; реакция II типа: ФС непосредственно реагирует с кислородом, и в последующем образуются его синглетные формы, а также гидроксильный радикал и супероксид.

Преимущества использования фотодинамической терапии при Т-КЛК:

- хорошие косметические результаты;
- неинвазивный характер;
- селективность;
- низкий риск токсичности;
- незначительная светочувствительность;
- низкий канцерогенный потенциал.

Однако протоколы лечения грибовидного микоза с помощью фотодинамической терапии всё ещё не разработаны, что требует дальнейшего изучения.

Применение блокаторов сигнальных путей в терапии псориаза (Артамонова О.Г.; ГНЦДК)

В докладе приведены результаты открытого неконтролируемого проспективного клинического исследования эффективности ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа апремиласта в терапии средне-тяжёлой и тяжёлой форм псориаза. Исследование проводили в ФГБУ ГНЦДК Минздрава РФ.

В исследование были включены 34 пациента (25 мужчин и 9 женщин) с псориазом обыкновенным; возраст пациентов от 21 до 65 (средний возраст $38,7 \pm 12,1$) лет.

Клиническую оценку эффективности апремиласта проводили с помощью индекса PASI. Первые клинические эффекты от использования апремиласта были зафиксированы уже на 2-й нед таргетной терапии, что проявлялось изменением индекса PASI на 50% от исходного значения у 3/34 пациентов; достижение индексов PASI 75 и PASI 90, характеризующих высокую эффективность проводимого лечения, регистрировали с 6-й и 10-ю нед у 9 и 3% пациентов соответственно.

Приведена серия клинических наблюдений пациентов, получавших терапию (апремиласт) с различной эффективностью.

Учёный секретарь МОДВ,
кандидат медицинских наук
А. Б. Яковлев

ФОТОГАЛЕРЕЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В.

Красный плоский лишай

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

Красный плоский лишай (КПЛ) – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек из группы папулёзных дерматозов, реже поражающее ногти и волосы. В статье представлены фотографии пациентов с различными клиническими формами КПЛ с комментариями для проведения более тщательной дифференциальной диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: папулёзные дерматозы; красный плоский лишай.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В. Фотогалерея. Красный плоский лишай // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(5):356–360. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105046>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.12.2020

Принята к печати 09.12.2020

Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Grabovskaya O.V., Kolesova Yu.V.

Photo gallery: Lichen planus

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

Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease of skin and mucous from group of papular dermatosis, less often affecting nails and hair. The article presents photographs of patients with various clinical forms of LP for a more thorough differential diagnosis of this disease.

Key words: papular dermatosis; lichen planus.

For citation: Olisova OYu, Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kolesova YuV. Photo gallery. Lichen planus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(5):356–360. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105046>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 02 Dec 2020

Accepted 09 Dec 2020

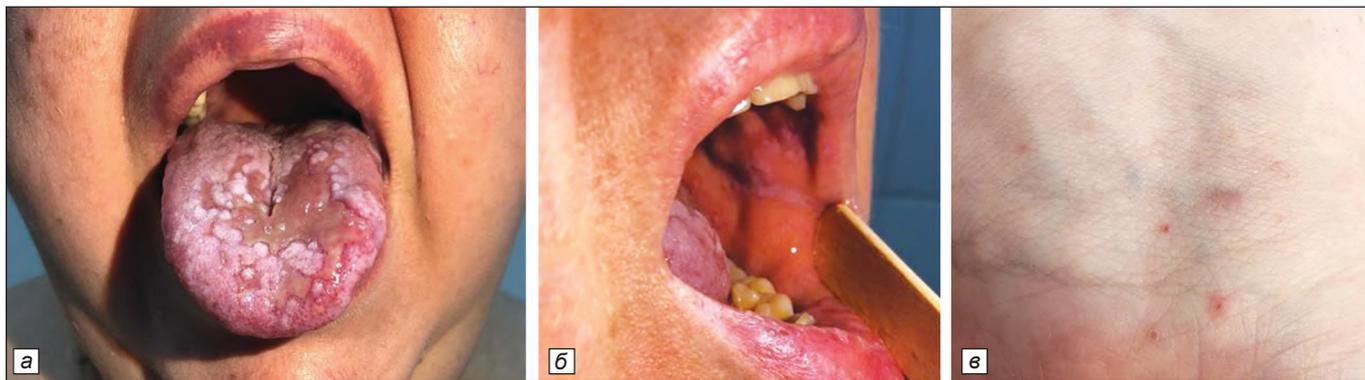


Рис. 1. Типичная форма КПЛ, доказанная гистологически: *а* – типичные высыпания на слизистой оболочке полости рта и рубец на языке после оперативного вмешательства по поводу предполагаемой лейкоплакии; *б* – типичные мелкие серовато-белые папулы по 2–3 мм в диаметре, сливающиеся между собой в сетку, образуя рисунок «кружева» на слизистой щёк; *в* – папулы на запястье.

Для корреспонденции:

Колесова Юлия Владимировна, клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: kolesovamsmu@gmail.com

For correspondence:

Yuliya V. Kolesova, Clinical Resident of the Department of Skin and Venereal Diseases n.a. V.A. Rakhmanov of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation. E-mail: kolesovamsmu@gmail.com

Information about the authors:

Olisova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
Grabovskaya O.V., <https://orcid.org/0000-0002-1231-1717>; Kolesova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3617-2555>

PHOTO GALLERY



Рис. 2. Пигментно-атрофическая форма КПЛ: *а* – очаги атрофии на красной кайме губ; *б* – сглаженность сосочков языка.



Рис. 3. Веррукозная форма КПЛ: *а* – симметричное поражение обеих голеней; *б* – дифференциальный диагноз веррукозной формы КПЛ следует проводить с саркомой Капоши.

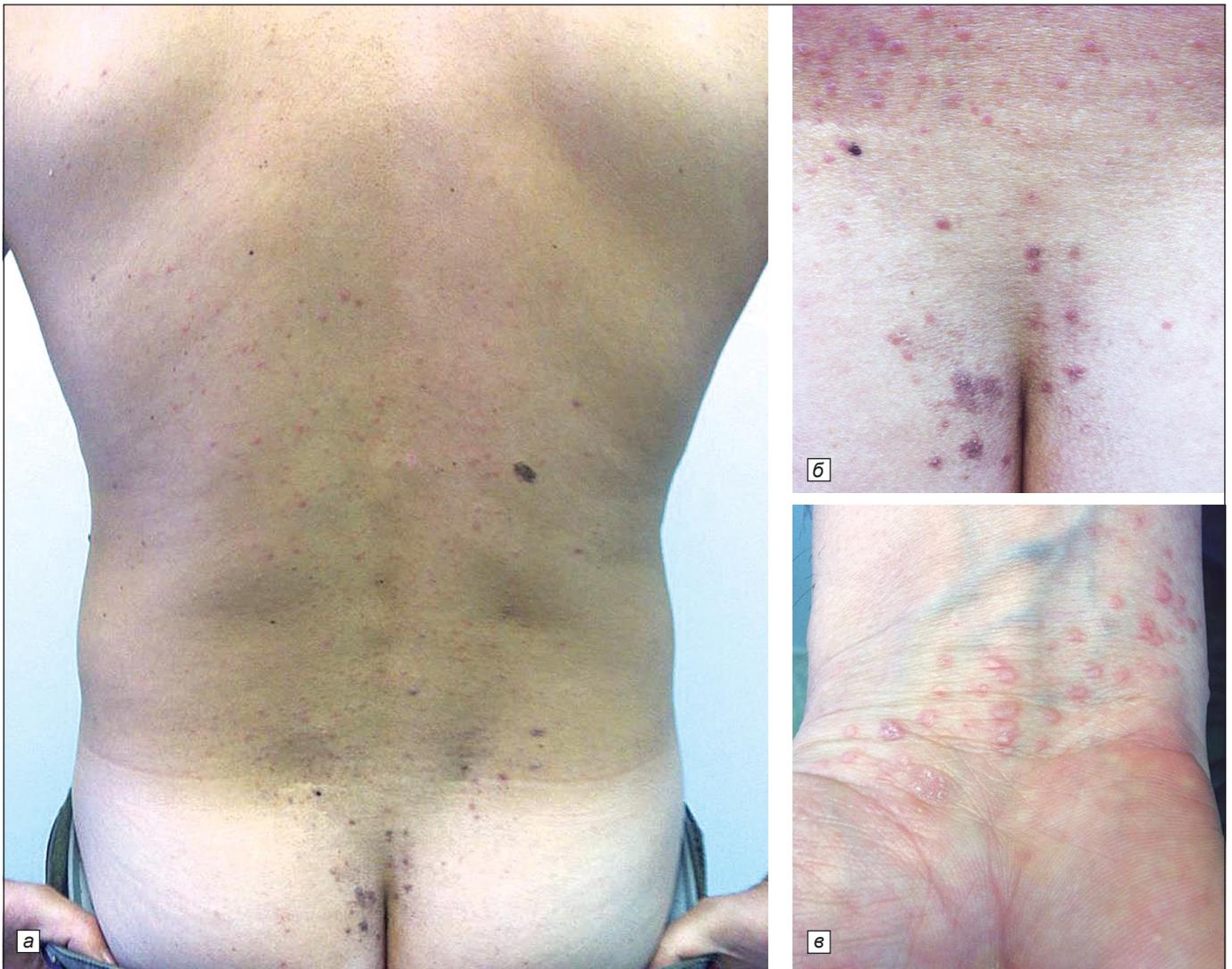


Рис. 4. Диссеминированная форма КПЛ: *а* – преимущественная локализация на коже поясничной области; *б* – папулезные высыпания на коже в области крестца; *в* – классические полигональные папулы красно-фиолетового цвета с пупковидным вдавлением в центре.



Рис. 5. Пигментная форма КПЛ, развившаяся, вероятно, на лосьон после бритья.

PHOTO GALLERY



Рис. 6. Пигментно-атрофическая форма КПЛ: *а* – высыпания в области подмышечных впадин; *б* – высыпания возникли как реакция на дезодорант



Рис. 7. Веррукозная форма КПЛ на коже голени.

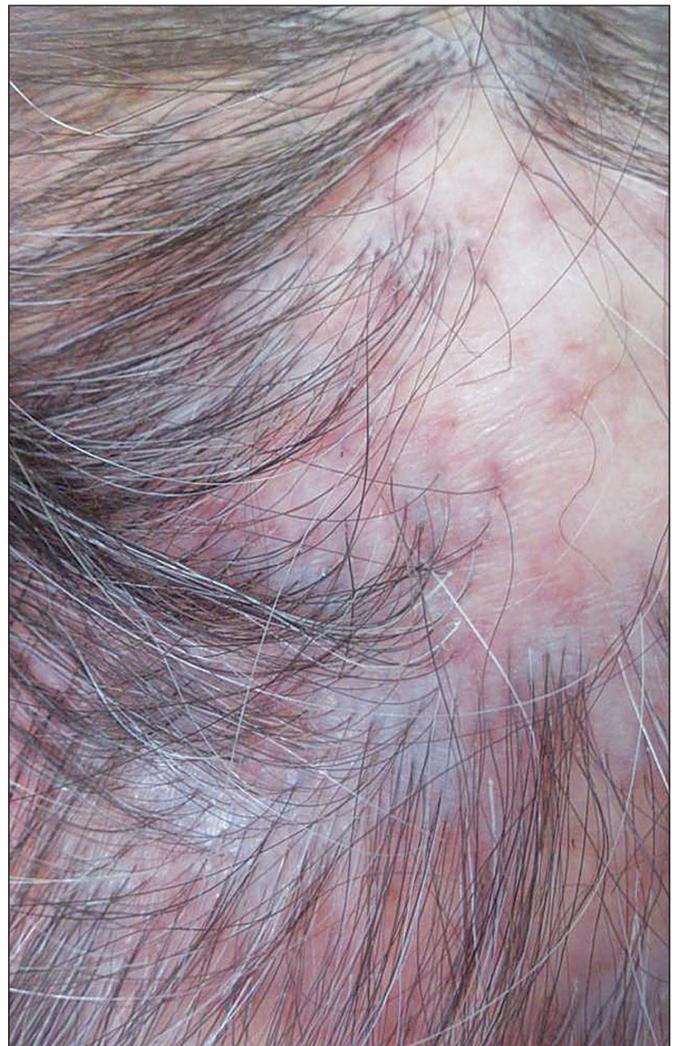


Рис. 8. Очаг рубцовой алопеции у больной синдромом Литтла-Лассюэра.

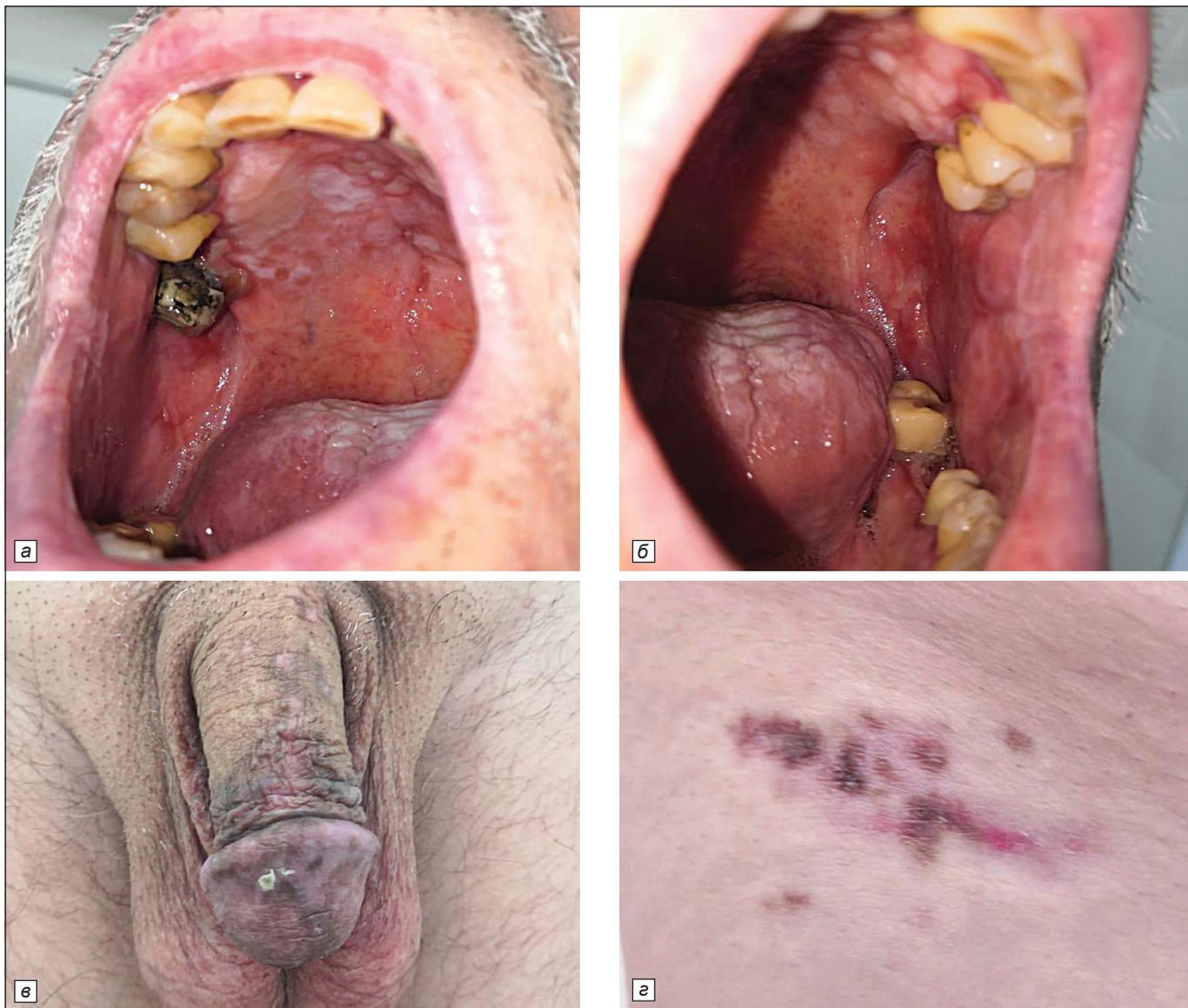


Рис. 9. Пигментно-атрофическая форма КПЛ: *а* – на слизистой оболочке твёрдого нёба отмечаются типичные папулы; *б* – папулы на слизистой оболочке языка и на твёрдом нёбе в области альвеолярных отростков; *в* – пигментно-атрофические высыпания на головке и стволе полового члена; *г* – в области паховой складки отмечаются гиперпигментация и очаги атрофии.



Рис. 10. Пигментно-атрофическая форма КПЛ: *а* – поражение красной каймы губ; *б* – очаги рубцовой алопеции; *в* – поражение половых органов у женщины.

Уникальный архив медицинских исторических научных материалов станет доступным!

Впервые в России создан уникальный по сути и содержанию медицинский портал архива научных журналов, монографий, лекций и докладов российских ученых за историю развития науки.

Совсем скоро, в конце ноября, станет доступным электронный архив сканированных копий выпусков научных журналов по медицине. В основе – коллекция российских научных журналов по различным медицинским направлениям за период конца XIX – начала XXI века, включая метаданные публикаций, списки литературы, полные тексты статей или прямые ссылки на сайты издателей (при наличии).

Уже оцифрованы в формате скан-копий и готовятся к широкому доступу архивы ряда важнейших изданий российской медицины. Данный проект реализуется издательством «Эко-Вектор» при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

В настоящее время как никогда стало важным раскрытие богатства и многообразия научной жизни России. Портал «Электронный архив научных публикаций “Медицина”» создан в 2020 году для распространения научных знаний в доступной форме для широкого круга людей. Он призван стать научно-популярным информационным ресурсом, раскрывающим общественную ценность научной деятельности, вовлекающим российское общество в изучение текущих и прошлых достижений российской медицинской науки, демонстрирующим научные комментарии к событиям и явлениям в природе и обществе. В рамках проекта создаются скан-копии уникальных изданий докладов научных конференций, учебных курсов, лекций российских и зарубежных ученых. За период развития российскими и советскими учеными создано огромное наследие, собраны бесценные знания и опыт. Современным ученым эти материалы либо недоступны, либо труднодоступны, так как в оцифрованном виде и на русском языке данные о большей части научных публикаций не существовали.

Наибольшей популярностью среди ученых пользуются библиографические базы данных с материалами, опубликованными в научных изданиях. Монотематические ресурсы широко освещают издания в конкретной предметной области – Chemical Abstracts (химические науки), euDML (математические науки), Information System (физические науки), NASA Astrophysics Data System, InSpire, Physics Abstracts, International Nuclear, MathSciNet, zbMATH. При этом в нашей стране аналогичный ресурс разработан только по одному направлению – общероссийский математический портал Math-Net.Ru (проект Математического института им. В.А. Стеклова Российской академии наук), который размещает оцифрованные архивы научных российских журналов математических и физических наук. В связи с этим представляется актуальным создание аналогичных российских ресурсов и по остальным областям науки, в т.ч. медицине. Следует отметить, что РИНЦ, Web of Science и Scopus, наиболее популярные в России международные системы, прежде всего являются мультидисциплинарными базами научного цитирования и по некоторым предметным областям имеют далеко не полную информацию.

Российская научная общественность нуждается в ресурсе, выявляющем актуальные научные достижения, распространяющем научные знания в доступной форме для широкого круга людей, освещающем современные научные достижения, изобретения российских ученых. Это станет возможным с помощью портала «Электронный архив научных публикаций “Медицина”» и публикаций оригинальной информации, отчетов, репортажей по широкому кругу тематических направлений в сфере медицины.

«Российский журнал кожных и венерических болезней» – научно-практический рецензируемый журнал для широкого круга практикующих врачей и учёных.

Журнал издаётся каждые 2 месяца (6 номеров в год), освещаются проблемы дерматологии, венерологии, дерматоонкологии. Журнал использует различные формы подачи материала, выделены такие разделы, как: пиококковые заболевания кожи, микозы, дерматонозы, пузырьные дерматозы, дерматокосметология. Регулярно публикуется информация о новых книгах и руководствах по дерматовенерологии, вопросы тестового характера, клинические задачи и многое другое. В журнале публикуются как результаты оригинальных исследований, так и клинические случаи и литературные обзоры.

**Подписаться на журнал
Российский журнал кожных и венерических болезней?
Это просто!**

Каждое подписное полугодие — это ваша возможность продвинуть вперед свое профессиональное образование и поддержать научные исследования по нашей специальности.

Подписку можно оформить любым удобным для вас способом:

- на сайте издания <https://journals.eco-vector.com/1560-9529>
- в издательстве — Вам необходимо позвонить по телефону +74954098339, либо написать нам запрос на E-mail: podpiska@eco-vector.com

Индивидуальная подписка

Тип	Форма	Цена, руб
Подписка на выпуск	Печатная	1625
Подписка на полугодие	Печатная	4875
Подписка на год	Печатная	8775
Доступ к сайту на год	Электронная	6240

Подписка для организаций

Тип	Форма	Цена, руб
Подписка на полугодие	Печатная	3900
Подписка на год	Печатная	7020
Доступ к сайту на год	Электронная	32000

- через подписные агентства по каталогу «Роспечать» (6 мес) 81599, (12 мес) 81609
- через Научную электронную библиотеку eLibrary.ru

Пишите, звоните! Ждём!