

Научно-практический журнал

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ
БОЛЕЗНЕЙ

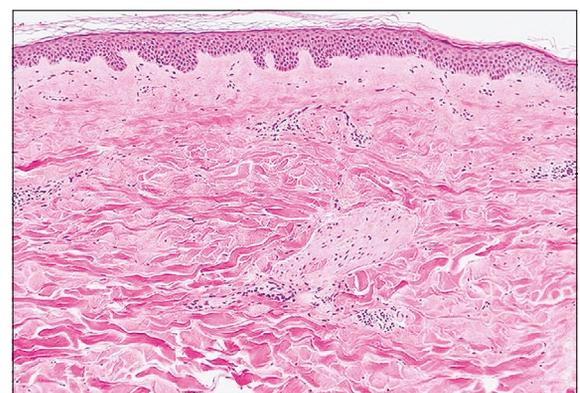
Том 24

3.2021

RUSSIAN JOURNAL
OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 24

3.2021



Очаговая склеродермия (стр. 263)

Статины при витилиго

Новый принцип диагностики
склеродермии

Качество жизни пациентов
косметологического профиля

Психосоматические аспекты
псориаза

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

www.eco-vector.com

ЭКО•ВЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛЬ

• ОАО «Издательство "Медицина"»

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулоч, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕКЛАМА

E-mail: sapsay@eco-vector.com

Тел.: +7 495 308 83 89

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Игорь Александрович Скляник

E-mail: rjdv@eco-vector.com

Тел.: +7 495 409 8 309

ПОДПИСКА

www.journals.eco-vector.com

www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

www.rjsvd.com

ИНДЕКСАЦИЯ

- RSCI (Web of Science)
- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал адресован дерматовенерологам, косметологам, урологам, гинекологам, педиатрам и другим специалистам. В журнале освещаются проблемы дерматологии, венерологии, дерматоонкологии, дерматокосметологии, урогенитальных инфекций.

Журнал входит в ПЕРЕЧЕНЬ ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор Ай-Пи».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*

Переводчик: *А.А. Богачёв*

Корректор: *М.Н. Шошина*

Вёрстка, обработка графического материала: *С.М. Мешкорудникова*

Сдано в набор 29.08.2021

Подписано в печать 27.10.2021

Опубликовано 10.10.2021

Формат 60×88%. Печать офсетная.

Печ. л. 14,75. Усл. печ. л. 13,7.

Уч.-изд. л. 8,0. Тираж 500 экз.

Заказ № 1-8365-lv

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2021

ISSN 1560-9588 (Print)
ISSN 2412-9097 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 24 | Выпуск 3 | 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выходит один раз в два месяца
Основан в 1998 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Заместитель главного редактора

Снарская Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>

Ответственный секретарь

Ломоносов Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>

Научный редактор

Теплюк Наталия Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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, 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), проф. ХАЧИКЯН Х.М. (Республика Армения)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://rjsvd.com/> Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



FOUNDER

- Izdatel'stvo Meditsina

The journal is registered with the Press Committee of the Russian Federation. Certificate of registration No. 015912 of March 28, 1997.

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, Saint Petersburg, 191186, Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

E-mail: sapsay@eco-vector.com
Phone: +7 495 308 83 89

EDITORIAL

Executive editor

Igor A. Sklyanik
E-mail: rjdv@eco-vector.com
Phone: +7 495 409 8 309

SUBSCRIPTION

www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru
www.rjsvd.com

INDEXATION

- Russian Science Citation Index (WoS)
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory

The peer-review medical journal is addressed to dermatovenerologists, cosmetologists, urologists, gynecologists, pediatricians and other specialists. The journal covers the problems of dermatology, venereology, dermatooncology, dermatocosmetology, and urogenital infections.

TYPESET

complete in Eco-Vector
Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Translator: *A.A. Bogachev*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editor: *S.M. Meshkorudnikova*

Put in a set: August 29, 2021
Signed to the press: October 27, 2021
Published: October 10, 2021
Format 60×88 %. Offset printing.
Printed sheet 14.75.
Circulation of 500 copies. Free price.

© Eco-Vector, 2021

ISSN 1560-9588 (Print)
ISSN 2412-9097 (Online)

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 24 | Issue 3 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

ISSN Key-title: Rossijskij žurnal kožnyh i veneričeskikh boleznej
Founded in 1998

EDITOR-IN-CHIEF

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Elena S. Snarskaya, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>

EXECUTIVE EDITOR

Konstantin M. Lomonosov, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>

SCIENTIFIC EDITOR

Natalia P. Teplyuk, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

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)

EDITORIAL 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 EDITORIAL 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 editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://rjsvd.com/> Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.



СОДЕРЖАНИЕ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Е.Ю. Борзова, К.Ю. Попова, М. Куровски, М.Т. Рухадзе, Р. Дарленски, В.А. Заборова, В.В. Куршев
Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии211

А.Ю. Давлетшина, К.М. Ломоносов
Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго.227

Г.Э. Баграмова, Е.С. Снарская, Л.М. Шнахова, Ю.А. Семенчук
Склероатрофический лишай как вариант ограниченной склеродермии с поражением аногенитальной области243

 *И.Ю. Дороженок, Е.В. Ильина*
Психосоматические аспекты псориаза (обзор)251

 *Д.В. Заславский, А.А. Сыдинов, Л.В. Гарюткина, Г.Б. Пягай, М.Д. Аллаева, Н.С. Ибрагимова, Н.Н. Маликова, Д.В. Козлова*
Новый принцип диагностики ограниченной склеродермии в дебюте заболевания.263

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, А.В. Тамразова
Комбинированная схема лечения тяжёлой формы вульгарного акне275

О.А. Катханова, С.А. Григорянц, И.И. Глазко
Тандем изотретиноина и геля Контрактубекс Анти-Ред в терапии акне285

КОСМЕТОЛОГИЯ

Н.П. Теплюк, С.В. Лебедева
Коррекция возрастных изменений кожи лица методом воздействия высокочастотных токов радиоволнового диапазона и аутологичной богатой тромбоцитами плазмой: рандомизированное исследование297

 *О.Ю. Олисова, О.Н. Красильникова*
Социально-гигиенические исследования и оценка качества жизни пациентов косметологического профиля.307

ХРОНИКА

А.Б. Яковлев
Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1143.315

ФОТОГАЛЕРЕЯ

Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк
Фотогалерея. Саркоидоз (часть 2)319

CONTENTS

DERMATOLOGY

E.Yu. Borzova, Ch.Yu. Popova, M. Kurowski, M.T. Rukhadze, R. Darlenski, V.A. Zaborova, V.V. Kurshev

Cholinergic urticaria: novel aspects of pathogenesis, diagnosis and management. 211

A.Yu. Davletshina, K.M. Lomonosov

Pathogenetic justification of the use of simvastatin in the complex therapy of vitiligo. 227

G.E. Bagramova, E.S. Snarskaya, L.M. Shnakhova, Yu.A. Semenchak

Lichen sclerosus as a variant of limited scleroderma with damage to the anogenital region 243

 *Dorozhenok I.Yu., Ilina E.V.*

Psychosomatic aspects of psoriasis (review). 251

 *D.V. Zaslavsky, A.A. Sidikov, L.V. Garyutkina, G.B. Pyagai, M.D. Allaeva, N.S. Ibragimova, M.N. Malikova, D.V. Kozlova*

A new principle for the diagnosis morphea in the onset of the disease. 263

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva, A.V. Tamrazova

Combined treatment regimen for severe acne vulgaris. 275

O.A. Katkhanova, S.A. Grigoryants, I.I. Glazko

Combination of isotretinoin and Contractubex Anti-Red in acne therapy 285

COSMETOLOGY

N.P. Teplyuk, S.V. Lebedeva

Correction of age-related skin changes on face by the method of exposure to high-frequency currents of the radio wave range and autologous platelet-rich plasma: randomized study. 297

 *O.Yu. Olishova, O.N. Krasilnikova*

Socio-hygienic research and assessment of the quality of life of cosmetology patients 307

CHRONICLE

A.B. Yakovlev

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MDCS meeting N 1143. 315

PHOTOGALLERY

E.S. Snarskaya, N.P. Teplyuk

Photogallery. Sarcoidosis (part 2) 319

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

Научный обзор

Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии

Е.Ю. Борзова^{1,2}, К.Ю. Попова¹, М. Куровски³, М.Т. Рухадзе^{4,5}, Р. Дарленски⁶,
В.А. Заборова¹, В.В. Куршев¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

³Медицинский Университет, Клиника иммунологии и аллергологии, Лодзь, Польша

⁴Центр аллергии и иммунологии, Тбилиси, Грузия

⁵Учебный университет Геомеди, Тбилиси, Грузия

⁶Тракийски университет, Стара Загора, Болгария

АННОТАЦИЯ

Холинергическая крапивница (ХнК) — хроническая индуцированная крапивница, характеризующаяся появлением зудящих мелкоочечных уртикарных элементов в диаметре до 3 мм с выраженной гиперемией, возникающих после воздействия триггерных факторов, таких как активное или пассивное повышение температуры тела, физическая нагрузка, эмоциональное возбуждение, употребление горячей или острой пищи.

К основным аспектам патогенеза ХнК относятся реакции гиперчувствительности немедленного типа к аутоантигенам потовой жидкости, функциональные нарушения процессов потоотделения, нарушение метаболизма ацетилхолина и сосудистой проницаемости с дисфункцией иннервации кожи.

Клинические проявления ХнК могут варьировать от типичных зудящих мелкоочечных уртикарных высыпаний, ангиоотёка до анафилаксии. К атипичным формам ХнК относят холинергический зуд, холинергический дермографизм, холодовую холинергическую крапивницу и персистирующую холинергическую эритему.

Диагностика ХнК основана на данных анамнеза, клинических данных и результатах провокационных тестов.

Терапия ХнК включает применение неседативных H1-блокаторов в стандартных и высоких дозах; изучается возможность применения генно-инженерной биологической терапии омализумабом. К перспективам персонализации терапии ХнК относят специфическую гипосенсибилизацию к антигенам потовой жидкости.

Основными направлениями научного поиска при ХнК являются оптимизация диагностических подходов, а также разработка инновационных методов терапии.

Ключевые слова: холинергическая крапивница; хроническая индуцированная крапивница; гистамин; ацетилхолин; диагностика; терапия.

Для цитирования:

Борзова Е.Ю., Попова К.Ю., Куровски М., Рухадзе М.Т., Дарленски Р., Заборова В.А., Куршев В.В. Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 211–226.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

Review Article

Cholinergic urticaria: novel aspects of pathogenesis, diagnosis and management

Elena Yu. Borzova^{1,2}, Christina Yu. Popova¹, Marcin Kurowski³, Maia T. Rukhadze^{4,5}, Razvigor Darlenski⁶, Viktoriya A. Zaborova¹, Vladislav V. Kurshev¹

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

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

³Medical University of Lodz, Clinics of Immunology and Allergy, Lodz, Poland

⁴Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

⁵Teaching University Geomedi, Tbilisi, Georgia

⁶Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

ABSTRACT

Cholinergic urticaria (CholU) is a chronic inducible urticaria, characterised by itchy pinpoint wheals up to 3 mm in diameter, surrounded by a prominent flare, that occur following an exposure to characteristic triggers such as active or passive heating, physical exercise, emotions, hot or spicy foods.

Key pathophysiologic mechanisms include immediate hypersensitivity to autologous sweat antigens, functional sweating disorders, impaired acetylcholine metabolism, abnormal skin vascular permeability and disturbed skin innervation.

Clinical manifestations of CholU may vary from typical itchy pinpoint urticarial lesions, angioedema to anaphylaxis. Atypical CholU forms include cholinergic pruritus, cholinergic dermatographism, cold cholinergic urticaria and persistent cholinergic erythema.

The diagnosis of cholinergic urticaria relies on patient's history, clinical manifestations and challenge tests.

Treatment options include nonsedating H1 antihistamines in standard or increased doses. The evidence is accumulating for the use of biological treatment with omalizumab in cholinergic urticaria. The prospect of personalized treatment of cholinergic urticaria include autologous sweat desensitization.

The main research efforts in CholU are directed at optimizing diagnostic approaches and developing innovative therapeutic options.

Keywords: cholinergic urticarial; chronic induced urticarial; histamine; acetylcholine; diagnosis; therapy.

For citation:

Borzova EYu, Popova ChYu, Kurowski M, Rukhadze MT, Darlenski R, Zaborova VA, Kurshev VV. Cholinergic urticaria: novel aspects of pathogenesis, diagnosis and management. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):211–226. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72329>

Received: 29.06.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Холинергическая крапивница (ХНК) — хроническая индуцированная крапивница, характеризующаяся появлением зудящих мелкоточечных волдырей после воздействия триггерных факторов, таких как физическая нагрузка, эмоции, воздействие высоких температур (приём горячей ванны/душа, высокие температуры окружающей среды), а также после употребление острой и горячей пищи (рис. 1) [1–3].

Актуальность проблемы ХНК обусловлена преимущественным поражением лиц молодого возраста [4], выраженным снижением качества их жизни [5], успеваемости и работоспособности при тяжёлой форме ХНК [5].

Первое описание крапивницы, индуцированной физической нагрузкой (с современных позиций — холинергическая крапивница), выполнено в 1924 г. и принадлежит выдающемуся американскому клиницисту Уильяму Дьюку (William Waddell Duke) [6, 7]. Пациент в возрасте 22 лет, описанный Duke, в течение нескольких месяцев отмечал уртикарные высыпания на теле при высокой температуре окружающей среды, после физической или умственной нагрузки, во время переживания сильных эмоций [7].

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА: НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ИЗУЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эпидемиология

Распространённость ХНК среди населения изучается в эпидемиологических исследованиях путём анкетирования и провокационных тестов, а среди пациентов с различными вариантами крапивниц — по данным реальной клинической практики и международных регистров.

Известно, что ХНК чаще встречается у молодых пациентов. В исследовании Т. Zuberbieg с колл. [8] частота ХНК среди 493 школьников и студентов Берлина в возрасте от 15 до 35 лет составила 11,2%, в аналогичном исследовании К. Godse с соавт. [9] среди 600 индийских студентов в возрасте от 18 до 22 лет ХНК страдали 25 из них (4,16%).

В исследовании британских дерматологов [10] частота ХНК составляет 0,2% среди амбулаторных дерматологических пациентов и 7% среди пациентов с различными вариантами крапивниц. В настоящее время проводится



Рис. 1. Триггерные факторы холинергической крапивницы. ХНК — холинергическая крапивница.

Fig. 1. Triggers of cholinergic urticarial. ХНК — cholinergic urticaria.

международное проспективное регистровое исследование CURE (Chronic Urticaria Registry), в котором уточняются данные по частоте встречаемости ХНК у пациентов с хроническими крапивницами.

Средняя продолжительность заболевания составляет 4–7,5 лет [3]. Спонтанная ремиссия наблюдается у 12,5; 35,5 и 67,9% пациентов с ХНК в течение 1 года, 5 и 13 лет соответственно [11].

Учитывая взаимосвязь холинергической крапивницы и физической нагрузки, особый интерес представляет распространённость ХНК среди спортсменов, в частности профессиональных атлетов и лиц, подвергающихся экстремальным нагрузкам. По данным болгарских учёных [12], ХНК, обусловленная физической нагрузкой, выявлена у 4 из 30 обследуемых спортсменов, включая представителей лёгкой и тяжёлой атлетики, плавания и бокса. Однако следует отметить, что в исследовании 1977 года не проводилась верификация диагноза ХНК с помощью провокационных тестов, в связи с чем данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Патогенез

К основным аспектам патогенеза ХНК относят дегрануляцию тучных клеток [13], нарушения метаболизма ацетилхолина [14], потоотделения и кожной иннервации [15], а также аутоиммунные механизмы, обусловленные гиперчувствительностью к аутоантигенам потовой жидкости [16]. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, патогенез ХНК во многом остаётся неясным.

В основе патогенеза ХНК лежат нарушения *кожной реактивности в ответ на холинергическую стимуляцию* (например, ацетилхолином) [14]. Ацетилхолин — холинергический нейромедиатор, реализующий своё действие, взаимодействуя с мускарин- и никотинчувствительными холинорецепторами [17]. К биологическим эффектам ацетилхолина в коже относится стимуляция потоотделения вследствие активации мускаринчувствительных рецепторов на постганглионарных холинергических нервных окончаниях, осуществляющих иннервацию потовых желёз. В исследованиях *in vitro* показана активация клеточной линии тучных клеток ацетилхолином посредством взаимодействия с М3-холинорецепторами [18].

Известно, что характерные уртикарные высыпания можно индуцировать под действием холиномиметиков (метахолин, пилокарпин), а также купировать их локальным применением антагонистов ацетилхолина (атропин), что подтверждает патогенетическое значение ацетилхолина при ХНК [19]. У пациентов с ХНК отмечено снижение активности ацетилхолинэстеразы (фермента, катализирующего гидролиз ацетилхолина) в синаптической щели при сравнении с другими вариантами крапивниц

у пациентов [20], что может способствовать локальному накоплению ацетилхолина у пациентов с ХНК [21, 22]. Установлено также транзиторное повышение экспрессии мускаринчувствительных рецепторов в области уртикарных высыпаний у пациентов с ХНК [23]. Таким образом, при ХНК наблюдаются нарушения метаболизма ацетилхолина и кожной реактивности к холинергической стимуляции, однако точные механизмы участия ацетилхолина в патогенезе заболевания остаются недостаточно изученными.

Важное значение в патогенезе ХНК принадлежит *дегрануляции тучных клеток* с высвобождением гистамина [24]. В исследовании А.Р. Kaplan с соавт. [13] впервые продемонстрировано сопровождаемое повышением гистамина в крови возникновение мелкоочечных уртикарных высыпаний после 10-минутного бега у 2 из 3 пациентов с ХНК. N.A. Soter с колл. [25] также показали достоверное повышение уровня гистамина в крови после физической нагрузки у 7 пациентов с ХНК. Вместе с тем факторы, приводящие к активации тучных клеток при ХНК, требуют уточнения.

На возможность активации тучных клеток под действием *сывороточных факторов* при ХНК указывают ранние работы по пассивному переносу сыворотки от пациентов с ХНК здоровым лицам или обезьянам рода макак (реакция Праустница–Кюстнера)¹ [26, 27], а также клинические доказательства кожной аутореактивности (положительная внутрикожная проба с аутологичной сывороткой) [24, 28]. Однако требуется идентификация циркулирующих сывороточных факторов и их дальнейшего изучения при ХНК.

Согласно современным представлениям, при ХНК возможны *нарушения потоотделения* в виде его снижения (гипогидроз) или полного отсутствия (ангидроз) [15]. Наблюдение пациентов с ХНК после физической нагрузки, у которых уртикарные элементы локализируются только в области гипогидроза, но не возникают в областях ангидроза, в которых мускариновые М3-рецепторы полностью отсутствуют, указывает на зависимость уртикарных высыпаний от процесса потоотделения [15]. Предполагается, что при физической нагрузке высвобождающийся из нервных окончаний ацетилхолин не полностью захватывается холинергическими рецепторами эккриновых желёз, и в результате взаимодействует с мускариновыми М3-рецепторами на поверхности тучных клеток, располагающихся вблизи эккриновых желёз, что приводит к их дегрануляции и вызывает уртикарные высыпания [15].

На современном этапе при ХНК особое внимание уделяется *аутоиммунным реакциям на аутоантигены потовой жидкости*, впервые описанные в 1994 г.

¹ По имени исследователей Karl Prausnitz (1876–1963) и Heinz Küstner (1897–1963), впервые выполнивших реакцию пассивного переноса сыворотки в 1921 г.

J. Adachi и соавт. [16]. Реакции гиперчувствительности немедленного типа к антигенам пота по результатам внутрикожного тестирования с аутологичной потовой жидкостью выявляются у 65,7% пациентов с ХнК [29]. Кроме того, *in vitro* высвобождение гистамина из базофилов под действием потовой жидкости у пациентов с ХнК опосредуется специфическим IgE к частично очищенному антигену пота [16, 29]. Одним из возможных антигенов человеческого пота является белок MGL_1304 *Malassezia globosa*, к которому выявлены IgE-антитела у 14 из 24 обследованных пациентов с ХнК [30].

При гиперчувствительности к потовой жидкости высвобождение антигенов пота в окружающую дерму, по-видимому, происходит вследствие *окклюзии выводных протоков потовых желёз* [31]. Таким образом, связывание антигенов пота с IgE-молекулами на поверхности тучных клеток, расположенных вокруг устьев потовых желёз, приводит к их дегрануляции, вызывая уртикарные высыпания. Важно отметить, что в потовой жидкости, помимо электролитов, содержатся аминокислоты, пептиды (протеазы, ингибиторы протеаз и антимикробные пептиды), иммуноглобулины (IgA, IgE), а также провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-31) [32, 33], в связи с чем возможно участие как иммунных, так и неиммунных механизмов в развитии ХнК [34].

Гистологическая картина

Локальное воспаление в коже у пациентов с ХнК характеризуется дегрануляцией тучных клеток [35], повышенной экспрессией адгезивных молекул и хемокинов [36] и образованием воспалительного инфильтрата вокруг сосудов сосочкового слоя дермы, волосяных фолликулов и потовых желёз [37]. В исследовании N. Naas и соавт. [36] на ранних этапах формирования уртикарных высыпаний при ХнК отмечалось повышение экспрессии Р-селектина GMP-140 (CD62) в области посткапиллярных венул в сосочковом слое дермы. Известно, что повышение экспрессии хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL17/TARC) коррелирует с количеством тучных клеток и лимфоцитов в воспалительном инфильтрате дермы у пациентов с ХнК [22]. В локальном воспалении кожи при ХнК участвуют лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы [24, 27]. Лимфоцитарная инфильтрация представлена CD4+ и CD8+ субпопуляциями Т-лимфоцитов [15, 22]. Особенностью гистологической картины кожи пациентов с ХнК с сопутствующим ангидрозом/гипогидрозом является повышенное локальное накопление тучных клеток и лимфоцитов [22]. В отличие от ХнК с сопутствующим гипогидрозом, у пациентов с ангидрозом отмечается лимфоцитарная инфильтрация вокруг потовых желёз [15].

Таблица 1. Классификация хронической крапивницы по федеральным клиническим рекомендациям РААКИ (2019) [38]

Table 1. The classification of chronic urticaria according to the Federal Clinical Recommendations of the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists (2019) [38]

Крапивница	
хроническая спонтанная (идиопатическая)	индуцируемая
Появление волдырей и/или ангиоотёков в период от 6 нед. и более вследствие известных ¹ и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм ²
	Индукцируемая холодом ³
	Крапивница от давления ⁴
	Солнечная
	Индукцируемая теплом ⁵
	Вибрационный ангиоотёк
	Холинергическая
	Контактная
	Аквагенная

Примечание. ¹ Например, аутореактивная крапивница вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки.

² Форма, известная как дермографическая крапивница.

³ Известна как холодовая контактная крапивница.

⁴ Известна как замедленная крапивница от давления.

⁵ Известна как тепловая контактная крапивница.

Классификация

Согласно федеральным клиническим рекомендациям [38], крапивницы делят на острые (≤6 нед.) и хронические (>6 нед.), по клиническим подтипам — на спонтанные и индуцированные (**табл. 1**) [38]. Среди индуцированных крапивниц выделяют физические крапивницы и особые крапивницы, к которым относится и ХнК [39]. Характеристика патогенетических подтипов ХнК представлена в **табл. 2** [4].

Клиническая картина

Клинически ХнК проявляется в течение 15–20 мин после воздействия триггерных факторов в виде зудящих мелкоочечных волдырей (1–3 мм в диаметре) на фоне выраженной гиперемии (**рис. 2**), которые разрешаются в течение часа [40, 41]. Клинические проявления ХнК могут варьировать от поражения кожных покровов, ангиоотёка до анафилаксии² [42–44].

² Анафилаксия — жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности, характеризующая быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушений со стороны дыхательной системы. Возможно развитие анафилаксии с поражением кожи, слизистых и желудочно-кишечного тракта без гемодинамических и дыхательных нарушений [43].

Таблица 2. Характеристика подтипов холинергической крапивницы (адаптировано из [4])**Table 2.** The subtype characteristics of cholinergic urticaria (adapted from [4])

Подтип	Клинические особенности			Внутрикожное тестирование	
	ангиоотёки	гипогидроз	атопия	с аутологичным потом	с аутологичной сывороткой
С гиперчувствительностью к поту без ангиоотёка	Нет	Нет	Не определено	Положительная	Отрицательная
Фолликулярный	Не определено	Не определено	Не определено	Отрицательная	Положительная
С периферическим ангиоотёком	Характерно	Нет	Часто	Положительная	Отрицательная
Сопровождающаяся приобретённым гипоангидрозом	Не определено	Всегда	Реже	Положительная / отрицательная	Не определено

**Рис. 2.** Характерные уртикарные высыпания при холинергической крапивнице:

a — на коже руки пациента в возрасте 33 лет; *b* — на коже спины пациентки в возрасте 41 года.

Fig. 2. Typical urticarial lesions in cholinergic urticaria: *a* — in a male patient aged 33; *b* — in a female patient aged 41.

В исследовании К. Petalas с соавт. [45] показана более высокая частота встречаемости бронхиальной гиперчувствительности у пациентов с ХНК (42%), чем у пациентов с хронической крапивницей (7%) или здоровых пациентов (7%). Характеристика атипичных форм ХНК представлена в **табл. 3** [46–49].

При ХНК возможна сезонность симптомов с преобладанием обострений в зимний период [50]. При ретроспективном анализе данных 644 пациентов с ХНК обострения преимущественно наблюдались в ноябре–феврале с максимальной обращаемостью в декабре и наименьшей — в августе. Примерно

у 40% пациентов симптомы ХНК наблюдались исключительно зимой [51]. Предполагается, что сезонность ХНК может быть обусловлена окклюзией выводных протоков потовых желёз при генерализованном гипо- и ангидрозе в зимний период [31].

Особый интерес представляет взаимосвязь ХНК и аллергических заболеваний [52, 53]. По данным исследования S. Altrichter с колл. [52], у пациентов с ХНК наблюдается высокая частота атопии³ — 57%, в частности

³ Атопия — личная или наследственная предрасположенность к выработке антител IgE в ответ на низкие дозы аллергенов, обычно белков, и развитию типичных симптомов, таких как астма, риноконъюнктивит или экзема/дерматит [54].

Таблица 3. Атипичные формы холинергической крапивницы**Table 3.** Atypical forms of cholinergic urticaria

Атипичная формы	Триггерные факторы	Характеристика уртикарных элементов	Клинические особенности
Холинергический зуд	Пассивное согревание, физическая нагрузка, эмоции	Уртикарные высыпания отсутствуют	Возможно прогрессирование в холинергическую крапивницу
Холинергический дермографизм	Механическое раздражение кожи	Мелкоточечные уртикарные элементы, характеризующиеся быстрым возникновением и бесследным исчезновением в течение часа	Может наблюдаться самостоятельно и в сочетании с холинергической крапивницей
Холодовая холинергическая крапивница	Сочетание системного охлаждения и физической нагрузки	Типичные мелкоточечные уртикарные высыпания	Клиническая картина развивается только при сочетании двух триггерных факторов
Персистирующая холинергическая эритема	Физическая нагрузка	Множественные небольшие симметричные монотипные пятна, преимущественная локализация: туловище, верхние конечности	Клиническая картина в виде персистирующих высыпаний обусловлена сохранением единичных пятен не более 1 ч и появлением новых пятен на близлежащих участках кожного покрова

частота встречаемости атопического дерматита составляет 30%, аллергического ринита — 20%, бронхиальной астмы — 20% [52–54].

Симптомы ХнК оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, включая повседневную деятельность, эмоции, социальную активность и занятия спортом [55]. По данным опросника для оценки уровня качества жизни пациентов с ХнК (CholU-QoL), разработанного немецкой группой учёных из Университета Шарите (Берлин), в 15% случаев ХнК отмечено выраженное снижение качества жизни [5]. В исследовании E. Roop и соавт. [56], у пациентов с ХнК отмечено более выраженное снижение качества жизни по данным дерматологического опросника DQLI (Dermatological Quality Life Index), чем у пациентов с другими типами крапивниц (хроническая идиопатическая крапивница с ангиоотёками, хроническая идиопатическая крапивница в сочетании с замедленной крапивницей от давления, симптоматический дермографизм и уртикарный васкулит). Показатели DQLI у пациентов с ХнК сопоставимы с таковыми при тяжёлом атопическом дерматите и превышают у больных с псориазом и акне [56].

Диагностика

Учитывая характерную клиническую картину ХнК и её возникновение после воздействия триггерных факторов, клинический диагноз в большинстве случаев не представляет затруднений. Диагностика ХнК основана на данных анамнеза, клинического осмотра и результатах провокационных тестов. С помощью провокационных тестов при ХнК, как и при физических

крапивницах, проводится подтверждение диагноза, определяется порог чувствительности к триггерам (например, к физической нагрузке), а также оценивается тяжесть заболевания и эффективность терапии [3]. В исследовании H.D. Kotalow с соавт. [41], анамнестические данные подтверждались результатами провокационных тестов лишь у 62% из 76 пациентов с физическими крапивницами. Обращает внимание, что через год у 4 из 38 пациентов с изначально положительными провокационными тестами наблюдалось разрешение симптомов заболевания [41].

Для подтверждения диагноза ХнК проводят провокационные тесты с физической нагрузкой (тредмил-тест; велоэргометрия). Реже используют провокационные тесты пассивного согревания с горячей ванной (20–30 мин при температуре 40–42°C) или сауной, сопровождаемые подъёмом температуры тела пациента по меньшей мере на 1°C [19, 57]. Провокационные тесты выполняются не менее чем через 24 ч после разрешения симптомов. Приём антигистаминных препаратов следует исключить за 3 дня до проведения провокационных тестов, а использование глюкокортикоидов — за 7 дней. Безопасность является основным требованием, предъявляемым к нагрузочным тестам.

Ранее в диагностике ХнК использовалось внутрикожное тестирование с метахолином [58]. У некоторых пациентов с ХнК при внутрикожном введении метахолина развиваются типичные для ХнК мелкоточечные уртикарные элементы. Однако в связи с низкой чувствительностью (33%) данный тест практически не используется в клинической практике [59].

Таблица 4. Дифференциальная диагностика холинергической крапивницы и анафилаксии физического усилия (модификация таблицы G.W. Volcheck и соавт. [59])

Table 4. Differential diagnosis of cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis (Modified from Volcheck et al. [59])

Заболевание	Триггерные факторы	Уртикарные элементы		Анафилаксия
		характер	размер, мм	
Холинергическая крапивница	Воздействие тепла, стресс, физические упражнения	Точечные	2–4	Редко
Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой	Физическая нагрузка	Классические	10–15	Часто
Вариантная анафилаксия физического усилия	Физическая нагрузка	Точечные	2–4	Часто
Пищевая анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой	Сочетание физической нагрузки и пищевых аллергенов	Классические	10–15	Часто

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ХНК проводится с анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой (АНИФУ). АНИФУ — тяжёлое заболевание, при котором анафилаксия может развиваться в любой момент физической нагрузки. Триггерами АНИФУ являются физическая активность: медленная ходьба; оживлённая прогулка; аэробные виды спорта, такие как бег, езда на велосипеде, лыжный спорт, теннис, танцы и плавание [60, 61]. Продолжительность эпизодов может варьировать, в то время как частота эпизодов имеет тенденцию к снижению либо остаётся неизменной [62]. У 10% пациентов с АНИФУ системные реакции возникают вследствие физических упражнений, в остальных случаях требуется наличие дополнительного триггерного фактора (пищевые продукты / лекарственные препараты, например нестероидные противовоспалительные) [62].

Возможно развитие АНИФУ после приёма пищевых аллергенов, предположительно вследствие повышенной системной абсорбции и продукции медиаторов воспаления [62]. Пищевая анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой, развивается в основном в период от 10 мин до 4–6 ч после приёма пищи и носит характер IgE-опосредованной аллергической реакции [63, 64]. Наиболее часто развитие пищевой анафилаксии, индуцируемой физической нагрузкой, связано с приёмом в пищу пшеницы (омега-5-глиадина), морепродуктов, орехов, различных видов мяса, коровьего молока, фруктов и овощей (помидоры, апельсины, виноград), грибов, алкоголя [64]. У таких пациентов определяется повышение уровня специфических антител IgE к определённому пищевому аллергену и/или положительные кожные

тесты с пищевыми аллергенами [42, 63]. Имеются данные о связи пищевой анафилаксии, индуцируемой физической нагрузкой, с острым коронарным синдромом, в частности с синдромом Коуниса⁴ [65].

Выделяют классическую и вариантную анафилаксию, индуцированную физической нагрузкой. Классическая форма характеризуется крупными уртикарными элементами (10–15 мм), в то время как вариантная — мелкоточечными (2–4 мм) [59]. При АНИФУ в сыворотке крови повышается концентрация триптазы, высвобождаемой при активации тучных клеток. Уровень триптазы сыворотки крови, полученный в течение 30 мин после эпизода анафилаксии, является подтверждением диагноза АНИФУ [43, 66]. Дифференциальная диагностика ХНК и анафилаксии физического усилия представлена в **табл. 4** [59].

Важно отличать ХНК от других хронических индуцируемых крапивниц. Схожая клиническая картина (точечные уртикарные высыпания) при ХНК и некоторых других хронических индуцированных крапивницах (аквагенная, тепловая) обуславливает сложность дифференциальной диагностики, однако их отличают триггерные факторы. Главным отличием ХНК от аквагенной крапивницы являются высыпания при контакте с горячей водой (40–42°C), в свою очередь аквагенная крапивница развивается при контакте с водой любой температуры [3, 67]. Похожая клиническая картина и наличие общего триггерного фактора — эмоционального напряжения — обуславливают сложность

⁴ Острый коронарный синдром (синдром Коуниса) проявляется нестабильной вазоспастической/невазоспастической стенокардией или острым инфарктом миокарда, вызванных высвобождением медиаторов воспаления вследствие аллергической реакции [63].

дифференциальной диагностики ХНК от адренергической крапивницы, главным отличием которой является наличие области более бледного цвета вокруг волдырей вследствие вазоконстрикции [68].

Представляет интерес дифференциальная диагностика атипичных форм ХНК. Холинергический дермографизм следует отличать от симптоматического — наиболее распространённой формы физической крапивницы с характерными линейными уртикарными элементами и зудом в ответ на механическое штриховое раздражение кожи [46]. В свою очередь, холинергический дермографизм может наблюдаться у некоторых пациентов с ХНК, у которых дермографическая реакция состоит из сгруппированных мелкоочечных волдырей, характерных для ХНК, в месте штрихового раздражения кожи тупым предметом [46].

Лечение

Терапия ХНК направлена на предотвращение воздействия триггерных факторов и достижение контроля над симптомами заболевания [39]. Важно отметить, что лечение ХНК нередко является трудной задачей для клинициста, так как у 67% пациентов симптомы ХНК не контролируются проводимой терапией [5].

Пациентам с тяжёлым течением ХНК рекомендовано избегать интенсивной физической нагрузки и стрессовых ситуаций, посещение сауны, горячих ванн, употребление горячей или острой пищи. Важно отметить, что полное исключение триггерных факторов не всегда представляется возможным, в частности, являются актуальными вопросы, касающиеся физической нагрузки у спортсменов с ХНК. В настоящее время ведётся разработка отечественных рекомендаций для спортсменов с различными формами крапивницы, включая ХНК.

Рекомендации по физической нагрузке для пациентов с холинергической крапивницей и анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой [62]:

- Физические упражнения под контролем партнёра, осведомлённого о состоянии пациента и способного оказать неотложную помощь.
- Отказ от физических упражнений в дни с тёплой/жаркой или влажной погодой.
- Снижение интенсивности физических упражнений
- Прекращение упражнений при появлении первых признаков ХНК и АНИФУ (гиперемия, кожный зуд, крапивница).
- Индивидуальные программы упражнений, проводимые под медицинским наблюдением.
- Обязательное наличие и при необходимости использование наборов самопомощи (раствор адреналина гидрохлорида 0,1%).

Пациенты с предшествующими эпизодами анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, должны быть направлены к специалисту для аллергологического обследования, обучения профилактике анафилаксии и оказанию самопомощи (противошоковые наборы для самопомощи с 0,1% раствором адреналина гидрохлорида) [69].

Современные международные согласительные документы и отечественные клинические рекомендации предлагают ступенчатый алгоритм к терапии ХНК. Согласно международным (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) и отечественным клиническим рекомендациям по лечению крапивницы, терапией первой линии является применение антигистаминных препаратов второго поколения в стандартных дозах [39]. Доказательная база клинической эффективности неседативных антигистаминных препаратов в стандартных и высоких дозах включает плацебоконтролируемое исследование британских учёных Института дерматологии Святого Иоанна (Лондон) [70], одно неконтролируемое ($n=28$) и два двойных слепых плацебоконтролируемых исследования учёных Университета Шарите (Берлин) [71–73]. Однако систематический анализ проспективных исследований эффективности антигистаминных препаратов в стандартных и высоких дозах при ХНК (общее число пациентов с ХНК составило 316 человек), проведённый С. Dressler с соавт. [74], указывает на высокий риск систематической ошибки и малую выборку исследований.

При неэффективности антигистаминных препаратов у пациентов с ХНК изучают возможность применения генно-инженерной биологической терапии омализумабом (рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1-антитела, направленные против циркулирующих иммуноглобулинов класса E) [39], но в настоящее время ХНК не включена в официальные показания к применению омализумаба. В клинических исследованиях также изучается возможность применения лигелизумаба и дупилумаба при ХНК.

Доказательная база применения омализумаба при ХНК включает 1 рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование, 3 проспективных, 3 ретроспективных исследования и 6 клинический случаев, однако данные исследования характеризовались малой выборкой и отличались режимами дозирования омализумаба (150–300 мг) [75–78]. По данным исследования M.N. Ghazanfar с соавт. [75], у 23 пациентов с ХНК после 6 мес терапии омализумабом отмечалось достоверное снижение тяжести заболевания. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании G. Gastaminza и соавт. [76] после терапии омализумабом (300 мг) в течение 12 мес у 31,3% из 22 пациентов с ХНК наблюдались отрицательные результаты провокационных тестов с физической нагрузкой. Стоит

заметить, что эффективность омализумаба у пациентов с ХНК выражена меньше, чем у пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Имеются также указания на более медленный ответ на терапию омализумабом [76, 78] или даже её неэффективность у некоторых пациентов [79].

При тяжёлой ХНК рассматривается возможность применения циклоспорина. Предполагается, что механизм действия циклоспорина при ХНК основан на ингибировании IgE-индуцированного высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток. Опыт применения циклоспорина при ХНК ограничен единичными клиническими случаями [53]. При применении циклоспорина целесообразно проводить контроль артериального давления, а также мониторинг функции почек в связи с возможной токсичностью данного препарата.

Кроме того, в отдельных клинических случаях ХНК имеется опыт успешного лечения комбинацией бутилбромидом скополамина с H1-блокаторами [80], комбинацией антигистаминных препаратов, b-блокаторов и монтелукаста [81], ботулотоксином [82] и даназолом [83]. Обращает на себя внимание клинический случай, описанный А. Sheraz и соавт. [82], с длительной ремиссией ХНК после лечения ботулиническим токсином А с последующим рецидивом заболевания после завершения действия препарата.

В перспективе у пациентов с гиперчувствительностью к антигенам собственного пота изучается возможность применения десенсибилизации аутологичным потом. Пилотные исследования проведены группами японских учёных [84, 85], однако в клинической практике в настоящее время данный метод не применяется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХНК является важной медико-социальной проблемой и перспективной областью для научных исследований. Остаются недостаточно изученными вопросы эпидемиологии заболевания в различных возрастных группах населения, а также у лиц, активно занимающихся спортом. Недавние достижения в изучении патогенеза ХНК открывают перспективы разработки принципов дифференциальной терапии с учётом патогенетических механизмов заболевания. Основными направлениями научного поиска при ХНК являются оптимизация диагностических подходов и разработка инновационных методов терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Борзова Е.Ю. подтверждает финансирование научного проекта от GlaxoSmithKline и получение

гонораров за образовательные услуги от Novartis и Sanofi. Заборовой В.А. получена грантовая поддержка инициатив конкурса грантов Росмолодёжи на физкультурно-спортивный проект, направленный на привлечение студентов к здоровому образу жизни с использованием онлайн-технологий, «Марафон для жизни». Попова К.Ю., Рухадзе М.Т., Куровски М., Дарленски Р., Куршев В.В. подтверждают отсутствие конфликта интересов в отношении данной статьи.

Вклад авторов. Борзова Е.Ю., Попова К.Ю. — написание текста рукописи и подготовка иллюстраций; Рухадзе М.Т. — редакция статьи с позиций согласительных документов ЕААС по аллергическим заболеваниям и спорту; Куровски М. — обзор публикаций по диагностике и дифференциальной диагностике ХНК, редакция статьи; Дарленски Р. — обзор публикаций по вкладу болгарских учёных в изучение ХНК у спортсменов, по патогенезу ХНК, редакция статьи; Заборова В.А. — рекомендации для пациентов, занимающихся спортом, редакция статьи с учётом согласительных отечественных документов по дерматологическим заболеваниям и спорту; Куршев В.В. — рекомендации для пациентов, занимающихся спортом, редакция статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. The authors received no financial support for authorship, and/or publication of this article.

Competing interests. Borzova E.Yu. received research funding from GlaxoSmithKline and honoraria for educational services from Novartis and Sanofi. Zaborova V.A. received a grant support from the Rosmolodezh initiative grant competition for a sport project, focusing on student engagement in a healthy lifestyle using online technologies "Marathon for life". Popova Ch.Yu., Rukhadze M.T., Kurovski M., Darlenski R., Kurshev V.V. declare no conflicts of interests regarding this article.

Author contribution. Borzova E.Yu., Popova Ch.Yu. — prepared the manuscript and the figures; Rukhadze M.T. — edited the manuscript according to the EAACI consensus documents on allergic diseases and sport; Kurovski M. — reviewed of the publications on the diagnosis and differential diagnosis of CholU and edited the manuscript; Darlenski R. — reviewed the publications on the research contribution on CholU in athletes by Bulgarian scientists and the CholU pathophysiology, edited the manuscript; Zaborova V.A. — reviewed the recommendations for patients, who are actively engaged in sports, edited the manuscript according to the national recommendations on skin diseases and sport; Kurshev V.V. — reviewed the recommendations for patients, who are actively engaged in sports, edited the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Галлямова Ю.А. Российское общество дерматологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных крапивницей. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путём. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
2. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., и др. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница // Российский Аллергологический Журнал. 2018. № 5. С. 47–62.
3. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
4. Fukunaga A., Washio K., Hatakeyama M., et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management // *Clin Auton Res*. 2018. Vol. 28, N 1. P. 103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
5. Ruft J., Asady A., Staubach P., et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL) // *Clin Exp Allergy*. 2018. Vol. 48, N 4. P. 433–444. doi: 10.1111/cea.13102
6. Maurer M. Urticaria and angioedema // *Chem Immunol Allergy*. 2014. Vol. 100. P. 101–104. doi: 10.1159/000358614
7. Duke W.W. Urticaria caused specifically by the action of physical agents // *J Am Med Assoc*. 1924. Vol. 5. P. 3–9. doi: 10.1001/jama.1924.02660010007002
8. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnecki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 6. P. 978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
9. Godse K., Farooqui S., Nadkarni N., Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults // *Indian Dermatol Online J*. 2013. Vol. 4. P. 62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
10. Moore-Robinson M., Warin R.P. Some clinical aspects of cholinergic urticarial // *Br J Dermatol*. 1968. Vol. 80, N 12. P. 794–799. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb11948.x
11. Rujitharanawong Ch., Tuchinda P., Chularojanamontri L., et al. Cholinergic urticaria: clinical presentation and natural history in a tropical country // *BioMed Research International* 2020. Vol. 1. P. 6. doi: 10.1155/2020/7301652
12. Mikhailov P., Berova N., Andreev V.C. Physical urticaria and sport // *Cutis*. 1977. Vol. 20, N 3. P. 381–390.
13. Kaplan A.P., Gray L., Shaff R.E., et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticarial // *J Allergy Clin Immunol*. 1975. Vol. 55. P. 394–402. doi: 10.1016/0091-6749(75)90078-0
14. Dice J.P. Physical urticarial // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. Vol. 24. P. 225–246. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.005
15. Sawada Y., Nakamura M., Hino R., Tokura Y. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor m3 in anhidrotic and hypohidrotic skin // *J Investig Dermatol*. 2010. Vol. 130, N 11. P. 2683–2686. doi: 10.1038/jid.2010.188
16. Adachi J., Aoki T., Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 1994. Vol. 7, N 2. P. 142–149. doi: 10.1016/0923-1811(94)90088-4
17. Kurzen H., Schallreuter K.U. Novel aspects in cutaneous biology of acetylcholine synthesis and acetylcholine receptors // *Exp Dermatol*. 2004. Vol. 13, Suppl. 4. P. 27–30. doi: 10.1111/j.1600-0625.2004.00258.x
18. Bito T., Sawada Y., Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating // *Allergol Int*. 2012. Vol. 61, N 4. P. 539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
19. Commens C.A., Greaves M.W. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticarial // *Br J Dermatol*. 1978. Vol. 98. P. 47–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb07332.x
20. Magnus I.A., Thompson R.H. Cholinesterase levels in the skin in cholinergic urticaria and pruritus // *Br J Dermatol*. 1956. Vol. 68. P. 283–289. doi: 10.1111/j.1365-2133.1956.tb12819.x
21. Takahashi K., Soda R., Kishimoto T., et al. The reactivity of dispersed human lung mast cells and peripheral blood basophils to acetylcholine // *Arerugi*. 1992. Vol. 41. P. 686–692.
22. Sawada Y., Nakamura M., Bito T., et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis // *J Investigative Dermatol*. 2014. Vol. 134. P. 276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
23. Shelley W.B., Shelley E.D., Ho A.K. Cholinergic urticaria: acetylcholine-receptor-dependent immediate-type hypersensitivity reaction to copper // *Lancet*. 1983. Vol. 1, N 8329. P. 843–846. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91386-7
24. Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticarial // *Curr Allergy Asthma Reports*. 2009. Vol. 9. P. 273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
25. Soter N.A., Wasserman S.I., Austen F., et al. Release of mast-cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria // *NEJM* 1980. Vol. 302, N 11. P. 604–608. doi: 10.1056/NEJM198003133021104
26. Murphy G.M., Greaves M.W., Zollman P.E., Winkelmann R.K. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey // *Dermatologica*. 1988. Vol. 177, N 6. P. 338–340. doi: 10.1159/000248603
27. Illig L., Heinicke A. Zur pathogenese der cholinergischen urticaria. IV. Zur Frage einer echten Antigen-Antikörperreaktion [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction] // *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967. Vol. 229, N 4. P. 360–371.
28. Sabroe R.A., Grattan C.E., Francis D.M., et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticarial // *Br J Dermatol*. 1999. Vol. 140. P. 446–452. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02707.x
29. Takahagi S., Tanaka T., Ishii K., et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 160. P. 426–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x
30. Hiragun T., Ishii K., Hiragun M., et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 608–615. P. e604. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047
31. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T., et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // *Dermatology*. 2002. Vol. 3. P. 173–178. doi: 10.1159/000057877

32. Abajian M., Schoepke N., Altrichter S., et al. Physical urticarias and cholinergic urticarias // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. Vol. 34, N 1. P. 73–88. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.010
33. Dai X., Okazaki H., Hanakawa Y., et al. Eccrine sweat contains IL-1a, IL-1b and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. P. e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
34. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 26. P. 114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
35. James M.P., Eady R.A., Kobza-Black A., et al. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement, abstracted // *J Invest Dermatol*. 1980. Vol. 74. P. 451.
36. Haas N., Schadendorf D., Henz B.M. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions // *Int Arch Allergy Immunol*. 1998. Vol. 115, N 3. P. 210–214. doi: 10.1159/000023902
37. Winkelmann R.K. The histology and immunopathology of dermatographism // *J Cutan Pathol*. 1985. Vol. 12, N 6. P. 486–492. doi: 10.1111/j.1600-0560.1985.tb00447.x
38. Федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы. Российская Ассоциация аллергологов и иммунологов, 2019.
39. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // *Allergy*. 2018. Vol. 73. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
40. Maurer M., Fluhr J.W., Kha D.A. How to approach chronic inducible urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
41. Komarow H.D., Arceo S., Young M., et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
42. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 2. P. 284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
43. Montgomery M.D. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis // *Curr Sports Med Rep*. 2015. Vol. 14, N 1. P. 61–63. doi: 10.1249/jsr.0000000000000111
44. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020. № 3. С. 15–26. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26
45. Petalas K., Kontou-Fili K., Gratziou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticarial // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009. Vol. 102, N 5. P. 416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60514-5
46. Mayou S.C., Kobza Black A., Eady R.A., Greaves M.W. Cholinergic dermatographism // *Br J Dermatol*. 1986. Vol. 115, N 3. P. 371–377. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05754.x
47. Oda Y., Fukunaga A., Tsujimoto M., et al. Combined cholinergic urticaria and cold-induced cholinergic urticaria with acquired idiopathic generalized anhidrosis // *Allergol Int*. 2015. Vol. 64. P. 214–215. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.004
48. Maltseva N., Borzova E., Fomina D., et al. COLD-CE steering committee. Cold urticarial — What we know and what we do not know // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
49. Murphy G.M., Black A.K., Greaves M.W. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticarial // *Br J Dermatol*. 1983. Vol. 109, N 3. P. 343–348. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03551.x
50. Shoenfeld Y., Harari Z., Sheonfeld Y., Keren G. Cholinergic urticaria. A seasonal disease // *Arch Intern Med*. 1981. Vol. 141. P. 1029–1030. doi: 10.1001/archinte.141.8.1029
51. Rho N.K. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal // *Dermatology*. 2006. Vol. 213. P. 357–358. doi: 10.1159/000096205
52. Altrichter S., Koch K., Church M.K., Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30. P. 2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
53. Washio K., Fukunaga A., Onodera M., et al. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: report of 15 cases // *J Dermatol Sci*. 2017. Vol. 85. P. 135–137. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.001
54. Анафилактический шок // *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2014. С. 35–47.*
55. Itakura A., Tani Y., Kaneko N., Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, N 8. P. 963–970. doi: 10.1111/1346-8138.14502
56. Poon E., Seed P.T., Greaves M.W., Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions // *Br J Dermatol*. 1999. Vol. 140, N 4. P. 667–671. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02767.x
57. Борзова Е.Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц // *Российский Аллергологический Журнал*. 2019. Т. 16, № 2. P. 5–13.
58. Kiistala R., Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site // *Acta Derm Venereol*. 1997. Vol. 77, N 1. P. 84–85.
59. Volcheck G.W., Li J.T. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis // *Mayo Clin Proc*. 1997. Vol. 72, N 2. P. 140–147. doi: 10.4065/72.2.140
60. Payls J.D., Cross D. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to corn // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. Vol. 101. P. 853–854. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70317-3
61. Bonini M., Palange P. Anaphylaxis and sport // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 14, N 4. P. 323–327. doi: 10.1097/ACI.0000000000000074
62. Bennett J.R. Anaphylaxis attributed to exercise: considerations for sports medicine specialists // *Phys Sportsmed*. 2015. Vol. 43, N 1. P. 1–12. doi: 10.1080/00913847.2015.1000233
63. Maulitz R.M., Pratt D.S., Schocket A.L. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish // *J Allergy Clin Immunol*. 1979. Vol. 63, N 6. P. 433–434. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
64. Foong R., Giovannini M., Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 19, N 3. P. 224–228. doi: 10.1097/ACI.0000000000000531
65. Kounis N.G., Kounis G.N., Soufras G.D. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome // *J Pharmacol Pharmacother*. 2016. Vol. 7, N 1. P. 48–50. doi: 10.4103/0976-500X.179355

66. Castells M.C., Horan R.F., Sheffer A.L. Exercise-induced anaphylaxis // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003. Vol. 3, N 1. P. 15–21. doi: 10.1007/s11882-003-0005-x

67. Luong K.V., Nguyen L.T. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998. Vol. 80. P. 483–485. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63071-2

68. Kawakami Y., Gokita M., Fukunaga A., Nishigori C. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clonazepam // *J Dermatol.* 2015. Vol. 42. P. 635–637. doi: 10.1111/1346-8138.12855

69. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437

70. Kobza Black A., Aboobaker J., Gibson J.R., et al. Acrivastine versus hydroxyzine in the treatment of cholinergic urticaria. A placebo-controlled study // *Acta Dermatovenereol.* 1988. Vol. 68. P. 541–544.

71. Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticarial // *Acta Dermatovenereol.* 1995. Vol. 75. P. 147–149. doi: 10.2340/0001555575147149

72. Zuberbier T., Munzberger C., Haustein U., et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticarial // *Dermatology.* 1996. Vol. 193. P. 324–327. doi: 10.1159/000246281

73. Wosny K., Weller K., Werner A., et al. Antihistamine uposing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138, N 5. P. 1483–1485. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026

74. Dressler C., Werner R.N., Eisert L., et al. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 5. P. 1726–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.031

75. Ghazanfar M.N., Holm J.G., Thomsen S.F. Omalizumab for cholinergic urticaria: 6 months prospective study and systematic review of the literature // *Dermatol Ther.* 2020. Vol. 33, N 6. P. e14010. doi: 10.1111/dth.14010

76. Gastaminza G., Azofra J., Nunez-Cordoba J.M., et al. Efficacy and safety of omalizumab (xolair) for cholinergic urticaria in pa-

tients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 5. P. 1599–1609.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.025

77. Metz M., Ohanian T., Church M.K., Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis // *J Dermatol Sci.* 2014. Vol. 73, N 1. P. 57–56. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011

78. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 2. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032

79. Sabroe R.A. Failure of omalizumab in cholinergic urticarial // *Clin Exp Dermatol.* 2010. Vol. 35, N 4. P. e127–129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x

80. Ujiie H., Shimizu T., Natsuga K., et al. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines // *Clin Exp Dermatol.* 2006. Vol. 31, N 4. P. 588–589. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02117.x

81. Feinberg J.H., Toner C.B. Successful treatment of disabling cholinergic urticarial // *Mil Med.* 2008. Vol. 173, N 2. P. 217–220. doi: 10.7205/milmed.173.2.217

82. Sheraz A., Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 6. P. 1369–1370. doi: 10.1111/bjd.12200

83. La Shell M.S., England R.W. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol // *J Drugs Dermatol.* 2006. Vol. 5, N 7. P. 664–667.

84. Kozaru T., Fukunaga A., Taguchi K., et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticarial // *Allergol Int.* 2011. Vol. 60, N 3. P. 277–281. doi: 10.2332/allergolint.10-0A-0269

85. Tanaka T., Ishii K., Suzuki H., et al. Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen // *Alerugi.* 2007. Vol. 56. P. 54–57.

REFERENCES

- Aravivskaya ER, Sokolovsky EV, Gallyamova YuA. Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines for the management of patients with urticaria. Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed. revised and updated. Moscow: Delovoy Express; 2016. 768 p. (In Russ).
- Danilycheva IV, Ilyina NI, Luss LV, et al. Federal clinical guidelines. Urticaria. *Russian Allergological Journal.* 2018;(5):47–62. (In Russ).
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
- Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
- Ruft J, Asady A, Staubach P, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy.* 2018;48(4):433–444. doi: 10.1111/cea.13102
- Maurer M. Urticaria and angioedema. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:101–104. doi: 10.1159/000358614
- Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. *J Am Med Assoc.* 1924;5:3–9. doi: 10.1001/jama.1924.02660010007002
- Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
- Godse K, Farooqui S, Nadkarni N, Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
- Moore-Robinson M, Warin RP. Some clinical aspects of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol.* 1968;80(12):794–799. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb11948.x
- Rujitharanawong Ch, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cholinergic urticaria: clinical presentation and natural history in a tropical country. *BioMed Research International.* 2020;1:6. doi: 10.1155/2020/7301652
- Mikhailov P, Berova N, Andreev VC. Physical urticaria and sport. *Cutis.* 1977;20(3):381–390.
- Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55:394–402. doi: 10.1016/0091-6749(75)90078-0

14. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:225–246. doi: 10.1016/j.jiac.2004.01.005
15. Sawada Y, Nakamura M, Hino R, Tokura Y. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(11):2683–2686. doi: 10.1038/jid.2010.188
16. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 1994;7(2):142–149. doi: 10.1016/0923-1811(94)90088-4
17. Kurzen H, Schallreuter KU. Novel aspects in cutaneous biology of acetylcholine synthesis and acetylcholine receptors. *Exp Dermatol*. 2004;13(Suppl 4):27–30. doi: 10.1111/j.1600-0625.2004.00258.x
18. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int*. 2012;61(4):539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
19. Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol*. 1978;98:47–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb07332.x
20. Magnus IA, Thompson RH. Cholinesterase levels in the skin in cholinergic urticaria and pruritus. *Br J Dermatol*. 1956;68:283–289. doi: 10.1111/j.1365-2133.1956.tb12819.x
21. Takahashi K, Soda R, Kishimoto T, et al. The reactivity of dispersed human lung mast cells and peripheral blood basophils to acetylcholine. *Arerugi*. 1992;41:686–692.
22. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
23. Shelley WB, Shelley ED, Ho AK. Cholinergic urticaria: acetylcholine-receptor-dependent immediate-type hypersensitivity reaction to copper. *Lancet*. 1983;1(8329):843–846. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91386-7
24. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Reports* 2009;9:273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
25. Soter NA, Wasserman SI, Austen F, Regis McFadden E. Release of mast-cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *NEJM*. 1980;302(11):604–608. doi: 10.1056/NEJM198003133021104
26. Murphy GM, Greaves MW, Zollman PE, Winkelmann RK. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey. *Dermatologica*. 1988;177(6):338–340. doi: 10.1159/000248603
27. Illig L, Heinicke A. Zur Pathogenese der cholinergischen Urticaria. IV. Zur Frage einer echten Antigen-Antikörperreaktion [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction]. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;229(4):360–371.
28. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1999;140:446–452. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02707.x
29. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol*. 2009;160:426–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x
30. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(608–615):e604. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047
31. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology*. 2002;3:173–178. doi: 10.1159/000057877
32. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticarias. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):73–88. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.010
33. Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, et al. Eccrine sweat contains IL-1a, IL-1b and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS One*. 2013;8(7):e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
34. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;26:114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
35. James MP, Eady RA, Kobza-Black A, et al. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement, abstracted. *J Invest Dermatol*. 1980;74:451.
36. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;115(3):210–214. doi: 10.1159/000023902
37. Winkelmann RK. The histology and immunopathology of dermatographism. *J Cutan Pathol*. 1985;12(6):486–492. doi: 10.1111/j.1600-0560.1985.tb00447.x
38. Federal clinical guidelines for the treatment of urticaria. Russian Association of Allergologists and Immunologists; 2019. (In Russ).
39. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
40. Maurer M, Fluhr JW, Kha DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
41. Komarow HD, Arceo S, Young M, et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
42. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
43. Montgomery MD. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015;14(1):61–63. doi: 10.1249/jsr.0000000000000111
44. Ilyina NI, Zabolotskikh IB, Astafyeva NG, et al. Anaphylactic shock. Clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public organization “Federation of Anesthesiologists and Resuscitators”. *Bulletin of Intensive care named after A.I. Saltanov*. 2020;(3):15–26. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26
45. Petalas K, Kontou-Fili K, Gratiou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60514-5
46. Mayou SC, Kobza Black A, Eady RA, Greaves MW. Cholinergic dermatographism. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):371–377. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05754.x
47. Oda Y, Fukunaga A, Tsujimoto M, et al. Combined cholinergic urticaria and cold-induced cholinergic urticaria with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Allergol Int*. 2015;64:214–215. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.004

48. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. COLD-CE steering committee. Cold urticarial — What we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76(4):1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
49. Murphy GM, Black AK, Greaves MW. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol*. 1983;109(3):343–348. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03551.x
50. Shoenfeld Y, Harari Z, Sheonfeld Y, Keren G. Cholinergic urticaria. A seasonal disease. *Arch Intern Med*. 1981;141:1029–1030. doi: 10.1001/archinte.141.8.1029
51. Rho NK. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal. *Dermatology*. 2006;213:357–358. doi: 10.1159/000096205
52. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
53. Washio K, Fukunaga A, Onodera M, et al. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: report of 15 cases. *J Dermatol Sci*. 2017;85:135–137. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.001
54. Anaphylactic shock. In: *Allergology. Federal clinical recommendations*. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: Farmarus Print Media; 2014. P. 35–47. (In Russ).
55. Itakura A, Tani Y, Kaneko N, Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study. *J Dermatol*. 2018;45(8):963–970. doi: 10.1111/1346-8138.14502
56. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):667–671. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02767.x
57. Borzova EY. Diagnosis of chronic induced urticarial. *Russian Allergological Journal*. 2019;16(2):5–13. (In Russ).
58. Kiistala R, Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(1):84–85.
59. Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(2):140–147. doi: 10.4065/72.2.140
60. Payls JD, Cross D. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to corn. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:853–854. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70317-3
61. Bonini M, Palange P. Anaphylaxis and sport. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(4):323–327. doi: 10.1097/ACI.0000000000000074
62. Bennett JR. Anaphylaxis attributed to exercise: considerations for sports medicine specialists. *Phys Sportsmed*. 2015;43(1):1–12. doi: 10.1080/00913847.2015.1000233
63. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(6):433–434. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
64. Foong R, Giovannini M, Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):224–228. doi: 10.1097/ACI.0000000000000531
65. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(1):48–50. doi: 10.4103/0976-500X.179355
66. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(1):15–21. doi: 10.1007/s11882-003-0005-x
67. Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:483–485. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63071-2
68. Kawakami Y, Gokita M, Fukunaga A, Nishigori C. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clonazepam. *J Dermatol*. 2015;42:635–637. doi: 10.1111/1346-8138.12855
69. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
70. Kobza Black A, Aboobaker J, Gibson JR, et al. Acrivastine versus hydroxyzine in the treatment of cholinergic urticaria. A placebo-controlled study. *Acta Dermatovenereol*. 1988;68:541–544.
71. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Dermatovenereol*. 1995;75:147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
72. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology*. 1996;193:324–327. doi: 10.1159/000246281
73. Wosny K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in difficult-to-treat cholinergic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
74. Dressler C, Werner RN, Eisert L, et al. Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1726–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.031
75. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for cholinergic urticaria: 6 months prospective study and systematic review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14010. doi: 10.1111/dth.14010
76. Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, et al. Efficacy and safety of omalizumab (xolair) for cholinergic urticaria in patients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1599–1609.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.025
77. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):57–56. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
78. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
79. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):e127–129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x
80. Ujiie H, Shimizu T, Natsuga K, et al. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(4):588–589. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02117.x
81. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Mil Med* 2008;173(2):217–220. doi: 10.7205/milmed.173.2.217
82. Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1369–1370. doi: 10.1111/bjd.12200
83. La Shell MS, England RW. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(7):664–667.
84. Kozaru T, Fukunaga A, Taguchi K, et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria. *Allergol Int*. 2011;60(3): 277–281. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0269
85. Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, et al. Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen. *Alerugi*. 2007;56:54–57.

ОБ АВТОРАХ

* **Борзова Елена Юрьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Большая Пироговская д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>;
eLibrary SPIN: 4779-7664;
e-mail: eborzova@gmail.com

Попова Кристина Юрьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-6207>;
e-mail: popova.derm@gmail.com

Марцин Куровски, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-7533>;
e-mail: marcin.kurowski@umed.lodz.pl

Рухадзе Майя Теймуразовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-8161>;
e-mail: maiarukhadze@gmail.com

Развигор Дарленки, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4220-8040>;
e-mail: darlenski@abv.bg

Заборова Виктория Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5044-1152>;
eLibrary SPIN: 5969-8486;
e-mail: vaz111v@gmail.com

Курсhev Владислав Викторович, к.м.н., ассистент;
eLibrary SPIN: 2766-3925;
e-mail: kurshev.vlad@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Elena Yu. Borzova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street,
119991, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>;
eLibrary SPIN: 4779-7664;
e-mail: eborzova@gmail.com

Christina Yu. Popova, Postgraduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-6207>;
e-mail: popova.derm@gmail.com

Marcin Kurowski, MD, Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-7533>;
e-mail: marcin.kurowski@umed.lodz.pl

Maia T. Rukhadze, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-8161>;
e-mail: maiarukhadze@gmail.com

Razvigor Darlenski, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4220-8040>;
e-mail: darlenski@abv.bg

Viktoriya A. Zaborova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5044-1152>;
eLibrary SPIN: 5969-8486;
e-mail: vaz111v@gmail.com

Vladislav V. Kurshev, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant;
eLibrary SPIN: 2766-3925;
e-mail: kurshev.vlad@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62227>

Оригинальное исследование

Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго

А.Ю. Давлетшина, К.М. Ломоносов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго — хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью к нарушению пигментации, вызванное разрушением меланоцитов кожи с последующей гипопигментацией. Эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения витилиго составляет в среднем около 40%, поэтому необходим поиск новых эффективных и безопасных методов терапии витилиго, характеризующихся минимальным риском побочного действия и финансовыми затратами пациента. Симвастатин подавляет биосинтез холестерина за счёт ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. Помимо снижения уровня холестерина, статины обладают плеiotропным эффектом, а именно ингибируют различные медиаторы воспаления и цитокины, активируют антиоксидантную систему и снижают уровень активных форм кислорода в меланоцитах.

Цель — разработать патогенетический терапевтический комплекс с применением симвастатина для больных витилиго.

Материал и методы. В исследовании приняли участие больные витилиго ($n=81$). Каждому пациенту определяли форму и стадию заболевания. Эффективность терапии в группах оценивали путём измерения площади репигментации. Первая группа получала лечение симвастатином в сочетании с УФБ-терапией 311 нм, вторая группа — только УФБ-терапию 311 нм. Концентрацию цитокинов определяли иммуноферментным анализом, оценку оксидативного статуса выполняли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Комбинированный метод терапии с включением симвастатина показал следующие клинические результаты: у 6 (12%) пациентов отмечен выраженный положительный эффект, у 34 (69%) — улучшение.

Динамика показателей иммунного профиля: снижение IL-6 с 10 ± 1 до $8,1 \pm 0,6$ пг/мл, TNF- α с $18,8 \pm 2,1$ до $12,9 \pm 1,1$ пг/мл; повышение IL-10 с $3,2 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 0,3$ пг/мл. Динамика оксидативного профиля: МДА с $1,7 \pm 0,12$ до $1,48 \pm 0,11$ нмоль/мл, 8-охо-dGc с $0,30 \pm 0,03$ до $0,23 \pm 0,02$ нг/мл, СОД с 170 ± 3 до 207 ± 7 Ед/мл, глутатион с 697 ± 36 до 942 ± 32 мкмоль/мл.

Заключение. Комбинированный метод терапии витилиго с включением симвастатина является эффективным и безопасным, приводит к стабилизации процесса, клиническому улучшению и выраженному эффекту терапии у 82% больных. Обладает также иммунокорректирующим действием и нормализует показатели оксидативного профиля.

Ключевые слова: витилиго; симвастатин; лечение витилиго.

Для цитирования: Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 227–242. DOI: : <https://doi.org/10.17816/dv62227>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62227>

Original study

Pathogenetic justification of the use of simvastatin in the complex therapy of vitiligo

Alina Yu. Davletshina, Konstantin M. Lomonosov

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo is a chronic acquired disease with a genetic predisposition to pigmentation disorder caused by the destruction of skin melanocytes, leading to hypopigmentation. The effectiveness of currently available methods of treatment of vitiligo, on average, is about 40%. Therefore, it is necessary to search for new effective and safe methods of vitiligo therapy, characterized by minimal risk of side effects, and financial costs of the patient. Simvastatin inhibits cholesterol biosynthesis by inhibiting HMC-CoA reductase. In addition to lowering cholesterol, statins have pleiotropic effects, namely, they inhibit various inflammatory mediators and cytokines, activate the antioxidant system, and reduce the level of active forms of oxygen in melanocytes.

AIMS: To develop a pathogenetic therapeutic complex using simvastatin for patients with vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: To participate in the study, 81 patients with vitiligo were examined. Each patient was determined by the form and stage of the disease. The effectiveness of therapy in the groups was evaluated by assessing the area of repigmentation. The first group received treatment — simvastatin in combination with UVB therapy 311 nm, the second group—UVB therapy 311 nm. Studies of cytokines were carried out using enzyme immunoassay. Study of the oxidative status using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. Statistical processing of the research materials was carried out using the SPSS Statistics software package.

RESAULTS: The combined method of therapy with the inclusion of simvastatin showed the following clinical results: 6 (12%) had a pronounced positive effect; improvement — in 34 (69%) patients. Dynamics of the immune profile: decrease in IL-6 from 10 ± 1 to 8.1 ± 0.6 ; TNF- α from 18.8 ± 2.1 to 12.9 ± 1.1 ; increase in IL-10 from 3.2 ± 0.4 to 7.3 ± 0.3 . Dynamics of the oxidative profile: malondialdehyde 1.7 ± 0.12 to 1.48 ± 0.11 , 8-oxo-DG 0.30 ± 0.03 to 0.23 ± 0.02 , SOD 170 ± 3 to 207 ± 7 , glutathione 697 ± 36 to 942 ± 32 .

CONCLUSION: The combined method of vitiligo therapy with the inclusion of simvastatin is effective and safe, leading to stabilization of the process, clinical improvement and a pronounced effect of therapy in 82% of patients. It also has an immune-correcting effect and normalizes the indicators of the oxidative profile.

Keywords: vitiligo; simvastatin; treatment of vitiligo.

For citation: Davletshina AY, Lomonosov KM. Pathogenetic justification of the use of simvastatin in the complex therapy of vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):227–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62227>

Received: 01.03.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором разрушение меланоцитов кожи приводит к гипопигментации [1]. Заболеваемость витилиго составляет 1% во всём мире; развивается чаще (в 80% случаев) в возрасте до 30 лет; поражает одинаково оба пола [2]. Клинически характеризуется появлением белых пятен из-за потери меланоцитов в результате меланоцитаргии или аутоиммунного разрушения [3].

Витилиго, являясь доброкачественным заболеванием, оказывает огромное влияние на психологическое благополучие пациента и может привести к эмоциональному расстройству [2]. Эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения витилиго составляет в среднем около 40%, поэтому необходим поиск новых эффективных и безопасных методов терапии заболевания, характеризующихся минимальным риском побочного действия и финансовыми затратами пациента.

Статины ингибируют биосинтез холестерина *de novo* за счёт подавления ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктаза), что приводит к заметному снижению уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке с повышением уровня липопротеинов высокой плотности [4]. Помимо снижения уровня холестерина, статины также эффективны при лечении различных кардиометаболических расстройств за счёт улучшения эндотелиальных функций, антиоксидантных и противовоспалительных эффектов, которые в совокупности называют плейотропными эффектами статинов [5].

Симвастатин подавляет путь JAK/STAT при различных воспалительных заболеваниях [6]. Путь STAT-1 необходим для передачи сигналов гамма-интерферона (INF- γ) при витилиго [7]. В настоящее время появляется все больше исследований о роли статинов при лечении различных заболеваний. Так, симвастатин показал отличные результаты в лечении псориаза [8–10] и ревматоидного артрита [11–13]. Найдено несколько работ зарубежных коллег по применению статинов при витилиго [14–16]. Следует подчеркнуть, что хотя подавляющее большинство холестериннезависимых эффектов было установлено в процессе изучения антиатерогенных механизмов действия статинов, они могут носить более универсальный характер. Рассмотрим лишь некоторые из них, которые, по нашему мнению, определяют перспективы применения статинов при витилиго и их влияние на аутопатогенез заболевания.

Роль симвастатина в аутоиммунитете витилиго

Установлено, что статины ингибируют выработку INF- γ , экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС-II) и активацию Т-клеток в эндотелиальных клетках [17]. Дозозависимый эффект симвастатина приводит к значительному ингибированию INF- γ -зависимой экспрессии МНС-II с последующим ингибированием активированных Т-лимфоцитов у пациентов с прогрессирующим витилиго [18]. Иммуномодулирующий эффект статинов может играть важную роль в лечении витилиго.

Статины подавляют высвобождение хемокинов эндотелиальными клетками, блокируют хемокиновые рецепторы Т-клеток, ингибируют естественные клеточные киллеры и ослабляют пролиферацию стимулирующих лейкоцитов [19]. Кроме того, статины ингибируют различные медиаторы и цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины 6 и 1 β (IL-6, IL-1 β), что приводит к значительным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектам при различных формах витилиго [20]. Выделяют следующие противовоспалительные и иммуномодулирующие механизмы статинов:

- путь, зависящий от ГМГ-КоА-редуктазы (ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы приводит к снижению активных воспалительных метаболитов, известных как изопреноиды) [17];
- ГМГ-КоА-редуктаза-независимый путь;
- статины блокируют белок LFA-1, предотвращая активацию лимфоцитов;
- статины подавляют функцию Т-клеток посредством ингибирования пути трансдукции вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-3 β -киназа/Akt [21].

Следовательно, статины могут быть эффективны в терапии различных типов аутоиммунных заболеваний, в том числе при витилиго. Иммуномодулирующий эффект статинов представлен на **рис. 1**.

При витилиго и других аутоиммунных заболеваниях продукция хемокиновых рецепторов (CXCR3) и их лигандов (CXCL10) увеличивается, что приводит к воспалению и повреждению тканей [22]. Высокий уровень CXCR3 и CXCL10 отражает иммунный ответ Th1-лимфоцитов хозяина. INF- γ -специфический иммунный ответ Th1 провоцирует высвобождение CXCL10 и экспрессию CXCR3 на меланоцитспецифических CD8⁺ Т-клетках, что приводит к повреждению меланоцитов и депигментации. Симвастатин также препятствует пути INF- γ -/CXCL10, который активируется у пациентов с витилиго, и, следовательно, может рассматриваться как потенциально новое, направленное на ликвидацию воспаления лечение.

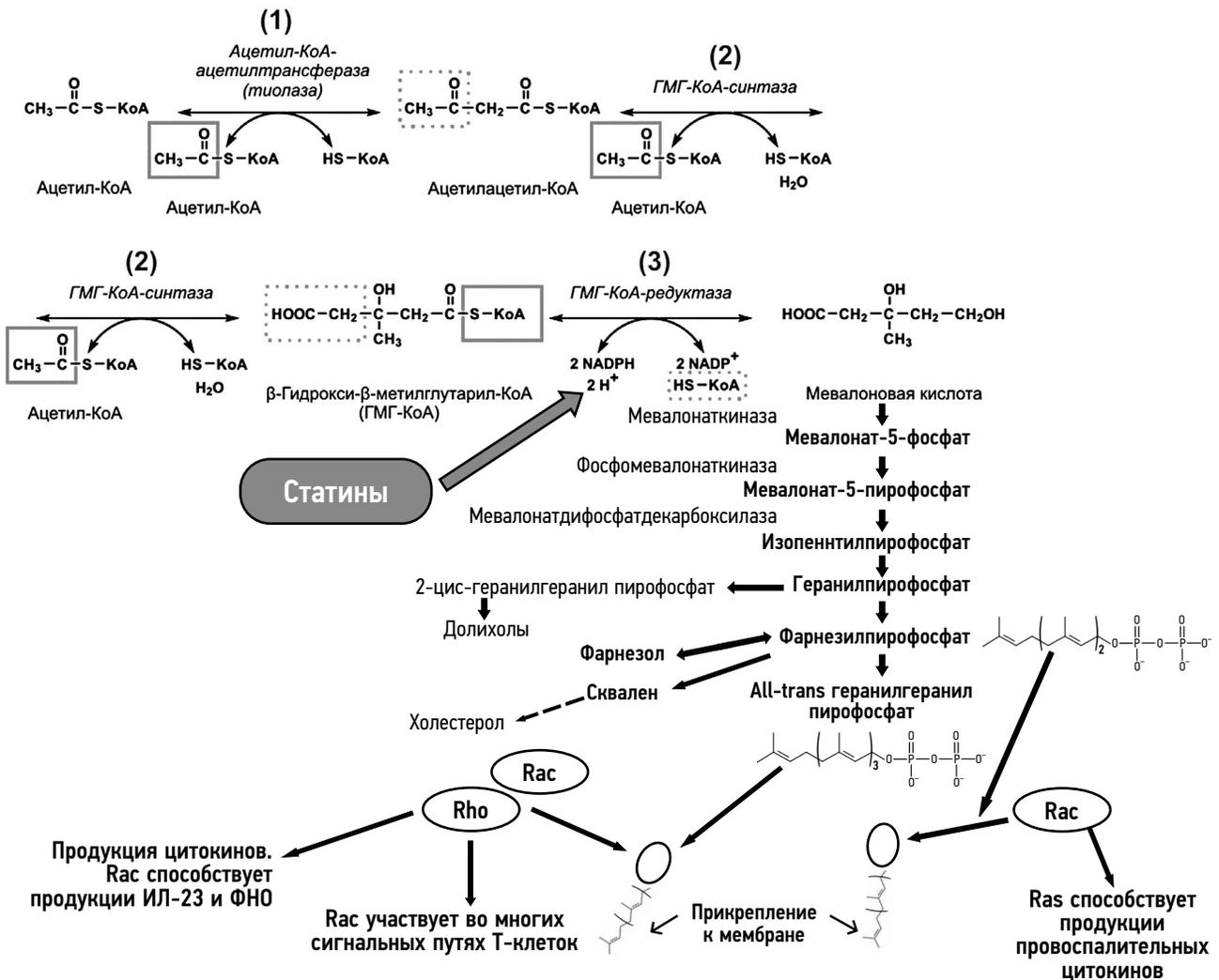


Рис. 1. Иммуномодулирующий эффект статинов.

Fig. 1. Immunomodulatory effect of statins.

Роль симвастатина при окислительном стрессе

Окислительный стресс считается одним из потенциальных патогенных факторов гибели меланоцитов и развития витилиго. Доказательствами окислительного стресса при витилиго являются дисфункция митохондрий из-за высокореактивных форм кислорода, истощение эндогенной антиоксидантной способности и низкие уровни эпидермального тетрагидробиоптерина [23]. Длительное накопление свободных радикалов, вызванных окислительным стрессом, вызывает перекисное окисление белков эпидермальных клеток и липидов, а также повреждение ДНК. Кроме того, ингибирование тиоредоксинредуктазы и высокий уровень внеклеточного Ca²⁺ способствуют индукции эпидермального окислительного стресса. Было показано, что системный окислительный стресс связан

с прогрессированием витилиго [24]. Кроме того, усиление окислительного стресса в меланоцитах приводит к индукции аномального апоптоза и появлению новых aberrантных белков, которые действуют как аутоантигены, обеспечивающие аутоиммунитет [25]. Более того, активные формы кислорода (ROS) активируют TNF-α и другие провоспалительные цитокины, такие как TGF-β и IL-2, которые играют роль в ингибировании меланогенеза и стимулируют экспрессию антиапоптотических белков. Окислительный стресс в меланоцитах (рис. 2) приводит к индукции местных воспалительных реакций и врождённого иммунного ответа, которые вместе вызывают специфический иммунный ответ меланоцитов и развитие витилиго у генетически восприимчивых пациентов.

С другой стороны, статины, в основном симвастатин, обладают латентным действием против окислительного стресса за счёт активации антиоксидантной

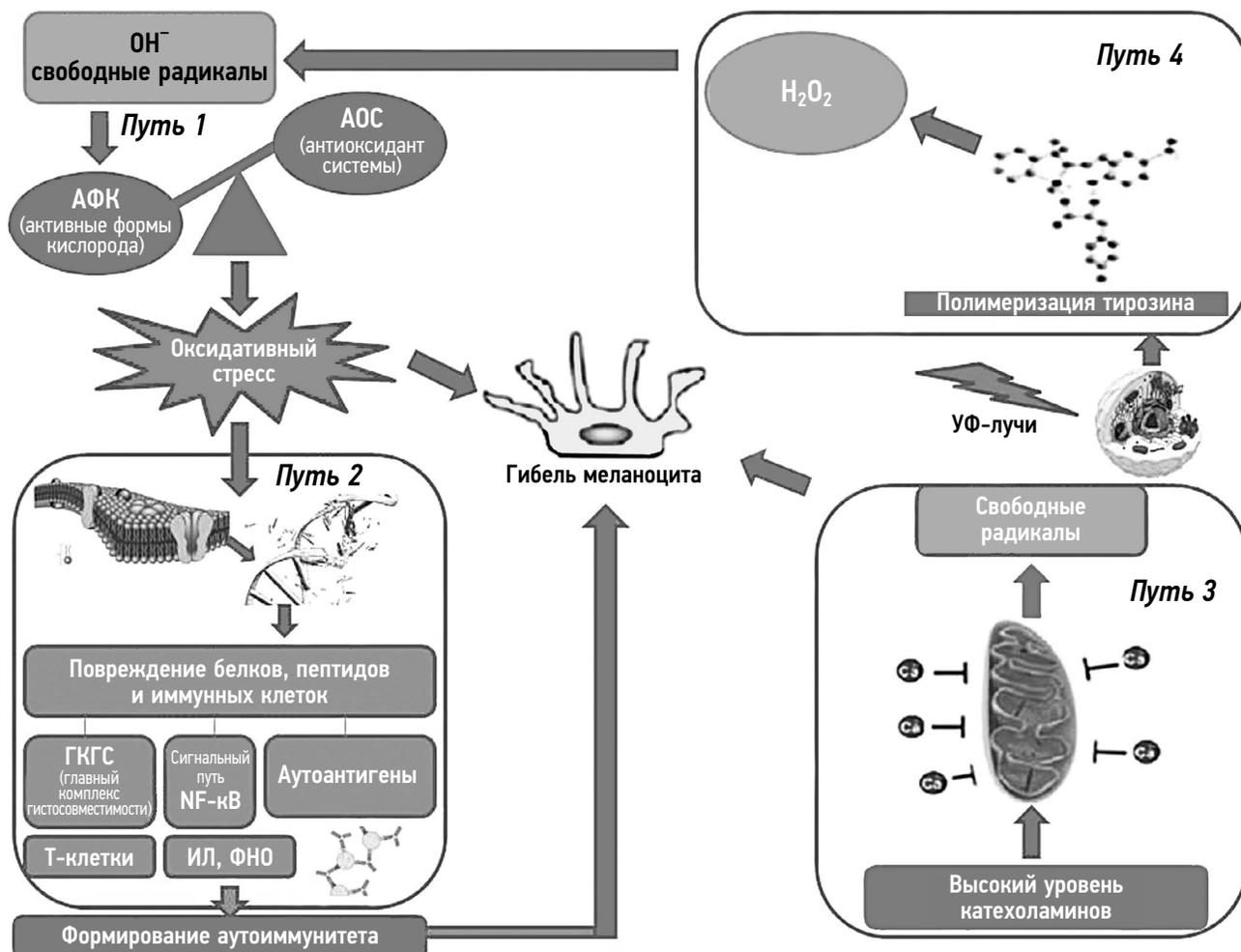


Рис. 2. Окислительный стресс при витилиго.

Fig. 2. Oxidative stress in vitiligo.

системы и снижения высокореактивных форм кислорода в меланоцитах человека. Антиоксидантный стрессовый эффект симвастатина опосредуется активацией фактора, связанного с ядерным эритроидом 2 (Nrf2), в меланоцитах [26]. Кроме того, статины ингибируют TNF-α и другие провоспалительные цитокины, которые участвуют в индукции окислительного стресса и патогенезе витилиго [27].

Цель исследования — изучить роль симвастатина в комплексной терапии витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное когортное сравнительное клиническое исследование.

Условия проведения

Исследование выполнено на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 69 лет; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; согласие на обработку персональных данных; отсутствие противопоказаний к назначению симвастатина; отсутствие противопоказаний к проведению УФБ-311 нм, отсутствие беременности и периода лактации.

Критерии не включения: беременность и период лактации; возраст младше 18 лет и старше 70 лет;

наличие повышенной чувствительности к симвастати-ну в анамнезе; заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности печёночных транс-аминаз неясной этиологии; заболевания скелетной мускулатуры (миопатия); острые инфекционные заболевания.

Критерии исключения из исследования: желание пациента прекратить участие в исследовании; наступление беременности и кормление грудью; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты с витилиго ($n=81$) были рандомизированы на 2 группы. Каждому пациенту определяли форму и стадию заболевания. Стадию устанавливали исходя из анамнеза заболевания и объективного осмотра. Так, на прогрессирующую стадию указывали данные о появлении новых пятен или увеличении в размерах старых в течение последних 6 мес. Характерными признаками стабильной стадии витилиго было отсутствие появления новых пятен и роста имеющихся в течение последних 6 мес.

Клиническое обследование пациентов включало осмотр кожи больного с использованием люминесцентной лампы; измерение площади очагов с использованием линейки. Выраженность клинических проявлений витилиго оценивали у всех больных до и в процессе лечения по основному клиническому признаку — площади депигментации. Оценку эффективности терапии в группах проводили по следующим критериям: 75–100% репигментации — выраженный эффект, 25–75% — улучшение, менее 25% — отсутствие эффекта.

Все пациенты кроме стандартного обследования (клинический и биохимический анализы крови, липидограмма, гормоны щитовидной железы) получили также заключение об отсутствии противопоказаний к назначению статинов.

Пациенты группы 1 получали лечение симвастатином в сочетании с фототерапией ультрафиолетовыми лучами с длиной волны 311 нм (УФБ-терапия 311 нм), пациенты группы 2 (группа сравнения) — только УФБ-терапию 311 нм.

Фототерапия проводилась в кабине для общего облучения (Waldmann UV7002, Германия) с люминесцентными лампами средневолнового диапазона, позволяющими работать в режиме УФБ-терапии 311 нм.

Симвастатин принимали перорально 1 раз/сут, вечером, запивая достаточным количеством воды. Суточная дозировка препарата — 40 мг, длительность приёма — 4 мес.

В качестве сопутствующей терапии использовали метилпреднизолон ацепонат, 0,1% крем, 1 раз/сут в виде аппликаций.

С целью контроля лабораторных показателей была набрана контрольная группа здоровых доноров ($n=21$).

У всех пациентов до лечения и по его завершении анализировалась концентрация IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ , малонового диальдегида (МДА), 8-оксо-дезоксигуанозина (8-охо-dG), супероксиддисмутазы (СОД), глутатиона. Исследование цитокинов проводилось с помощью иммуноферментного анализа, исследование оксидативного статуса — с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 27 (лицензия 00327-30795-53879-AAOEM).

Для описательного анализа признаков использована программа PAST [28], в которой реализованы современные универсальные непараметрические алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло. Для статистического описания количественных признаков проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми доверительными интервалами. Для статистического описания неколичественных признаков рассчитывали 95%-ые доверительные интервалы долей по формуле Клоппера–Пирсона.

Перед сравнением данных в трех и двух независимых выборках (группах) проводили проверку согласия с нормальным распределением с помощью критериев Шапиро–Уилка (W), Андерсона–Дарлингга (A), Лиллефорса и Харка–Бера (J/B). Для всех критериев, кроме Шапиро–Уилка, использовали оценки p -значений методом Монте-Карло. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, использовали U -критерий Манна–Уитни.

Для статистических сравнений использовали параметрические критерии: критерий Левина для проверки равенства дисперсий, t -критерий Стьюдента для независимых и парных выборок, критерий Уэлча в случае статистически значимо различающихся дисперсий, однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок, критерий Краскела–Уоллиса при нарушении условий нормальности распределения, многофакторный дисперсионный и ковариационный анализы.

Для множественных апостериорных сравнений, когда число сравниваемых выборок (групп) больше двух, использовали критерий Геймса–Хоуэлла с поправкой на множественность сравнений по Холму.

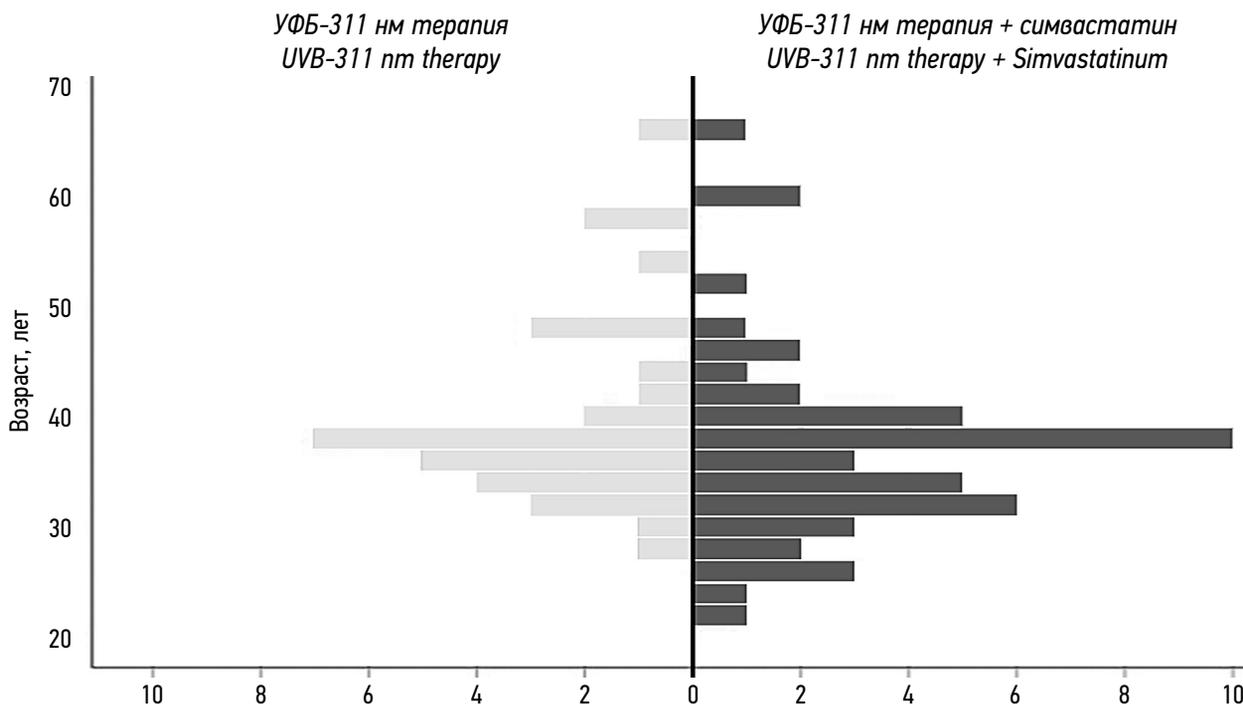


Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту.
УФБ-311 — ультрафиолетовые лучи спектра В длины волны 311 нм.
Fig. 3. Distribution of patients by age.
UVB-311 nm — ultraviolet rays of the B spectrum with a wavelength of 311 nm.

В соответствии с международными рекомендациями (ICMJE, 2013) статистическая значимость наблюдаемых эффектов была проверена не только значениями *p*, но и доверительными интервалами (ДИ) для оцененных различий. Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый размер эффекта.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 01-19 от 23.01.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании и анализе результатов участвовали 81 пациент с установленным диагнозом витилиго и 21 пациент из контрольной группы здоровых добровольцев.

В группу 1 вошли 49 пациентов в возрасте от 22 до 66 (в среднем 36,7) лет (**рис. 3**), из них 20 (40,8%) мужчин и 29 (59,2%) женщин, с продолжительностью заболевания от 1 до 30 (в среднем 7,1) лет. Среди сопутствующих выявлены заболевания щитовидной железы (у 6; 12,2%), сердечно-сосудистой системы (у 12; 24,5%) и другие (у 8; 16,3%).

В группу 2 вошли 32 пациента в возрасте от 27 до 66 (в среднем 39,8) лет, из них 9 (28,1%) мужчин и 23 (71,9%) женщины, с продолжительностью заболевания от 1 до 30 (в среднем 10,8) лет (см. **рис. 3**). Сопутствующими были заболевания щитовидной железы (у 4; 12,5%), сердечно-сосудистой системы (у 10; 31,8%) и другие (у 2; 6,3%).

Распределение по полу и возрасту в контрольной группе было следующим: мужчин 9 (43%), женщин 12 (57%), возраст пациентов от 30 до 57 (в среднем 39,5) лет.

Распределение пациентов групп исследования по стадиям и формам заболевания представлено в **табл. 1**.

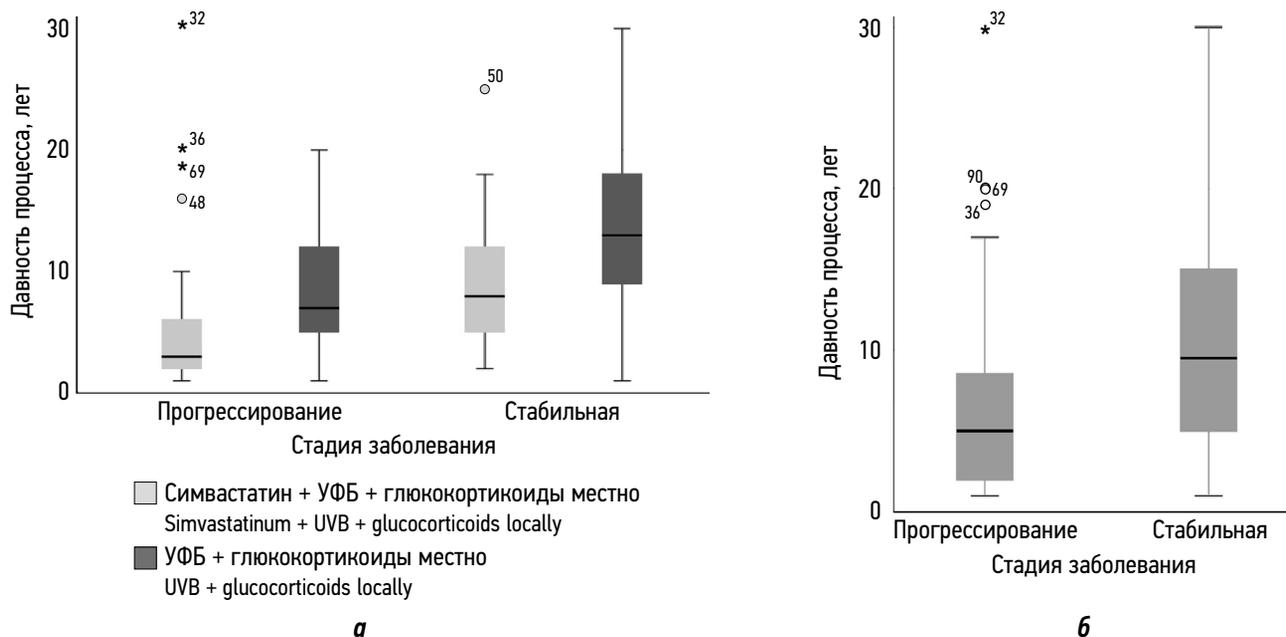
На **рис. 4** приведён анализ взаимосвязи давности и стадии заболевания.

Поскольку давность и стадия заболевания не зависят от выбора лечения, сравнение производится без разделения на группы (**табл. 2**).

Результаты **табл. 2** показывают, что медианные значения давности процесса при разных стадиях заболевания статистически значимо на уровне 0,005 различаются (у стабильной стадии давность процесса больше). Таким образом, давность заболевания витилиго влияет на стадию заболевания, но влияние слабое.

Таблица 1. Распределение пациентов групп исследования по стадиям и формам заболевания**Table 1.** Distribution of patients in study groups by stages and forms of the disease

Группа исследования	Стадия витилиго	Показатель	Форма витилиго			Всего
			генерализованная	сегментарная	акрофациальная	
Симвастатин + УФБ-311 нм	Прогрессирование	<i>n</i>	17	4	7	28
		Стадия, %	60,7	14,3	25,0	100,0
		Форма, %	77,3	30,8	50,0	57,1
	Стабильная	<i>n</i>	5	9	7	21
		Стадия, %	23,8	42,9	33,3	100,0
		Форма, %	22,7	69,2	50,0	42,9
	Всего	<i>n</i>	22	13	14	49
		Стадия, %	44,9	26,5	28,6	100,0
		Форма, %	100,0	100,0	100,0	100,0
УФБ-311 нм	Прогрессирование	<i>n</i>	8	1	6	15
		Стадия, %	53,3	6,7	40,0	100,0
		Форма, %	61,5	12,5	54,5	46,9
	Стабильная	<i>n</i>	5	7	5	17
		Стадия, %	29,4	41,2	29,4	100,0
		Форма, %	38,5	87,5	45,5	53,1
	Всего	<i>n</i>	13	8	11	32
		Стадия, %	40,6	25,0	34,4	100,0
		Форма, %	100,0	100,0	100,0	100,0

**Рис. 4.** Ящичные диаграммы давности процесса по отдельным стадиям витилиго с разделением на группы по типу лечения (а) и без разделения на группы (б).

УФБ — ультрафиолетовые лучи спектра В длиной волны 311 нм.

Fig. 4. Box diagrams of the age of the process by individual stages with division into groups according to the type of treatment (a) and without division into groups (b).

UVB — ultraviolet rays of the B spectrum with a wavelength of 311 nm.

Таблица 2. Результаты расчёта *U*-критерия Манна–Уитни для групп по стадиям заболевания

Table 2. The results of calculating the Mann–Whitney *U*-test for groups by stage of the disease

Давность процесса, лет, <i>Me</i>		Разность медиан Ходжеса–Лемана	Бисериальный коэффициент корреляции	<i>p</i>	95% ДИ
прогрессирование	стабильное				
5 [4–7]	9,5 [8–13]	4 [1–7]	0,4 [0,17–0,59]	0,002	

Всем пациентам проводили исследование показателей иммунного и оксидативного профиля до и после лечения с целью оценить действие на них симва- статина. Результаты представлены в **табл. 3**.

Результаты табл. 3 показывают, что до лечения все пациенты с витилиго (группы 1 и 2) высоко ста- тистически значимо (на уровне 0,005) отличаются от группы здоровых пациентов по всем показате- лям, кроме INF-γ. Группы с витилиго между собой не различаются по показателям IL-10, 8-охо-dG, глутатион. По показателям IL-6, СОД, INF-γ, TNF-α и МДА есть различия, однако эффект различия сла- бый, поэтому можно считать, что группы с витилиго статистически однородны по этим показателям. По- казатели иммунного и оксидативного профиля можно включать в обследование пациентов с витилиго, так как они статистически значимо отличаются от пока- зателей здоровых пациентов.

Для лабораторной оценки влияния проводимой комбинированной терапии с включением симва- статина на течение патологического процесса исследовали состояние иммунного и оксидативного статуса после терапии в динамическом наблюдении.

Из **табл. 4** следует, что в группе включения сим- вастатина наблюдаются высоко статистически зна- чимые изменения после лечения по всем показате- лям по сравнению с картиной до лечения, при этом наибольшие различия характерны для показателей глутатиона и IL-10, средний эффект различий —

у СОД и TNF-α, у остальных показателей эффект раз- личий слабый. Это означает, что симва-статин в ком- плексе с УФБ-311 нм-терапией повышает уровень антиоксидантной системы, а именно глутатиона и СОД, а также концентрацию противовоспалитель- ного цитокина IL-10 и снижает уровень провоспали- тельного TNF-α.

Спустя 4 мес комбинированной терапии у паци- ентов группы 1 получены следующие результаты: ре- пигментация очагов на 75–100% — у 6 (12%); появ- ление диффузной и точечной репигментации в центре и по периферии очагов витилиго, уменьшение пло- щади очагов на 25–75%, расценённые как улучше- ние, — у 34 (69%). В 9 (18%) случаях эффекта не от- мечено, при этом ни у одного пациента с витилиго не наблюдалось ухудшения патологического про- цесса в коже. Каких-либо побочных эффектов тера- пии также не зафиксировано. Длительность лечения при выраженном положительном эффекте у пациен- тов составила 4 мес приёма симва-статина и 2 курса УФБ-311 нм (в среднем 12 нед.).

Анализ результатов лечения пациентов группы 2 показал репигментацию очагов на 75–100% у 3 (9%); улучшение в виде выраженной диффузной и точеч- ной репигментации в центре и по периферии очагов витилиго, уменьшения площади очагов на 25–75% у 18 (56%). Отсутствовал эффект от проводимой тера- пии у 11 (34%) пациентов, преимущественно с сегмен- тарной формой.

Таблица 3. Результаты попарных сравнений показателей иммунного и оксидативного профиля в контрольной группе и у пациентов с витилиго до лечения

Table 3. Results of pairwise comparisons of indicators of the immune and oxidative profiles in the control and in patients with vitiligo in groups 1 and 2 before treatment

Группа	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравниваемые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Козну	Скорректированная значимость p_{holm} , фактор Байеса	График средних значений с 95% ДИ*
IL-6						
0	4,3 4,9 5,5	0 и 1	4,6 5,9 7,1	1,9	$5,8 \cdot 10^{-10}$	
1	9,8 10,8 11,7	0 и 2	2,3 3,6 5,0	1,3	$2,1 \cdot 10^{-4}$	
2	7,4 8,5 9,6	1 и 2	0,5 2,3 3,8	0,7	0,002	
IL-10						
0	8,1 8,6 9,2	0 и 1	4,7 5,4 6,0	4,1	$6,7 \cdot 10^{-27}$	
1	2,9 3,2 3,6	0 и 2	4,2 5,0 5,8	3,5	$9,6 \cdot 10^{-23}$	
2	3,1 3,6 4,2	1 и 2	-0,4 -1,1 0,1	-0,3	0,202	
INF-γ						
0	67 70 72	0 и 1	13 18 23	1,4	$6,2 \cdot 10^{-7}$	
1	47 52 56	0 и 2	6 15 10	1,1	0,009	
2	56 60 63	1 и 2	2 8 13	0,6	0,009 $BF_{10}=4$	
TNF-α**						
0	4,6 5,4 6,2	0 и 1	11,4 13,3 15,5	2,2	$4,3 \cdot 10^{-12}$	
1	16,9 18,8 20,7	0 и 2	7,9 10,1 12,6	1,9	$3,1 \cdot 10^{-9}$	
2	13,4 15,6 17,9	1 и 2	0,2 3,2 6,2	0,5	0,047 $BF_{10}=1,4$	

Продолжение таблицы 3 на стр. 237

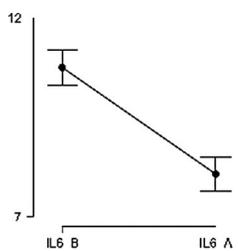
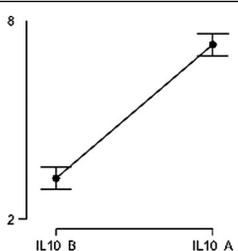
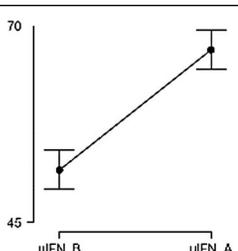
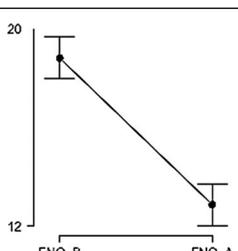
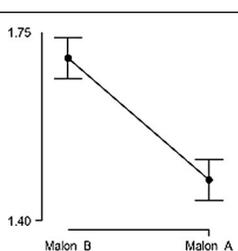
Продолжение таблицы 3.
Начало на стр. 236

Группа	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравнивае- мые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Козну	Скорректированная значимость p_{Holm} , фактор Байеса	График средних значений с 95% ДИ*
МДА (малоновый диальдегид)						
0	0,79 0,96 1,15	0 и 1	0,52 0,73 0,95	1,7	$7,4 \cdot 10^{-8}$	
1	1,58 1,70 1,82	0 и 2	0,23 0,54 0,76	1,0	$4,4 \cdot 10^{-4}$	
2	1,3 1,5 1,6	1 и 2	0,02 0,20 0,44	0,5	0,029 BF ₁₀ =1,8	
8-охо-dG						
0	0,15 0,18 0,20	0 и 1	0,08 0,12 0,16	1,5	$6,5 \cdot 10^{-8}$	
1	0,28 0,30 0,33	0 и 2	0,06 0,10 0,13	1,5 бол	$7,9 \cdot 10^{-5}$	
2	0,25 0,27 0,30	1 и 2	-0,0 0,03 0,06	0,4	0,107	
СОД (супероксиддисмутаза)						
0	211 218 224	0 и 1	41 48 55	4,4	$1,9 \cdot 10^{-31}$	
1	168 170 173	0 и 2	34 41 48	3,4	$1,6 \cdot 10^{-24}$	
2	174 177 181	1 и 2	3 7 11	0,8	0,004	
ГЛУ (глутатион)						
0	913 984 1056	0 и 1	196 290 362	2,0	$4,9 \cdot 10^{-11}$	
1	662 697 734	0 и 2	152 252 332	1,6	$3,1 \cdot 10^{-8}$	
2	684 734 786	1 и 2	-111 -35 19	-0,3	0,265	

Примечание. * 0 — контрольная группа; ** — попарные сравнения выполнены с помощью непараметрического критерия Данна с коррекцией на множественные сравнения Холма.

Таблица 4. Результаты расчёта парных критериев Стьюдента и Вилкоксона для зависимых выборок (до и после лечения) в группе 1 ($n=49$)

Table 4. Results of calculating paired Student's and Wilcoxon's tests for dependent samples (before and after treatment) in group 1 ($n=49$)

Признак	Статистические оценки с 95% ДИ				p	Средние значения в группах с 95% ДИ
	среднее значение		средняя разность, MD*	стандартизированный эффект по Коэну*		
	до лечения, MB	после лечения, MA				
IL-6	9,8 10,8 11,7	7,5 8,1 8,7	2,1 2,7 3,3	0,9 1,3 1,6	$1,4 \cdot 10^{-11}$	
IL-10	2,9 3,2 3,6	7,0 7,3 7,6	3,6 4,0 4,5	1,8 2,4 2,9	$1,5 \cdot 10^{-21}$	
INF- γ	47,4 51,7 55,6	64,9 67,0 69,1	11,8 15,3 18,8	0,9 1,3 1,6	$1,6 \cdot 10^{-11}$	
TNF- α	16,9 18,8 20,7	11,8 12,9 14,0	4,7 5,9 7,1	1,0 1,4 1,8	$2,8 \cdot 10^{-13}$	
			4,4 5,5 6,8	1,0 1,0 1,0		
MDA	1,58 1,70 1,82	1,37 1,48 1,59	0,17 0,23 0,28	0,8 1,2 1,6	$4,9 \cdot 10^{-11}$	

Продолжение таблицы 4 на стр. 239

Продолжение таблицы 4.
Начало на стр. 238

Признак	Статистические оценки с 95% ДИ				p	Средние значения в группах с 95% ДИ
	среднее значение		средняя разность, MD*	стандартизированный эффект по Козну*		
	до лечения, MB	после лечения, MA				
8-охо-dG	0,28 0,30 0,33	0,21 0,23 0,25	0,06 0,07 0,09	0,8 1,1 1,5	$3,9 \cdot 10^{-10}$	
			0,06 0,07 0,09	0,9 1,0 1,0	$6,8 \cdot 10^{-9}$	
СОД	168 170 173	200 207 214	29 37 44	1,0 1,4 1,8	$4,5 \cdot 10^{-13}$	
			26 33 43	1,0 1,0 1,0	$1,1 \cdot 10^{-9}$	
ГЛУ	662 697 734	910 942 974	213 245 276	1,7 2,2 2,7	$2,2 \cdot 10^{-20}$	
Холестерин	4,9 5,2 5,5	4,7 4,8 5,0	0,24 0,37 0,51	0,5 0,8 1,1	$1,2 \cdot 10^{-6}$	

Примечание. * Для показателей TNF-α, 8-охо-dG и СОД при расчёте рангового критерия Вилкоксона приведена оценка медианы разности Ходжеса–Лемана; ** для показателей TNF-α, 8-охо-dG и СОД при расчёте рангового критерия Вилкоксона приведён ранговый бисериальный коэффициент корреляции.

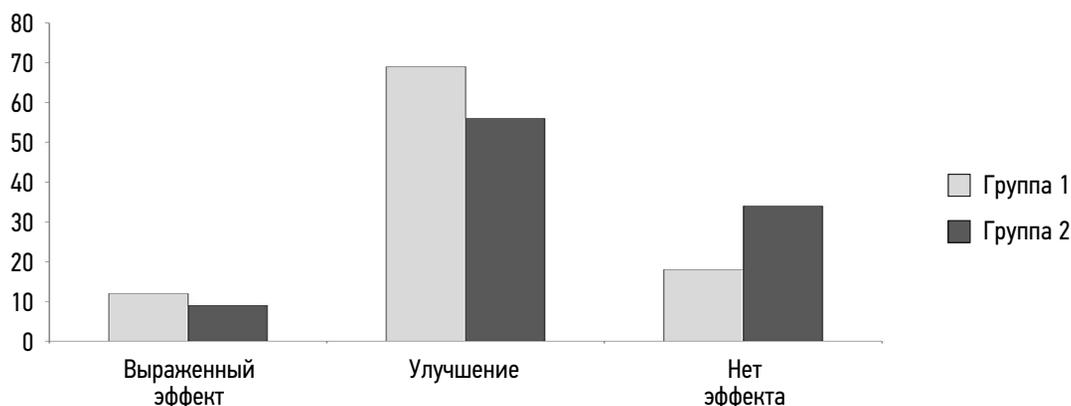


Рис. 5. Сравнение клинических результатов терапии в группах.

Fig. 5. Comparison of clinical results of therapy in groups.

На **рис. 5** показаны различия в результатах лечения групп 1 и 2.

Таким образом, статины оказывают влияние на несколько звеньев патогенеза витилиго, и, следовательно, могут стать препаратами выбора в терапии витилиго.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование подтвердило потенциальную роль симвастатина в лечении витилиго, как генерализованного, так и локализованного, за счёт значительного подавления окислительного стресса, аутоиммунитета и воспалительных реакций. Двухнаправленное действие статинов на окислительный и аутоиммунный воспалительные пути демонстрирует новый метод лечения витилиго. Следовательно, статины могут использоваться в качестве адъювантной терапии при витилиго.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benzekri L., Hmamouchi I., Gauthier Y. Possible patterns of epidermal melanocyte disappearance in nonsegmental vitiligo: a clinicopathological study // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172, N 2. P. 331–336. doi: 10.1111/bjd.13160
2. Mattoo S.K., Handa S., Kaur I., et al. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002. Vol. 16, N 6. P. 573–578. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00590.x
3. Nirmal B., Antonisamy B., Peter C.V., et al. Cross-Sectional study of dermatoscopic findings in relation to activity in vitiligo: BPLeFoSK criteria for stability // *J Cutan Aesthet Surg*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 36–41. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_75_18
4. Kadhim S.S., Al-Windy S.A., Al-Nami M.S., et al. Possible Role of Statins on the inflammatory biomarkers in patients with periodontal disease: a cross-sectional study // *Dental Hypotheses*. 2019. Vol. 10, N 3. P. 70–75.
5. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. Effects of rosuvastatin on metabolic profile: Versatility of dose-dependent effect // *J Adv Pharm Technol Res*. 2019. Vol. 10, N 1. P. 33–38. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_330_18
6. Al-Rasheed N.M., Al-Oteibi M.M., Al-Manee R.Z., et al. Simvastatin prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through modulation of the JAK/STAT pathway // *Drug Des Devel Ther*. 2015. Vol. 9. P. 3217–3229. doi: 10.2147/DDDT.S86431

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт бюджетных средств организации.

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was supported by the organization's budgetary funds.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

7. Samaka R.M., Basha M.A., Menesy D. Role of Janus kinase 1 and signal transducer and activator of transcription 3 in vitiligo // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019. Vol. 12. P. 469–480. doi: 10.2147/CCID.S210106
8. Ramessur R., Gill D. The effect of statins on severity of psoriasis: A systematic review // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017. Vol. 83, N 2. P. 154–161. doi: 10.4103/0378-6323.188655
9. Faghihi T., Radfar M., Mehrabian Z., et al. Atorvastatin for the treatment of plaque-type psoriasis // *Pharmacotherapy*. 2011. Vol. 31, N 11. P. 1045–1050. doi: 10.1592/phco.31.11.1045
10. Chua S.H., Tioleco G.M., Dayrit C.A., et al. Atorvastatin as adjunctive therapy for chronic plaque type psoriasis versus betamethasone valerate alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017. Vol. 83, N 4. P. 441–447. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_425_16
11. Soulaïdopoulos S., Nikiphorou E., Dimitroulas T., Kitas G.D. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis // *Front Med (Lausanne)*. 2018. Vol. 5. P. 24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024
12. Navarro-Millán I., Goyal P., Safford M.M. Lipid screening and statins alongside disease-modifying anti-rheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Vol. 58, N 6. P. 933–934. doi: 10.1093/rheumatology/key302
13. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins // *Immunology*. 2018. Vol. 154, N 1. P. 69–75. doi: 10.1111/imm.12902
14. Iraj F., Banihashemi S.H., Faghihi G., et al. A Comparison of betamethasone valerate 0.1% cream twice daily plus oral simvastatin versus betamethasone valerate 0.1% cream alone in the treatment of vitiligo patients // *Adv Biomed Res*. 2017. Vol. 6. P. 34. doi: 10.4103/2277-9175.203159
15. Nguyen S., Chuah S.Y., Fontas E., et al. Atorvastatin in combination with narrowband UV-B in adult patients with active vitiligo: a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2018. Vol. 154, N 6. P. 725–726. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6401
16. Noël M., Gagné C., Bergeron J., et al. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo // *Lipids Health Dis*. 2004. Vol. 3. P. 7. doi: 10.1186/1476-511X-3-7
17. Alizadeh J., Zeki A.A., Mirzaei N., et al. Mevalonate cascade inhibition by simvastatin induces the intrinsic apoptosis pathway via depletion of isoprenoids in tumor cells // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 44841. doi: 10.1038/srep44841
18. Kwak B., Mulhaupt F., Veillard N., et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells // *Swiss Med Wkly*. 2001. Vol. 131, N 3-4. P. 41–46.
19. Al-Kuraishy H., Al-Gareeb A., Al-Buhadilly A. Rosuvastatin improves vaspin serum levels in obese patients with acute coronary syndrome // *Diseases*. 2018. Vol. 6, N 1. P. 9. doi: 10.3390/diseases6010009
20. Diamantis E., Kyriakos G., Quiles-Sanchez L.V., et al. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: An updated review of the literature // *Curr Cardiol Rev*. 2017. Vol. 13, N 3. P. 209–216. doi: 10.2174/1573403X13666170426104611
21. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Buhadilly A.K. Rosuvastatin as forthcoming antibiotic or as adjuvant additive agent: In vitro novel antibacterial study // *J Lab Physicians*. 2018. Vol. 10, N 3. P. 271–278. doi: 10.4103/JLP.JLP_170_17
22. Wang X.X., Wang Q.Q., Wu J.Q., et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 174, N 6. P. 1318–1326. doi: 10.1111/bjd.14416
23. Pande S., Gupta M. Study of oxidative stress in vitiligo panacea // *J Med Sci*. 2017. Vol. 7. N 2. P. 89–91.
24. Wu Q., Fung A.H., Xu M.L., et al. Microphthalmia-associated transcription factor up-regulates acetylcholinesterase expression during melanogenesis of murine melanoma cells // *J Biol Chem*. 2018. Vol. 293, N 37. P. 14417–14428. doi: 10.1074/jbc.RA118.003729
25. Shi Q., Zhang W., Guo S., et al. Oxidative stress-induced overexpression of miR-25: The mechanism underlying the degeneration of melanocytes in vitiligo // *Cell Death Differ*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 496–508. doi: 10.1038/cdd.2015.117
26. Chang Y., Li S., Guo W., et al. Simvastatin protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative stress by activating Nrf2 // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 6. P. 1286–1296. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.020
27. Haendeler J., Hoffmann J., Zeiher A.M., Dimmeler S. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: A novel vasculoprotective function of statins // *Circulation*. Vol. 110, N 7. P. 856–861. doi: 10.1161/01.CIR.0000138743.09012.93
28. Natural History Museum. Past 4 — the Past of the Future. Режим доступа: www.nhm.uio.no/english/research/infrastructure/past. Дата обращения: 15.04.2021.

REFERENCES

1. Benzekri L, Hmamouchi I, Gauthier Y. Possible patterns of epidermal melanocyte disappearance in nonsegmental vitiligo: a clinicopathological study. *Br J Dermatol*. 2015;172:331–336. doi: 10.1111/bjd.13160
2. Mattoo SK, Handa S, Kaur I, et al. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(6):573–578. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00590.x
3. Nirmal B, Antonisamy B, Peter CV, et al. Cross-Sectional study of dermatoscopic findings in relation to activity in vitiligo: BPLeFoSK criteria for stability. *J Cutan Aesthet Surg*. 2019;12(1):36–41. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_75_18
4. Kadhim SS, Al-Windy SA, Al-Nami MS, et al. Possible role of statins on the inflammatory biomarkers in patients with periodontal disease: a cross-sectional study. *Dental Hypotheses*. 2019;10(3):70–75.
5. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Effects of rosuvastatin on metabolic profile: Versatility of dose-dependent effect. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019;10(1):33–38. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_330_18
6. Al-Rasheed NM, Al-Oteibi MM, Al-Manee RZ, et al. Simvastatin prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through modulation of the JAK/STAT pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3217–3229. doi: 10.2147/DDDT.S86431
7. Samaka RM, Basha MA, Menesy D. Role of Janus kinase 1 and signal transducer and activator of transcription 3 in vitiligo. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:469–480. doi: 10.2147/CCID.S210106
8. Ramessur R, Gill D. The effect of statins on severity of psoriasis: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):154–161. doi: 10.4103/0378-6323.188655. PMID: 27549870

9. Faghihi T, Radfar M, Mehrabian Z, et al. Atorvastatin for the treatment of plaque-type psoriasis. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11):1045–1050. doi: 10.1592/phco.31.11.1045
10. Chua SH, Tioleco GM, Dayrit CA, et al. Atorvastatin as adjunctive therapy for chronic plaque type psoriasis versus betamethasone valerate alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(4):441–447. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_425_16
11. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T, Kitis GD. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024
12. Navarro-Millán I, Goyal P, Safford MM. Lipid screening and statins alongside disease-modifying anti-rheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):933–934. doi: 10.1093/rheumatology/key302
13. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1):69–75. doi: 10.1111/imm.12902
14. Iraj F, Banihashemi SH, Faghihi G, et al. A comparison of betamethasone valerate 0.1% cream twice daily plus oral simvastatin versus betamethasone valerate 0.1% cream alone in the treatment of vitiligo patients. *Adv Biomed Res*. 2017;6:34. doi: 10.4103/2277-9175.203159
15. Nguyen S, Chuah SY, Fontas E, et al. Atorvastatin in combination with narrowband UV-B in adult patients with active vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):725–726. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6401
16. Noël M, Gagné C, Bergeron J, et al. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis*. 2004;3:7. doi: 10.1186/1476-511X-3-7
17. Alizadeh J, Zeki AA, Mirzaei N, et al. Mevalonate cascade inhibition by simvastatin induces the intrinsic apoptosis pathway via depletion of isoprenoids in tumor cells. *Sci Rep*. 2017;7:44841. doi: 10.1038/srep44841
18. Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(3-4):41–46.
19. Al-kuraishy H, Al-Gareeb A, Al-Buhadilly A. Rosuvastatin improves vaspin serum levels in obese patients with acute coronary syndrome. *Diseases*. 2018;6(1):9. doi: 10.3390/diseases6010009
20. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, et al. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: An updated review of the literature. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13:209–216. doi: 10.2174/1573403X13666170426104611
21. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Buhadilly AK. Rosuvastatin as forthcoming antibiotic or as adjuvant additive agent: In vitro novel antibacterial study. *J Lab Physicians*. 2018;10(3):271–278. doi: 10.4103/JLP.JLP_170_17
22. Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1318–1326. doi: 10.1111/bjd.14416
23. Pande S, Gupta M. Study of oxidative stress in vitiligo panacea. *J Med Sci*. 2017;7(2):89–91.
24. Wu Q, Fung AH, Xu ML, et al. Microphthalmia-associated transcription factor up-regulates acetylcholinesterase expression during melanogenesis of murine melanoma cells. *J Biol Chem*. 2018;293(37):14417–14428. doi: 10.1074/jbc.RA118.003729
25. Shi Q, Zhang W, Guo S, et al. Oxidative stress-induced overexpression of miR-25: The mechanism underlying the degeneration of melanocytes in vitiligo. *Cell Death Differ*. 2016;23(3):496–508. doi: 10.1038/cdd.2015.117
26. Chang Y, Li S, Guo W, et al. Simvastatin protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative stress by activating Nrf2. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1286–1296. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.020
27. Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM, Dimmeler S. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: A novel vasculoprotective function of statins. *Circulation*. 2004;110(7):856–861. doi: 10.1161/01.CIR.0000138743.09012.93
28. Natural History Museum. Past 4 — the Past of the Future. Available from: www.nhm.uio.no/english/research/infrastructure/past. Accessed: April 15, 2021.

ОБ АВТОРАХ

* Давлетшина Алина Юрьевна;

адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-7551>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: alina-mitrakova@yandex.ru

Ломоносов Константин Михайлович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* Alina Yu. Davletshina;

address: 8 buil. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-7551>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: alina-mitrakova@yandex.ru

Konstantin M. Lomonosov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71340>

Клинический случай

Склероатрофический лихен как вариант ограниченной склеродермии с поражением аногенитальной области

Г.Э. Баграмова¹, Е.С. Снарская², Л.М. Шнахова², Ю.А. Семенчук²¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Склероатрофический лихен — один из клинических вариантов ограниченной склеродермии, особенностью которого является поражение аногенитальной зоны. Вопросы этиологии и патогенеза склероатрофического лихена остаются не до конца изученными, несмотря на многочисленные исследования, в которых отмечается полигенный характер наследования и мультифакториальность в реализации дерматоза.

При прогрессировании склероатрофического процесса и отсутствии своевременной патогенетической терапии высока вероятность развития коморбидной патологии с целым спектром симптомов, таких как уринарные (дизурия, рецидивирующие инфекции мочеполовых путей — цистит, уретрит, цистоуретрит), гастроинтестинальные (болезненность при акте дефекации, хронические запоры), вагинальные (выраженная сухость и повышенная чувствительность слизистой оболочки влагалища, жжение, зуд).

Лечение больных склероатрофическим лихеном с поражением аногенитальной зоны вызывает большие трудности. В случаях изолированной локализации склероатрофических поражений аногенитальной локализации могут возникнуть сложности в дифференциальной диагностике с заболеваниями аналогичной локализации, такими как витилиго, атрофическая форма красного плоского лишая, базальноклеточный рак, контактный дерматит, неспецифический баланопостит, эритроплазия Кейра. Лечение ограниченной склеродермии, клиническим вариантом которой является склероатрофический лихен, должно быть многокурсовым и комплексным, с обязательным использованием антибиотиков пенициллинового ряда, препаратов на основе гиалуронидазы, препаратов, улучшающих микроциркуляцию, витаминов, иммунорегуляторов и физиотерапевтических методов.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременная патогенетическая терапия способствуют профилактике рисков развития генитоуринарного синдрома, прогрессирования склероза тканей, психоэмоциональных нарушений.

В настоящей статье представлен клинический случай диагностики и лечения пациентки со склероатрофическим лихеном.

Ключевые слова: склероатрофический лихен; аногенитальная локализация; лихен вульвы; лихен полового члена.

Для цитирования:

Баграмова Г.Э., Снарская Е.С., Шнахова Л.М., Семенчук Ю.А. Склероатрофический лихен как вариант ограниченной склеродермии с поражением аногенитальной области // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 243–250.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71340>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71340>

Case Report

Lichen sclerosus as a variant of limited scleroderma with damage to the anogenital region

Gayane E. Bagramova¹, Elena S. Snarskaya², Lidia M. Shnakhova², Yulia A. Semenchak²¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation²The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Lichen sclerosus is one of the clinical variants of limited scleroderma, a feature of which is the defeat of the anogenital zone. The issues of the etiology and pathogenesis of lichen sclerosus remain not fully understood, despite numerous studies in which the polygenic nature of inheritance and multifactoriality in the implementation of dermatosis are noted.

With the progression of the scleroatrophic process and the absence of timely pathogenetic therapy, there is a high probability of the development of comorbid pathology with a whole range of symptoms, such as urinary (dysuria, recurrent urinary tract infections - cystitis, urethritis, cystourethritis), gastrointestinal (pain during defecation, chronic constipation), vaginal severe dryness and increased sensitivity of the vaginal mucosa, burning, itching).

Treatment of patients with lichen sclerosus with lesions of the anogenital zone causes great difficulties. In cases of isolated localization of scleroatrophic lesions of anogenital localization, difficulties may arise in the differential diagnosis with diseases of similar localization, such as vitiligo, atrophic lichen planus, basal cell carcinoma, contact dermatitis, nonspecific balanoposthitis, Keir's erythroplasia. Treatment of limited scleroderma, the clinical variant of which is lichen sclerosus, should be multi-course and complex, with the obligatory use of penicillin antibiotics, hyaluronidase-based drugs, drugs that improve microcirculation, vitamins, immunoregulators and physiotherapeutic methods.

Thus, early diagnosis and timely pathogenetic therapy contribute to the prevention of the risks of developing genitourinary syndrome, progression of tissue sclerosis, and psychoemotional disorders.

This article presents a clinical case of diagnosis and treatment of a patient with lichen sclerosus.

Keywords: scleroatrophic lichen; anogenital localization; vulvar lichen; penile lichen.

For citation:

Bagramova GE, Snarskaya ES, Shnakhova LM, Semenchak YuA. Lichen sclerosus as a variant of limited scleroderma with damage to the anogenital region. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):243–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71340>

ВВЕДЕНИЕ

Особый интерес представляет один из клинических вариантов ограниченной склеродермии — склероатрофический лихен — хронический аутоиммунный дерматоз, поражающий кожные покровы и ткани аногенитальной области [1, 2].

Склероатрофический лихен аногенитальной локализации встречается у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин [3, 4]. В гинекологической практике частота встречаемости склероатрофического лихена вульвы составляет 17 случаев на 1000 населения [3], согласно литературным данным — 146 случаев на 1000 000 женщин в год [5]. Однако, учитывая сложности диагностики, распространённость склероатрофических поражений аногенитальной зоны может быть выше, чем в представленных исследованиях.

Склероатрофический лихен с поражением аногенитальной области может развиваться в любом возрасте, при этом пик заболеваемости у женщин приходится на возраст 45–55 лет (климактерический и/или постклимактерический период), у мужчин — после 40 лет [1–5].

Вопросы этиологии и патогенеза склероатрофического лихена остаются не до конца изученными, несмотря на многочисленные исследования, в которых отмечается полигенный характер наследования и мультифакториальность в реализации дерматоза [1–5].

Спектр жалоб, предъявляемых больными со склероатрофическими поражениями генитальной локализации, может быть достаточно вариабельным — от целого спектра ощущений до полного их отсутствия. Основными жалобами на пике развития склероза являются косметические дефекты кожи и слизистой оболочки с потерей их анатомической структуры, болезненность, умеренный зуд, ощущение «ползающих мурашек», однако в ряде случаев поражение аногенитальной локализации может развиваться в начале заболевания инкогнито.

При прогрессировании склероатрофического процесса и отсутствии своевременной патогенетической терапии высока вероятность развития коморбидной патологии с целым спектром симптомов. Так, сопровождающие прогрессирование и распространение процесса уринарные симптомы включают развитие дизурии и рецидивирующих инфекций мочеполовых путей (цистит, уретрит, цистоуретрит). Спектр гастроинтестинальных проявлений включает болезненность при акте дефекации и хронические запоры. Наиболее значительными могут быть вагинальные симптомы, когда пациентки отмечают выраженную сухость и повышенную чувствительность слизистой влагалища, жжение и постоянный зуд [6, 7]. При прогрессировании склероза развиваются эрозии и трещины в аногенитальной зоне. Выраженные

вагинальные симптомы обуславливают развитие сексуальной дисфункции, что проявляется отсутствием лубрикации, диспареунией и, соответственно, психосоматическими расстройствами [1, 6, 7].

В случаях изолированной локализации склероатрофических поражений аногенитальной локализации могут возникнуть сложности в дифференциальной диагностике с заболеваниями аналогичной локализации, такими как витилиго, атрофическая форма красного плоского лишая, базальноклеточный рак, контактный дерматит, неспецифический баланопостит, эритроплазия Кейра [1].

Типичная клиническая картина склероатрофических поражений аногенитальной локализации представлена чётко контурированными очагами атрофии белесоватой окраски с перламутровым или ливидным оттенком. Очаги поражения могут быть единичными и множественными, иметь различные очертания (округлые, овальные, линейные, неправильные) и цвет (от ярко-розового до белого с желтоватым оттенком в зависимости от стадии заболевания). Поверхность очагов имеет восковидный блеск, периферическая зона при этом цианотичная. В зависимости от стадии патологического процесса могут быть выражены явления индурации или атрофии [1, 2, 5–7].

Клиническая картина склероатрофических поражений у женщин имеет ряд характерных топографических признаков. Так, по нашим данным, в 68,6% случаев страдают ткани вульвы, в 21,6% наблюдается сочетанное поражение тканей вульвы и перианальной области, в 9,8% — изолированное поражение перианальной области. Склероатрофические изменения аногенитальной области охватывают кожу зоны лобка (65,2%), малых (91,3%) и больших (84,8%) половых губ, клитор (71,4%), наружное отверстие мочеиспускательного канала (71,4%), вход во влагалище (86,8%), а также ткани промежности (76,1%) и перианальной области (47%) [6].

Прогрессирование заболевания у женщин приводит к потере структуры вульвы или даже её редукции [6]. Следует отметить, что склероатрофический лихен вульвы с эрозиями и хроническим гиперкератозом в ряде случаев может осложниться развитием плоскоклеточной карциномы [8].

У мужчин клиническая картина склероатрофических поражений имеет ряд своих топографических особенностей. По нашим данным, наиболее часто (72,7%) встречаются случаи изолированного поражения наружных половых органов, значительно реже (27,3%) — сочетанное поражение наружных половых органов и перианальной области. Обращают на себя внимание преимущественная локализация склероза на коже головки полового члена (81,8%), в том числе склероз тканей уздечки (54,5%) и губок уретрального канала (45,5%).

Несколько реже развивается склероз кожи ствола полового члена (27,3%), перианальной области (27,3%), мошонки (18,3%) [6].

Прогрессирование склероатрофического процесса у мужчин приводит к истончению крайней плоти, сужению и стриктуре уретры; высока вероятность развития парафимоза и фимоза. Плоскоклеточная карцинома полового члена является серьёзным осложнением при склероатрофическом лихене данной локализации [9].

Лечение больных склероатрофическим лихеном с поражением аногенитальной зоны вызывает большие трудности, прежде всего ввиду локализации процесса и часто ошибочной диагностики, что приводит к быстрому прогрессированию и распространению процесса. Согласно стандартам оказания медицинской помощи (Клинические рекомендации по дерматовенерологии, 2020, РОДВК), лечение ограниченной склеродермии, клиническим вариантом которой является склероатрофический лихен, должно быть многокурсовым и комплексным, с обязательным использованием антибиотиков пенициллинового ряда, препаратов на основе гиалуронидазы, препаратов, улучшающих микроциркуляцию, витаминов, иммунорегуляторов, физиотерапевтических методов лечения [1, 2, 6, 10, 11].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больная С., 49 лет, обратилась с жалобами на высыпания на кожных покровах туловища и аногенитальной области, сопровождающиеся чувством зуда, сухости, стянутости кожи в области наружных половых органов.

Анамнез жизни. Родилась в 1972 г. в Москве, работает бухгалтером. Из перенесённых заболеваний — ветряная оспа. Хронические заболевания: гипертоническая болезнь, хронический аднексит, дискинезия желчевыводящих путей. Аллергический анамнез не отягощён. Приём алкоголя и наркотических веществ отрицает.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 4 лет, когда впервые отметила появление пятен на коже спины. Обратилась к врачу спустя год, после проявления новых высыпаний. В кожно-венерологическом диспансере по месту жительства был поставлен диагноз ограниченной склеродермии, по поводу которого получила два курса лечения с положительным эффектом. Последнее ухудшение наступило несколько месяцев назад, когда пациентка отметила увеличение размеров старых очагов и появление свежих на коже боковых поверхностей туловища, задней поверхности шеи и паховых складках. В это же время пациентка стала отмечать сухость и умеренный

зуд в области гениталий, однако не обратила на эти явления внимания. Самостоятельно применяла топические препараты (Акридерм, троксевазин, крем с витамином F) — без эффекта. В связи с торпидностью и распространённостью кожного процесса обратилась в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова и была госпитализирована для подтверждения диагноза и лечения.

Локальный статус при осмотре. Общее состояние больной удовлетворительное.

Кожный процесс носит распространённый хронический подостровоспалительный характер. Высыпания в области шеи, спины, на боковых поверхностях туловища представлены атрофическими пятнами цвета слоновой кости, диаметром до 20 см, неправильных очертаний. Высыпания в области вульвы представлены атрофическими пятнами цвета слоновой кости, округлых неправильных очертаний, плотноватой консистенции, сиреневато-перламутрового цвета. Кожа вне очагов поражения бледная, повышенной влажности. Тургор и эластичность соответствуют возрасту. Волосы, ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены. Лимфатические узлы не увеличены.

Кожный счёт по Родману 19 баллов, что соответствует 2-й степени тяжести кожного процесса; индекс активности 3 балла, индекс степени поражения и атрофии половых органов и перианальной области 13 баллов (**рис. 1–3**).

Результаты лабораторных исследований. Показатели клинического и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи в пределах референсных значений.

Ревмопробы: антистрептолизин O — 600 в 1 мл, С-реактивный белок отрицательный, ревматоидный фактор отрицательный. Антитела к боррелиям IgG, IgM отрицательные; антитела к Scl-70 отрицательные; антицентромерные антитела отрицательные. Анализы на гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис отрицательные.

При проведении исследований на инфекции, передающиеся половым путём (ПЦР-диагностика), обнаружены *Chlamydia trachomatis*; ДНК ВПЧ 16-го типа; ДНК ВПЧ 31-го типа.

Флороценоз урогенитального тракта: обращает внимание соотношение концентрации ДНК микроорганизмов (ДНК *Bacteria* 6×10^8 ГЭ/мл, ДНК *Lactobacillus* spp. 1×10^{10} ГЭ/мл, ДНК *Gardnerella vaginalis* 5×10^7 ГЭ/мл, ДНК *Atopobium vaginae* 1×10^7 ГЭ/мл, ДНК *Enterobacteriaceae* 5×10^3 ГЭ/мл), что соответствует бактериальному вагинозу.

Результат гистологических исследований. Образец № 1 (кожа боковой поверхности живота): гистологические изменения в препарате соответствуют склероатрофическому лихену. Образец № 2 (кожа аногенитальной области): гистологические



Рис. 1. Больная С., 49 лет. Диагноз: склероатрофический лишай экстрагенитальной и аногенитальной локализации. Множественные склероатрофические очаги на коже молочных желёз.

Fig. 1. Patient S., 49 years old. Diagnosis: lichen sclerosus of extragenital and anogenital localization. Multiple scleroatrophic foci on the skin of the mammary glands.



Рис. 2. Та же больная. Распространённые склероатрофические поражения экстрагенитальной локализации (кожа спины, боковые поверхности туловища, шеи). Кожный счёт по Родману 19 баллов, 2-я степень тяжести процесса; индекс активности 3 балла; индекс степени поражения и атрофии половых органов и перианальной области 13 баллов.

Fig. 2. The same patient. Common scleroatrophic lesions of extragenital localization (skin of the back, lateral surfaces of the trunk, neck). Rodman skin score 19 points, 2 degree of severity of the process, activity index 3 points, index of the degree of damage and atrophy of the genitals and perianal region 13 points.



Рис. 3. Та же больная. Распространённые склероатрофические поражения аногенитальной локализации с поражением больших, малых половых губ, зоны клитора, задней спайки с переходом на зону ануса.

Fig. 3. The same patient. Common scleroatrophic lesions of anogenital localization with lesions of the labia majora, labia minora, clitoris, posterior adhesions with the transition to the anus.

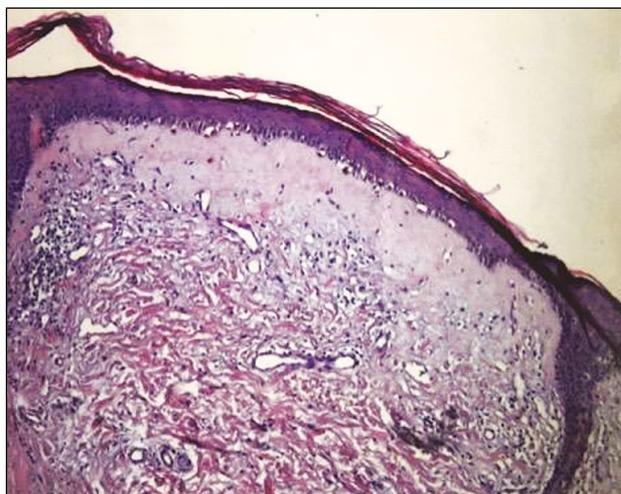


Рис. 4. Та же больная. Патоморфологическая картина склероатрофических поражений аногенитальной локализации (окраска гематоксилином и эозином, ×40).

Fig. 4. The same patient. Pathomorphological picture of scleroatrophic lesions of anogenital localization (staining with hematoxylin and eosin, ×40).

изменения в препарате соответствуют склероатрофическому лихену (рис. 4).

Консультация гинеколога: выраженные склероатрофические изменения наружных половых органов; бактериальный вагиноз; диспанурия.

Клинический диагноз. Склероатрофический лихен экстрагенитальной и аногенитальной локализации. Кожный счёт по Родману 19 баллов, 2-я степень тяжести процесса; индекс активности 3 балла; индекс степени поражения и атрофии половых органов и перианальной области 13 баллов.

Лечение и исходы. В клинике проведена комплексная многокурсовая терапия, согласно клиническим рекомендациям по дерматовенерологии (2020). Комплексная терапия включала:

- инъекции бензилпенициллина натриевой соли в дозе 500 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней (курсовая доза 20 млн ЕД);
- Трентал в дозе 100 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 1 мес;
- бовгиалуронидаза азоксимер в виде вагинальных суппозиторий в дозировке 3000 ЕД 1 раз в сутки каждые 3 дня до курсовой дозы 30 000 ЕД;
- наружно гель Фагогин с бактериофагами по 5–7 мл 2 раза в день в течение 1 мес;
- три сеанса фотодинамической терапии в аногенитальной зоне с использованием фотосенсибилизатора глутамиламидоэтил индола с диапазоном излучения длины волны 660 нм, что соответствует красному спектру световой волны, мощностью излучения 40–70 мВт/см² (однократная доза составляла 80 Дж/см²), длительностью воздействия 10 мин.

После 3-го курса комплексной терапии отмечалось выраженное уменьшение плотности очагов, отсутствовали рост старых и появление новых очагов. Больная получила 3 курса комплексной терапии с интервалом 1,5 мес.

Пациентка находится на диспансерном учёте; планируется проведение очередного курса лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большой клинический интерес вызывают случаи склероатрофического лихена, которые ранее считались довольно редкими и в клинической классификации были отнесены к редким клиническим вариантам ограниченной склеродермии. Согласно литературным данным, в последние десятилетия отмечается значительный рост числа случаев заболевания склероатрофическим лихеном, особенно его распространённых форм с поражением тканей аногенитальной зоны. В целом ряде случаев больные со склероатрофическими

поражениями аногенитальной зоны оказываются пациентами смежных специалистов (акушеров-гинекологов, урологов, косметологов), которые расценивают изменения тканей как косметический дефект, что приводит к поздней диагностике склеродермии и ошибочной тактике ведения пациентов.

Ранняя диагностика поражений склероатрофическим лихеном аногенитальной локализации и проведение многокурсовой комплексной терапии являются актуальными, прежде всего с позиций профилактики рисков развития генитоуринарного синдрома, прогрессирования склероза тканей, а также психоэмоциональных нарушений у больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. Г.Э. Баграмова — обзор литературы, подготовка и написание текста; Е.С. Снарская, Ю.А. Семенчук — проведение исследования, подготовка и написание текста; Л.М. Шнахова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. G.E. Bagramova — review of literature, preparation and writing of the text; E.S. Snarskaya, Yu.A. Semenchak — research, preparation and writing of the text; L.M. Shnakhova — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patients permission. The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal “Russian journal of skin and venereal diseases”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Snarskaya E.S., Semenchuk Yu.A. Склероатрофический лишай аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 12. С. 9–12.
2. Kirtschig G. Lichen sclerosus — presentation, diagnosis and management // *Dtsch Arztebl Int.* 2016. Vol. 113. P. 337–343. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337
3. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice // *J Reprod Med.* 2005. Vol. 50, N 7. P. 477–480.
4. Kizer W.S., Prarie T., Morey A.F. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system // *South Med J.* 2003. Vol. 96, N 1. P. 9–11. doi: 10.1097/00007611-200301000-00004
5. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update // *Am J Clin Dermatol.* 2013. Vol. 14, N 1. P. 27–47. doi: 10.1007/s40257-012-0006-4
6. Snarskaya E.S., Semenchuk Yu.A. Гендерные и клинико-топографические особенности поражения аногенитальной зоны у больных при ограниченной склеродермии // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020. Т. 23, № 3. С. 165–173. doi: 10.17816/dv48930
7. Игнатовский А.В., Агакишизаде Н.Э. Склероатрофический лишай вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения // *Медицинский алфавит.* 2019. Т. 1, № 7. С. 39–41. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-39-41
8. Bleeker M.C., Visser P.J., Overbeek L.I., et al. Lichen sclerosus: Incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2016. Vol. 25, N 8. P. 1224–1230. doi: 10.1158/1055-9965.epi-16-0019
9. Weyers W. Hypertrophic Lichen sclerosus with dyskeratosis and parakeratosis — a common presentation of vulvar Lichen sclerosus not associated with a significant risk of malignancy // *Am J Dermatopathol.* 2013. Vol. 35, N 7. P. 713–721. doi: 10.1097/dad.0b013e31827e7ea9
10. Akel R., Fuller C. Updates in lichen sclerosus: British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus 2018 // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 178, N 4. P. 823–824. doi: 10.1111/bjd.16445
11. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2020. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 12.02.2021.

REFERENCES

1. Snarskaya ES, Semenchuk YA. Scleroatrophic lichen of anogenital localization: clinical and morphological, differential diagnostic features and a comprehensive method of treatment. *RMJ. Medical Review.* 2019;3(12):9–12. (In Russ).
2. Kirtschig G. Lichen sclerosus — presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl.* 2016;113:337–343. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337
3. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med.* 2005;50(7):477–480.
4. Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J.* 2003;96(1):9–11. doi: 10.1097/00007611-200301000-00004
5. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(1):27–47. doi: 10.1007/s40257-012-0006-4
6. Snarskaya ES, Semenchuk YA. Gender and clinical and topographic features of the anogenital zone lesion in patients with limited scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(3):165–173. (In Russ). doi: 10.17816/dv48930
7. Ignatovsky AV, Agakishizade NE. Scleroatrophic lichen of the vulva and genitourinary syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Medical Alphabet.* 2019;1(7):39–41. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-39-41
8. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, et al. Lichen sclerosus: Incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2016;25(8):1224–1230. doi: 10.1158/1055-9965.epi-16-0019
9. Weyers W. Hypertrophic Lichen sclerosus with dyskeratosis and parakeratosis — a common presentation of vulvar Lichen sclerosus not associated with a significant risk of malignancy. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(7):713–721. doi: 10.1097/dad.0b013e31827e7ea9
10. Akel R, Fuller C. Updates in lichen sclerosus: British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus 2018. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):823–824. doi: 10.1111/bjd.16445
11. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines. Dermatovenerology. 2020 [Accessed: 12.02.2021]. (In Russ). Available from: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>

ОБ АВТОРАХ

***Семенчак Юлия Александровна**, к.м.н., ассистент;
адрес: Россия, 119992, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-0301>;
eLibrary SPIN: 8580-1871;
e-mail: y.semenchak@bk.ru

Баграмова Гаянэ Эрнстовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>;
eLibrary SPIN: 2687-8252;
e-mail: bagramovaga@mail.ru

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Шнахова Лидия Мухамедовна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
e-mail: Lika-slm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

***Yulia A. Semenchak**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant;
address: st. Bolshaya Pirogovskaya, 2, building 2, 119992, Moscow,
Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-0301>;
eLibrary SPIN: 8580-1871; e-mail: y.semenchak@bk.ru

Gayane E. Bagramova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>;
eLibrary SPIN: 2687-8252;
e-mail: bagramovaga@mail.ru

Elena S. Snarskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Lydia M. Shnakhova, assistant;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
e-mail: Lika-slm@mail.ru

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71927>

Научный обзор

Психосоматические аспекты псориаза (обзор)

И.Ю. Дороженок^{1,2}, Е.В. Ильина¹¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация²Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В обзоре отражен возросший в последние годы в мировой литературе научный интерес к психосоматическим аспектам псориаза. Изученный материал статей структурирован по принципам современного клинического психосоматического подхода. Во введении обоснована актуальность изучения данной темы. Рассмотрены стрессогенные манифестации/экзацербации псориаза под влиянием психосоциального острого и хронического стресса, в том числе под воздействием пандемии COVID-19; качество жизни и стигматизация пациентов с псориазом. Выделены ведущие факторы, приводящие к формированию нозогенных психосоматических расстройств: распространенные обезображивающие высыпания, зуд, рецидивирующее течение, угроза инвалидизации, социальные ограничения, конституциональные преморбидные особенности пациентов. Представлено описание коморбидных психических расстройств тревожного и аффективного круга с обсуждением суицидального риска. Отдельный раздел обзора посвящен зуду, как одному из наиболее обсуждаемых в современной литературе аспектов псориаза. Представлены различные точки зрения на психо-биологическую структуру зуда при псориазе. Рассмотрены различные факторы, связанные с интенсивностью, объективным и субъективным восприятием кожного зуда. Среди них фигурируют клиническая форма и степень тяжести псориаза, локализация и распространенность высыпаний, пол, возраст, уровень образования, семейное положение пациентов, сопутствующие соматические и психические заболевания.

Ключевые слова: псориаз; психосоматические расстройства; качество жизни; стигматизация; нозогенные реакции; депрессия; зуд.

Для цитирования:

Дороженок И.Ю., Ильина Е.В. Психосоматические аспекты псориаза (обзор) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 251–262. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71927>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71927>

Review Article

Psychosomatic aspects of psoriasis (review)

Igor Yu. Dorozhenok^{1,2}, Ekaterina V. Ilina¹

¹The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The review reflects the increased scientific interest in the psychosomatic aspects of psoriasis in the world literature in recent years. The studied material of the articles is structured according to the principles of the modern clinical psychosomatic approach. The introduction substantiates the relevance of studying this topic. The article considers the stress manifestations/examinations of psoriasis under the influence of psychosocial acute and chronic stress, including under the action of the COVID-19 pandemic; the quality of life and stigmatization of patients with psoriasis. The driving factors leading to the formation of nosogenic psychosomatic disorders are identified: common disfiguring rashes, itching, recurrent course, the threat of disability, social restrictions, constitutional premorbid features of patients. The description of comorbid mental disorders of the anxiety and affective range with a discussion of suicidal risk is presented. A separate section of the review is devoted to itching, as one of the most discussed aspects of psoriasis in the modern literature. Different points of view on the psycho-biological structure of itching in psoriasis are presented. Various factors related to the intensity, objective and subjective perception of itching are considered. Among them are the clinical form and severity of psoriasis, the localization and prevalence of rashes, gender, age, level of education, marital status of patients, concomitant somatic and mental diseases.

Keywords: psoriasis; psychosomatic disorders; quality of life; stigmatization; nosogenic reactions; depression; pruritus.

For citation:

Dorozhenok IYu, Ilina EV. Psychosomatic aspects of psoriasis (review). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):251–262.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71927>

Received: 23.06.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — хроническое рецидивирующее генетически детерминированное кожное заболевание мультифакториальной природы, которое характеризуется гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, воспалительной реакцией в дерме, иммунными нарушениями и поражением кожи, ногтей, суставов и других органов [1]. Среди всех кожных заболеваний на долю псориаза приходится 7–10% случаев, а в условиях дерматологического стационара — 20–30%. Средняя распространённость псориаза в мировой популяции составляет около 2% [2]. Псориаз зачастую сопровождается метаболическими нарушениями, кардиальной и желудочно-кишечной патологией, заболеваниями почек, злокачественными новообразованиями кожи и артритом. Нередко псориазический артрит протекает с выраженным экссудатом в поражённых суставах, максимальной активностью воспалительного процесса и характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата уже в течение первых лет болезни [3].

Псориаз традиционно считается наиболее стигматизирующим дерматозом. Эритема, покрытые шелушащимися чешуйками бляшки, корки, и неприятные мазевые запахи доставляют значительный субъективный дискомфорт и обращают на себя внимание окружающих, выступая в качестве отличительного ярлыка, клейма, дискредитирующего атрибута. Как следствие, у пациентов снижается самооценка, они подвергаются социальной стигматизации и сталкиваются с трудностями в профессиональной деятельности, что в совокупности с длительным рецидивирующим течением, высокой коморбидностью с соматическими нарушениями и клинической тяжестью псориаза в значительной степени влияет на качество жизни [4].

Наряду с доминирующими в патогенезе псориаза аутоиммунными нарушениями значительное влияние на течение заболевания оказывают психогенные факторы, которые могут способствовать как манифестации, так и последующей экзацербации псориаза [5].

До 40% пациентов с псориазом имеют коморбидные психические расстройства, преимущественно стрессогенные, тревожные и депрессивные, нередко с суицидальными тенденциями [6]. По данным B.R. Ferreira и соавт. [7], среди наиболее распространённых психических расстройств, коморбидных псориазу, выступают нарушения сна (62,0%), психогенная сексуальная дисфункция (45,6%), личностные (35,0%), тревожные (30,4%), адаптационно-приспособительные (29,0%), депрессивные (27,6%), аддиктивные расстройства (24,8%). Реже встречаются соматоформные расстройства, шизофрения и другие психозы, биполярное расстройство и расстройства пищевого поведения. По мнению авторов, связь

между псориазом и коморбидными психическими расстройствами часто недооценивается или не рассматривается в клинической практике, что значительно снижает качество жизни больных и эффективность рутинной дерматотропной терапии [7].

Исследователи из США [8] установили статистически значимую корреляцию между псориазом и психическими расстройствами (депрессия, тревожное расстройство, расстройства личности, шизофрения, алкоголизм и зависимость от психоактивных веществ), а также обнаружили значительное увеличение бремени медицинских затрат при госпитализации психиатрических пациентов с псориазом. При этом психические расстройства могут быть первичными, но чаще вторичными по отношению к псориазу [9], т.е. нозогенными в клиническом понимании. Авторы затрагивают современные концепции патогенеза псориаза и коморбидных психопатологических расстройств, ссылаясь на данные исследований, свидетельствующих о ключевой роли медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов) и мелатонина. Оценка психического статуса, по мнению авторов, позволит своевременно выявить сопутствующую патологию и оптимизировать терапевтическую тактику лечения больных псориазом.

Пациенты с псориазом и коморбидными психическими расстройствами чаще страдают алекситимией, не осознают своего тела и обладают личностью типа D (согласно юнгианской типологии). Группы пациентов, подверженные риску нозогенного психологического стресса, включают женщин, молодых пациентов, пациентов с более ранним началом заболевания, тех, кто субъективно оценивает свой псориаз как тяжёлый, и тех, у кого есть поражения на открытых или чувствительных участках тела [10]. Пациенты с алекситимией имеют статистически значимо более высокую соматизацию, межличностную чувствительность, общую и фобическую тревогу [11].

В дискретную проблему в последние годы выделяется зуд у больных псориазом различной тяжести, не всегда коррелирующий с выраженностью и локализацией высыпаний [12, 13].

Таким образом, актуальность изучения психосоматических аспектов одного из наиболее распространённых дерматозов — псориаза — обусловлена целым рядом факторов: нередкими стрессогенными, в том числе под воздействием пандемии COVID-19 манифестациями/экзацербациями, позволяющими отнести псориаз к психосоматическим кожным заболеваниям; выраженным нозогенным воздействием с массивными обезображивающими кожными проявлениями, рецидивирующим течением, угрозой инвалидизации и социальными ограничениями, способствующими снижению качества жизни, формированию стигматизации и широкого спектра нозогенных расстройств; тесной коморбидностью с психическими и личностными расстройствами, включая

депрессии с суицидальными тенденциями и шизофрению; возрастающим интересом к проблеме зуда вследствие резкого увеличения числа жалоб пациентов, несмотря на то, что псориаз не относится к категории зудящих дерматозов.

СТРЕССОГЕННЫЕ МАНИФЕСТАЦИИ/ ЭКЗАЦЕРБАЦИИ ПСОРИАЗА

Существует множество свидетельств того, что психосоциальный стресс играет ключевую роль в обострении псориаза [14, 15]. Так, обострение дерматоза на протяжении 4 нед. после воздействия острого/тяжелого стрессового события выявляется более чем в 80% случаев [16]. Больные с высоким уровнем хронического стресса чаще жалуются на ухудшение состояния, имеют более высокие показатели по индексу распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area Severity Index) и предъявляют больше жалоб, связанных с болезнью, чем больные с низким уровнем стресса. Имеются сведения о более высокой частоте эксацербации псориаза у пациентов с высоким уровнем стресса в периоды ремиссии [17].

В исследовании с группой контроля установлено, что стресс и негативные жизненные события коррелируют с эксацербацией псориаза. Сопоставляя статистические показатели личностных особенностей пациентов с числом стрессогенных обострений дерматоза, авторы выделяют депрессивную, циклотимическую и тревожную акцентуации как наиболее уязвимые к воздействию стресса у больных псориазом [18].

В то же время активно постулируется и другая точка зрения. Так, в израильском систематическом обзоре с метаанализом современных исследований [19] утверждается, что не существует высококачественных доказательств, подтверждающих роль предшествующего психологического стресса в обострении или манифестации псориаза, поскольку стресс — общее понятие, включающее психологическую, поведенческую и биологическую детерминанту, а псориаз, в свою очередь, — многофакторное аутоиммунное заболевание. Авторы указывают на необходимость выработки унифицированных стандартов, включающих типы и степень тяжести различных триггеров, включая хронические/повседневные стрессоры, для проведения валидизированных исследований, прежде чем связывать эксацербацию псориаза с психогенным стрессом [19].

Подобный подход косвенно подтверждают и исследования псориаза в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Так, сообщается, что психосоциальный стресс, вызванный пандемией, сам по себе может стать триггером обострений воспалительных заболеваний кожи. Лица, у которых развиваются связанные со стрессом расстройства, подвергаются повышенному

рisku последующего развития аутоиммунных заболеваний, включая псориаз [20]. Однако преобладают работы, свидетельствующие о том, что провоцировать эксацербацию либо манифестацию псориаза у генетически предрасположенных лиц с COVID-19 способны преимущественно соматогенные и ятрогенные факторы. К соматогенным факторам, обусловленным состоянием общего гипервоспаления, относятся биомаркеры воспаления (С-реактивный белок, ферритин), цитокины, параметры свёртывания крови, повреждения сердечной и мышечной ткани, печени и почек, особенно у пациентов с тяжёлым течением COVID-19; к ятрогенным — лекарственные препараты, в том числе гидроксихлорохин, нередко вызывающие обострение псориаза [21].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, СТИГМАТИЗАЦИЯ, НОЗОГЕНИИ

У мужчин, больных псориазом, отмечаются повышение эмоционального напряжения, склонность к драматизации проблем, соматизация тревоги, депрессивные тенденции, прагматизм, снижение активности. У женщин к вышеперечисленным проявлениям добавляются аутизация, непрактичность и субъективизм [22]. Однако существует и альтернативная концепция, что утяжеление кожного процесса, которое воспринимается как стрессовая ситуация, способствует «личностной мобилизации», повышению социальной активности больных. Усиление социального взаимодействия является необходимым условием для формирования психологических и социальных механизмов адаптации, позволяющих больным совладать с обострением заболевания, снизить тяжесть его течения, а также улучшить качество жизни [23].

Снижение качества жизни у больных псориазом ассоциировано с такими распространёнными дезадаптивными копинг-стратегиями, как злоупотребление алкоголем, курение и переедание. Так, в 30,6% случаев при псориазе имеется алкогольное расстройство по сравнению с 14,3% в контрольной группе [24].

У большинства больных псориазом выявляют снижение самооценки и стигматизацию [25]. Социальная стигматизация преимущественно ассоциируется с поражением открытых участков кожи, оказывая влияние на выбор одежды, профессии, осуществление повседневной и профессиональной деятельности, приводя в период обострения заболевания к временной социальной дезадаптации и ограничению социальных контактов, чему способствует отсутствие понимания природы псориаза обществом [26]. Обусловленное псориазом ограничение трудоспособности приводит к снижению уровня дохода больных. Так, в исследовании 5604 больных псориазом в США 12% были безработными, из которых подавляющее большинство указали псориаз в качестве причины потери работы. Из работающих

каждый второй пациент регулярно пропускал рабочие дни [27]. По данным E. Alpsy и соавт. [28], стигматизация достоверно более выражена в группах пациентов с более низким уровнем образования и дохода, тогда как пациенты с высшим образованием и стабильным доходом способны лучше справляться со стигматизацией и болезнью в целом. Другим выводом исследования было отсутствие связи стигматизации с семейным положением, возрастом, полом и индексом массы тела. У пациентов с псориатическим артритом и вовлечением в патологический процесс генитальной области доминировали самоограничения, при этом в качестве основных детерминант были указаны локализация и тяжесть псориаза, что дополнительно подтверждается более выраженным отчуждением у пациентов с тяжёлыми формами дерматоза — эритродермальной и генерализованной пустулёзной.

В другом обзоре постулируется точка зрения, что влияние стигмы на качество жизни не всегда связано с тяжестью заболевания. Авторы подчеркивают необходимость адресно определять ограничивающие факторы, воздействие которых может варьировать в зависимости от возраста, пола и культурного происхождения пациента [29].

Исследование A.R. Parkhouse [30] показывает, как стигма, являясь стрессором, затрагивает повседневную рабочую и социальную активность больного. Учитывая патогенность как уже испытанной, так и только ожидаемой стигматизации, больные псориазом полагаются на личные и социальные ресурсы (включая наличие и размер медицинской страховки) в качестве буфера для преодоления стресса, т.е. хронический стигма-стресс определяется доступом к личным и социальным ресурсам и их использованием [30].

К психическим расстройствам, спровоцированным псориазом, относятся нозогенные реакции (преимущественно сенситивного и депрессивного круга) и патологическое развитие личности. Нозогенные расстройства у больных псориазом детерминированы рядом психологических, социальных, личностных, биологических факторов, включающих объективные параметры дерматоза. Так, пациенты с умеренными или тяжёлыми формами дерматоза имеют значительно более высокий средний балл по шкале обусловленной псориазом (нозогенной) депрессии, чем пациенты с лёгким псориазом [31]. Депрессия, тревожные расстройства и снижение качества жизни чаще выявляются у более молодых пациентов с ранним началом псориаза. Женщины с псориазом имеют более высокий уровень депрессии, чем мужчины, что объясняется большей озабоченностью женщин внешним проявлением заболевания и его влиянием на качество жизни [32].

В то же время наряду с труднопереносимыми соматическими симптомами заболевания внимание исследователей привлекает проблема стигматизации

как мощного стрессогенного фактора, способствующего формированию нозогенных расстройств сенситивного круга у больных псориазом. Так, показатели тревоги и депрессии в крупной выборке немецких пациентов с псориазом были выше, чем в популяции, причём тяжесть физических симптомов не коррелировала с депрессией или тревогой в исходный момент времени, так как ведущими предикторами депрессии и беспокойства были показатели качества жизни, определяемые стигматизацией [33]. У больных псориазом, помимо повышенных показателей депрессии, тревоги и низкой самооценки, по сравнению с контрольной группой, была выявлена выраженная сексуальная дисфункция, при этом депрессия и поражение половых органов псориазом являются факторами риска у обоих полов, а тяжесть заболевания — дополнительным фактором риска у женщин. У пациентов мужского пола эректильная дисфункция носила преимущественно психогенный характер [34].

ПСОРИАЗ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

По данным P. Fleming и соавт. [35], у 7–16% больных псориазом диагностируется тревожное расстройство. Z. Kwan и соавт. [36] регистрируют распространённость депрессии среди пациентов с псориазом на уровне 33,7% (7,0% случаев — симптомы лёгкой, 13,0% — умеренной, 7,0% — тяжёлой депрессии). Исследование В.Е. Cohen и соавт. [37] показало, что у 16,5% больных псориазом в анамнезе были депрессивные эпизоды, в то время как у пациентов контрольной группы это значение составляло только 8,9%. Различные типы коморбидности псориаза и депрессии приводятся исключительно в описательных формулировках, нуждающихся в дополнительной психопатологической квалификации.

Данные о суицидальных тенденциях при псориазе противоречивы. Так, у 3,5–4,7% больных псориазом выявлено наличие суицидальных мыслей [38]. В метаанализе 2017 года S. Singh и соавт. [39] обнаружили более высокую вероятность суицидальных мыслей и поведения, незавершённых и завершённых суицидальных попыток у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой. В многолетнем датском национальном эпидемиологическом исследовании суицидов были выделены группы из 57 502 и 11 009 пациентов с лёгким и тяжёлым псориазом соответственно. Всего за время наблюдения зафиксировано 280 (0,40%) суицидальных попыток и 574 (0,83%) самоубийства, что соответствовало общепопуляционным значениям, при этом риск самоубийства не коррелировал со степенью тяжести псориаза [40].

Авторитетные психодерматологи M.A. Gupta и соавт. [41] призывают к необходимости оценки суицидного

поведения у дерматологического пациента при наличии сопутствующей психической патологии различных регистров, а также оценки максимального бремени болезни (хроническое течение, выраженная тяжесть заболевания), мучительного зуда, стойкой инсомнии. Риск суицида авторы предлагают оценивать в демографическом контексте, поскольку уровень самоубийств быстро растёт среди подростков и молодых людей, у которых также высока распространённость кожных заболеваний (акне, псориаз, atopический дерматит), а также среди белых мужчин, которые, как правило, представлены в дерматологических клинических испытаниях [41].

Имеются данные, что некоторые виды иммунологической терапии псориаза могут провоцировать развитие аффективных эпизодов при наличии в анамнезе аффективных расстройств. Применение антагонистов фактора некроза опухоли (ФНО- α) пациентом с биполярным аффективным расстройством или монополярной депрессией в анамнезе может привести к маниакальным или гипоманиакальным эпизодам вследствие снижения уровня ФНО- α , в связи с чем терапию антагонистами ФНО- α следует проводить под строгим контролем [42]. Пациенты с аффективными заболеваниями часто злоупотребляют алкоголем и психоактивными веществами, что в свою очередь может приводить к утяжелению течения псориаза.

ЗУД ПРИ ПСОРИАЗЕ

Традиционно считалось, что зуд при псориазе значительно менее выражен, чем при зудящих дерматозах, поэтому нельзя исключить, что в прошлом врачи реже уделяли внимание данному симптому. Однако в настоящее время зуд рассматривается как одно из наиболее частых и дискомфортных проявлений псориаза наряду с интенсивным шелушением кожи, что существенно ухудшает качество жизни пациентов. Клиницисты крайне озабочены проблемой лечения зуда при псориазе, поскольку обычные противозудные препараты (антигистаминные и даже кортикостероиды) оказывают лишь ограниченное действие [43].

По данным обзора В. Elewski и соавт. [44], частота зуда при формально «незудящем дерматозе» — псориазе — колеблется от 62 до 97%. В большинстве работ приводятся данные о зуде средней степени тяжести в различных группах пациентов, хотя степень тяжести может варьировать от лёгкой до тяжёлой. Зуд может возникать по всему телу, но преимущественно поражает ноги, руки, спину, туловище и кожу головы. При поражении гениталий зуд и дискомфорт также являются частыми симптомами, но могут быть диссимулированы из-за чувства смущения пациента перед врачом. Зуд может беспокоить в течение всего дня или усиливаться только в вечернее время. У большинства пациентов наиболее интенсивный

зуд начинался при появлении или распространении поражений. У некоторых зуд появился ещё до видимых проявлений псориаза. При поражениях кожи, которые могли быть скрыты одеждой, зуд беспокоил реже и, наоборот, возникал чаще при более заметных поражениях, которые сложнее скрыть. У некоторых пациентов отмечено сезонное усиление зуда в зимние месяцы. Авторы не смогли установить, коррелирует ли тяжесть псориаза с интенсивностью зуда, поскольку фиксируются жалобы на зуд как на поражённых, так и на сохранных участках кожного покрова [44].

В исследовании D. Roblin и соавт. [45] на выборке 157 пациентов с псориазом от лёгкой до умеренной степени (средний модифицированный балл PASI 8,9) почти все пациенты (97,5%) отмечали кожный зуд, 68,8% — лёгкий и умеренный, 33,8% — тяжёлый; не было выявлено клинически значимой корреляции между интенсивностью зуда и тяжестью заболевания, что отражалось в значении коэффициента детерминации. По данным J.C. Szepietowski и A. Reich [46], у большинства пациентов зуд ограничивается областью псориазических бляшек, но в части наблюдений затрагивает непоражённые участки либо принимает генерализованный характер, не коррелируя с клинической тяжестью дерматоза. Deskриптивные характеристики зуда представлены в виде жжения, щипания, щекотания, ползания, боли [46], т.е. в клиническом понимании, в отдельных случаях речь идёт о возможных вариантах амплифицированного либо соматоформного зуда у больных псориазом.

У большинства пациентов зуд как мощный нозогенный фактор оказывает значительное негативное влияние на качество жизни: в результате постоянного соматического дискомфорта снижается настроение, усиливается тревога, нарушаются концентрация внимания, сон и аппетит [47]. По данным M. Jafferany и M.E. Davari [48], интенсивность зуда коррелирует не только с нозогенным стрессом, депрессией, низким качеством жизни, но и со стигматизацией. В свою очередь, пациенты на фоне редукции зуда сообщали о значительном улучшении психического самочувствия в сравнении с группой контроля [49].

C. Bundy и соавт. [50] проанализировали индивидуальные представления пациентов о заболевании, предложив «написать письмо своему псориазу, описать, как он влияет на их чувства, мысли и жизнь в целом». Примечательно, что в письмах преобладало слово «зуд», несмотря на то, что пациенты были уведомлены врачами, что зуд не является симптомом псориаза. Пациенты описывали ежедневный дискомфорт и затруднения, связанные с зудом.

В работе А.Л. Бакулева [51], анализирующего результаты российского фрагмента крупного европейского эпидемиологического исследования, зуд различной степени интенсивности фигурирует как мучительный

субъективный симптом псориаза у 57 и 60% пациентов с поражением открытых участков кожи и чувствительных областей соответственно. При отсутствии высыпаний на открытых участках и в чувствительных зонах кожного покрова зуд встречается значительно реже. Частота совпадения мнений врача и пациента при оценке выраженности зуда оказалась крайне невысокой (всего 34%), как и при оценке удовлетворённости результатами лечения. Автор предостерегает клиницистов от недооценки зуда, который способствует расчёсам кожи и может привести к появлению новых эфлоресценций вследствие изоморфной реакции, характерной для прогрессирующего псориазического процесса [51].

В настоящее время предпринимаются попытки верификации различных факторов, связанных с интенсивностью кожного зуда при псориазе. Так, по данным крупного итальянского ретроспективного клинико-эпидемиологического исследования зудящего (критерий включения) псориаза, 33,2% пациентов испытывали лёгкий зуд, 34,4% — умеренный, 18,7% — сильный, 13,7% — очень сильный. Более интенсивный зуд наблюдался у женщин с низким образовательным цензом при тяжёлом пустулёзном псориазе, поражениях кожи головы, лица, ладонных поверхностей кистей и гениталий, продолжительности заболевания <15 лет. Чаще зуд наблюдается при впервые диагностированном псориазе [52]. Бразильские исследователи на выборке из 880 больных псориазом выявили, что зуд был более выраженным у женщин и у пациентов с высоким индексом массы тела. Не было обнаружено значимых ассоциаций между возрастом пациентов, клинической формой псориаза и кожным зудом. Наличие кожного зуда достоверно коррелировало с тяжестью псориаза, но не было связано с наличием системного заболевания [53]. В исследовании S. Mansouri и соавт. [54], напротив, не выявлено существенных корреляций между зудом и возрастом, полом, уровнем образования, семейным положением или сопутствующими заболеваниями у больных псориазом. Значимая связь с зудом зависела от клинической формы псориаза (эритродермическая и пустулёзная), степени тяжести и площади поражения кожного покрова.

В литературе встречаются попытки объяснения формирования не соответствующего клинической тяжести кожного процесса зуда при псориазе в рамках коморбидной психосоматической патологии. Прямые указания на модулирующую функцию депрессии в восприятии зуда при псориазе встречаются ещё в работах 90-х годов прошлого столетия и повторяются в более поздних исследованиях. Так, утверждается, что психопатологическая тяжесть депрессии напрямую коррелирует с тяжестью зуда при псориазе, и клинически выраженная депрессия способна снизить порог восприятия зуда [55].

Возникновение зуда при псориазе также нередко связывается со стрессом. В исследовании

M. Czarneska-Oregacz и соавт. [56] подтверждается, что стресс провоцирует появление зуда у 40% больных, при этом его интенсивность прямо коррелирует с уровнем стресса. Негативные события могут привести к существенному снижению порога восприятия зуда. В другом исследовании интенсивность зуда коррелировала со степенью эмоционального напряжения, предшествующего обострению заболевания. Пациенты, пережившие сильный стресс в течение месяца перед обострением заболевания, значительно чаще страдали от зуда, чем те, кто не сообщал о каких-либо стрессовых жизненных событиях до обострения псориаза [57].

В настоящее время исследователи из США D.J. Pithadia и соавт. [58] приводят нейробиологическое обоснование того, что хронический психогенный стресс усугубляет псориазический зуд посредством активации кожных рецепторов субстанции P и нейрокина-1 (в обход гистаминовых рецепторов тучных клеток). Повышенный уровень тревоги может спровоцировать зуд, что приводит к возникновению цикла зуд-тревога, который сложно прервать. Авторы выделяют также определённые черты личности и поведенческие паттерны, усиливающие тяжесть зуда у пациентов с псориазом: озлобленность, недоверчивость, физическая агрессия. Последний тезис отчасти соотносится с данными А.О. Николаевской и Е.А. АLEXИНОЙ [59], согласно которым личностный профиль больных псориазом с небольшой длительностью заболевания (от 1 года до 5 лет) отличается подъёмом по шкалам ипохондрии, депрессии и паранойальности опросника Мини-мульт. У больных с высокими показателями по шкале «Ипохондрия» субъективно отмечался более выраженный болевой синдром, пациенты часто указывали на непереносимость «мучительного зуда», не доверяли традиционной медицине, обращаясь за помощью к «целителям», «знахарям».

Немецкие исследователи A. Stumpf и соавт. [60] считают, что определённые личностные черты (низкая самоэффективность, недостаточная покладистость, повышенная сенситивность и склонность к негативным эмоциям) могут быть связаны с амплификацией зуда и расчёсами у больных псориазом. Авторы предлагают подключение биоповеденческой терапии для повышения эффективности лечения псориаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, психосоматические аспекты псориаза, несмотря на многочисленные исследования, не утрачивают своей актуальности. Перспективным для дальнейшего изучения проблемы представляется подход, сочетающий широко распространённый статистический анализ показателей шкал и опросников с клинической (психопатологической и дерматологической) оценкой больных псориазом с позиций современной психосоматической медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. *Дороженок И.Ю.* — разработка концепции, обобщение и психопатологическая квалификация материала. *Ильина Е.В.* — сбор и перевод литературы, первичный анализ источников, составление списка литературы. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. Authors declare that she has no competing interests.

Author contribution. *Dorozhenok I.Yu.* — concept development, generalization and psychopathological qualification of the material. *Ilyina E.V.* — collection and translation of literature, primary analysis of sources, compilation of a list of references. Authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 214–219. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
- Parisi R., Symmons D., Griffiths C., Ashcroft D. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J Invest Dermatol.* 2013. Vol. 133, N 2. P. 377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339
- Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology // *J Am Acad Dermatol.* 2017. Vol. 76, N 3. P. 377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
- Kwon C.W., Fried R.G., Nousari Y., et al. Psoriasis: Psychosomatic, somatopsychic, or both? // *Clin Dermatol.* 2018. Vol. 36, N 6. P. 698–703. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.009
- Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., et al. Risk factors for the development of psoriasis // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 18. P. 4347. doi: 10.3390/ijms20184347
- Wu J.J., Feldman S.R., Koo J., Marangell L.B. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis // *J Dermatolog Treat.* 2018. Vol. 29, N 5. P. 487–495. doi: 10.1080/09546634.2017.1395800
- Ferreira B.I., Abreu J.L., Reis J.P., Figueiredo A.M. Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016. Vol. 9, N 6. P. 36–43.
- Patel K.R., Lee H.H., Rastogi S., et al. Association of psoriasis with psychiatric hospitalization in United States children and adults // *Dermatology.* 2019. Vol. 235, N 4. P. 276–286. doi: 10.1159/000499564
- Bolotna L., Sarian O. Psychopathological disorders as comorbidity in patients with psoriasis (review) // *Georgian Med News.* 2020. Vol. 301. P. 143–147.
- Lim D.S., Bewley A., Oon H.H. Psychological profile of patients with psoriasis // *Ann Acad Med Singap.* 2018. Vol. 47, N 12. P. 516–522.
- Korkoliakou P., Efstathiou V., Giannopoulou I., et al. Psychopathology and alexithymia in patients with psoriasis // *An Bras Dermatol.* 2017. Vol. 92, N 4. P. 510–515. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175660
- Zeidler C., Pereira M.P., Huet F., et al. Pruritus in autoimmune and inflammatory dermatoses // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1303. doi: 10.3389/fimmu.2019.01303
- Dickison P., Swain G., Peek J.J., Smith S.D. Itching for answers: Prevalence and severity of pruritus in psoriasis // *Australas J Dermatol.* 2018. Vol. 59, N 3. P. 206–209. doi: 10.1111/ajd.12747
- Dodoo-Schittko F. Psoriasis: the significance of psychological stress // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 178, N 5. P. 1002. doi: 10.1111/bjd.16472
- Hunter H.J., Griffiths C.E., Kleyn C.E. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 169, N 5. P. 965–974. doi: 10.1111/bjd.12478
- Basavaraj K.H., Navya M.A., Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update // *Int J Dermatol.* 2011. Vol. 50, N 7. P. 783–792. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04844.x
- Rousset L., Halioua B. Stress and psoriasis // *Int J Dermatol.* 2018. Vol. 57, N 10. P. 1165–1172. doi: 10.1111/ijd.14032
- Pancar Yu.E., Durmus D., Sarisoy G. Perceived stress, life events, fatigue and temperament in patients with psoriasis // *J Int Med Res.* 2019. Vol. 47, N 9. P. 4284–4291. doi: 10.1177/0300060519862658
- Snast I., Reiter O., Atzmony L., et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 178, N 5. P. 1044–1055. doi: 10.1111/bjd.16116
- Lada G., Talbot P.S., Bewley A., Kleyn C.E. Mental health and dermatology practice in the COVID-19 pandemic // *Clin Exp Dermatol.* 2020. Vol. 45, N 7. P. 816–817. doi: 10.1111/ced.14330
- Ozaras R., Berk A., Ucar D.H., et al. Covid-19 and exacerbation of psoriasis // *Dermatol Ther.* 2020. Vol. 33, N 4. P. e13632. doi: 10.1111/dth.13632

22. Караваева Т.А., Королькова Т.Н. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17, № 5. С. 7–17. doi: 10.17116/klinderma2018170517
23. Ружинских А.Г., Соловьева С.Л. Особенности личности и психических характеристик у пациентов с разной степенью тяжести течения псориаза // Неврологический вестник. 2016. Т. 48, № 3. С. 25–33.
24. Gisondi P. High prevalence of alcohol use disorders in patients with inflammatory skin diseases applies to both psoriasis and eczema // Br J Dermatol. 2017. Vol. 177, N 3. P. 606–607. doi: 10.1111/bjd.15674
25. Jankowiak B., Kowalewska B., Krajewska-Kutak E., et al. Relationship between self-esteem and stigmatization in psoriasis patients // Postepy Dermatol Alergol. 2020. Vol. 37, N 4. P. 597–602. doi: 10.5114/ada.2020.93242
26. Пашинян А.Г., Дворников А.С., Донцова Е.В. Оценка качества жизни больных псориазом: обзор современных исследований // Лечебное дело. 2019. № 2. С. 32–35. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12109
27. Armstrong A.W., Schupp C., Wu J., Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003–2011 // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 12. P. e52935. doi: 10.1371/journal.pone.0052935
28. Alpsy E., Polat M., Fettahlioglu-Karaman B., et al. Internalized stigma in psoriasis: a multicenter study // J Dermatol. 2017. Vol. 44, N 8. P. 885–891. doi: 10.1111/1346-8138.13841
29. Wu J.H., Cohen B.A. The stigma of skin disease // Curr Opin Pediatr. 2019. Vol. 31, N 4. P. 509–514. doi: 10.1097/MOP.0000000000000792
30. Parkhouse A.R. Experiences of stigma-stress among people living with psoriasis in the United States // Am J Health Behav. 2019. Vol. 43, N 2. P. 243–257. doi: 10.5993/AJHB.43.2.2
31. Tee S.I., Lim Z.V., Theng C.T., et al. A prospective cross-sectional study of anxiety and depression in patients with psoriasis in Singapore // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016. Vol. 30, N 7. P. 1159–1164. doi: 10.1111/jdv.13615
32. Korkoliakou P., Efstathiou V., Giannopoulou I., et al. Psychopathology and alexithymia in patients with psoriasis // An Bras Dermatol. 2017. Vol. 92, N 4. P. 510–515. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175660
33. Bangemann K., Schulz W., Wohlleben J., et al. Depression and anxiety disorders among psoriasis patients: protective and exacerbating factors // Hautarzt. 2014. Vol. 65, N 12. P. 1056–1061. doi: 10.1007/s00105-014-3513-9
34. Alariny A.F., Farid C.I., Elweshahi H.M., Abbood S.S. Psychological and sexual consequences of psoriasis vulgaris on patients and their partners // J Sex Med. 2019. Vol. 16, N 12. P. 1900–1911. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.08.017
35. Fleming P., Bai J.W., Pratt M., et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. Vol. 31, N 5. P. 798–807. doi: 10.1111/jdv.13891
36. Kwan Z., Bong Y.B., Tan L.L., et al. Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis // Arch Dermatol Res. 2018. Vol. 310, N 5. P. 443–451. doi: 10.1007/s00403-018-1832-x
37. Cohen B.E., Martires K.J., Ho R.S. Psoriasis and the risk of depression in the US population: national health and nutrition examination survey 2009–2012 // JAMA Dermatol. 2016. Vol. 152, N 1. P. 73–79. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3605
38. Lamb R.C., Matcham F., Turner M.A., et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting // Br J Dermatol. 2017. Vol. 176, N 4. P. 1028–1034. doi: 10.1111/bjd.14833
39. Singh S., Taylor C., Kornmehl H., Armstrong A.W. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 77, N 3. P. 425–440.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.019
40. Egeberg A., Hansen P.R., Gislason G.H., et al. Risk of self-harm and nonfatal suicide attempts, and completed suicide in patients with psoriasis: a population-based cohort study // Br J Dermatol. 2016. Vol. 175, N 3. P. 493–500. doi: 10.1111/bjd.14633
41. Gupta M.A., Pur D.R., Vujcic B., Gupta A.K. Suicidal behaviors in the dermatology patient // Clin Dermatol. 2017. Vol. 35, N 3. P. 302–311. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.006
42. Kaufman K.R. Etanercept, anticytokines and mania // Int Clin Psychopharmacol. 2005. Vol. 20, N 4. P. 239–241. doi: 10.1097/00004850-200507000-00008
43. Komiya E., Tominaga M., Kamata Y., et al. Molecular and cellular mechanisms of itch in psoriasis // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 21. P. 8406. doi: 10.3390/ijms21218406
44. Elewski B., Alexis A.F., Lebwohl M., et al. Itch: an under-recognized problem in psoriasis // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33, N 8. P. 1465–1476. doi: 10.1111/jdv.15450
45. Roblin D., Wickramasinghe R., Yosipovitch G. Pruritus severity in patients with psoriasis is not correlated with psoriasis disease severity // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 70, N 2. P. 390–391. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.030
46. Szepletowski J.C., Reich A. Pruritus in psoriasis: An update // Eur J Pain. 2016. Vol. 20, N 1. P. 41–46. doi: 10.1002/ejp.768
47. Mrowietz U., Chouela E.N., Mallbris L., et al. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015. Vol. 29, N 6. P. 1114–1120. doi: 10.1111/jdv.12761
48. Jafferany M., Davari M.E. Itch and psyche: psychiatric aspects of pruritus // Int J Dermatol. 2019. Vol. 58, N 1. P. 3–23. doi: 10.1111/ijd.14081
49. Zhu B., Edson-Heredia E., Guo J., et al. Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial // Br J Dermatol. 2014. Vol. 171, N 5. P. 1215–1219. doi: 10.1111/bjd.13065
50. Bundy C., Borthwick M., McAteer H., et al. Psoriasis: snapshots of the unspoken: using novel methods to explore patients' personal models of psoriasis and the impact on well-being // Br J Dermatol. 2014. Vol. 171, N 4. P. 825–831. doi: 10.1111/bjd.13101
51. Бакулев А.Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния // Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28, № 1. С. 35–39. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39
52. Damiani G., Cazzaniga S., Conic R.R., Naldi L.; Psocare Registry Network. Pruritus characteristics in a large Italian cohort of psori-

atic patients // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, N 7. P. 1316–1324. doi: 10.1111/jdv.15539

53. Bahali A.G., Onsun N., Su O., et al. The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis // *An Bras Dermatol*. 2017. Vol. 92, N 4. P. 470–473. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175402

54. Mansouri S., Ebongo C., Benzekri L., et al. Factors predicting pruritus in psoriasis // *Presse Med*. 2019. Vol. 48, N 5. P. 580–581. doi: 10.1016/j.lpm.2019.02.016

55. Gupta M.A., Gupta A.K., Schork N.J., Ellis C.N. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria // *Psychosom Med*. 1994. Vol. 56, N 1. P. 36–40. doi: 10.1097/00006842-199401000-00005

56. Czarnecka-Operacz M., Polańska A., Klimañska M., et al. Itching sensation in psoriatic patients and its relation to

body mass index and IL-17 and IL-31 concentrations // *Postepy Dermatol Alergol*. 2015. Vol. 32, N 6. P. 426–430. doi: 10.5114/pdia.2015.56097

57. Reich A., Hrehorów E., Szepletowski J.C. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients // *Acta Derm Venereol*. 2010. Vol. 90, N 3. P. 257–263. doi: 10.2340/00015555-0851

58. Pithadia D.J., Reynolds K.A., Lee E.B., Wu J.J. Psoriasis-associated itch: etiology, assessment, impact, and management // *J Dermatol Treat*. 2020. Vol. 31, N 1. P. 18–26. doi: 10.1080/09546634.2019.1572865

59. Николаевская А.О., Алехина Е.А. Клиническая психология и психология здоровья // *Сибирский психологический журнал*. 2018. № 69. С. 100–112. doi: 10.17223/17267080/69/6

60. Stumpf A., Schneider G., Ständer S. Psychosomatic and psychiatric disorders and psychologic factors in pruritus // *Clin Dermatol*. 2018. Vol. 36, N 6. P. 704–708. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.015

REFERENCES

- Olisova O, Garanyan L. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis — new facts. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):214–219. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
- Parisi R, Symmons D, Griffiths C, Ashcroft D. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
- Kwon CW, Fried RG, Nousari Y, et al. Psoriasis: Psychosomatic, somatopsychic, or both? *Clin Dermatol*. 2018;36(6):698–703. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.009
- Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347
- Wu JJ, Feldman SR, Koo J, Marangell LB. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):487–495. doi: 10.1080/09546634.2017.1395800
- Ferreira BI, Abreu JL, Reis JP, Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(6):36–43.
- Patel KR, Lee HH, Rastogi S, et al. Association of psoriasis with psychiatric hospitalization in United States children and adults. *Dermatology*. 2019;235(4):276–286. doi: 10.1159/000499564
- Bolotna L, Sarian O. Psychopathological disorders as comorbidity in patients with psoriasis (review). *Georgian Med News*. 2020;(301):143–147.
- Lim DS, Bewley A, Oon HH. Psychological profile of patients with psoriasis. *Ann Acad Med Singap*. 2018;47(12):516–522.
- Korkoliakou P, Efsthathiou V, Giannopoulou I, et al. Psychopathology and alexithymia in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):510–515. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175660
- Zeidler C, Pereira MP, Huet F, et al. Pruritus in autoimmune and inflammatory dermatoses. *Front Immunol*. 2019;10:1303. doi: 10.3389/fimmu.2019.01303
- Dickison P, Swain G, Peek JJ, Smith SD. Itching for answers: Prevalence and severity of pruritus in psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):206–209. doi: 10.1111/ajd.12747
- Dodoo-Schittko F. Psoriasis: the significance of psychological stress. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1002. doi: 10.1111/bjd.16472
- Hunter HJ, Griffiths CE, Kley CE. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? *Br J Dermatol*. 2013;169(5):965–974. doi: 10.1111/bjd.12478
- Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol*. 2011;50(7):783–792. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04844.x
- Roussel L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1165–1172. doi: 10.1111/jid.14032
- Pancar Yuksel E, Durmus D, Sarisoy G. Perceived stress, life events, fatigue and temperament in patients with psoriasis. *J Int Med Res*. 2019;47(9):4284–4291. doi: 10.1177/0300060519862658
- Snast I, Reiter O, Atzmony L, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1044–1055. doi: 10.1111/bjd.16116
- Lada G, Talbot PS, Bewley A, Kley CE. Mental health and dermatology practice in the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):816–817. doi: 10.1111/ced.14330
- Ozaras R, Berk A, Ucar DH, et al. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13632. doi: 10.1111/dth.13632
- Karavaeva TA, Korol'kova TN. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(5):7–17. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma2018170517
- Ruzhinskikh AG, Solovjeva SL. Personality and psychological characteristics traits of patients with various degrees of severity of psoriasis. *Neurology Bulletin*. 2016;48(3):25–33. (In Russ).

24. Gisondi P. High prevalence of alcohol use disorders in patients with inflammatory skin diseases applies to both psoriasis and eczema. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):606–607. doi: 10.1111/bjd.15674
25. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, et al. Relationship between self-esteem and stigmatization in psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(4):597–602. doi: 10.5114/ada.2020.93242
26. Pashinyan AG, Dvornikov AS, Doncova EV. Assessing the quality of life of patients with psoriasis: a review of current research. *Medical business.* 2019;2:32–35. (In Russ). doi: 10.24411/2071-5315-2019-12109
27. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003–2011. *PLoS One.* 2012;7(12):e52935. doi: 10.1371/journal.pone.0052935
28. Alpsoy E, Polat M, FettahlioGlu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: a multicenter study. *J Dermatol.* 2017;44(8):885–891. doi: 10.1111/1346-8138.13841
29. Wu JH, Cohen BA. The stigma of skin disease. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(4):509–514. doi: 10.1097/MOP.0000000000000792
30. Parkhouse AR. Experiences of stigma-stress among people living with psoriasis in the United States. *Am J Health Behav.* 2019;43(2):243–257. doi: 10.5993/AJHB.43.2.2
31. Tee SI, Lim ZV, Theng CT, et al. A prospective cross-sectional study of anxiety and depression in patients with psoriasis in Singapore. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1159–1164. doi: 10.1111/jdv.13615
32. Korkoliakou P, Efsthathiou V, Giannopoulou I, et al. Psychopathology and alexithymia in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):510–515. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175660
33. Bangemann K, Schulz W, Wohlleben J, et al. Depression and anxiety disorders among psoriasis patients: protective and exacerbating factors. *Hautarzt.* 2014;65(12):1056–1061. doi: 10.1007/s00105-014-3513-9
34. Alariny AF, Farid CI, Elweshahi HM, Abbood SS. Psychological and sexual consequences of psoriasis vulgaris on patients and their partners. *J Sex Med.* 2019;16(12):1900–1911. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.08.017
35. Fleming P, Bai JW, Pratt M, et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):798–807. doi: 10.1111/jdv.13891
36. Kwan Z, Bong YB, Tan LL, et al. Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(5):443–451. doi: 10.1007/s00403-018-1832-x
37. Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the risk of depression in the US population: national health and nutrition examination survey 2009–2012. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):73–79. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3605
38. Lamb RC, Matcham F, Turner MA, et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):1028–1034. doi: 10.1111/bjd.14833
39. Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong AW. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):425–440.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.019
40. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Risk of self-harm and nonfatal suicide attempts, and completed suicide in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2016;175(3):493–500. doi: 10.1111/bjd.14633
41. Gupta MA, Pur DR, Vujcic B, Gupta AK. Suicidal behaviors in the dermatology patient. *Clin Dermatol.* 2017;35(3):302–311. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.006
42. Kaufman KR. Etanercept, anticytokines and mania. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(4):239–241. doi: 10.1097/00004850-200507000-00008
43. Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, et al. Molecular and cellular mechanisms of itch in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8406. doi: 10.3390/ijms21218406
44. Elewski B, Alexis AF, Lebwohl M, et al. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(8):1465–1476. doi: 10.1111/jdv.15450
45. Roblin D, Wickramasinghe R, Yosipovitch G. Pruritus severity in patients with psoriasis is not correlated with psoriasis disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):390–391. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.030
46. Szepletowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain.* 2016;20(1):41–46. doi: 10.1002/ejp.768
47. Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L, et al. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1114–1120. doi: 10.1111/jdv.12761
48. Jafferany M, Davari ME. Itch and psyche: psychiatric aspects of pruritus. *Int J Dermatol.* 2019;58(1):3–23. doi: 10.1111/ijd.14081
49. Zhu B, Edson-Heredia E, Guo J, et al. Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1215–1219. doi: 10.1111/bjd.13065
50. Bundy C, Borthwick M, McAteer H, et al. Psoriasis: snapshots of the unspoken: using novel methods to explore patients' personal models of psoriasis and the impact on well-being. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):825–831. doi: 10.1111/bjd.13101
51. Bakulev AL. Psoriasis: clinical features, risk factors and associated comorbid conditions. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2019;28(1):35–39. (In Russ). doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39
52. Damiani G, Cazzaniga S, Conic RR, Naldi L; Psocare Registry Network. Pruritus characteristics in a large Italian cohort of psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1316–1324. doi: 10.1111/jdv.15539
53. Bahali AG, Onsun N, Su O, et al. The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):470–473. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175402
54. Mansouri S, Ebongo C, Benzekri L, et al. Factors predicting pruritus in psoriasis. *Presse Med.* 2019;48(5):580–581. doi: 10.1016/j.lpm.2019.02.016

- 55.** Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med.* 1994;56(1):36–40. doi: 10.1097/00006842-199401000-00005
- 56.** Czarnecka-Operacz M, Polańska A, Klimańska M, et al. Itching sensation in psoriatic patients and its relation to body mass index and IL-17 and IL-31 concentrations. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(6):426–430. doi: 10.5114/pdia.2015.56097
- 57.** Reich A, Hrehorów E, Szepietowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(3):257–263. doi: 10.2340/00015555-0851
- 58.** Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Psoriasis-associated itch: etiology, assessment, impact, and management. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(1):18–26. doi: 10.1080/09546634.2019.1572865
- 59.** Nikolaevskaya AO, Alekhina EA. Clinical psychology and health psychology. *Siberian Psychological Journal.* 2018;69:100–112. (In Russ). doi: 10.17223/17267080/69/6
- 60.** Stumpf A, Schneider G, Ständer S. Psychosomatic and psychiatric disorders and psychologic factors in pruritus. *Clin Dermatol.* 2018;36(6):704–708. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.015

ОБ АВТОРАХ

* **Дороженок Игорь Юрьевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 119992, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-2510>;
eLibrary SPIN: 8701-7958;
e-mail: idoro@bk.ru

Ильина Екатерина Валерьевна, клинический ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0091-4294>;
e-mail: ekaterinailina19962@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Igor Yu. Dorozhenok**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: st. Bolshaya Pirogovskaya, 2, building 2, 119992,
Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-2510>;
eLibrary SPIN: 8701-7958;
e-mail: idoro@bk.ru

Ekaterina V. Ilina, Clinical Resident
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0091-4294>;
e-mail: ekaterinailina19962@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

Оригинальное исследование

Новый принцип диагностики ограниченной склеродермии в дебюте заболевания

Д.В. Заславский¹, А.А. Сыдииков², Л.В. Гарюткина¹, Г.Б. Пягай², М.Д. Аллаева²,
Н.С. Ибрагимова², Н.Н. Маликова², Д.В. Козлова¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Из-за низкой специфичности клинических проявлений ограниченной склеродермии (ОС) в дебюте дифференциальная диагностика заболевания сложна.

Цель — представить принципиально новый метод транскутанной оксиметрии для диагностики ОС.

Материал и методы. На базе ЛенОблЦентра было обследовано и включено в исследование 77 пациентов с клиническими проявлениями ОС и 127 добровольцев. Всем участникам выполнена транскутанная оксиметрия с помощью аппарата «ТСМ-400». Уровень тканевой кислородной перфузии ($tcpO_2$) от 40 до 50 мм рт.ст. рассматривался как обратимое снижение, от 30 до 40 мм рт.ст. расценивался пограничным снижением, а значение ниже 30 мм рт.ст. — критическим. В последующем всем 77 пациентам была проведена диагностическая биопсия кожи для верификации диагноза, оценки тканевых изменений, а также создания корреляционной связи с полученными результатами оксиметрии.

Результаты. По результатам гистологического исследования были сформированы 4 исследовательские группы: 40 пациентов с ОС, 12 — с кольцевидной гранулёмой, 15 — с мелкобляшечным парапсориазом, 10 — с крупнобляшечным парапсориазом. У 7 (17,5%) пациентов с ОС были нормальные значения $tcpO_2$, у 9 (22,5%) отмечалось значительное снижение $tcpO_2$, у 24 пациентов (60%) наблюдалось обратимое снижение $tcpO_2$. У 3/12 (25%) пациентов с кольцевидной гранулёмой и у 1 пациента (10%) с крупнобляшечным парапсориазом было зарегистрировано обратимое снижение $tcpO_2$. При измерении $tcpO_2$ на здоровой коже, обратимое снижение тканевой кислородной перфузии было получено у пациентов с сопутствующими заболеваниями — у 3/77 (3,9%) в основной группе и у 28/127 (22%) в контрольной.

Заключение. Транскутанная оксиметрия является новым перспективным направлением в алгоритме диагностики ОС. Метод основан на патогенезе и морфологических особенностях заболевания.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия; клиническая дерматология; диагностика.

Для цитирования:

Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Гарюткина Л.В., Пягай Г.Б., Аллаева М.Д., Ибрагимова Н.С., Маликова Н.Н., Козлова Д.В. Новый принцип диагностики ограниченной склеродермии в дебюте заболевания // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 263–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

Original study

A new principle for the diagnosis morphea in the onset of the disease

Denis V. Zaslavsky¹, Akmal A. Sidikov², Lyubov V. Garyutkina¹, Grigoriy B. Pyagai²,
Muyassar D. Allaeva², Nargiza S. Ibragimova², Nilufar N. Malikova², Darya V. Kozlova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Tashkent State Stomatology Institute, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

BACKGROUND: Because of the low specificity morphea clinical manifestations in early stages, the differential diagnosis is difficult.

AIMS: The purpose of the research is to propose a new diagnostic method for early stages of localized scleroderma.

MATERIALS AND METHODS: During 2011–2020, 77 patients with clinical manifestations of morphea and 127 controls were examined and included in the study at the LenOblCenter. All participants were conducted a transcutaneous oximetry with the “TCM-400” Radiometer apparatus. The tissue oxygen perfusion (tcpO₂) level from 40 to 50 mm Hg was considered as a reversible decrease, from 30 to 40 mm hg was a borderline decline and the value below 30 mm hg was critical. The following diagnostic skin biopsy was conducted in all 77 patients

RESULTS: Skin biopsy allowed to form 4 research groups: 40 patients with morphea, 12 patients with granuloma annulare, 15 patients with small plaque parapsoriasis and 10 individuals with large plaque parapsoriasis. 7 (17.5%) patients with morphea had normal tcpO₂ values, 9 (22.5%) patients had significant decrease of tcpO₂, 24 patients (60%) showed a reversible decrease of tcpO₂. 3/12 (25%) patients with granuloma annulare and 1 patient (10%) with large plaque parapsoriasis had minor oxygen level decrease. Measurement on the healthy skin showed tcpO₂ decrease in patients with comorbidities — 3/77 (3.9%) in research group and 28/127 (22%) in controls.

CONCLUSIONS: Transcutaneous oximetry is a new perspective direction in the diagnostic algorithm of the morphea based on the pathogenesis and morphological features of the disease.

Keywords: morphea; clinical dermatology; diagnostics.

For citation:

Zaslavsky DV, Sidikov AA, Garyutkina LV, Pyagai GB, Allaeva MD, Ibragimova NS, Malikova NN, Kozlova DV. A new principle for the diagnosis morphea in the onset of the disease. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):263–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

Received: 29.06.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Ограниченная склеродермия (ОС), или морфеа, — заболевание из группы коллагенозов, характеризующееся хроническим, зачастую плохо контролируемым течением и в ряде случаев приводящее к инвалидизации пациента [1]. Клиническая картина пациентов с ОС подвержена динамике: в дебюте заболевания преобладают воспалительные изменения в виде эритематозных пятен, а прогрессирование процесса сопровождается фиброзированием очагов поражения [2].

На сегодняшний день существует множество теорий относительно этиологии ОС, однако известно, что генетически опосредованные аутоиммунные реакции играют главную роль в механизмах развития заболевания.

Два патологических процесса — воспаление и фиброз — основа патогенеза ограниченной склеродермии. Так, течение заболевания делится на 2 фазы — эритематозную (воспалительную) и фиброзную, однако стоит отметить, что оба патологических процесса имеют одновременное начало, и со сменой фаз ОС сменяется их преобладание — нарастает фиброз и гаснут воспалительные реакции [3, 4].

Клиническая классификация нозологии зависит от степени и распространённости патологического процесса и включает бляшечную, линейную, пансклеротическую, генерализованную и смешанную формы [5]. Наиболее часто у взрослых пациентов встречается бляшечная форма, в то время как у детей и подростков — линейная и бляшечная в равной степени.

Прогрессия ОС сопровождается такими осложнениями, как поражение нервной системы и опорно-двигательного аппарата, что неминуемо приводит к инвалидизации пациента. Зачастую ОС ригидно отвечает на проводимую терапию, особенно в фиброзной стадии, что обуславливает необходимость верификации диагноза в дебюте заболевания. Дифференциальная диагностика недавно манифестировавшей ОС сложна ввиду клинической схожести с рядом дерматозов — кольцевидной гранулёмой, мелкобляшечным и крупнобляшечным параспориозом. Наиболее сложно дифференцировать нозологии при наличии эритематозного очага с интенсивной окраской по периферии и разрешением в центре. На сегодняшний день рекомендовано проведение диагностической биопсии кожи, а также иммунологического исследования крови на определение аутоантител [6], однако инвазивность, дороговизна, сроки выполнения и порой недоступность методов диктуют необходимость усовершенствования диагностических мероприятий. Кроме того, ряд специфических гистопатологических признаков ОС можно обнаружить лишь в фиброзной стадии заболевания, а аутоантитела не являются специфическим критерием, не ведут к верификации диагноза и обнаруживаются в крови менее чем у 10% пациентов [7].

Всё вышеперечисленное обуславливает поиск достоверных критериев диагностики склеродермии на начальных стадиях заболевания, и разными авторами предлагается множество путей решения данной проблемы [8]. Следовательно, целесообразно применение новых и наиболее информативных методов диагностики, а разработка неинвазивных методов диагностики имеет особый приоритет.

В литературе не было описаний использования транскутанной оксиметрии для диагностики ОС, но высокая валидность метода, неинвазивность и малые затраты на его осуществление явились обоснованием для его применения в нашем исследовании.

Цель исследования — продемонстрировать возможности принципиально нового метода транскутанной оксиметрии для диагностики ОС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование.

Критерии соответствия

На базе ЛенОблЦентра 77 пациентов с клиническими проявлениями, сходными с ОС, были обследованы, включены в исследовательскую когорту и находились в дальнейшем под длительным диспансерным наблюдением. В эту группу вошли 53 женщины и 24 мужчины, средний возраст которых составил 50,2 года. Пациенты были отобраны и включены в исследование на основании следующей клинической картины: эритематозные пятна округлой формы размерами от 2 до 10 см в диаметре, чёткими границами, красно-коричневого цвета с лиловым оттенком и более интенсивным окрашиванием очагов по периферии. Допустимым было наличие фиброза и отсутствие волосяных фолликулов в центральной части очага поражения. Высыпания у всех пациентов располагались преимущественно на коже туловища и верхних конечностей (рис. 1–4).

Для проведения более достоверного анализа была набрана контрольная группа из 127 добровольцев, схожих с участниками экспериментальных групп по возрасту, коморбидным заболеваниям и факторам риска, кожа которых была свободна от специфических высыпаний.

Описание медицинского вмешательства

После клинического осмотра всем 77 пациентам и участникам контрольной группы с помощью аппарата Radiometer TCM 400 (Дания) был проведён транскутанный неинвазивный мониторинг парциального давления кислорода в коже (в области очагов поражения и на здоровых участках) с целью оценки функциональности микроциркуляторного русла в очагах поражения



Рис. 1. Пациентка с очаговой склеродермией.

Fig. 1. Clinical photo of the patient with localized scleroderma.



Рис. 2. Пациентка с кольцевидной гранулёмой.

Fig. 2. Clinical photo of the patient with granuloma annulare.



Рис. 3. Пациентка с мелкобляшечным парапсориазом.

Fig. 3. Clinical photo of the patient with small-plaque parapsoriasis.



Рис. 4. Пациентка с крупнобляшечным парапсориазом.

Fig. 4. Clinical photo of the patient with large-plaque parapsoriasis.

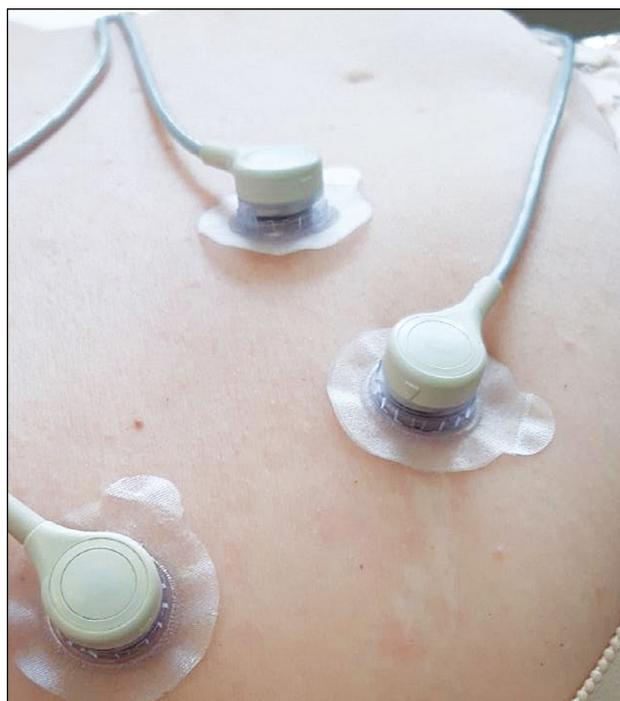


Рис. 5. Постановка электродов на очаг поражения и непо-
ражённую кожу в области спины.

Fig. 5. Placing the electrodes on the lesion and on the unaffected
skin in the back area.

и определения степени вовлечённости системы капилляров в патологический процесс.

К исследованию допускались только те индивидуумы, температура тела которых находилась в диапазоне 36–37°C. На чистую кожу (пациенты не использовали крема/масла/мази и другие топические средства как минимум 12 ч до проведения процедуры) в области очага поражения помещали кольцо для фиксации датчика. На место крепления датчика наносили 2–3 капли физиологического раствора с целью повышения точности измерения, а также удаления кислородной прослойки между датчиком и фиксирующим кольцом, поскольку окружающий датчик воздух способен повлиять на результат измерений. При измерении был использован 1 датчик (чрескожный электрод типа Clarc), прикрепляемый поверх фиксирующего кольца диаметром 3 см (рис. 5). Процедура проводилась трёхкратно, 1 раз в минуту, в соответствии с программным обеспечением аппарата. За конечный результат было принято среднее арифметическое из трёх результатов измерения.

Для получения достоверных сравнимых результатов процедура была проведена при стандартных условиях окружающей среды и в отсутствие факторов, способных повлиять на гемодинамику (окружающая температура около 20°C, атмосферное давление 760 мм рт.ст.; пациенты за сутки перед обследованием не курили и не пили чай, кофе или другие энергетические напитки; пациенты находились в покое, т.е. без физической активности, в течение получаса перед проведением исследования).

Основополагающим критерием при оценке результатов было снижение транскутанного напряжения кислорода (transcutaneous oxygen pressure, $t\text{c}pO_2$) ниже 50 мм рт.ст., что считалось обратимым нарушением гемодинамики в очаге поражения, при снижении значения ниже 40 мм рт.ст. результат расценивался как пограничный, а если содержание кислорода в тканях не превышало 30 мм рт.ст., то изменения в тканях трактовались как необратимые.

Непосредственно после измерения $t\text{c}pO_2$ всем больным произведена диагностическая биопсия. Биологический материал был взят из периферической части очагов поражения с последующей фиксацией в 40%-м растворе формалина сроком на 24 ч и помещением на парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм были окрашены гематоксилином и эозином. Анализ результатов гистологического исследования проводили на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете.

Этическая экспертиза

Разрешение на проведение исследования независимого этического комитета ФГБОУ ВО СПбГМУ МЗ РФ (протокол № 5/15 от 31.05.2017).

Статистический анализ

Статистическую значимость различий пола, перфузии между исследуемыми группами определяли точным методом Фишера. Соответствие распределения значений возраста нормальному распределению проверялось одновыборочным критерием Шапиро–Уилка. Сравнение значений возраста между отдельными группами предполагало использование непараметрического критерия Краскела–Уоллиса для k -независимых выборок. В случае обнаружения значимых различий проводилось последующее попарное сравнение вариационных рядов исследуемых групп с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Статистический анализ был проведён с использованием программы SPSS версии 21.0. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Данные представлены в виде «медиана (минимум–максимум)».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления у пациентов, принявших участие в исследовании, были чрезвычайно схожи. Более интенсивное периферическое окрашивание высыпаний, лиловый оттенок, светлый центр — основные признаки, затрудняющие постановку диагноза. По результатам объективного осмотра уплотнение кожи в пределах очагов поражения определялось у 52 из 77 пациентов, однако ни один на момент осмотра не испытывал каких-либо субъективных ощущений в области очагов поражения.

По результатам гистологического исследования диагноз «Ограниченная склеродермия» был поставлен 40 пациентам из 77 на основании патогномичных признаков: утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон в сосочковом слое дермы, периваскулярный гетерогенный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов и плазмочитов, гипоплазия/аплазия эккринных и апокринных желёз, а также волосяных фолликулов (рис. 6). Все 40 пациентов с диагнозом ограниченной склеродермии составили первую исследовательскую группу, куда вошли 35 женщин и 5 мужчин, средний возраст которых составил $28,1 \pm 5$ лет.

Вторую исследовательскую группу сформировали из 12 пациентов с верифицированным диагнозом «Кольцевидная гранулёма», из них 7 женщин и 5 мужчин, средний возраст 44 ± 12 лет. Основным гистологическим признаком больных было наличие очагов некробиоза, окружённых инфильтратом из гистиоцитов, лимфоцитов и гигантских клеток, также отмечалось утолщение коллагеновых волокон в сосочковой и ретикулярной дерме (рис. 7).

Третью группу составили 15 пациентов, из них 6 женщин и 9 мужчин в возрасте 42 ± 4 лет, с диагнозом мелкобляшечного параспориоза. Диагноз выставлен

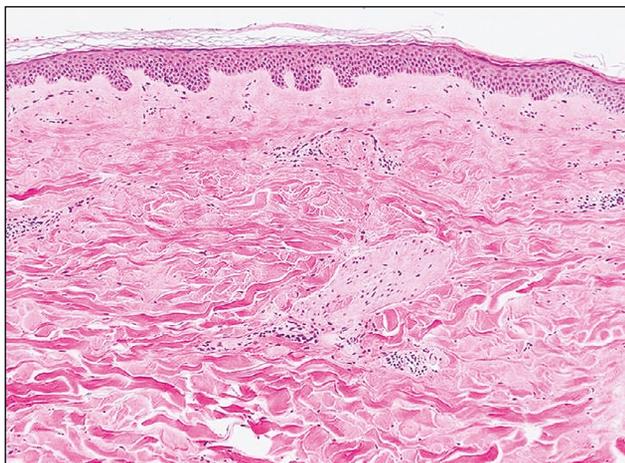


Рис. 6. Диагноз «Морфеа»: в эпидермисе изменения не наблюдаются; в дерме — утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон в сосочковом и сетчатом слоях, периваскулярный гетерогенный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов и плазмочитов, гипоплазия/аплазия эккринных и апокринных желёз, а также волосяных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 6. The diagnosis is morphea. There is no pathologic changes in the epidermis. There is a thickening and homogenization of collagen fibers in papillar and reticular dermis; perivascular heterogeneous infiltrate consisting of lymphocytes, histiocytes and plasmocytes; hypoplasia/aplasia of apocrine and eccrine glands and hair follicles. (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

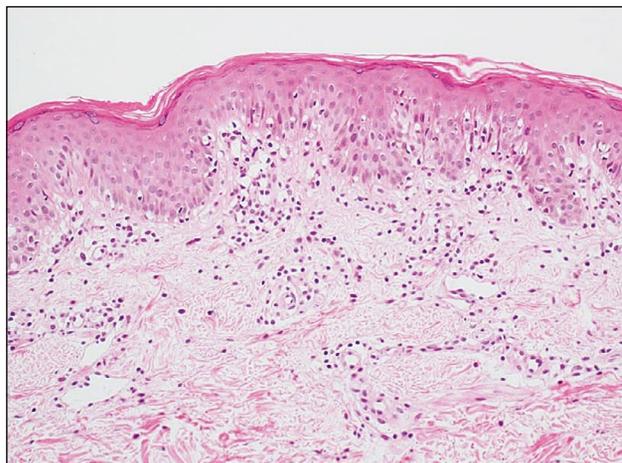


Рис. 8. Диагноз «Мелкобляшечный парапсориаз»: в эпидермисе наблюдается равномерный акантоз; в дерме — интерстициальный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, с тенденцией к проникновению в эпидермис (экзоцитоз). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 8. The diagnosis is a small-plaque parapsoriasis. There is a uniform acantosis of the epidermis. There is a interstitial infiltrate consisting predominantly of lymphocytes with an admixture of histiocytes. Infiltrate have a tendency to penetrate the epidermis (exocytosis). (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

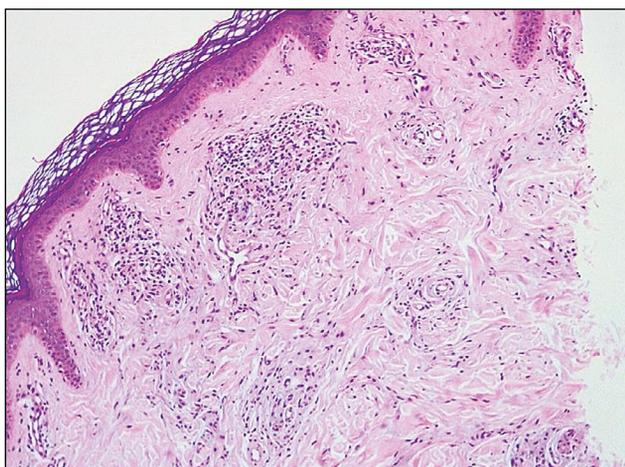


Рис. 7. Диагноз «Кольцевидная гранулёма»: эпидермис без изменений; в дерме отмечаются резко выраженный инфильтрат, состоящий из гистиоцитов, лимфоцитов, и отложение муцина. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 7. The diagnosis is granuloma annulare. There is no pathological changes in the epidermis. There is a pronounced infiltrate consisting of histiocytes, lymphocytes in the dermis, and mucin depositions. (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

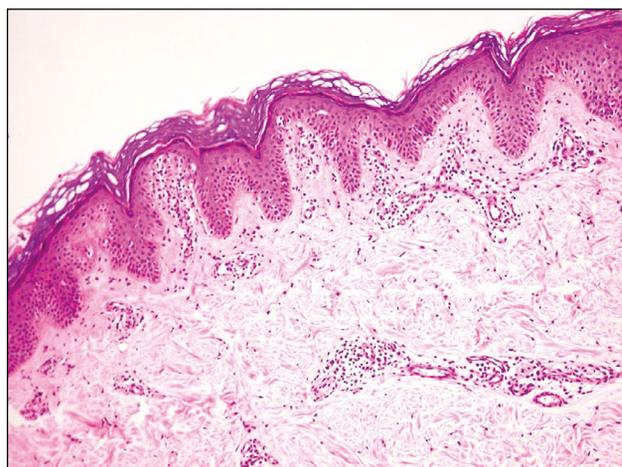


Рис. 9. Диагноз «Крупнобляшечный парапсориаз»: в эпидермисе отмечается ортокератоз, псориазiformный акантоз; в сосочковом слое дермы — полосовидный инфильтрат, состоящий из атипичных лимфоцитов, с тенденцией к проникновению в эпидермис (эпидермотропизм). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 9. The diagnosis is a large-plaque parapsoriasis. There is an orthokeratosis and psoriasiform acantosis of the epidermis. In the papillary dermis there is a lichenoid infiltrate of atypical lymphocytes with a tendency to penetrate the epidermis. (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

Таблица 1. Результаты измерения тканевой кислородной перфузии ($t_{cp}O_2$) у пациентов экспериментальных и контрольной групп
Table 1. Results of the measurement $TcPO_2$ in patients from experimental and control groups

Перфузия	$t_{cp}O_2^*$	Группа									
		1-я n=40		2-я n=12		3-я n=15		4-я n=10		Контроль n=127	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В очаге поражения	50–60 мм рт.ст. (N)	7	17,5	9	75	15	100	9	90	-	-
	40–50 мм рт.ст.	24	60	3	25	0	0	1	10	-	-
	<30 мм рт.ст.	9	22,5	0	0	0	0	0	0	-	-
В области здоровой кожи туловища	50–60 мм рт.ст. (N)	36	90	12	100	15	100	9	90	98	77
	40–50 мм рт.ст.	2	5	0	0	0	0	1	10	28	22
	30–40 мм рт.ст.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,7

Примечание. * 50–60 мм рт.ст. — нормальное значение (N), питание тканей достаточно, микроциркуляторное русло функционирует нормально; 30–50 мм рт.ст. — перфузия снижена, однако достаточна для жизнеспособности тканей; <30 мм рт.ст. — очень низкая перфузия, без медицинского вмешательства в очаге сформируется ишемический некроз.

Note. * 50–60 mm Hg — normal value (N), Oxygen level in tissues is sufficient, the microcirculatory bed functions is normal; 30–50 mm Hg — O_2 perfusion is reduced, but sufficient for tissue viability; <30 mm Hg — very low O_2 perfusion, without medical intervention, ischemic necrosis will form.

на основании следующих гистологических изменений: периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат с примесью гистиоцитов, в эпидермисе фокальный гиперкератоз и паракератоз, у 2 пациентов обнаружен экзоцитоз лимфоцитов (**рис. 8**).

Четвёртую группу составили 10 пациентов с диагнозом «Крупнобляшечный параспориоз», из них 5 женщин и 5 мужчин, средний возраст 59 ± 8 лет. Гистологическое исследование у данной когорты показало наличие следующих признаков: поверхностный лихеноидный инфильтрат из мелких лимфоцитов, в некоторых случаях определялись клетки с атипичными ядрами, экзоцитоз, фокальная атрофия эпидермиса (**рис. 9**).

Анализируя результаты гистологического исследования всех пациентов экспериментальных групп, принимавших участие в исследовании, мы выделили два гистологических паттерна — поверхностный и глубокий периваскулярный дерматит и фиброзирующий/склерозирующий дерматит. Пациенты с кольцевидной гранулёмой, мелкобляшечным и крупнобляшечным параспориозом были отнесены к первому гистологическому паттерну, в то время как пациенты с ОС — ко второму.

Результаты измерения тканевой кислородной перфузии у 95,7% участников исследования, включая исследовательские и контрольную группы, в области непоражённой кожи находились в пределах нормальных значений. Наибольший процент пациентов

со сниженным значением $t_{cp}O_2$ был зарегистрирован в 1-й группе: обратимое отклонение выявлено у 24/40 (60%) пациентов с ОС, критическое снижение — у 7/40 (18%). Среди пациентов с кольцевидной гранулёмой были получены нормальные значения $t_{cp}O_2$ у 9/12 (75%) пациентов, но у 3 (25%) отмечалось обратимое снижение насыщения тканей кислородом. Среди пациентов с мелкобляшечным параспориозом отклонений по измеряемому параметру не выявлено. У 1/10 (10%) пациентов с крупнобляшечным параспориозом отмечалось обратимое снижение тканевой кислородной перфузии. Участники контрольной группы показали преимущественно нормальные значения $t_{cp}O_2$, однако у 28 человек из 127 отмечалось обратимое снижение показателя $t_{cp}O_2$, близкое к норме (**табл. 1**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Транскутанная оксиметрия представляет собой доступный неинвазивный метод, основанный на нагревании кожи и подлежащих тканей специальным электродом и измерении результирующего напряжения кислорода на поверхности кожи. Оценка функциональности микроциркуляторного русла в очагах поражения и определение вовлечённости системы капилляров в патологический процесс позволяют дифференцировать фиброз от воспалительного процесса. По результатам

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов экспериментальных групп по факторам, изменяющим значение показателя $t_{cp}O_2$ **Table 2.** Comparative characteristics of patients of experimental groups in factors that are able to change the value of the $TcPO_2$ index

Параметр	Группа							
	1-я n=40		2-я n=12		3-я n=15		4-я n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Внесосудистый фактор:</i>								
Фиброз	40/40	100	7/12	58,3	0/15	0	0/10	0
(в сосочковой дерме; в ретикулярной дерме утолщение, гомогенизация коллагеновых волокон)								
<i>Сосудистые факторы:</i>								
Расширенные капилляры	25/40	62,5	12/12	100	15/15	100	10/10	100
Количество капилляров в дерме	Снижено		Норма		Норма		Норма	
Утолщение сосудистой стенки	40/40	100	0/12	0	0/15	0%	0/10	0
Снижение $t_{cp}O_2$ в области очага поражения	33/40	82,5	3/12	25	0/15	0%	1/10	0

патоморфологического исследования все больные ОС были отнесены к гистологическому паттерну «фиброзирующий/склерозирующий дерматит» и показали самое низкое насыщение тканей кислородом, в то время как остальные пациенты с исключительно воспалительными дерматозами не показали сопоставимо низких значений. Стоит отметить, что наиболее низкие значения $t_{cp}O_2$ положительно коррелировали со степенью фиброза у пациентов 1-й группы. У 1 пациента 4-й группы снижение тканевой кислородной перфузии расценено как пограничное. Пациентам с крупнобляшечным парапсориазом не свойственно фибрирование тканей, существует лишь форма (пойкилодермическая), сопровождающаяся атрофией эпидермиса и дермы, однако ничего из перечисленного не способно повлиять на затруднение гемодинамики в дерме. Было установлено, что пациент в возрасте 71 года имел сахарный диабет и гиперлипидемию.

Результат транскутанной оксиметрии зависит от трёх составляющих — реологических свойств крови, состояния сосудистой стенки, через которую осуществляется газообмен, и состояния ткани, куда кровь стремится доставить кислород. В нашем исследовании на затруднение доставки кислорода влияло два последних компонента, а именно утолщение сосудистой стенки и уплотнение экстрацеллюлярного матрикса. Для оценки степени влияния различных состояний на полученный нами результат мы собрали контрольную гетерогенную группу из 127 добровольцев, из них у 28 обнаружено обратимое снижение $t_{cp}O_2$. При более детальном обследовании

было установлено, что 14/28 (50%) имеют сахарный диабет, 2/28 (7,14%) перенесли острый инфаркт миокарда, 17/28 (60,7%) имеют ишемическую болезнь сердца, 5/28 (17,8%) — гиперлипидемию. Все перечисленные заболевания прямо или косвенно оказывают влияние на реологические свойства крови, что отражается на процессах газообмена.

Имеются сведения, что хронический недостаток кислорода в тканях потенцирует процессы фиброза в качестве компенсаторного механизма, что ведёт к снижению потребности ткани в O_2 [8]. Мы проводили гистологическое исследование не только с целью верификации диагноза, но и для составления патоморфологического обоснования снижения тканевой кислородной перфузии у пациентов со склеродермией. В качестве главных переменных, влияющих на результат измерений, были выбраны следующие факторы: диаметр и количество сосудов в дерме, толщина сосудистой стенки, а также любые изменения стромы (межклеточного вещества). Сосудистые (толщина стенки сосуда, их количество и диаметр) и внесосудистые (состояние стромы) факторы в совокупности оказывают влияние на поставку кислорода в ткани и уборку углекислого газа из них. Таким образом, главными факторами, которые препятствовали транспорту газов у пациентов с ОС, были утолщение сосудистой стенки (у 40/40), уменьшение числа капилляров в дерме (у 13/40), процессы фиброза в сосочковой и ретикулярной дерме (у 40/40), полученные путём увеличения продукции коллагеновых волокон (табл. 2).

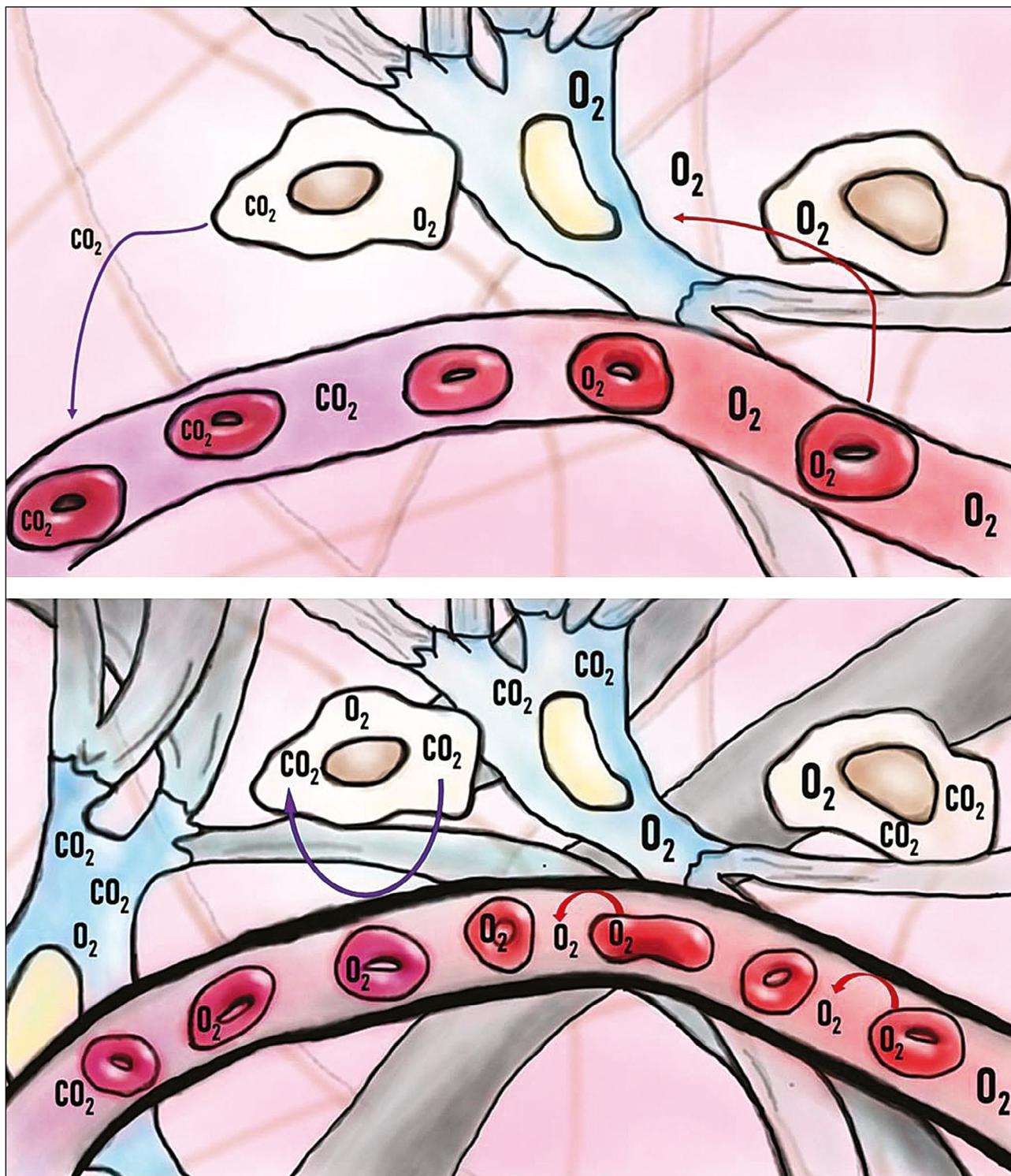


Рис. 10. Схематичное изображение: *a* — транспорта кислорода (O_2) в ткани и уборка углекислого газа (CO_2); *b* — затруднённого транспорта газов между капилляром и тканями ввиду утолщения сосудистой стенки и фиброза при ограниченной склеродермии. Таким образом, происходит накопление углекислого газа в тканях.

Fig. 10. A schematic representation: *a* — of oxygen (O_2) transport into tissues and the removal of carbon dioxide (CO_2); *b* — of the obstructed transport of gases between the capillary and tissues due to thickening of the vascular wall and fibrosis in localized scleroderma. Thus, there is an accumulation of carbon dioxide in the tissues.

Физиологически процесс тканевого дыхания имеет несколько составляющих: доставка кислорода по капиллярам к тканям, газообмен (кислород диффундирует в ткани, а углекислый газ — в капиллярное русло) и окислительно-восстановительные реакции внутри митохондрий клеток. Каждый из перечисленных этапов тканевого дыхания отражается на уровне тканевой кислородной перфузии ($t_{cp}O_2$) — прямом показателе состояния микроциркуляторного русла в тканях исследуемой зоны. Однако объект нашего исследования характеризуется избыточной продукцией коллагена, наполняющего межклеточное пространство, что отражается на его плотности и, соответственно, процессах поступления кислорода в ткани. Именно на этапе транспорта газов через сосудистую стенку могут возникнуть нарушения (что способствует дальнейшему фиброзу). В норме показатель $t_{cp}O_2$ превышает 50 мм рт.ст. и свидетельствует о нормально функционирующей системе микроциркуляторного русла, а также об отсутствии морфологических нарушений, способных мешать диффузии газов. Показатель величиной 40–50 мм рт.ст. отражает минимальные нарушения перфузии тканей. Причина данных нарушений может заключаться как в патологии системы капилляров, так и быть внесосудистой. Перфузия величиной 30–40 мм рт.ст. указывает на выраженное кислородное голодание тканей, однако при данных показателях ещё возможно восстановить полностью функцию тканей, находившихся в условиях ишемии. В случае снижения $t_{cp}O_2$ ниже 30 мм рт.ст. наступают необратимые изменения (некроз). Вероятно, причина последних изменений носит системный характер и отражается как на состоянии капилляров, так и структуре самих тканей или реологии крови.

В нашем исследовании пациенты с локализованной склеродермией с более выраженным склерозом в области очагов поражения показали наиболее низкие значения $t_{cp}O_2$.

На основании полученных нами данных и анализа зарубежных и отечественных литературных источников мы предполагаем следующий патогенетический механизм снижения кислородной тканевой перфузии при ограниченной склеродермии (рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показывают, что у пациентов с подозрением на ограниченную склеродермию необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику, не ограничивающуюся объективным осмотром и гистологическим исследованием. Солитарные или множественные эритематозные пятна, располагающиеся преимущественно на коже туловища и иногда конечностей,

могут указывать не только на морфею, но и раздражённую форму мелкобляшечного парапсориаза, кольцевидную гранулёму, а также латентную форму грибовидного микоза — крупнобляшечный парапсориаз. Дополнительные методы диагностики подразумевают проведение дерматоскопии на определение волосяных фолликулов и транскутанный мониторинг тканевой кислородной перфузии ($t_{cp}O_2$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. Д.В. Заславский, А.А. Сыдинов, Л.В. Гарюткина — создание гипотезы и дизайна исследования, решение этических и организационных вопросов, отбор пациентов, проведение анализа полученных результатов, написание статьи; Г.Б. Пягай, М.Д. Аллаева, Н.С. Ибрагимова — отбор и ведение пациентов, статистическая обработка результатов, написание рукописи; М.Н. Маликова, Д.В. Козлова — изучение литературных данных, анализ полученных результатов и статистических данных, написание статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. D.V. Zaslavsky, A.A. Sidikov, L.V. Garyutkina — creating a hypothesis and research design, solving ethical and organizational issues, selecting patients, analyzing the results, writing an article; G.B. Pyagai, M.D. Allaeva, N.S. Ibragimova — selecting and managing patients, statistical processing of results, writing a manuscript; M.N. Malikova, D.V. Kozlova — review of the literature, analyzing the results and statistical data, writing an article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patients permission. The patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

ЛИТЕРАТУРА

1. Родионов А.Н., Насыров Р.А., Заславский Д.В., и др. Диффузные болезни соединительной ткани: клиника и морфология кожных поражений. Санкт-Петербург : Навои, 2015. 160 с.
2. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи. Ташкент, 2014. 208 с.
3. Zhao B., Guan H., Liu J.Q., et al. Hypoxia drives the transition of human dermal fibroblasts to a myofibroblast-like phenotype via the TGF- β 1/Smad3 pathway // *Int J Mol Med*. 2017. Vol. 39, N 1. P. 153–159. doi: 10.3892/ijmm.2016.2816
4. Заславский Д.В., Сыдинов А.А., Гарюткина Л.В., и др. Новые аспекты патогенеза ограниченной склеродермии: практическое обоснование // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020. Т. 23, № 4. С. 227–237. doi: 10.17816/dv48907
5. Mayes M.D. Classification and epidemiology of scleroderma // *Semin Cutan Med Surg*. 1998. N 17. P. 22–26. doi: 10.1016/s1085-5629(98)80058-8
6. Arisi M., Cavazzana I., Cerutti M.E., et al. Antibodies against antigens related to scleroderma in a cohort of patients with morphea // *Ital Dermatol Venereol*. 2018. N 153. P. 451–458. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05464-X
7. Khatri S., Torok K.S., Mirizio E., et al. Autoantibodies in morphea: an update // *Front Immunol*. 2019. N 10. P. 1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
8. Asano Y., Fujimoto M., Ishikawa O., et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, N 7. P. 755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161

REFERENCES

1. Rodionov AN, Nasyrov RA, Zaslavsky DV, et al. Diffuse connective tissue diseases: clinic and morphology of skin lesions. Saint Petersburg : Navoi; 2015. 160 p. (In Russ).
2. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, et al. Dermatopathology of inflammatory skin diseases. Tashkent; 2014. 208 p. (In Russ).
3. Zhao B, Guan H, Liu JQ, et al. Hypoxia drives the transition of human dermal fibroblasts to a myofibroblast-like phenotype via the TGF- β 1/Smad3 pathway. *Int J Mol Med*. 2017;39(1):153–159. doi: 10.3892/ijmm.2016.2816
4. Zaslavsky DV, Sydikov AA, Garyutkina LV, et al. New aspects of the pathogenesis of limited scleroderma: a practical justification. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):227–237. (In Russ). doi: 10.17816/dv48907
5. Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:22–26. doi: 10.1016/s1085-5629(98)80058-8
6. Arisi M, Cavazzana I, Cerutti ME, et al. Antibodies against antigens related to scleroderma in a cohort of patients with morphea. *Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:451–458. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05464-X
7. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, et al. Autoantibodies in morphea: an update. *Front Immunol*. 2019;10:1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
8. Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol*. 2018;45(7):755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161

ОБ АВТОРАХ

* **Заславский Денис Владимирович**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;
eLibrary SPIN: 5832-9510;
e-mail: venerology@gmail.com

Сыдинов Акмаль Абдикахарович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>;
e-mail: medik-85@bk.ru

Гарюткина Любовь Валерьевна, аспирант;
eLibrary SPIN: 3863-8682;
e-mail: liubovgariutkina.md@gmail.com

Пягай Григорий Борисович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-6594>;
eLibrary SPIN: 2941-7297;
e-mail: gregbae@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Denis V. Zaslavsky**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2, Litovskay street, Saint-Peterburg,
194100, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;
eLibrary SPIN: 5832-9510;
e-mail: venerology@gmail.com

Akmal A. Sidikov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>;
e-mail: medik-85@bk.ru

Lyubov V. Garyutkina, Graduate Student;
eLibrary SPIN: 3863-8682;
e-mail: liubovgariutkina.md@gmail.com

Grigoriy B. Pyagai, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-6594>;
eLibrary SPIN: 2941-7297;
e-mail: gregbae@mail.ru

Ибрагимова Наргиза Сайфутдиновна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-9901>;
e-mail: nargiza.is23@gmail.com

Аллаева Муяссар Джалалитдиновна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5765-5425>;
e-mail: allaeva_m.d@mail.ru

Маликова Нилюфар Нусратуллаевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-8372>;
e-mail: dr.malikova@gmail.com

Козлова Дарья Васильевна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>;
eLibrary SPIN: 3783-8565;
e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку.

Nargiza S. Ibragimova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-9901>;
e-mail: nargiza.is23@gmail.com

Muyassar D. Allaeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5765-5425>;
e-mail: allaeva_m.d@mail.ru

Nilufar N. Malikova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-8372>;
e-mail: dr.malikova@gmail.com

Darya V. Kozlova, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>;
eLibrary SPIN: 3783-8565;
e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

Оригинальное исследование

Комбинированная схема лечения тяжёлой формы вульгарного акне

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, А.В. Тамразова

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Терапия вульгарного акне остаётся актуальной задачей практической медицины. Несмотря на то, что доля тяжёлых форм акне в структуре заболеваемости вульгарными угрями относительно невелика, именно данные формы сопровождаются выраженным косметическим дефектом и существенно снижают качество жизни пациентов. Системная терапия изотретиноином является золотым стандартом ведения таких пациентов, однако нередко данный вид лечения сопровождается реакцией обострения, негативно влияющей на общее состояние больного и снижающей комплаентность терапии.

Цель — определение эффективности сочетанного применения изотретиноина и системного кортикостероида при терапии тяжёлых форм акне.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 27 пациентов (16 мужчин и 11 женщин) с тяжёлой или очень тяжёлой степенью акне по шкале IGA. Все пациенты получали комбинированную терапию изотретиноином (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки (кумулятивная доза от 120 до 150 мг/кг) в течение 8 мес и преднизолоном по 30 мг/сут 7 дней, с последующим снижением дозы в течение 1 мес. Оценка эффективности лечения проводилась с учётом шкалы IGA, индексов ДИА, ДИКЖ и подсчётом количества воспалительных и невоспалительных элементов.

Результаты. За 8 мес исследования 81,4% пациентов достигли значений по шкале IGA «чистая» или «почти чистая кожа». Индекс ДИКЖ продемонстрировал улучшение на 74,9% по сравнению с началом терапии. Средние значения ДИА снизились на 72%. Сокращение количества воспалительных и невоспалительных элементов демонстрировало выраженное клиническое улучшение (91,4% для узлов и 98,3% для пустул). Обострения акне на фоне терапии были зафиксированы у 18,5% пациентов, однако они были быстро купированы.

Заключение. Комбинированная терапия изотретиноином и преднизолоном при тяжёлых формах акне уменьшает частоту обострений и сокращает сроки лечения.

Ключевые слова: акне; тяжёлые формы акне; изотретиноин; кортикостероиды; преднизолон; IGA; ДИА; ДИКЖ.

Для цитирования:

Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Комбинированная схема лечения тяжёлой формы вульгарного акне // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 275–284. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

Original study

Combined treatment regimen for severe acne vulgaris

Larisa S. Kruglova, Natalia V. Gryazeva, Anait V. Tamrazova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Treatment of acne vulgaris remains an actual task of practical medicine. Despite the fact that the participation of severe acne in the structure of the morbidity of acne vulgaris is relatively small, precisely they most often leave behind scars, are accompanied by a pronounced cosmetic defect and significantly reduce the patient's quality of life. Systemic treatment with isotretinoin is the gold standard of management of such patients, but this type of treatment is often accompanied by an exacerbation reaction, which negatively affects the general condition of the patient and reduces the compliance of treatment.

AIM: To determine the effectiveness of the combined use of isotretinoin and a systemic corticosteroid in the treatment of severe forms of acne.

MATERIALS AND METHODS: We observed 27 patients (16 men and 11 women) with severe or very severe grade on the IGA scale. All patients received combination therapy with isotretinoin (Sotret) at a dose of 0.5 mg/kg/day (cumulative dose from 120 to 150 mg/kg) for 8 months and prednisolone 30 mg/day 7 days, followed by dose reduction within a month. The assessment of treatment efficacy was based on the IGA scale, indicators DIA, DLQI and counting the number of inflammatory and non-inflammatory elements.

RESULTS: During the 8 months of the study, 81.4% of patients achieved a 2-point reduction in the degree on the IGA scale ("clear" or "almost clear skin"). The DLQI index showed 74.9% improvement compared to the start of treatment. The average DIA values decreased by 72%. The reduction in the number of inflammatory and non-inflammatory elements showed a marked clinical improvement (91.4% for nodules and 98.3% for pustules). Exacerbations of acne were recorded in 18.5% of patients.

CONCLUSIONS: Combined systemic treatment with isotretinoin and prednisolone for severe acne decreases the number of exacerbations and reduces the duration of treatment.

Keywords: acne; severe acne; isotretinoin; corticosteroids; prednisolone; IGA; DIA; DLQI.

For citation:

Kruglova LS, Gryazeva NV, Tamrazova AV. Combined treatment regimen for severe acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):275–284. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

Received: 17.04.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Акне (вульгарные угри) — это хронический распространённый воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением пилосебационного комплекса и появлением невоспалительных (открытые и закрытые комедоны) и воспалительных (папулы, пустулы, узлы) поражений кожи [1].

Согласно исследованию глобального бремени болезней (global burden of disease), обыкновенные угри поражают около 85% молодых людей в возрасте от 12 до 25 лет [2], а также входят в тройку самых распространённых кожных заболеваний среди населения [3].

В настоящее время рост заболеваемости вульгарными угрями в подростковом возрасте является значимой проблемой, однако неизвестно, является ли это увеличение результатом более широкого распространения западной диеты, более раннего начала полового созревания, генетического дрейфа или негативным воздействием факторов окружающей среды.

В патогенезе акне участвуют четыре взаимосвязанных процесса — увеличенная продукция кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, колонизация фолликулов *Cutibacterium acnes* и воспаление.

Избыточное производство себума является результатом чрезмерного количества андрогенных гормонов или повышенной чувствительности сальных желёз к нормальным уровням стероидов [4]. Современная гипотеза патогенеза акне заключается в комбинированном действии андрогенов и специфических лигандов в пилосебационной единице, которые влияют на дифференцировку и пролиферацию себоцитов и кератиноцитов, что приводит к липогенезу и комедогенезу у генетически предрасположенных людей [5]. Другие экспозом-факторы, которые могут быть триггером и способствовать развитию и прогрессированию акне, включают в себя особенности питания, психологический стресс, табачный дым, ухудшение экологии и т.д. [6].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2020 г., выделяют следующие клинико-морфологические формы акне:

- комедональное акне;
- папуло-пустулёзное акне лёгко-средней степени тяжести;
- тяжёлое папуло-пустулёзное акне, узловатое акне умеренной степени тяжести;
- узловатое акне тяжёлой степени, конглобатное акне [7].

На долю тяжёлых форм акне, таких как нодулярное, конглобатное и фульминантное (молниеносное), приходится до 10% общей заболеваемости вульгарными угрями [8, 9].

Нодулярное акне характеризуется появлением крупных болезненных синюшно-багровых кистозно-узловатых элементов на коже, сопровождающихся сильным отёком.

Конглобатное акне образуется вследствие слияния нескольких крупных узлов, соединённых свищевыми ходами и образующими кистозные полости, наполненные гноем.

Фульминантное (молниеносное) акне — редкая форма заболевания, регистрирующаяся преимущественно у мужчин в возрасте 13–18 лет, характеризующаяся острым началом, выраженным воспалительным, иммунологически-индуцированным процессом и появлением язвенно-некротических элементов преимущественно на коже спины и груди [10].

Помимо снижения качества жизни, сопровождаемого развитием депрессии, появлением суицидальных мыслей и дисморфофобических расстройств, тяжёлые формы акне в 95% случаев осложняются рубцовыми поражениями, которые формируют пожизненные косметические дефекты [11]. Прогностическими факторами риска развития рубцов при симптомокомплексе постакне являются интенсивность воспалительного процесса, длительность течения акне и время между дебютом высыпаний и началом эффективной терапии [12].

Именно поэтому раннее начало этиотропной и противовоспалительной терапии при тяжёлых формах акне является особенно актуальным. Согласно рекомендациям международного глобального альянса, ранняя эффективная терапия предупреждает развитие рубцов [13].

Системный изотретиноин является первой линией терапии тяжёлых форм акне. Основными показаниями для назначения пациентам изотретиноина для перорального приёма являются тяжёлые формы акне (узловатое, конглобатное или с риском образования рубцов) [7, 13, 14].

Изотретиноин — синтетический аналог витамина А, который действует эпигенетически, подавляя дифференцировку себоцитов и функцию сальных желёз, а также модулируя Toll-подобные рецепторы и регенерацию эпидермиса [15]. Однако, несмотря на 40-летний опыт применения и доказанную эффективность, многие специалисты откладывают его назначение или применяют в заниженных дозировках, опасаясь побочных эффектов [16, 17].

Тератогенность является наиболее значимым побочным эффектом изотретиноина, который обуславливает особую осторожность при назначении данного препарата у женщин фертильного возраста и обязательное исключение беременности в течение всего времени приёма препарата [18].

Другие побочные действия являются дозозависимыми и хорошо корректируются с помощью адъювантной терапии. Ретиноевый хейлит наблюдается у 98% пациентов, принимающих изотретиноин, и может

рассматриваться не только в виде осложнения лечения, но и как показатель эффективности терапии пациентов с акне, демонстрирующий адекватность подобранной дозы и индивидуальную биодоступность препарата [19]. Учитывая тот факт, что изотретиноин при поступлении в организм метаболизируется в печени, перед назначением и в течение курса терапии всем пациентам рекомендован скрининг биохимических анализов [7, 15].

Другие ранее описанные нежелательные явления, которые и по сей день являются предметом разногласий, такие как депрессия, суицидальные мысли и воспалительные заболевания кишечника, могут быть связаны не с приёмом препарата, а с особенностями течения акне [20, 21].

Парадоксальным осложнением является обострение акне в течение первых 3–5 нед. от начала терапии изотретиноином. Выделяют 3 варианта данного осложнения, которые отличаются по времени появления и степени клинической картины:

- 1) обострение акне, сочетающееся с ретиновым дерматитом и наблюдаемое в первый месяц терапии;
- 2) рецидивирующее обострение акне, многократно повторяющееся на фоне лечения изотретиноином в течение нескольких месяцев;
- 3) прогрессирующее обострение акне, сопровождаемое внезапным появлением островоспалительных глубоких болезненных пустул и узлов на 2–3-м мес терапии [22].

Данные осложнения терапии ассоциированы с особенностями иммунного воспалительного ответа пациента и купируются назначением кортикостероидов. Доза варьирует от 0,5 до 1 мг/кг веса в сутки [23, 24]. Продолжительность лечения различна — от 10 дней до 3–4 мес [22]. Для предупреждения феномена обострений после начала терапии изотретиноином некоторые авторы рекомендуют различные стратегии:

- начинать терапию с малых доз, постепенно увеличивая её, например, по 0,5 мг/кг в день в течение первого месяца, а затем до 1 мг/кг в сутки;
- полная отмена изотретиноина при обострении кожного процесса, которое почти всегда совпадает с улучшением;
- сокращение дозы изотретиноина в 2 раза и присоединение кортикостероидов и/или нестероидных противовоспалительных препаратов [22, 25, 26].

Однако при лечении тяжёлых форм акне, когда нежелательно инициировать терапию с низких доз или тем более отменять назначение изотретиноина, сочетанное применение кортикостероидов в начале терапии позволяет одновременно уменьшить воспаление и сохранить высокую концентрацию изотретиноина, которая позволит быстрее набрать кумулятивную дозу и сократить сроки лечения.

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной терапии изотретиноином и пероральным кортикостероидом (преднизолон) при тяжёлых формах акне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым, динамическим, проспективным (срок наблюдения до 8 мес, число визитов — 4: первый визит, через 1 мес, через 4 мес, через 8 мес), одновыборочным, неконтролируемым.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 12 лет; тяжёлая или очень тяжёлая степень акне; результаты биохимических анализов крови на момент начала исследования в пределах нормы; наличие подписанного пациентом или законным представителем информированного согласия; отсутствие беременности или её планирования с подтверждённым отрицательным анализом уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на момент начала исследования.

Критерии исключения: наличие сопутствующих острых или хронических патологий, препятствующих назначению терапии изотретиноином или системными кортикостероидами.

Условия проведения

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. Отбор пациентов для исследования проводился с учётом оценки высыпаний по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне (Investigator's Global Assessment scale, IGA), представленной в **табл. 1** и отражающей общую тяжесть процесса.

Описание медицинского вмешательства

Под наблюдением находились 27 пациентов (16 мужчин и 11 женщин) с тяжёлыми формами вульгарных угрей, средний возраст $14,2 \pm 1,8$ года. Диагноз был выставлен на основании клинической картины, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматологов и косметологов (2020).

На этапе скрининга был проведён визуальный осмотр и отбор для исследования пациентов с тяжёлой и очень тяжёлой степенью по шкале IGA. Данным пациентам были назначены биохимические анализы крови (концентрации глюкозы, аланин- и аспартаминотрансферазы, триглицеридов, холестерина, креатинина, щелочной фосфатазы) и определение уровня ХГЧ для лиц женского пола.

Все пациенты ($n=27$) получали терапию изотретиноином (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг массы тела перорально, кумулятивная доза — в диапазоне от 120 до 150 мг/кг массы тела, продолжительностью 8 мес, и терапию преднизолоном в дозе 30 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением дозы в течение месяца.

Таблица 1. Шкала глобальной оценки исследователя тяжести акне (IGA)

Table 1. Investigator's Global Assessment scale (IGA)

Степень	Характеристика	Описание
0	Чистая кожа	Могут присутствовать остаточная гиперпигментация и эритема
1	Почти чистая кожа	Немного разрозненных комедонов и немного небольших папул
2	Лёгкая	Несколько комедонов и несколько папул и пустул. Нет узелков
3	Умеренная	Много комедонов, папул и пустул. Может присутствовать один узел
4	Тяжёлая	Лицо покрыто комедонами, множество папул и пустул, может присутствовать небольшое количество узлов и кист
5	Очень тяжёлая	Множество невоспалительных и воспалительных высыпаний, включая узлы и кисты

В первый день исследования (Д1; до лечения) были произведены осмотр с подсчётом количества воспалительных и невоспалительных элементов, подсчёт дерматологического индекса акне (ДИА), оценка дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), фотоконтроль, который позволяет объективно оценить степень тяжести заболевания (характер элементов, количество, локализацию, а также визуально оценить результаты лечения), и назначена терапия: изотретиноин (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки и преднизолон по 30 мг/день с последующим снижением дозы. Всем пациентам были даны рекомендации по уходу за кожей с использованием средств для очищения и увлажнения.

В течение последующих визитов (Д2 — 1 мес, Д3 — 4 мес, Д4 — 8 мес) были произведены также осмотр, подсчёт количества элементов, определение ДИА, установление степени по шкале IGA, биохимический контроль, фотоконтроль и оценка ДИКЖ.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности терапии включала подсчёт воспалительных и невоспалительных элементов, подсчёт ДИА (табл. 2), степень по шкале IGA до начала терапии и на каждом последующем визите пациентов (1 мес, 4 мес, 8 мес) [27]. Подсчитывали также среднее процентное изменение количества воспалительных и невоспалительных элементов по сравнению

с исходным уровнем и долю субъектов, достигших по крайней мере двухбалльного снижения степени по сравнению с исходным уровнем IGA.

Дополнительным методом оценки стало определение ДИКЖ в начале и в конце терапии [28] — показателя, демонстрирующего степень влияния дерматоза на психологическое состояние пациента, который может использоваться как дополнительный критерий оценки эффективности проводимого лечения. С целью контроля активности печёночных ферментов произведён (дважды/трижды) также биохимический анализ крови.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБУ ДПО ЦГМА (Протокол № 03.-1/2020 от 09.06.2020). Все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Данные осмотров и клинических методов исследования были занесены в программу Excel и обработаны в программе STATISTICA 10 (MS Excel 2010). Данные представлены в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*m*). Для проверки гипотезы был применён *t*-критерий Стьюдента. Пороговый уровень значимости *p*=0,05; для коррекции уровня значимости в группе сравнения в ситуации множественных проверок гипотез применяли метод Холма–Бонферрони.

Таблица 2. Дерматологический индекс акне (ДИА)

Table 2. Dermatological index of acne (DIA)

Количество элементов	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
Отсутствуют	0	0	0	0
Единичные (до 5)	1	1	2	3
Умеренное количество (6–15)	2	2	3	4
Большое количество (более 15)	3	3	4	5

Примечание. ДИА от 1 до 5 — лёгкая степень акне, от 6 до 10 — средняя степень, от 11 до 15 — тяжёлая степень акне.

Note. DIA 1-5 – mild acne, DIA 6-10 – moderate acne, DIA 11-15 – severe acne.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга было отобрано 27 пациентов (11 женщин и 16 мужчин), возраст обследуемых составил от 13 до 24 лет. Согласно шкале IGA, 18 (66,7%) пациентов имели тяжёлую степень, 9 (33,3%) — очень тяжёлую, значение ДИА — $12,14 \pm 1,36$ баллов, ДИКЖ — $17,1 \pm 3,0$.

Спустя 1 мес от начала исследования (Д2) у 20 (74%) пациентов наблюдалась лёгкая эритема, подсушивание поверхностных пустул с тенденцией к формированию сухих корочек. Глубокие узлы оставались без изменений. Пациентами было отмечено, что кожа стала менее жирной. У 5 (18,5%) пациентов отмечалось также уменьшение количества поверхностных элементов, однако появились новые узлы, кожа над которыми была синюшно-красного цвета, горячая на ощупь. Данные высыпания локализовались преимущественно в области скул и подбородка (щёк) и сопровождалась отёком

периорбитальной клетчатки. Данным пациентам был продлён курс преднизолона на 2 нед.

Через 4 мес (Д3) у 27 (100%) пациентов отсутствовали поверхностные элементы, отмечались поствоспалительные пятна синюшно-красного цвета, кисты сальных желёз уменьшились в размерах, сохранялись глубокие элементы: в единичных узлах отмечалась флуктуация, другие начали разрешаться, формируя на поверхности гнойно-геморрагические корочки.

К 8-му мес (Д4) у 22 (81,4%) пациентов наблюдалась чистая или почти чистая кожа по шкале IGA, присутствовали поствоспалительная гиперпигментация и рубцы (рис. 1). У 3 (11,1%) пациентов помимо симптомокомплекса постакне присутствовали единичные небольшие уплотнения в области щёк. Индекс ДИКЖ соответствовал $4,3 \pm 1,2$ баллам, демонстрируя тем самым улучшение на 74,9% по сравнению с изначальным уровнем (рис. 2). Доля пациентов, достигнувших за время исследования двухбалльного снижения степени по шкале IGA ($n=22$),

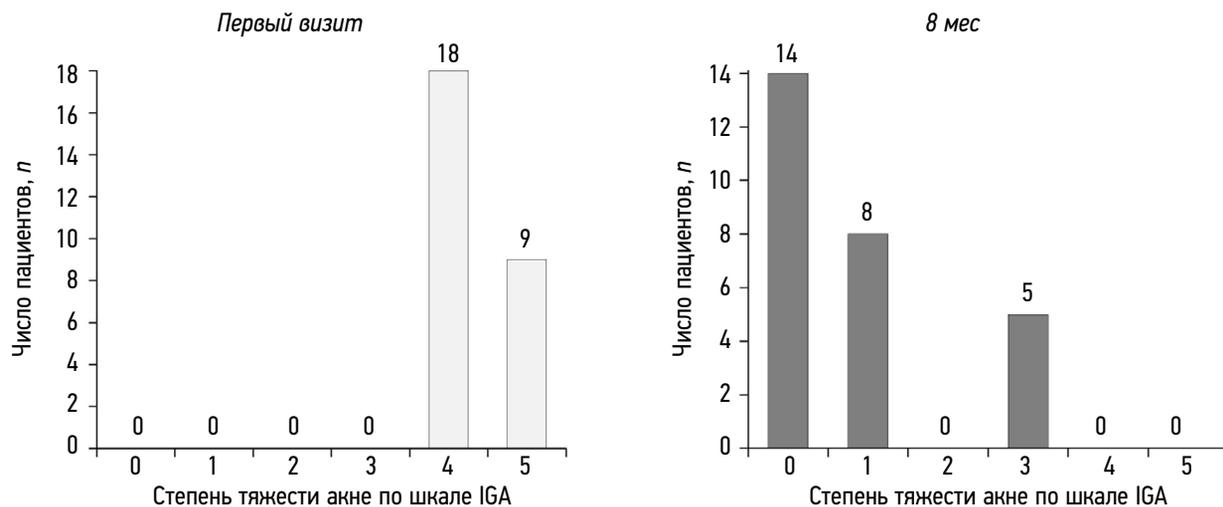


Рис. 1. Соотношение степени тяжести заболевания по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне (IGA).

Fig. 1. Ratio between the severity of acne according to the Investigator's Global Assessment scale (IGA).

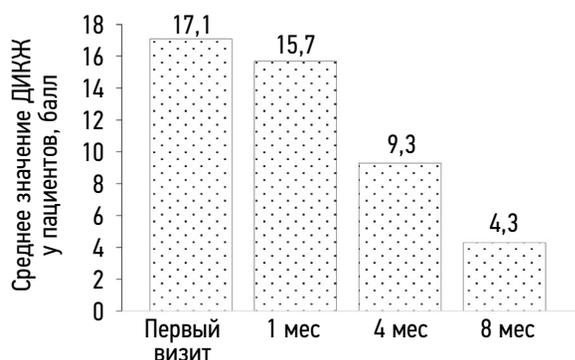


Рис. 2. Динамика изменения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на фоне проводимой терапии.

Fig. 2. Dynamics of changes of the Dermatological index of quality of life (DQLI) during therapy.

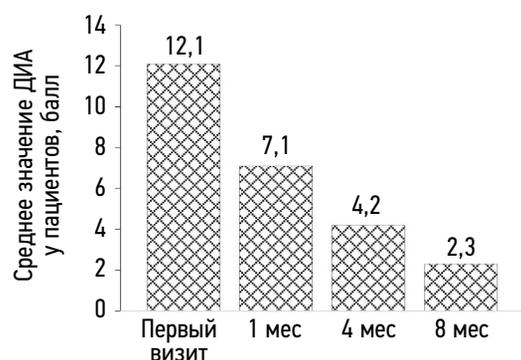


Рис. 3. Динамика изменения дерматологического индекса акне (ДИА) на фоне проводимой терапии.

Fig. 3. Dynamics of changes of the Dermatological index of acne (DIA) during therapy.

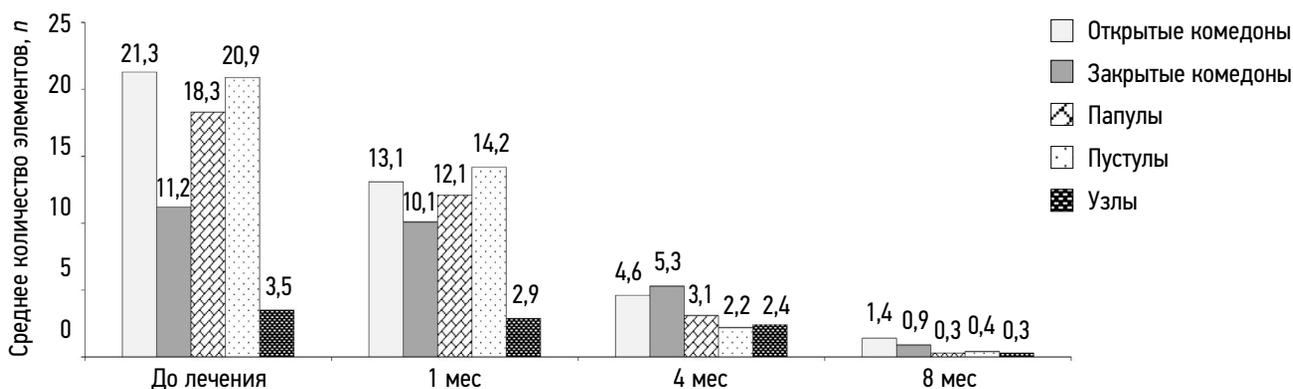


Рис. 4. Изменение среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов в ходе исследования.

Fig. 4. Dynamics of changes in the amount of inflammatory and non-inflammatory elements during therapy.

составляла 81,4%. Средние значения ДИА на каждом из визитов, которые демонстрируют выраженное клиническое улучшение на фоне проводимой терапии, представлены на **рис. 3**. Количество воспалительных и невоспалительных элементов за время исследования сократилось с 91,4% для узлов до 98,3% для пустул (**рис. 4**).

В процессе лечения отмечались транзиторные побочные явления изотретиноина в виде хейлита ($n=27$; 100%) и ретинового дерматита ($n=7$; 26%), которые купировались средствами адъювантной терапии. Незначительные отклонения в биохимических показателях крови (не более 10% от нормы) наблюдались у 9 (33,3%) пациентов. Данные изменения не препятствовали продолжению лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведено клиническое исследование эффективности комбинированной системной терапии изотретиноином и преднизолом. Спустя месяц от начала лечения обострение акне наблюдалось у 18,5% пациентов, что значительно ниже, чем в ранее опубликованных исследованиях (в среднем 28%), в которых лечение представляло собой монотерапию изотретиноином [29–31]. Через 8 мес у 81,4% пациентов наблюдалась чистая или почти чистая кожа, и только у 11,1% — единичные небольшие уплотнения в области щёк. Учитывая тот факт, что средняя продолжительность монотерапии тяжёлых форм акне изотретиноином составляет от 10 до 12 мес, можно предположить, что включение в терапию пероральных кортикостероидов сокращает время лечения и существования элементов, что особенно значимо для снижения риска образования рубцов [32].

Для более достоверных результатов требуются дальнейшие исследования с увеличением числа пациентов, формированием контрольных групп и увеличением сроков проведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведённого нами исследования можно сделать вывод, что комбинированная системная терапия изотретиноином и преднизолом при тяжёлых формах акне уменьшает число обострений и сокращает продолжительность лечения, тем самым снижая риск развития рубцов и повышая качество жизни пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Сан Фарма».

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

Участие авторов. Л.С. Круглова — концепция и дизайн исследования; Н.В. Грязева — сбор и обработка материалов; А.В. Тамразова — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was supported by Sun Pharmaceutical Industries.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. L.S. Kruglova — conception and design of the study, N.V. Gryazeva — collection and processing of materials, A.V. Tamrazova — analysis of the data received and writing text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., et al. Guidelines of care for acne vulgaris management // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 56, N 4. P. 651–663. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.048
2. Seattle WI. GBD Compare. Seattle : University of Washington; 2013. Режим доступа: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Clayton R.W., Göbel K., Niessen C.M., et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 181, N 4. P. 677–690. doi: 10.1111/bjd.17981
4. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // *Adolesc Health Med Ther*. 2016. Vol. 7. P. 13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
5. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q., et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment // *Exp Dermatol*. 2009. Vol. 18, N 10. P. 821–832. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x
6. Heng A.H., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3
7. Клинические рекомендации: Акне вульгарные. Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. 33 с.
8. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // *Adolesc Health Med Ther*. 2016. Vol. 7. P. 13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
9. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172, Suppl 1. P. 3–12. doi: 10.1111/bjd.13462
10. Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019. Т. 95, № 4. С. 79–86. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
11. Layton A.M., Henderson C.A., Cunliffe W.J. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19, N 4. P. 303–308. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01200.x
12. Holland D.B., Jeremy A.H., Roberts S.G., et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar // *Br J Dermatol*. 2004. Vol. 150, N 1. P. 72–81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x
13. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 2, Suppl 1. S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
14. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 74, N 5. P. 945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
15. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // *Australas J Dermatol*. 2013. Vol. 54, N 3. P. 157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
16. Кубанова А.А., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., и др. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. Т. 89, № 5. С. 102–114. doi: 10.25208/vdv579
17. Evaristo L.S., Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort // *Sao Paulo Med J*. 2019. Vol. 137, N 4. P. 363–368. doi: 10.1590/1516-3180.2018.054405072019
18. Bauer L.B., Ornelas J.N., Elston D.M., Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 9, N 11. P. 1435–1442. doi: 10.1080/17512433.2016.1213629
19. Layton A. The use of isotretinoin in acne // *Dermatoendocrinol*. 2009. Vol. 1, N 3. P. 162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364
20. Strahan J.E., Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects // *Int J Dermatol*. 2006. Vol. 45, N 7. P. 789–799. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02660.x
21. Lee S.Y., Jamal M.M., Nguyen E.T., et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 28, N 2. P. 210–216. doi: 10.1097/MEG.0000000000000496
22. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review // *Am J Clin Dermatol*. 2005. Vol. 6, N 1. P. 13–19. doi: 10.2165/00128071-200506010-00002
23. Fox L., Csongradi C., Aucamp M., et al. Treatment modalities for acne // *Molecules*. 2016. Vol. 21, N 8. P. 1063. doi: 10.3390/molecules21081063
24. Cuellar-Barboza A.B., Cárdenas-de la Garza J.A., Martínez-Moreno A., et al. Corticosteroid therapy in patients with acne // *Dermatol Rev Mex*. 2018. Vol. 62, N 6. P. 506–515.
25. Borghi A., Mantovani L., Minghetti S., et al. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose // *Dermatology*. 2009. Vol. 218, N 2. P. 178–180. doi: 10.1159/000182270
26. Grando L.R., Leite O.G., Cestari T.F. Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin // *An Bras Dermatol*. 2014. Vol. 89, N 4. P. 657–659. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143024
27. Guidance for industry acne vulgaris: developing drugs for treatment [accessed 2021 Febr 10]. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM071292.pdf
28. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19, N 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
29. Hermes B., Praetel C., Henz B.M. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998. Vol. 11, N 2. P. 117–121
30. Pandey D., Agrawal S. Efficacy of isotretinoin and antihistamine versus isotretinoin alone in the treatment of moderate to severe acne: a randomised control trial // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2019. Vol. 17, N 65. P. 14–19.
31. Demircay Z., Kus S., Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment // *Eur J Dermatol*. 2008. Vol. 18, N 4. P. 452–456. doi: 10.1684/ejd.2008.0441
32. Rasi A., Behrang E., Rohaninasab M., Nahad Z.M. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne // *Adv Biomed Res*. 2014. Vol. 3. P. 103. doi: 10.4103/2277-9175.129693

REFERENCES

1. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651–663. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.048
2. Seattle WI. GBD Compare. Seattle: University of Washington; 2013. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):677–690. doi: 10.1111/bjd.17981
4. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;(7):13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
5. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):821–832. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x
6. Heng AH, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3
7. Clinical guidelines: Acne vulgaris. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; 2020. 33 p. (In Russ).
8. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;(7):13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
9. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl 1):3–12. doi: 10.1111/bjd.13462
10. Drozhkina MB. Fulminant acne. Modern solution of the problem. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(4):79–86. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
11. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(4):303–308. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01200.x
12. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):72–81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x
13. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
14. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
15. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54(3):157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
16. Kubanova AA, Araviyskaya ER, Sokolovsky EV, et al. Systemic treatment of severe forms of acne: experience of using isotretinoin in Russian Federation. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2013;89(5):102–114. (In Russ). doi: 10.25208/vdv579
17. Evaristo LS, Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(4):363–368. doi: 10.1590/1516-3180.2018.054405072019
18. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(11):1435–1442. doi: 10.1080/17512433.2016.1213629
19. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364
20. Strahan JE, Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol.* 2006;45(7):789–799. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02660.x
21. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):210–216. doi: 10.1097/MEG.0000000000000496
22. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(1):13–19. doi: 10.2165/00128071-200506010-00002
23. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, et al. Treatment modalities for acne. *Molecules.* 2016;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063
24. Cuellar-Barboza AB, Cárdenas-de la Garza JA, Martínez-Moreno A, et al. Corticosteroid therapy in patients with acne. *Dermatol Rev Mex.* 2018;62(6):506–515.
25. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, et al. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology.* 2009;218(2):178–180. doi: 10.1159/000182270
26. Grando LR, Leite OG, Cestari TF. Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):657–659. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143024
27. Guidance for industry acne vulgaris: developing drugs for treatment [accessed 2021 Febr 10]. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM071292.pdf
28. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
29. Hermes B, Praetel C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;11(2):117–121.
30. Pandey D, Agrawal S. Efficacy of Isotretinoin and antihistamine versus isotretinoin alone in the treatment of moderate to severe acne: a randomised control trial. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2019;17(65):14–19.
31. Demircay Z, Kus S, Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *Eur J Dermatol.* 2008;18(4):452–456. doi: 10.1684/ejd.2008.0441
32. Rasi A, Behrang E, Rohaninasab M, Nahad ZM. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne. *Adv Biomed Res.* 2014;(3):103. doi: 10.4103/2277-9175.129693

ОБ АВТОРАХ

***Грязева Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 121359, Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д. 19/1А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>;
eLibrary SPIN: 1309-4668;
e-mail: tynrik@yandex.ru

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

Тамразова Анаит Вардановна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

***Natalia V. Gryazeva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 19/1A Marshala Timoshenko street,
121359 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>;
eLibrary SPIN: 1309-4668;
e-mail: tynrik@yandex.ru

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

Anait V. Tamrazova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64197>

Оригинальное исследование

Тандем изотретиноина и геля Контрактубекс Анти-Ред в терапии акне

О.А. Катханова¹, С.А. Григорянц², И.И. Глазко³¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация³Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Акне вульгарные (*acne vulgaris*) — актуальная междисциплинарная проблема. Анализируя современные научные данные о развитии *acne vulgaris*, необходимо сделать акцент на роли воспаления, которое сопровождает дерматоз на всех его этапах развития, иногда предшествуя формированию клинических симптомов. Длительное хроническое рецидивирующее течение, трудности в выборе правильной тактики терапии, порой необоснованные медицинские вмешательства, экзацербация, неправильный уход за кожей приводят к формированию целого ряда осложнений.

Цель — оптимизация и повышение эффективности терапии пациентов со средней и тяжёлой степенью акне с использованием изотретиноина и комбинированного геля Контрактубекс Анти-Ред.

Материал и методы. Под нашим наблюдением в Клинике Екатерининская находилось 60 пациентов в возрастном диапазоне от 18 до 45 лет со средним и тяжёлым течением акне. Изотретиноин назначали в стандартных дозировках. Для изучения влияния Контрактубекс Анти-Ред на динамику постакне пациенты с атрофическими рубцами были распределены в 3 подгруппы в зависимости от схемы применения препарата.

Результаты. Практически полное купирование воспалительного процесса и регресс элементов наблюдались через 12 мес после применения комплексной терапии; значение дерматологического индекса акне >70% отмечено у 62% пациентов, значительное улучшение — у 38%. Степень тяжести рубцов постакне по шкале SCAR-S в процессе лечения значительно изменилась, и у 53,3% этот показатель составил 1. Индекс CADI снизился на 70% по сравнению с исходными показателями.

Заключение. Хороший косметический эффект, безопасность, отсутствие побочных эффектов, комфортность и удобство применения позволяют рекомендовать Контрактубекс Анти-Ред совместно с базовыми средствами терапии акне.

Ключевые слова: акне; постакне; терапия; рубцы.

Для цитирования:

Катханова О.А., Григорянц С.А., Глазко И.И. Тандем изотретиноина и геля Контрактубекс Анти-Ред в терапии акне // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 285–296. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64197>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64197>

Original study

Combination of isotretinoin and Contractubex Anti-Red in acne therapy

Olga A. Katkhanova¹, Svetlana A. Grigoryants², Irina I. Glazko³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Acne vulgaris (acne vulgaris) is an urgent interdisciplinary problem. Analyzing modern scientific data on the development of acne vulgaris, it is necessary to focus on the role of inflammation that accompanies dermatosis at all its stages of development, sometimes preceding the formation of clinical symptoms. Prolonged chronic recurrent course, difficulties in choosing the correct therapy tactics, sometimes unreasonable medical interventions, exacerbation, improper skin care lead to the formation of a number of complications.

AIMS: To optimize and improve the effectiveness of therapy in patients with moderate and severe degrees acne using isotretinoin and the combined innovative gel Contractubex Anti-Red.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 patients aged 18 to 45 years with moderate to severe acne. Isotretinoin was prescribed in standard dosages. To study the effect of Contractubex Anti-Red on the dynamics of post-acne, patients with atrophic post-acne scars were divided into 3 subgroups, depending on the regimen of drug use.

RESULTS: Almost complete relief of the inflammatory process, regression of elements was noted 12 months after the use of complex therapy, the value of the dermanologic index of acne (DIA) index was more than 70% noted in 62% of patients, significant improvement in 38%. The severity of post-acne scars on the SCAR-S scale changed significantly during treatment and in 53.3% this indicator was 1. The Cadi index decreased by 70% compared to the baseline.

CONCLUSION: Good cosmetic effect, safety, absence of side effects, comfort and ease of use make it possible to recommend Contractubex Anti-Red together with basic acne therapy.

Keywords: acne; post-acne; therapy; scars.

For citation:

Katkhanova OA, Grigoryants SA, Glazko II. Combination of isotretinoin and Contractubex Anti-Red in acne therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):285–296. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64197>

Received: 25.03.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Акне вульгарные (*acne vulgaris*) — хроническое мультифакториальное заболевание — продолжают оставаться актуальной междисциплинарной проблемой, с которой сталкивается 85% молодёжи в возрастном цензе от 12 до 24 лет [1, 2]. Современная статистика заболеваемости указывает на преобладание взрослых женщин в возрасте старше 25 лет (от 11 до 25%) [3]. Анализируя современные научные данные о развитии *acne vulgaris*, необходимо сделать акцент на роли воспаления, которое сопровождает дерматоз на всех его этапах развития, иногда предшествуя формированию клинических симптомов. Перифолликулярное увеличение провоспалительных цитокинов как в области высыпаний акне, так и в проекции нормальной (видимо неизменённой) кожи подтверждает гипотезу воспаления — доклинического или невыраженного безболезненного течения (микровоспаление) [4]. Длительное хроническое рецидивирующее течение, трудности в выборе правильной тактики терапии, порой обоснованные медицинские вмешательства, экзацербация, неправильный уход за кожей приводят к формированию целого ряда осложнений [2–4].

Глобальным альянсом по лечению акне (Global Alliance Acne Treatment) симптомокомплекс вторичных высыпаний, развивающихся в процессе эволюции элементов сыпи при акне и сопровождающихся эритемой, нарушением пигментации и формированием рубцовых изменений кожи, объединён под термином «постакне» [5]. Недавнее исследование распространённости и факторов риска появления рубцов постакне показало, что более всего на их формирование влияют степень тяжести патологического процесса, длительность периода времени от начала заболевания до старта медикаментозной терапии, а также развитие рецидива заболевания [2]. В проведённом в 2018 г. крупномасштабном исследовании I. Carlván и соавт. [6] с помощью профилирования экспрессии генов и иммуногистохимического анализа изучали атрофические рубцы в разные периоды их формирования. На основании полученных данных авторы сделали вывод о существовании связи между продолжительностью и тяжестью воспаления и изменением структур сальных желёз, что приводит к образованию атрофических рубцов при акне [6]. Так, у пациентов с тяжёлыми формами вульгарных угрей вероятность развития рубцов в 3,4–6,8 раза выше, чем у пациентов с менее тяжёлыми формами [2]. Характер рубца зависит от площади и глубины поражения, индивидуальных особенностей репаративных процессов в коже [2]. По данным N. Hayashi и соавт. [7], у 61,2% пациентов, перенёвших акне, наблюдаются атрофические рубцы диаметром более 2 мм.

Атрофические рубцы постакне бывают узкими и широкими, глубокими и поверхностными, сколотыми,

ямкообразными, волнистыми, кратеро- и блюдцеобразными [8]. Плеоморфизм рубцов постакне затрудняет интерпретацию результатов клинического осмотра. В настоящее время используют различные классификации атрофических рубцов, но хотелось особо выделить классификацию атрофических рубцов C.I. Jacob, согласно которой выделяют три их подтипа: V-образные (Ice-pick), M-образные (Rolling), U-образные (Boxcar) [8, 9]. Данное деление интересно тем, что автором учитывается сразу несколько параметров — ширина, глубина и трёхмерная архитектура рубца. Так, C.I. Jacob и соавт. [9] трактуют V-образные (сколотые) рубцы как узкий и одновременно глубокий дефект кожи (диаметром менее 2–3 мм) с чёткими границами, достигающий уровня глубоких слоёв кожи. Наружное отверстие этого типа рубцов обычно немного шире, чем глубокая часть, которая пронизывает дерму и доходит до гиподермы, что и формирует V-образную форму [8–10]. Закруглённые (rolling scars), или M-образные, атрофические рубцы — длинные (более 4–5 мм), поверхностные, западают относительно уровня кожи, распространяются до границы дермы и гиподермы, придают поверхности волнистый вид. Прямоугольные (boxcar scars), или U-образные, — это атрофические рубцы закруглённых форм с более выраженной широкой поверхностной частью, отвесными краями, которые не имеют тенденции к сужению в глубоких слоях, что и отличает их от V-образных подтипов; по глубине залегания могут быть как поверхностными, так и глубокими (рис. 1).

Классификация и точная оценка рубцовых проявлений и постакне важны для определения тактики терапии и выбора метода коррекции. Именно эти проявления заболевания значительно влияют на качество жизни пациентов, сложно поддаются коррекции, требуют длительного и зачастую дорогостоящего лечения, не всегда приводящего к успешным результатам, когда лечение устраняет лишь симптомы, а проблема реабилитации, внешнего вида, эстетической составляющей этого дерматоза остаётся не до конца решённой [11–14]. Международные эксперты сходятся во мнении, что рубцов при акне можно избежать, если сразу приступить к лечению и если выбранный метод терапии соответствует степени тяжести заболевания [14].

Цель исследования — оптимизация и повышение эффективности терапии пациентов со средней и тяжёлой степенью акне с использованием изотретиноина и комбинированного инновационного геля Контрактубекс Анти-Ред.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное исследование.



АТРОФИЧЕСКИЕ РУБЦЫ ПОСТАКНЕ

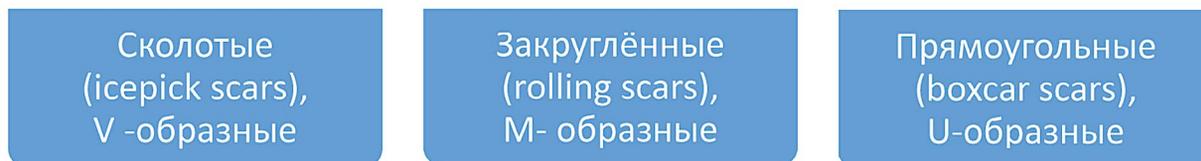


Рис. 1. Разновидности атрофических рубцов по С.И. Jacob и соавт. [9].

Fig. 1. Varieties of atrophic scars according to C.I. Jacob et al. [9].

Критерии соответствия

Критерии включения [15, 16]: возраст больных от 18 до 45 лет; диагноз «угри вульгарные» средней и тяжёлой степени; письменное согласие пациентов.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; наличие декомпенсированной хронической патологии; отягощённый аллергологический анамнез; наличие психических заболеваний; беременность; алкогольная зависимость или употребление наркотиков в период 12 мес до начала исследования; злокачественные новообразования кожи; лечение глюкокортикоидами в течение 1 мес до начала исследования.

Условия проведения

Под нашим наблюдением на базах кафедры пластической реконструктивной хирургии, косметологии и регенеративной медицины ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, клиник ООО «Екатерининская»

и ООО «МИР-0-МЕД» (Краснодар) находились 60 пациентов со средней и тяжёлой степенью акне в возрасте от 18 до 45 лет, из них мужчин 22 (37%), женщин 38 (63%).

Описание медицинского вмешательства

Обследование включало заполнение индивидуальной анкеты и формы, осмотр, дерматоскопию, общеклинические тесты, консультации смежных специалистов (гастроэнтеролога, гинеколога, эндокринолога) по показаниям [15, 17].

Для постановки диагноза и интерпретации клинической картины дерматоза использовали классификацию, предложенную в Европейских доказательных рекомендациях по лечению акне (European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne, EADV; 2016) [2]. Ранжирование пациентов с поздними формами акне на подгруппы проводилось согласно классификации В. Dreno и соавт. (2013, EADV) [1]; **рис. 2.**

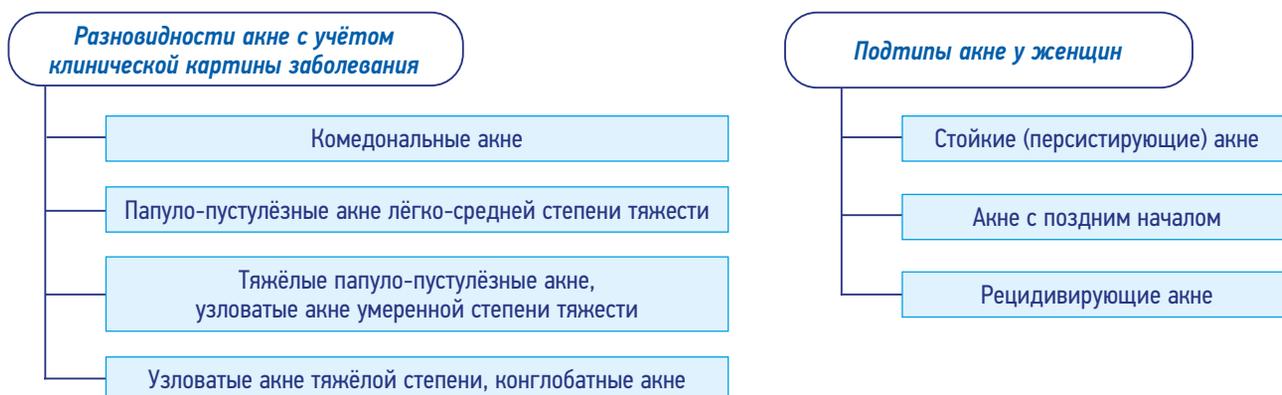


Рис. 2. Классификации акне European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne (2016, EADV); В. Dreno и соавт. (2013, EADV).

Fig. 2. Classification of acne European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne (2016, EADV); В. Dreno et al. (2013, EADV).

Осмотр пациентов проводили при первичном обращении, затем ежемесячно на протяжении всего курса лечения. Оценивалась динамика разрешения воспалительного процесса и существующих элементов постакне. На каждом визите у пациента оценивали нежелательные явления и побочные реакции.

Степень тяжести акне оценивали при помощи дерматологического индекса (ДИА), отражающего количественную и качественную характеристику морфологических элементов сыпи. Для этого подсчитывали и регистрировали число комедонов, папул, пустул и узлов по следующим критериям: единичные — <5 элементов, умеренное количество — 6–15, большое количество — >15. Интерпретацию результатов ДИА проводили по следующим критериям: <5 баллов — лёгкая степень тяжести, 6–10 баллов — средняя степень тяжести, 10–15 баллов — тяжёлая степень акне. ДИА рассчитывали в 1; 6 и 12-й мес терапии: клиническое выздоровление соответствовало разрешению акне-элементов более 70%; значительное улучшение — разрешению высыпаний на 70%; улучшение — уменьшению индекса ДИА на 50% и более; без изменений — отсутствие динамики [16, 17].

Базовую лабораторную диагностику (общий анализ крови, биохимическое исследование крови) выполняли до начала терапии и ежемесячно в процессе лечения до окончания курса.

Для оценки приверженности пациентов к оптимизированной схеме терапии и её влияния на динамику качества жизни рассчитывали Кардиффский индекс социальной дезадаптации (Cardiff Acne Disability Index, CADi) [12] до лечения, через 6 и 12 мес. CADi включает 5 вопросов и рассчитывается путём суммирования баллов за каждый вопрос (от 0 до 3), при этом максимальное значение — 15, минимальное — 0: чем выше число баллов, тем негативнее влияние дерматоза на качество жизни.

В качестве основной линии терапии пациенты получали препарат из группы ретиноидов (изотретиноин). По современным рекомендациям Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) и Европейского форума дерматологов (European dermatology forum, EDF), изотретиноин относят к препаратам первой линии терапии для лечения *acne vulgaris* [1–4]. Основными показаниями для назначения пациентам системного изотретиноина являются тяжёлые формы и средней тяжести акне, не поддающиеся другим видам терапии; акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания; склонность к заживлению акне с образованием рубцов [1–3, 12, 13].

Изотретиноин назначали в стандартных дозировках (начальная 0,5–0,8 мг/кг с последующим её уменьшением до 0,4–0,5 мг/кг в сутки). Титрование суточной дозы осуществляли ежемесячно в зависимости от динамики

клинических проявлений, переносимости препарата и побочных эффектов. Продолжительность курса, определяемая набором кумулятивной дозы и регрессом клинических проявлений, варьировала от 8 до 12 мес. Дополнительно все пациенты получали средства по уходу за кожей, эмолиенты, фотопroteкцию.

Актуальным и не до конца изученным на сегодняшний день остаётся вопрос, когда следует проводить процедуры, направленные на коррекцию комплекса постакне. В нашем исследовании был использован многокомпонентный топический препарат Контрактубекс Анти-Ред. В состав геля входят две органические кислоты: босвеллиевая кислота оказывает в тканях выраженный антипролиферативный, антисептический и противовоспалительный эффект путём ингибирования синтеза лейкотриена; гиалуроновая кислота широко применяется в косметологии и известна своим гидратирующим действием на кожу, в том числе на ткани рубца, что поддерживает в нём оптимальную влажность и равновесие между межклеточным веществом и волокнистыми структурами.

Оригинальный компонент препарата — цепапин (Cepalin). Это вещество содержится в экстракте лука Серае, который, как и босвеллиевая кислота, обладает противовоспалительным, антибактериальным антигиперпролиферативным действием; способствует поддержанию равновесия между делением и апоптозом клеток кожи; стимулирует выработку коллагена. Необходимо отметить, что цепапин характеризуется фибринолитическим эффектом, который способствует исчезновению сгустков крови и ограничивает рост рубца.

В состав препарата также входит аллантиин (Allantoin) — вещество с широким химическим составом (мукополисахариды, глюкоза, гликозиды, фруктоза, каротины), откуда и многообразные эффекты, реализуемые этим элементом. Аллантиин является активным веществом: собирает и удерживает влагу; улучшает кровообращение; обладает антиоксидантным, регенерационным, противовоспалительным, антибактериальным и кератолитическим (растворяет верхний ороговевший слой рубца) эффектом, а в качестве косметической составляющей геля Контрактубекс Анти-Ред оказывает успокаивающее и депигментирующее действие. Эффективно нивелирует раздражение, смягчает, увлажняет и питает кожу.

Суммируя вышеперечисленные свойства входящих в гель Контрактубекс Анти-Ред субстанций, его применение может способствовать нормотрофическому замещению повреждённого участка кожи.

Для изучения влияния многокомпонентного топического препарата на динамику постакне пациенты с рубцами постакне были распределены в 3 подгруппы: в 1-ю вошли 20 пациентов, которым со второго месяца терапии ретиноидами дополнительно со средствами ухода был назначен Контрактубекс Анти-Ред

Таблица. Рейтинговая шкала постакне D. Goodman [14]

Table. Rating scale for acne scars D. Goodman [14]

Оценочная шкала рубцов постакне, балл	Уровень поражения	Клинические проявления
1	Макулярный (пятнистый)	Эритематозные, гипер- или гипопигментные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на её цвет
2	Слабый	Слабовыраженные атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 см и более, легко маскируются косметикой, а на подбородке у мужчин — тенью отрастающих после бритья волос, при экстрафациальной локализации — естественно растущими волосами
3	Средний	Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные с расстояния 50 см и менее, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы сглаживаются
4	Выраженный	Выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные с расстояния более 50 см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы не сглаживаются

2 раза в день на протяжении 6 мес; во 2-ю — 20 человек, которым препарат назначали через 4 мес, после стабилизации периода обострения на фоне лечения изотретиноином; в 3-ю — 20 человек, которые получали только изотретиноин и средства ухода за кожей. Динамику рубцовых изменений учитывали согласно международной качественной и количественной оценочной шкале рубцов постакне D. Goodman [14] (табл.) и системе оценки тяжести рубцов постакне J.K. Tan (Acne Scar Severity Score, SCAR-S) [18] (рис. 3).

Количественная оценка D. Goodman представляет собой сумму баллов, вычисляемую по формуле:

$$N = \sum AB,$$

где А — число баллов, соответствующее уровню поражения; В — множитель, который определяется количеством рубцов определённого уровня поражения: 1–10 элементов — множитель 1; 11–20 элементов — 2; более 20 элементов — 3.

В 2010 г. J.K. Tan с соавт. [18] предложили систему оценки тяжести рубцов постакне (SCAR-S), в основу которой легла шестибальная шкала, позволяющая оценивать рубцы постакне изолированно на различных участках кожи (лицо, грудь, спина); см. рис 3. Итоговая оценка складывается из суммы баллов по каждой области (от 0 до 15).

Этические нормы

Протокол исследования (№ 10/21 27.05.2020) одобрен локальным этическим комитетом РостГМУ.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 17 и Microsoft Excel 2016. Представлены описательные методы статистического анализа.

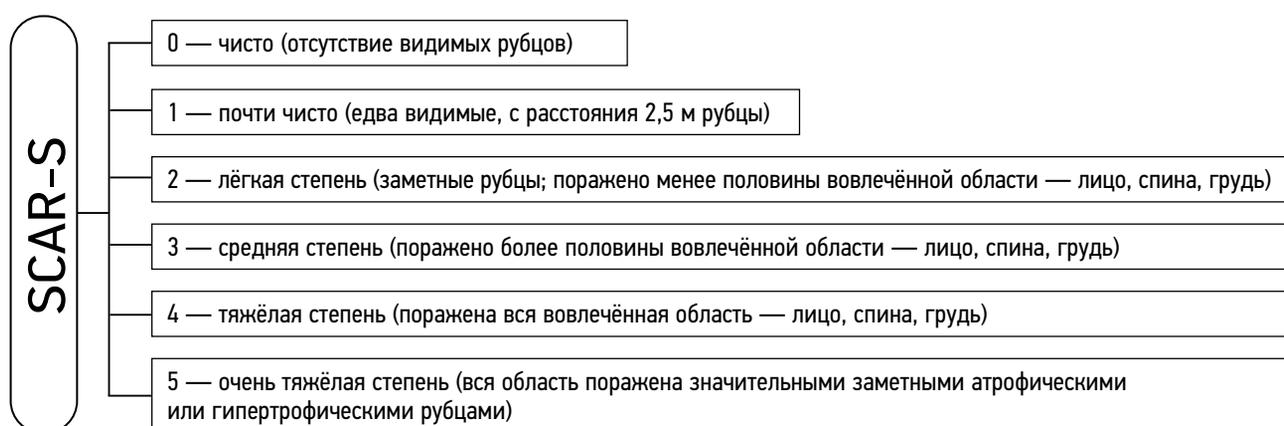


Рис. 3. Система оценки тяжести рубцов постакне (Acne Scar Severity Score, SCAR-S).

Fig. 3. The system for assessing the severity of post-acne scars (Acne Scar Severity Score, SCAR-S).

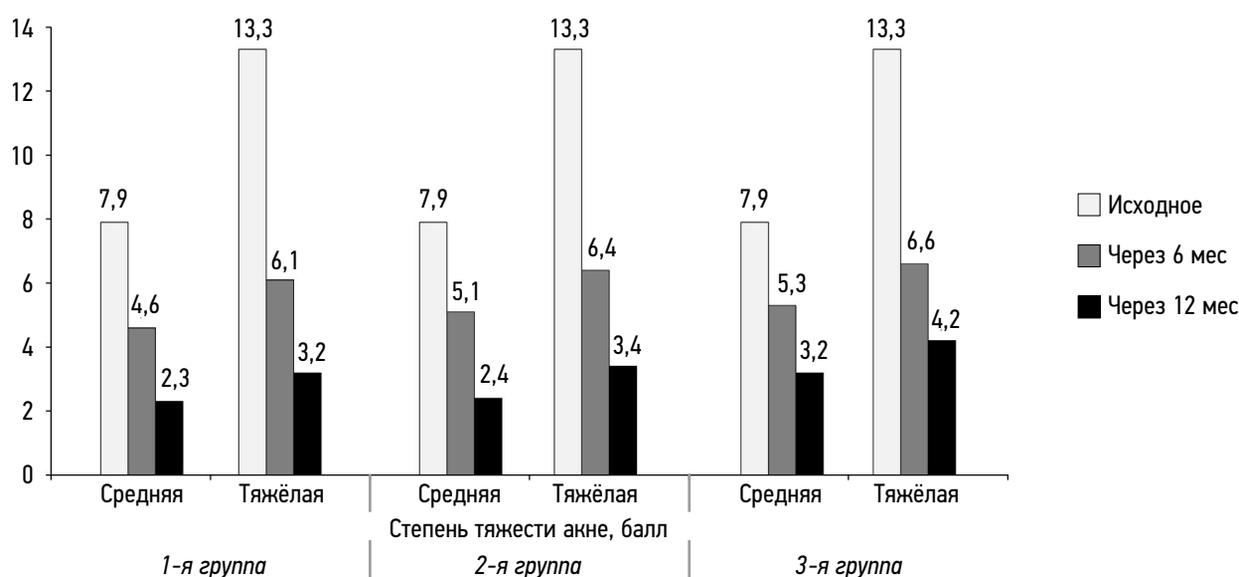


Рис. 4. Динамика дерматологического индекса акне (ДИА) в процессе комплексной терапии изотретиноином и гелем Контрактубекс Анти-Ред.

Fig. 4. DIA dynamics in the course of complex therapy of acne with isotretinoin and Kontraktubex Anti-Red gel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст респондентов составил $25 \pm 3,1$ года. Длительность заболевания варьировала от 2 мес до 12 лет.

Распределение больных с учётом клинической формы акне было следующим: вульгарные папуло-пустулёзные средней ($n=26$) и тяжёлой ($n=20$) степени; поздние средней ($n=9$) и тяжёлой ($n=5$) степени.

Основные жалобы пациентов были связаны с повышенной жирностью, блеском кожи, наличием комедонов и высыпаний. Папуло-пустулёзные элементы в основном располагались на лице (98%). В возрастной группе 18–20 лет превалировало центрофациальное (Т-зона) расположение элементов, у взрослых женщин очаги обычно располагались в нижней трети лица (U-зона). Оценивая состояние кожного покрова в целом, необходимо отметить, что у 35 (68%) пациентов ДИА варьировал в пределах $6 \pm 2,3$ баллов, что соответствовало средней степени тяжести акне; ДИА тяжёлой степени ($7,9 \pm 2,21$ баллов) зарегистрирован в 25 (42%) случаях, у 9 (15%) пациентов показатель индекса был более 10 баллов ($13,3 \pm 1,21$), что соответствовало очень тяжёлому течению заболевания. Динамика ДИА в процессе комплексной терапии изотретиноином и гелем Контрактубекс Анти-Ред у пациентов с различной степенью тяжести акне представлена на диаграмме (рис. 4.)

К 6-му месяцу терапии у 29 (82,8%) пациентов со средней степенью тяжести отсутствовали воспалительные элементы, число папулёзных элементов было единичным. У лиц с тяжёлым течением более чем на 60% снизились показатели папул

и пустул. Динамика индекса была более существенной (на 10% выше) в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой респондентов. Практически полное купирование воспалительного процесса и регресс элементов отмечены через 12 мес после применения комплексной терапии. Более существенное снижение индекса ДИА (72%; динамика показателя от 7,9 до 2,3 баллов) отмечено у пациентов 1-й группы со средней степенью тяжести, что было на 6% выше по сравнению со 2-й группой (от 7,9 до 2,4 баллов) и на 12% — с 3-й (от 7,9 до 3,2 баллов). Похожая тенденция наблюдалась у лиц с тяжёлым течением акне: наибольший регресс ДИА, соответствующий клиническому выздоровлению, отмечен у 37 (61,7%) пациентов 1-й группы, значительное улучшение (снижение ДИА на 70%) — у 18 (30,%) участников 2-й группы, улучшение (снижение ДИА на 60%) — у 5 (8,3%) пациентов 3-й группы.

Атрофические рубцы встречались практически у всех пациентов с различными клиническими формами акне и преобладали у лиц женского пола, причём частота их формирования напрямую коррелировала с давностью заболевания и агрессивностью течения кожного патологического процесса. Максимальный показатель отмечен в группе лиц, страдающих акне более 3 лет. Преимущественно рубцы локализовались на лице.

По времени формирования выделяли незрелые рубцы со сроком существования до года (у 20%) и зрелые — соответственно, более 12 мес (у 80%).

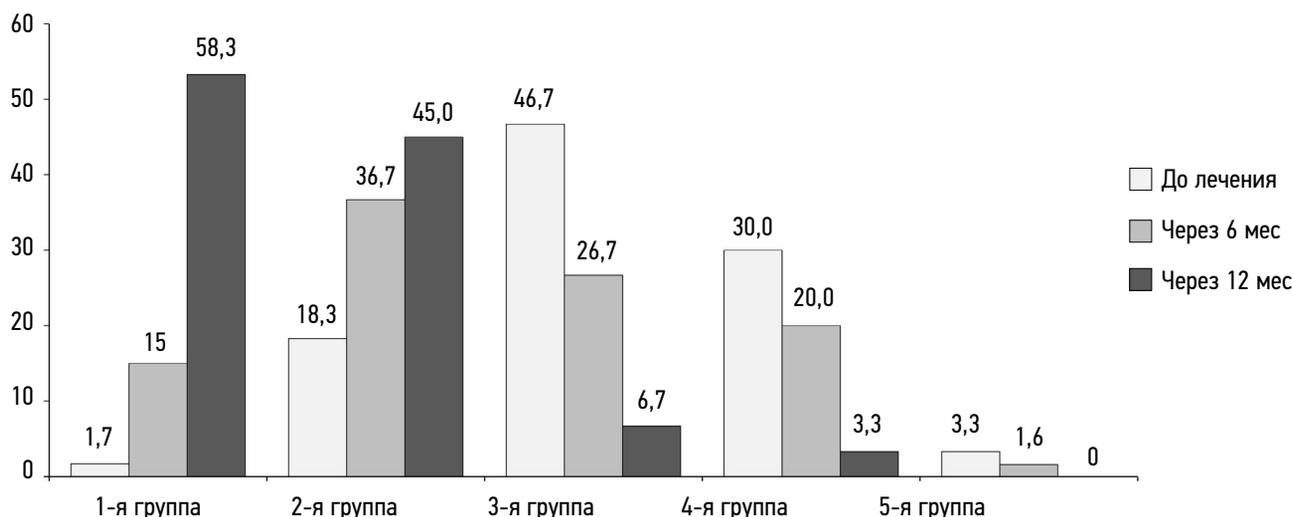


Рис. 5. Степень тяжести рубцов по шкале SCAR-S в процессе лечения.

Fig. 5. The severity of acne scars SCAR-S during treatment.

У пациентов с папуло-пустулёзной формой акне средней и тяжёлой степени преобладали U-образные рубцы — у 53 (88,3%), V-образные — у 49 (81,6%), M-образные — у 43 (71,6%). По классификации D. Goodman и соавт., рубцы I уровня поражения наблюдались в 39 (65,0%) случаях, II — в 57 (95,0%), III — в 24 (40,0%), IV — в 10 (16,6%), при этом суммарный индекс выраженности рубцов по шкале SCAR-S до начала лечения, через 6 и 12 мес представлено на диаграмме (рис. 5).

Наибольшие показатели по шкале SCAR-S до лечения (более 50% поражённой ткани кожи) были в 3-й и 4-й группах, что коррелировало со средней и тяжёлой степенью болезни. Спустя полгода показатель заметно сместился во 2-ю группу, а через 12 мес наблюдалось существенное доминирование значений в 1-й и 2-й группе, что клинически выражалось едва заметными единичными рубцовыми изменениями кожи. Суммарный индекс выраженности рубцов по шкале SCAR-S составил 3 балла через 12 мес комплексной терапии, т.е. уменьшился более чем в 2 раза в 1-й и 2-й подгруппах, и 5 баллов в 3-й группе. Более раннее использование геля Контрактубекс Анти-Ред способствовало более быстрому нормотрофическому замещению дефектов кожи.

В отношении оценки симптомов по динамической квартильной шкале наблюдалась выраженная положительная динамика: поствоспалительная эритема уменьшилась на 75%; дисхромии разрешились на 70%; морфологическая структура рубцов и их число, рельеф, сужение пор уменьшились на 58,1% (в большей степени за счёт рубцов лёгкой и умеренной степени тяжести). В результате проведённого лечения у пациентов 1-й группы общий показатель терапии

составил 86 баллов у лиц со средней степенью тяжести и 78 — с тяжёлой, что диагностировалось как отличное состояние, во 2-й группе — 81 и 72 соответственно, в 3-й группе — 76 и 68 баллов, т.е. показатель хорошего состояния.

При сравнении результатов лечения отмечено, что давность заболевания у пациентов с незрелыми и зрелыми рубцами заметно сказывалась на динамике кожного патологического процесса.

У пациентов 3-й группы морфологическая структура рубцов и их рельеф имели не столь выраженную динамику улучшений по сравнению с 1-й и 2-й группами, а на местах новых высыпаний в первые месяцы терапии изотретиноином у них продолжали формироваться рубцы.

Можно подчеркнуть, что использование Контрактубекс Анти-Ред на ранних сроках терапии ретиноидами обладает определённой профилактической направленностью в отношении формирования атрофических рубцов, что подтверждалось отсутствием новых вторичных элементов.

Таким образом, анализируя показатели индекса качества жизни пациентов как одного из важных параметров эффективности терапевтических мероприятий, у всех участников исследования с рубцовыми деформациями на фоне терапии Контрактубекс Анти-Ред в сочетании с изотретиноином отмечено улучшение результатов. Исходные значения индекса CADL были сопоставимы в трёх подгруппах и составляли для пациентов со средней степенью тяжести 8,0 баллов, для пациентов с тяжёлой формой — 13,2 балла. После проведённой терапии в подгруппах 1 и 2, которые совместно с изотретиноином получали препарат Контрактубекс Анти-Ред, показатель к концу лечения по сравнению с исходным снизился на 70% (рис. 6–8).



Рис. 6. Пациент А., клинические проявления акне в начале терапии, через 6 и 12 мес.

Fig. 6. Patient A., clinical manifestations of acne at the beginning of therapy, after 6 and 12 months.



Рис. 7. Пациент С., клинические проявления акне в начале терапии, через 6 и 12 мес.

Fig. 7. Patient S., clinical manifestations of acne at the beginning of therapy, after 6 and 12 months.



Рис. 8. Пациент С., клинические проявления акне в начале терапии, через 6 и 12 мес.

Fig. 8. Patient S., clinical manifestations of acne at the beginning of therapy, after 6 and 12 months.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хороший косметический эффект, безопасность, отсутствие побочных эффектов, комфортность и удобство применения позволяют рекомендовать Контрактубекс Анти-Ред совместно с базовыми средствами терапии акне. Максимальный эффект от лечения достигается в том случае, если достигнут консенсус между врачом и пациентом: врач сумел убедить больного в необходимости терапии, а пациент выполняет все его рекомендации.

Таким образом, основными стратегическими задачами дерматолога и косметолога в лечении пациентов с акне является своевременная адекватная терапия этого хронического дерматоза и параллельная коррекция последствий заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. *Катханова О.А.* — концепция и дизайн статьи; литературный обзор, написание текста статьи, редактирование и оформление статьи для публикации; *Глазко И.И.* — концепция и дизайн статьи, редактирование и оформление статьи для публикации; *Григорянц С.А.* — литературный обзор, написание текста статьи, редактирование и оформление статьи

для публикации. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. *Katkhanova O.A.* — concept and design of the article, literary review, writing the text of the article, editing and design of the article for publication; *Glazko I.I.* — concept and design of the article, editing and design of the article for publication; *Grigoryants S.A.* — literary review, writing the text of the article, editing and design of the article for publication. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patients permission. The patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

ЛИТЕРАТУРА

1. Dreno B., Layton A., Zouboulis C., et al. Adult female acne: a new paradigm // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013. Vol. 27, N 9. P. 1063–1070. doi: 10.1111/jdv.12061
2. Thiboutot D.M., Dreno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne // *J Am Acad Dermatol.* 2018. Vol. 78, N 2, Suppl 1. P. S1–S23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
3. Демина О.М., Потекаев Н.Н., Картелишев А.В. Клинико-патогенетические особенности и методы терапии поздних форм угревой болезни у женщин // *Клиническая дерматология и венерология.* 2015. Т. 14, № 6. С. 133–137. doi: 10.17116/klinderma2015146133-137
4. Lvov A.N., Kornyat M.S., Igoshina A.V., Nazarenko A.R. Perspectives in acne therapy: an analytical review // *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2019. Vol. 18, N 2. P. 115–128. doi: 10.17116/klinderma201918021115
5. Nast A., Dréno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne-update 2016: short version // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016. Vol. 30, N 8. P. 1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
6. Carlavan I., Bertino B., Rivier M., et al. Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179, N 4. P. 906–917. doi: 10.1111/bjd.16680
7. Hayashi N., Miyachi Y., Kawashima M. Prevalence of scars and “Mini-Scars”, and their impact on quality of life in Japanese patients with acne // *J Dermatol.* 2015. Vol. 42, N 7. P. 690–696. doi: 10.1111/1346-8138.12885
8. Уфимцева М.А., Симонова Н.В., Бочкарев Ю.М., и др. Методы клинической оценки и лечения атрофических рубцов постакне // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 2. С. 166. doi: 10.17513/spno.29704
9. Jacob C.I., Dover J.S., Kaminer M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options // *J Am Acad Dermatol.* 2001. Vol. 45, N 1. P. 109–117. doi: 10.1067/mjd.2001.113451

10. Clark A.K., Saric S., Sivamani R.K. Acne scars: how do we grade them? // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 2. P. 139–144. doi: 10.1007/s40257-017-0321-x

11. Kang S., Lozada V.T., Bettoli V., et al. New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number // *J Drugs Dermatol.* 2016. Vol. 15, N 6. P. 693–702.

12. Санакоева Э.Г. Многофакторный анализ особенностей течения, диагностики и лечения акне средней и тяжелой степени тяжести как основа совершенствования качества медицинской помощи: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2019. 27 с.

13. Толстая А.И., Зильберберг Н.В. Эффективность аблятивного фракционного фототермолиза в комплексной терапии воспалительных акне и атрофических рубцов постакне // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2013. Т. 8, № 4. С. 41–49.

14. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system // *Dermatol Surg.* 2006. Vol. 32, N 12. P. 1458–1466. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32354.x

15. Катханова О.А., Катханов А.М. Акне с позиции дерматолога и косметолога // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014. Т. 90, № 4. С. 75–82.

16. Katkhanova O.A., Katkhanov A.M. The experience in the use of topical retinoids and azelaic acid in therapy of acne // *Klinicheskaya Dermatologia i Venerologia.* 2015. № 6. С. 120–125. doi: 10.17116/klinderma2015146120-125

17. Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатьев Д. Дерматологический индекс акне // *Эстетическая медицина.* 2004. Т. 3, № 1. С. 62–65.

18. Tan J.K., Tang J., Fung K., et al. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk // *J Cutan Med Surg.* 2010. Vol. 14, N 4. P. 156–160. doi: 10.2310/7750.2010.09037

REFERENCES

- Dreno B, Layton A, Zouboulis C, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(9):1063–1070. doi: 10.1111/jdv.12061
- Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
- Demina OM, Potekaev NN, Kartelishvili AV. Clinical and pathogenetic features and methods of therapy of late forms of acne in women. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2015;14(6):133–137. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma2015146133-137
- Lvov AN, Korniyat MS, Igoshina AV, Nazarenko AR. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2019;18(2):115–128. doi: 10.17116/klinderma201918021115
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne—update 2016: short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
- Carlavan I, Bertino B, Rivier M, et al. Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):906–917. doi: 10.1111/bjd.16680
- Hayashi N, Miyachi Y, Kawashima M. Prevalence of scars and “Mini-Scars”, and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. *J Dermatol.* 2015;42(7):690–696. doi: 10.1111/1346-8138.12885
- Ufimtseva MA, Simonova NV, Bochkarev YM, et al. Methods of clinical assessment and treatment of post-acne atrophic scars. *Modern Problems of Science and Education.* 2020;(2):166. (In Russ). doi: 10.17513/spno.29704
- Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):109–117. doi: 10.1067/mjd.2001.113451
- Clark AK, Saric S, Sivamani RK. Acne scars: how do we grade them? *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):139–144. doi: 10.1007/s40257-017-0321-x
- Kang S, Lozada VT, Bettoli V, et al. New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(6):693–702.
- Sanakoeva EG. Multifactorial analysis of the features of the course, diagnosis and treatment of acne of moderate and severe severity as a basis for improving the quality of medical care [dissertation abstract]. Moscow, 2019. 27 p. (In Russ).
- Tolstaya AI, Zilberberg NV. The effectiveness of ablative fractional photothermolysis in the complex therapy of inflammatory acne and atrophic post-acne scars. *Modern Problems of Dermatovenereology, Immunology and Medical Cosmetology.* 2013;(4):41–49. (In Russ).
- Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg.* 2006;32(12):1458–1466. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32354.x
- Katkhanova OA, Katkhanov AM. Acne from the position of a dermatologist and cosmetologist. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2014;90(4):75–82. (In Russ).
- Katkhanova OA, Katkhanov AM. The experience in the use of topical retinoids and azelaic acid in therapy of acne. *Klinicheskaya Dermatologia i Venerologia.* 2015;(6):120–125. doi: 10.17116/klinderma2015146120-125
- Kochergin NA, Samgin MA, Monakhov SA, Ignatiev D. Dermatological index of acne. *Aesthetic Medicine.* 2004;3(1):62–65.
- Tan JK, Tang J, Fung K, et al. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(4):156–160. doi: 10.2310/7750.2010.09037

ОБ АВТОРАХ

* **Катханова Ольга Алиевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 344022, Ростов-на-Дону,
Ростовская обл., ул. Суворова, д. 119;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>;
eLibrary SPIN: 8935-3537;
e-mail: okathanova@mail.ru

Григорянц Светлана Анушавановна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
e-mail: svetulya2597@mail.ru

Глазко Ирина Ивановна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8512-3736>;
eLibrary SPIN: 5118-8201;
e-mail: irinap17@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Olga A. Katkhanova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119, Suvorova st., Rostovskaya obl,
Rostov-on-Don, 344022, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>;
eLibrary SPIN: 8935-3537;
e-mail: okathanova@mail.ru

Svetlana A. Grigoryants, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
e-mail: svetulya2597@mail.ru

Irina I. Glazko, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8512-3736>;
eLibrary SPIN: 5118-8201;
e-mail: irinap17@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62872>

Оригинальное исследование

Коррекция возрастных изменений кожи лица методом воздействия высокочастотных токов радиоволнового диапазона и аутологичной богатой тромбоцитами плазмой: рандомизированное исследование

Н.П. Теплюк, С.В. Лебедева

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В литературных источниках отсутствуют научно обоснованные исследования по применению комбинированной терапии с использованием радиоволнового лифтинга и аутологичной богатой тромбоцитами плазмы для коррекции инволюционных изменений кожи нижней трети лица.

Цель — определить влияние комплексной терапии инволюционных изменений кожи нижней трети лица малоинвазивным радиоволновым лифтингом с использованием канюльного электрода и богатой тромбоцитами аутоплазмой с применением неинвазивных методов диагностики.

Материал и методы. Проведено рандомизированное исследование, в котором приняли участие 55 здоровых женщин славянской внешности с инволюционными изменениями кожи нижней трети лица. Пациентам 1-й группы была выполнена терапия радиоволновым лифтингом ($n=28$), пациентам 2-й группы — комбинированная терапия радиоволновым лифтингом и аутологичной богатой тромбоцитами плазмой ($n=27$). Исследование проводилось с января 2020 по декабрь 2020 г. Для оценки состояния кожи применяли лазерную доплеровскую флоуметрию, ультразвуковое исследование, эластометрию до и после исследования. Клинические проявления оценивали антропометрическим методом.

Результаты. Наиболее выраженные изменения отмечались в группе, где применялся комбинированный метод терапии радиоволнового лифтинга с аутологичной богатой тромбоцитами плазмой. Изменение микроциркуляции носило разнонаправленный характер, однако средние значения находились в диапазоне 8,866–8,89 пф.ед., что является нормализацией трофических процессов в тканях ($p > 0,05$). При анализе проведения ультразвуковой сонографии отмечалось статистически значимое утолщение эпидермиса и дермы, однако у пациентов 2-й группы утолщение было более выражено ($p < 0,0005$). Изменение плотности дермы носило разнонаправленный характер, к концу лечения средние значения находились в диапазоне 10,5–11,3 ед., что, по-видимому, свидетельствует о более однородной структуре дермы ($p < 0,05$). Антропометрические показатели (измерение птоза нижней части щёк) уменьшились в обеих группах, что связано с лифтингом кожи в результате лечения ($p < 0,0005$). Амплитуда подвижности тканей вверх уменьшилась в обеих группах ($p < 0,0005$). Амплитуда перемещения тканей вниз после терапии носила разнонаправленный характер в обеих группах, что, возможно, ассоциировано с плотностью дермы и свидетельствует о нормализации коллагеновых и эластиновых волокон ($p > 0,05$). Показатели эластометрии (F0, R4, R6, R8) уменьшились, R2 повысилось в обеих группах, однако динамика была более выражена во 2-й группе ($p < 0,0005$).

Заключение. Малоинвазивный радиоволновой лифтинг с использованием канюльного электрода в сочетании с аутологичной богатой тромбоцитами плазмой — эффективный и безопасный метод терапии возрастных изменений кожи нижней трети лица.

Ключевые слова: возрастные изменения кожи; радиочастота; богатая тромбоцитами плазма; лазерная доплеровская флоуметрия.

Для цитирования:

Теплюк Н.П., Лебедева С.В. Коррекция возрастных изменений кожи лица методом воздействия высокочастотных токов радиоволнового диапазона и аутологичной богатой тромбоцитами плазмой: рандомизированное исследование // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 297–306. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62872>

Рукопись получена: 08.03.2021

Рукопись одобрена: 21.08.2021

Опубликована: 10.10.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62872>

Original study

Correction of age-related skin changes on face by the method of exposure to high-frequency currents of the radio wave range and autologous platelet-rich plasma: randomized study

Natalia P. Teplyuk, Serafima V. Lebedeva

The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In the literature, there are no scientifically based studies on the use of combination therapy using radio wave lifting and autologous platelet-rich plasma for the correction of involuntal changes in the skin of the lower third of the face.

AIMS: To determine the effect of complex therapy of involuntal changes in the skin of the lower third of the face with minimally invasive radio wave lifting using a cannula electrode and platelet-rich autoplasm using non-invasive diagnostic methods.

MATERIALS AND METHODS: Examination and treatment of 55 healthy women of Slavic appearance with involuntal changes in the skin of the lower third of the face were carried out. Group № 1 patients received radio wave lifting therapy ($n=28$) and group № 2 patients received combined therapy with radio wave lifting and autologous platelet-rich plasma ($n=27$). The study was conducted from January 2020 to December 2020. To assess the condition of the skin, laser Doppler flowmetry, ultrasound sonography, and elastometry were used before and after the study. Clinical manifestations were assessed by an anthropometric method.

RESULTS: The most pronounced changes were observed in the group where the combined method of radio wave lifting therapy with autologous platelet-rich plasma was used. The change in microcirculation was of a multidirectional nature, however, the average values were in the range of 8.866–8.89 pf units, which is the normalization of trophic processes in tissues ($p > 0.05$). When analyzing the conduct of ultrasound sonography, statistically significant thickening of the epidermis and dermis was noted, however, in patients of the second group, the thickening was more pronounced ($p < 0.0005$). The change in the echogenicity of the dermis was of a multidirectional nature; by the end of treatment, the mean values were in the range of 10.5–11.3 units, which, apparently, indicates a more homogeneous structure of the dermis ($p < 0.05$). Anthropometric indices (measurement of ptosis of the lower cheeks) decreased in both groups, which is related to skin lifting as a result of treatment ($p < 0.0005$). The amplitude of tissue upward mobility decreased in both groups ($p < 0.0005$). The amplitude of downward movement of tissues after therapy was of a multidirectional nature in both groups, which is possibly associated with the density of the dermis and indicates the normalization of collagen and elastin fibers ($p > 0.05$). Elastometry indices (F0, R4, R6, R8) decreased, R2 increased in both groups, however, the dynamics was more pronounced in the second group ($p < 0.0005$).

CONCLUSIONS: Minimally invasive radio wave lifting in combination using a channel electrode with autologous platelet-rich plasma is an effective and safe method of treating age-related changes in the skin of the lower third of the face.

Keywords: skin aging; ultrasound; radio frequency; platelet-rich plasma; doppler laser flowmetry.

For citation:

Teplyuk NP, Lebedeva SV. Correction of age-related skin changes on face by the method of exposure to high-frequency currents of the radio wave range and autologous platelet-rich plasma: randomized study. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):297–306.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62872>

Received: 08.03.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

В эстетической медицине значительно возрос интерес к безопасным, эффективным и малоинвазивным методам омоложения кожи. Пациенты заинтересованы в получении качественных процедур с коротким периодом реабилитации и сохранением социальной активности. К таким процедурам относятся радиоволновые методики, которые устраняют дряблость кожи, уменьшают выраженность морщин и способствуют лифтингу кожи лица [1–5].

За последние десятилетия методика с применением радиочастотной энергии стала широко использоваться в различных сферах медицины — дерматологии, косметологии, кардиологии, гинекологии, хирургии, пластической хирургии [6–9]. В отличие от лазерной радиочастотная энергия производит воздействие на кожу не селективным фототермолизом, а посредством нагрева воды в тканях, поэтому подходит при любом морфотипе и фототипе кожи [1, 10].

Механизм действия радиочастотного воздействия в медицине основан на колебательном электрическом токе, вызывающем столкновение между заряженными молекулами и ионами, которое затем преобразуется в тепло. Радиочастотное воздействие оказывает различные биологические и клинические влияния на ткани в зависимости от частоты, формы радиоволны и мощности, которые могут проявляться стимуляцией пролиферации клеток либо коагуляционным некрозом [1, 10–14].

Существующие радиочастотные методики воздействия подразделяют на инвазивные и неинвазивные. Выделяют также монополярные, биполярные и мультиполярные активные электроды с различной интенсивностью терапевтического эффекта [10, 12, 15–17].

При использовании монополярного активного электрода имеются два выхода, один из которых сопряжён с кабелем активного электрода, оказывающего действие на мягкие ткани, а другой выход соединён с пассивным электродом, расположенным под лопаткой. Между электродами проходит ток и осуществляется нагрев тканей [18, 19].

Для синтеза коллагена и активации пролиферативных процессов, которые обеспечивают регенерацию кожи и лифтинг тканей, необходимы определённый уровень гидратации и температурный режим в пределах 44–53°C [20–23].

Во врачебной практике активно используется монополярный малоинвазивный радиочастотный метод с активным электродом-канюлей. Прибор работает с мощностью 0–23 ватт (Вт), частотой 1–2 мегагерц (МГц), температурой не выше 50°C, в двух режимах — дефибрирования и лифтинга. Электрод, кроме наконечника, покрыт силиконом, поэтому не происходит повреждения окружающих тканей. Канюля полая, что позволяет вводить препарат в ткани без извлечения электрода. Результат термолифтинга наблюдается

сразу после процедуры, а в течение 28–40 дней эффект усиливается [24–26].

Вместе с тем нарушение целостности тканей требует применения регенерирующих средств, одним из которых является богатая тромбоцитами аутологичная плазма, обладающая не только регенерирующим эффектом, но и дополнительно усиливающая эффект лифтинга после радиоволновой терапии [27–29].

Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы позволяет активировать естественные механизмы регенерации и замедлять инволюционные изменения кожи [28, 30]. В плазме содержатся факторы роста, которые высвобождаются во внеклеточную среду путём экзоцитоза после активации тромбоцитов. Они оказывают нормализующее воздействие на процессы регенерации и репарации тканей — миграцию и пролиферацию клеток, воспаление, ангиогенез, синтез компонентов межклеточного матрикса [29, 31–33]. В клеточных культурах были выявлены индукция пролиферации кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, а также образование капилляров в присутствии плазмы, обогащённой тромбоцитами [29, 34–36].

Цель исследования — определить влияние комплексной терапии инволюционных изменений кожи нижней трети лица малоинвазивным радиоволновым лифтингом с использованием канюльного электрода и богатой тромбоцитами аутоплазмы с применением неинвазивных методов диагностики. Дать объективную оценку эффективности данного метода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты женского пола в возрасте от 35 до 65 лет; индекс массы тела <30 кг/м²; наблюдаемые инволюционные изменения нижней трети лица; отсутствие хронических заболеваний в стадии декомпенсации; отказ от проведения каких-либо косметологических процедур во время исследования; подписание информированного согласия.

Критерии невключения: пациенты младше 35 лет, старше 65 лет; беременность; лактация; ожирение I–III степени; воспалительные явления, дерматозы в предполагаемой зоне исследования; злокачественные новообразования; системные заболевания соединительной ткани с поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки; хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; значимая асимметрия лица; наличие в анамнезе хирургической коррекции и контурной пластики лица за последние 12 мес.

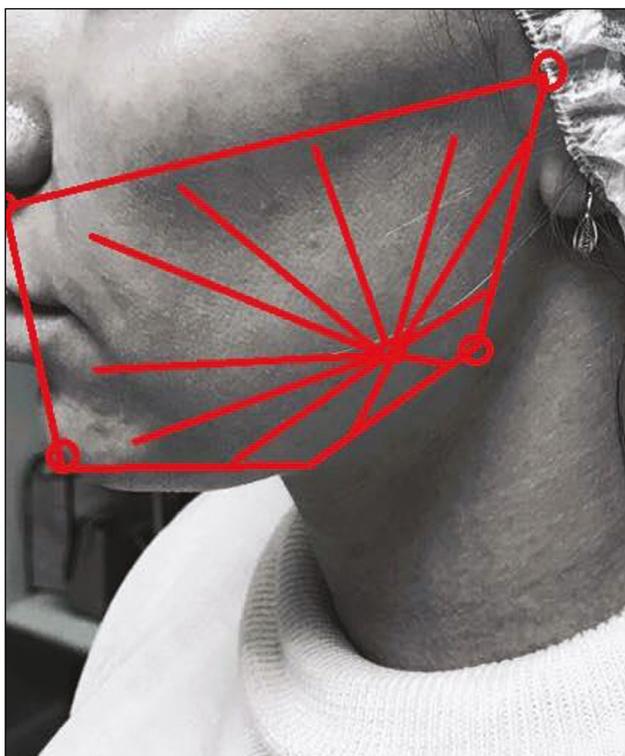


Рис. Точка доступа для электрода-канюли, расположенная за нижним предподбородочным пакетом. Красными линиями показаны направления движения электрода-канюли.

Fig. Access point for the cannula electrode located behind the lower pre-chin pack. The red lines show directions of movement of the cannula electrode.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; участие в любом другом клиническом исследовании в период настоящего исследования.

Условия проведения

Исследование проводилось в период с января 2020 по декабрь 2020 г. на базе Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова.

Описание медицинского вмешательства

Каждый пациент подвергался двукратному исследованию — до курса терапии и через месяц после неё. Пациенты заполняли опросники; проводились измерения функциональных показателей и фиксировались с помощью цифровых фотографий. Количество процедур составило 2–3 с интервалом 1 мес.

Процедуры выполняли малоинвазивным радиочастотным методом, включающим воздействие в области нижней трети лица с помощью электрода-канюли. Радиоволновое воздействие осуществлялось в режиме дефибрирования при установленных параметрах: уровень 5; 1 МГц. Электрод-канюлю вводили в гиподерму через точку доступа, расположенную за нижним

предподбородочным пакетом, и осуществляли возвратно-поступательные движения в нижних слоях дермы и гиподермы в разных направлениях от точки доступа (рис.). Затем в режиме лифтинга при установленных параметрах (уровень 6–8; 2 МГц) проводили круговые движения электрода-канюли ретроградно в пределах нижних слоёв дермы и гиподермы в разных направлениях от точки доступа.

На втором этапе вводили аутологичную богатую тромбоцитами плазму, приготовленную следующим образом: после взятия крови в объёме 9 мл в 2 пробирки выполняли центрифугирование плазмы в течение 10 мин при 3000 об./мин. Затем плазму переливали в пробирку и снова центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин. После этого из пробирки брали нижнюю часть плазмы, обогащённую тромбоцитами, в объёме 4–6 мл и вводили субдермально через электрод-канюлю 21G и интрадермально через иглу 32G в объёме 0,5–1 и 1,0–2 мл соответственно на каждую сторону в области нижней части лица. Курс состоял из 2–3 процедур с интервалом 1 мес.

Методы регистрации исходов

Измерение микроциркуляции проводили с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) в горизонтальном положении в состоянии покоя в течение 30 с после стабилизации показателей перфузионного кровотока.

Морфологические параметры возрастных изменений кожи проводили на аппарате ультразвукового исследования DUB (TPM Taberna Pro Medicum GmbH, Германия) с датчиком 22 МГц, при этом определяли структурно-функциональные показатели кожи: толщину эпидермиса (мкм), толщину дермы (мкм) и плотность дермы (у.е.).

Для изучения параметров эластичности кожи применяли анализатор MPA 580 (Courage + Khazaka Electronic GmbH, Германия).

Антропометрическим путём осуществляли линейное измерение птоза нижней части щёк (брылей) от неподвижных точек — кончика носа, козелка уха, подбородочного симфиза до подвижной точки — вершины брыли [37]. Полученные данные суммировались и оценивались в процессе лечения.

Подвижность кожи оценивали по амплитуде перемещения тканей вверх и вниз в области нижней трети лица [38].

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) одобрил исследование в рамках диссертационной работы «Коррекция инволюционных изменений нижней трети лица малоинвазивным радиоволновым лифтингом в сочетании с богатой тромбоцитами аутоплазмой», протокол № 16-19 от 18.12.2019.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Для проведения статистического анализа данных и формирования таблиц использованы пакеты программ MS Excel (Microsoft Corporation, США) и Statistica v.7 (StatSoft Inc, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Распределения признаков в исследуемых группах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых групп использовали t -критерий Стьюдента. Для попарного сравнения частоты встречаемости диапазонов значений признаков в группах применяли непараметрический критерий Фишера. Пороговым уровнем значимости (p) считали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании, согласно критериям включения, невключения и исключения, приняли участие 55 здоровых женщин славянской внешности в возрасте от 35 до 65 лет с инволюционными изменениями кожи нижней трети лица. Случайным образом добровольцы были разделены на две группы: в 1-й группе выполнялась терапия радиоволновым лифтингом ($n=28$), во 2-й группе — комбинированная терапия радиоволновым лифтингом и аутологичной богатой тромбоцитами плазмой ($n=27$).

Основные результаты исследования

При анализе показателей лазерной доплеровской флоуметрии, проведённой у пациентов обеих групп, было показано, что после монотерапии радиоволновым методом в 1-й группе (табл. 1) динамика микроциркуляции практически не наблюдалось ($0,168 \pm 1,479$ перф.ед.), однако во 2-й группе (табл. 2), где применялась комбинированная методика радиоволнового лифтинга и аутологичной богатой тромбоцитами плазмы, отмечалась тенденция к снижению показателей ($-0,487 \pm 2,232$ перф.ед.), что может быть обусловлено нормализацией трофики тканей ($p > 0,05$).

Результаты проведённого ультразвукового исследования кожи свидетельствуют о статистически значимом утолщении эпидермиса в обеих группах ($p < 0,0005$). Однако у пациенток 2-й группы (см. табл. 2), которым проводилась комбинированная терапия, увеличение *толщины эпидермиса* было более выражено и составило в среднем $25,1 \pm 9,65$ мкм против $5,57 \pm 2,98$ мкм в группе пациенток после монотерапии радиоволновым методом ($p < 0,0005$).

Аналогичная картина наблюдалась и при исследовании *толщины дермы*. Выявлено увеличение этого показателя в обеих группах пациентов, однако во 2-й группе (см. табл. 2) отмечалось статистически более значимое увеличение по сравнению с 1-й группой, которое составило в среднем $187,1 \pm 65,9$ и $131,2 \pm 51,01$ мкм ($p < 0,0005$) соответственно (см. табл. 1, 2).

Изменение плотности дермы носило разнонаправленный характер, однако средние значения к концу лечения находились в диапазоне 10,5–11,3 ед., что, по-видимому, свидетельствует об организации более однородной структуры дермы (в 1-й группе $p > 0,05$, во 2-й — $p < 0,05$; см. табл. 1, 2).

При изучении параметров *эластотетрии* особое внимание уделяли следующим показателям: F0, R2, R4, R6, R8 (см. табл. 1, 2).

Показатель F0 характеризует упругие свойства кожи: чем выше упругость кожи, тем значение F0 ближе к нулю. В обеих группах наблюдали статистически значимое снижение показателей: в 1-й — на $0,003 \pm 0,001$ у.е., во 2-й — на $0,004 \pm 0,002$ у.е. ($p < 0,0005$).

Показатель R2 характеризует эластичность кожи, которая соответствует разнице между величиной остаточной деформации и максимальной амплитудой деформации. Отмечали достоверное увеличение значений (на $0,049 \pm 0,026$ у.е.) в группе, где выполнялся только радиоволновой метод. В группе комбинированной терапии значения увеличились на $0,056 \pm 0,031$ у.е. ($p < 0,0005$), что указывает на более выраженную тенденцию к повышению упругости в этой группе по сравнению с 1-й группой.

Показатель R4 относится к «эффекту утомления» кожи. Наблюдалось достоверное снижение показателя (на $0,005 \pm 0,002$ у.е.) в 1-й группе, где выполнялся радиоволновой лифтинг, и во 2-й группе (на $0,007 \pm 0,004$ у.е.), где выполнялась комбинированная терапия ($p < 0,0005$), что указывает на тенденцию к улучшению эластических свойств кожи.

Показатель R6 отражает вязкоупругие свойства кожи: чем выше эластичность кожи, тем значение R6 ближе к нулю. Отмечалось достоверное снижение показателя в 1-й (на $0,031 \pm 0,017$ у.е.) и 2-й (на $0,048 \pm 0,033$ у.е.) группе пациентов; $p < 0,0005$.

Показатель R8 характеризует степень растяжимости кожи. В процессе обследования наблюдалось статистически значимое понижение значения степени растяжимости кожи как в 1-й (на $0,012 \pm 0,005$ у.е.), так и во 2-й (на $0,016 \pm 0,007$ у.е.) группе ($p < 0,0005$).

Уменьшениептоза нижней части щёк (брылей) в среднем составляло $0,426 \pm 0,33$ и $0,626 \pm 0,343$ см ($p < 0,0005$) в 1-й и 2-й группах соответственно (см. табл. 1, 2).

Показатель *амплитуды перемещения тканей вверх* свидетельствует о статистически значимом уменьшении

Таблица 1. Неинвазивные методы диагностики в 1-й группе пациентов после терапии радиоволновым лифтингом ($n=28$)**Table 1.** Non-invasive diagnostic methods in group 1 of patients after radiowave lifting therapy ($n=28$)

Признак	До лечения	После лечения	Приращение	Снижение / увеличение показателя, число пациентов	p^*
Микроциркуляция, перф.ед.	8,69±2,67	8,866±2,329	0,168±1,479	-15/13	>0,05
Толщина эпидермиса, мкм	123±25,34	129±24,38	5,566±2,976	0/28	<0,0005
Толщина дермы, мкм	1343±164	1473±155,2	131,2±51,01	0/28	<0,0005
Плотность дермы, у.е.	10,93±3,43	11,36±2,29	0,43±1,5	-6/12	>0,05
Показатели эластометрии, у.е.:					
F0	0,017±0,006	0,014±0,005	-0,003±0,001	-28/0	<0,0005
R2	0,692±0,146	0,741±0,615	0,049±0,026	0/26	<0,0005
R4	0,048±0,018	0,043±0,017	-0,005±0,002	-28/0	<0,0005
R6	0,328±0,14	0,296±0,13	-0,031±0,017	-28/0	<0,0005
R8	0,074±0,017	0,061±0,014	-0,012±0,005	-28/0	<0,0005
Амплитуда перемещения тканей вверх, см	2,61±0,926	2,19±0,855	-0,426±0,33	-24/1	<0,0005
Амплитуда перемещения тканей вниз, см	1,1±0,843	0,936±0,587	0,166±0,349	-11/1	<0,01
Антропометрия, сумма, см	24,77±1,646	24,17±1,6759	-0,566±0,299	-28/0	<0,0005

Примечание. Здесь и в табл. 2: * значение получено с использованием биномиального критерия.

Note. Here and in the table. 2: * the value is obtained using the binomial criterion.

Таблица 2. Неинвазивные методы диагностики во 2-й группе пациентов после комбинированной терапии радиоволновым лифтингом и аутологичной богатой тромбоцитами плазмой ($n=27$)**Table 2.** Non-invasive diagnostic methods in group 2 patients after combined therapy with radio wave lifting and autologous platelet-rich plasma ($n=27$)

Признак	До лечения	После лечения	Приращение	Снижение / увеличение показателя, число пациентов	p^*
Микроциркуляция, перф.ед.	9,382±3,45	8,8942±1,898	-0,487±2,232	-10/17	>0,05
Толщина эпидермиса, мкм	110,0±32,1	135,0±82,1	25,1±9,646	0/27	<0,0005
Толщина дермы, мкм	1298±172	1512±189,3	187,1±65,86	0/27	<0,0005
Плотность дермы, у.е.	9,66±3,29	10,56±1,81	0,9±1,82	-7/17	<0,05
Показатели эластометрии, у.е.:					
F0	0,019±0,006	0,013±0,005	-0,004±0,002	-27/0	<0,0005
R2	0,635±0,147	0,691±0,615	0,056±0,031	0/26	<0,0005
R4	0,051±0,019	0,044±0,017	-0,007±0,004	-27/0	<0,0005
R6	0,362±0,165	0,314±0,13	-0,048±0,033	-27/0	<0,0005
R8	0,071±0,02	0,055±0,014	-0,016±0,007	-27/0	<0,0005
Амплитуда перемещения тканей вверх, см	2,61±0,96	1,99±0,79	-0,626±0,343	-25/0	<0,0005
Амплитуда перемещения тканей вниз, см	1,07±0,55	0,95±0,31	0,116±1,299	-13/8	>0,05
Антропометрия сумма, см	24,96±1,357	24,01±1,314	-0,851±0,345	-27/0	<0,0005

подвижности тканей в среднем на $0,426 \pm 0,33$ против $0,626 \pm 0,343$ см ($p < 0,0005$) в 1-й и 2-й группе соответственно (см. табл. 1, 2).

Амплитуда перемещения тканей вниз после терапии носила разнонаправленный характер в обеих группах ($p > 0,05$), что, возможно, ассоциировано с плотностью дермы и свидетельствует о нормализации коллагеновых и эластиновых волокон (см. табл. 1, 2).

Таким образом, при исследовании антропометрических показателей (измерениептоза нижней части щёк, амплитуды перемещения тканей вверх, амплитуды перемещения тканей вниз) достоверных различий между двумя группами пациентов в процессе лечения не выявлено, однако наблюдалась положительная тенденция к улучшению данных показателей.

Нежелательные явления

У некоторых пациентов в результате инъекционной техники введения после процедуры наблюдали небольшие гематомы, которые разрешались в течение 3 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Данная работа продемонстрировала эффективность и безопасность комплексной терапии инволюционных изменений кожи нижней трети лица малоинвазивным радиоволновым лифтингом с использованием канюльного электрода и богатой тромбоцитами аутоплазмы. При использовании неинвазивных методов диагностики отмечались нормализация трофики тканей, улучшение морфологических показателей кожи и лифтинг кожи.

Обсуждение основного результата исследования

Наиболее выраженные изменения отмечались в группе, где применялся комбинированный метод терапии радиоволнового лифтинга с аутологичной богатой тромбоцитами плазмой. Изменение микроциркуляции носило разнонаправленный характер, однако средние значения находились в диапазоне $8,866$ – $8,89$ пф.ед. ($p > 0,05$), что позволяет предположить нормализацию трофических процессов в тканях. Это согласуется с результатами, которые были получены Е.В. Антиповым и соавт. [39]. Исходные значения ($8,72 \pm 0,90$ перф.ед.) в контрольной группе пациентов в возрасте 20–30 лет были приняты за условную норму. После воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения в старших возрастных группах отмечалось повышение показателей микроциркуляции в среднем на 12% по сравнению со значениями до воздействия, при этом показатели не превышали значений контрольной группы.

При анализе результатов ультразвукового исследования кожи отмечалось статистически значимое утолщение эпидермиса и дермы, однако у пациентов 2-й группы утолщение было более выражено ($p < 0,0005$). Изменение плотности дермы носило разнонаправленный характер, к концу лечения средние значения находились в диапазоне $10,5$ – $11,3$ ед., что, по-видимому, свидетельствует о более однородной структуре дермы и не противоречит литературным данным ($p < 0,05$).

В ранее изученных работах были получены результаты утолщения эпидермиса, дермы, повышение экзогенности дермы после сочетанного применения нативной тромбоцитарной аутоплазмы и её термической фибриновой модификации для коррекции возрастных изменений кожи [40]. Проводилось также исследование, где применялась комбинированная терапия линейно-последовательной множественной микросфокусированной ультразвуковой волной с аутологичной плазмой у пациентов с возрастными изменениями кожи. Наблюдалась положительная динамика в виде увеличения толщины эпидермиса, дермы (на 19,03%) и выравнивания распределения структурных компонентов (ультразвуковой плотности дермы); также определялась положительная динамика по критерию эластичности кожи на 9,77% [41].

Антропометрические показатели (измерениептоза нижней части щёк) уменьшились в обеих группах, что связано с лифтингом кожи в результате лечения ($p < 0,0005$). Амплитуда подвижности тканей вверх уменьшилась в обеих группах ($p < 0,0005$). Амплитуда перемещения тканей вниз после терапии носила разнонаправленный характер в обеих группах, что, возможно, ассоциировано с плотностью дермы и свидетельствует о нормализации коллагеновых и эластиновых волокон ($p > 0,05$). Показатели эластометрии (F0, R4, R6, R8) уменьшились, R2 — повысилось в обеих группах, однако динамика была более выраженной во 2-й группе ($p < 0,0005$). Результаты согласуются с ранее проведёнными исследованиями у женщин 33–45 лет, где производилась терапия узкополосным излучением красного видимого света (длина волны 650 нм) в области средней и нижней части лица. После терапии наблюдалось увеличение значений R2, уменьшение — R4, R6, R8, F0 [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты подтверждают эффективность комбинированной терапии с использованием радиоволнового лифтинга и аутологичной богатой тромбоцитами плазмы для коррекции инволюционных изменений нижней трети лица как в комплексной терапии, так и в качестве монотерапии. У всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде повышения тонуса и упругости кожи, уменьшения признаков сухости и стянутости кожи, уменьшения выраженности носогубных морщин, улучшения контура и угла нижней челюсти.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование проведено за счёт бюджетных средств организации.

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

Участие авторов. *Лебедева С.В.* — проведение исследования, написание текста рукописи, подготовка иллюстраций; *Теплюк Н.П.* — редакция статьи с позиции согласительных документов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА

1. Beasley K.L., Weiss R.A. Radiofrequency in cosmetic dermatology // *Dermatol Clin.* 2014. Vol. 32, N 1. P. 79–90. doi: 10.1016/j.det.2013.09.010
2. Kinney B.M., Andriessen A., Di Bernardo B.E., et al. Use of a controlled subdermal radio frequency thermistor for treating the aging neck: Consensus recommendations // *J Cosmetic Laser Therapy.* 2017. Vol. 19, N 8. P. 444–450. doi: 10.1080/14764172.2017.1343952
3. Avantiaggiato A., Andreasi B.M., Cura F., et al. Non-ablative radiofrequency rejuvenation: a histological and bio-molecular report // *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016. Vol. 30, N 2, Suppl. 1. P. 223–230.
4. Seo K.Y., Yoon M.S., Kim D.H., Lee H.J. Skin rejuvenation by microneedle fractional radiofrequency treatment in Asian skin; clinical and histological analysis // *Lasers Surg Med.* 2012. Vol. 44, N 8. P. 631–636. doi: 10.1002/lsm.22071
5. Harth Y. Painless, safe and efficacious noninvasive skin tightening, body contouring, and cellulite reduction using multisource 3DEEP radiofrequency // *J Cosmet Dermatol.* 2015. Vol. 14, N 1. P. 70–75. doi: 10.1111/jocd.12124
6. Опалинская И.В., Васильева Н.П., Кашин В.Ю., и др. Радиочастотная абляция сердца как метод хирургического лечения аритмий // *Acta Medica Eurasica.* 2018. № 1. С. 36–41.
7. Баев Д.А. Оценка эффективности физических методов гемостаза и диссекции при операциях на органах брюшной полости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2012. 22 с.
8. Патент на изобретение RU 2372872 C1. Данилейко Ю.К., Осико В.В., Салюк В.А., Шутенко Т.В. Биоармирование атрофической кожи токами радиочастотного диапазона. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2372872C1_20091120. Дата обращения: 15.04.2021.
9. Патент на изобретение RU 2696322 C1. Аршакян В.А., Клубуков Д.В. Способ радиочастотной коррекцииптоза молочных желез. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2696322C1_20190801. Дата обращения: 15.04.2021.
10. Weiss R.A. Noninvasive radio frequency for skin tightening and body contouring // *Semin Cutan Med Surg.* 2013. Vol. 32, N 1. P. 9–17.
11. Неробеев А.И., Аликова А.В. К вопросу об актуальности и перспективности применения высокочастотных токов радиоволнового диапазона в эстетической медицине // *Лазеры и радиоволны.* 2010. Т. 9, № 4. С. 75–80.
12. Неробеев А.И., Аликова А.В., Близиюков О.П., и др. Экспериментальное обоснование применения радиочастотных токов (rf) в коррекции инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи // *Российский стоматологический журнал.* 2012. № 2. С. 12–16.
13. Дарбанова Е.М. К вопросу о механизмах радиочастотного воздействия на биологические ткани // *Аппаратная косметология и физиотерапия.* 2012. № 3. С. 26–40.

ADDITIONAL INFO

Funding source. The research was carried out at the expense of the budgetary funds of the organization.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. *Lebedeva S.V.* — conducting research, writing the text of the manuscript, preparing illustrations; *Teplyuk N.P.* — editing the article from the position of the consent documents. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

14. Lawrence W., Thomas M.P. Nonsurgical face lift // *Plast Reconstr Surg.* 2006. Vol. 118, N 2. P. 514–545. doi: 10.1097/01.prs.0000227621.51773.b3
15. Hantash B.M., Ubeid A.A., Chang H., et al. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neoelastogenesis and neocollagenesis // *Lasers Surg Med.* 2009. Vol. 41, N 1. P. 10–19. doi: 10.1002/lsm.20731
16. Лазурченко М.А. Фракционный микроигльчатый RF-лифтинг — тренд в современной косметологии // *Аппаратная косметология.* 2018. № 1-2. С. 122–125.
17. Аленичев А.Ю., Круглова Л.С., Федоров С.М., и др. Оценка эффективности применения микроигльчатой RF-терапии в коррекции инволютивных изменений кожи лица и шеи // *Физиотерапевт.* 2017. № 4. С. 4–13.
18. Goldman M.P., Alster T.S., Weiss R. A randomized trial to determine the influence of laser therapy, monopolar radiofrequency treatment, and intense pulsed light therapy administered immediately after hyaluronic acid gel implantation // *Dermatol Surg.* 2007. Vol. 33, N 5. P. 535–542. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33111.x
19. Shumaker P.R., England L.J., Dover J.S., et al. Effect of monopolar radiofrequency treatment over soft-tissue fillers in an animal model: part 2 // *Lasers Surg Med.* 2006. Vol. 38, N 3. P. 211–217. doi: 10.1002/lsm.20292
20. Липова Е.В., Глазко И.И. Физические основы применения RF- и радиоволновых технологий в косметологии // *Аппаратная косметология и физиотерапия.* 2012. № 3. С. 26–40.
21. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Мантурова Н.Е., и др. Сравнительный анализ процессов заживления хирургических ран при использовании различных видов радиочастотных режущих устройств и металлического скальпеля // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2010. № 4. С. 9–14.
22. Труфанов В.Д., Коган Е.А., Юцковская Я.А., и др. Радиоволны высокой частоты — инновационный подход к коррекции возрастных изменений кожи: клиническое и гистохимическое исследование // *Клиническая медицина.* 2016. Т. 8, № 1. С. 106–116.
23. Лопатина Н.Г. Современные методы омоложения кожи рук // *Вестник эстетической медицины.* 2009. Т. 8, № 1. С. 73–79.
24. Kim H., Park K.Y., Choi S.Y., et al. The efficacy, longevity, and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic acid filler for skin rejuvenation // *Ann Dermatol.* 2014. Vol. 26, N 4. P. 447–456. doi: 10.5021/ad.2014.26.4.447
25. El-Domyati M., El-Ammawi T.S., Medhat W., et al. Radiofrequency facial rejuvenation: Evidence-based effect // *J Am Acad Dermatol.* 2011. Vol. 64, N 3. P. 524–535. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.045

26. Bogle M.A., Uebelhoer N., Weiss R.A., et al. Evaluation of the multiple pass, low fluence algorithm for radiofrequency tightening of the lower face // *Lasers Surg Med.* 2007. Vol. 39, N 3. P. 210–217. doi: 10.1002/lsm.20472
27. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н., Бочкова О.И. Плазмолифтинг (Plasmolifting) — лечение возрастной атрофии кожи, богатой тромбоцитами аутоплазмой // *Эстетическая медицина.* 2011. Т. 10, № 2. С. 3–9.
28. Arshdeep, Kumaran M.S. Platelet-rich plasma in dermatology: Bone or a bane? // *Ind J Dermatol Venerol Leprol.* 2014. Vol. 80, N 1. P. 5–14. doi: 10.4103/0378-6323.125467
29. Михайлова Н.П., Юсова Ж.Ю. Плазмотерапия в эстетической медицине. Выбор оптимальных параметров для получения обогащенной аутоплазмы // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018. № 1. С. 89–93.
30. Карагадян А.Д. Аутологичная богатая тромбоцитами плазма в коррекции инволюционных изменений кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 24 с.
31. Badr M.L., Coulthard P., Alissa R., Oliver R. The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. A randomized clinical trial // *Europ J Oral Implantol.* 2010. Vol. 33, N 3. P. 233–244.
32. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G., et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF // *J Cell Physiol.* 2010. Vol. 225, N 3. P. 757–766. doi: 10.1002/jcp.22274
33. Цепколенко В.А., Холодкова Е.Л., Аппельханс А.А. Особенности неангиогенеза на фоне применения обогащенной тромбоцитами плазмы // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2011. № 5. С. 39–42.
34. Gamradt S.C., Rodeo S.A., Warren R.F. Platelet rich plasma in rotator cuff repair // *Tech Orthop.* 2007. Vol. 22, N 1. P. 26–33. doi: 10.1097/01.bto.0000261868.03232.dd
35. Kim D., Je Y., Kim C., et al. Can platelet-rich plasma be used for rejuvenation? Evolution of effects plateletrich plasma on human dermal fibroblast // *Ann Dermatol.* 2011. Vol. 23, N 4. P. 424–431. doi: 10.5021/ad.2011.23.4.424
36. Krasna M., Domanović D., Tomsic F., et al. Plate gel stimulates proliferation of human dermal fibroblast in vitro // *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2007. Vol. 16, N 3. P. 105–110.
37. Патент на изобретение RU 2468748 C1. Крайник И.В., Михайлов В.В., Сухарев В.А. Способ определения показаний для косметической операции на лице. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2468748C1/ru>. Дата обращения: 15.04.2021.
38. Белоусов А. Формула тканей лица и ее применение в пластической хирургии // *Эстетическая медицина.* 2006. № 3. С. 301–316.
39. Антипов Е.В., Москвин С.В., Зарубина Е.Г., Рязанова Е.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения и лазерофореза гелей на основе гиалуроновой кислоты на параметры микроциркуляции кожи лица у женщин старших возрастных групп // *Пластическая хирургия и косметология.* 2012. № 2. С. 314–323.
40. Быкова Ю.Н., Титова Л.А., Бледнова Т.А. Результаты ультразвукового исследования кожи при коррекции возрастных изменений нативной тромбоцитарной аутоплазмой в сочетании с ее термически обработанной фибриновой модификацией // *Клиническая дерматология и венерология.* 2018. Т. 17, № 3. С. 109–113.
41. Юсова Ж.Ю., Степанова Т.В., Белков П.А. Комбинированное применение микросфокусированного ультразвука и аутологичной плазмы с клетками в коррекции инволютивных изменений кожи // *Медицинский алфавит.* 2019. Т. 2, № 26. С. 105–109. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-105-109
42. Кириянова В.В., Королькова Т.Н., Кириллова А.С., Гузлов П.И. Коррекция возрастных изменений кожи лица с помощью некогерентного узкополосного излучения длиной волны 650 нм // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2012. № 5. С. 44–47.

REFERENCES

1. Beasley KL, Weiss RA. Radiofrequency in cosmetic dermatology. *Dermatol Clin.* 2014;32(1):79–90. doi: 10.1016/j.det.2013.09.010
2. Kinney BM, Andriessen A, Di Bernardo BE, et al. Use of a controlled subdermal radio frequency thermistor for treating the aging neck: Consensus recommendations. *J Cosmetic Laser Therapy.* 2017;19(8):444–450. doi: 10.1080/14764172.2017.1343952
3. Avantaggiato A, Andreasi BM, Cura F, et al. Non-ablative radiofrequency rejuvenation: a histological and bio-molecular report. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30(2, Suppl. 1):223–230.
4. Seo KY, Yoon MS, Kim DH, Lee HJ. Skin rejuvenation by microneedle fractional radiofrequency treatment in Asian skin; clinical and histological analysis. *Lasers Surg Med.* 2012;44(8):631–636. doi: 10.1002/lsm.22071
5. Harth Y. Painless, safe and efficacious noninvasive skin tightening, body contouring, and cellulite reduction using multisource 3DEEP radiofrequency. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(1):70–75. doi: 10.1111/jocd.12124
6. Opalinskaya IV, Vasilyeva NP, Kashin VYu, et al. Radiofrequency ablation of the heart as a method of surgical treatment of arrhythmias. *Acta Medica Eurasica.* 2018;(1):36–41. (In Russ).
7. Baev DA. Evaluation of the effectiveness of physical methods of hemostasis and dissection during operations on abdominal organs [dissertation abstract]. Ufa; 2012. 22 p. (In Russ).
8. Patent RUS 2372872 C1. Danileiko YuK, Osiko VV, Salyuk VA, Shutenko TV. Bio-reinforcement of atrophic skin with radio frequency currents. (In Russ). Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2372872C1_20091120
9. Patent RUS 2696322 C1. Arshakyan VA, Klabukov DV. Method of radiofrequency correction of breast ptosis. (In Russ). Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2696322C1_20190801
10. Weiss RA. Noninvasive radio frequency for skin tightening and body contouring. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32(1):9–17.
11. Nerobeev AI, Alikova AV. On the relevance and prospects of the use of high-frequency radio-wave currents in aesthetic medicine. *Lasers and Radio Waves.* 2010;9(4):75–80. (In Russ).
12. Nerobeev AI, Alikova AV, Bliznyukov OP, et al. Experimental substantiation of the use of radio frequency currents (rf) in the correction of involutinal changes in the soft tissues of the face and neck. *Russian Dental Journal.* 2012;(2):12–16. (In Russ).
13. Darbanova EM. On the mechanisms of radiofrequency exposure to biological tissues. *Hardware Cosmetology and Physiotherapy.* 2012;(3):26–40. (In Russ).
14. Lawrence W, Thomas MP. Nonsurgical face lift. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(2):514–545. doi: 10.1097/01.prs.0000227621.51773.b3
15. Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, et al. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces ne elastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med.* 2009;41(1):10–19. doi: 10.1002/lsm.20731
16. Lazurhenko MA. Fractional micro-needle RF-lifting trend in modern cosmetology. *Hardware Cosmetology.* 2018;(1-2):122–125. (In Russ).

17. Alenichev AYu, Kruglova LS, Fedorov SM, et al. Evaluation of the effectiveness of the use of micro-needle RF therapy in the correction of involutive changes in the skin of the face and neck. *Physical Therapist*. 2017;(4):4–13. (In Russ).
18. Goldman MP, Alster TS, Weiss R. A randomized trial to determine the influence of laser therapy, monopolar radiofrequency treatment, and intense pulsed light therapy administered immediately after hyaluronic acid gel implantation. *Dermatol Surg*. 2007;33(5):535–542. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33111.x
19. Shumaker PR, England LJ, Dover JS, et al. Effect of monopolar radiofrequency treatment over soft-tissue fillers in an animal model: part 2. *Lasers Surg Med*. 2006;38(3):211–217. doi: 10.1002/lsm.20292
20. Lipova EV, Glazko II. Physical bases of application of RF- and radio-wave technologies in cosmetology. *Hardware Cosmetology and Physiotherapy*. 2012;(3):26–40. (In Russ).
21. Stupin VA, Smirnova GO, Manturova NE, et al. Comparative analysis of the healing processes of surgical wounds using various types of radiofrequency cutting devices and a metal scalpel. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2010;(4):9–14. (In Russ).
22. Trufanov VD, Kogan EA, Yutskovskaya YaA, et al. High-frequency radio waves — an innovative approach to the correction of age-related skin changes: a clinical and histochemical study. *Clinical Medicine*. 2016;8(1):106–116. (In Russ). doi: 10.17691/stm2016.8.1.14
23. Lopatina NG. Modern methods of hand skin rejuvenation. *Bulletin of Aesthetic Medicine*. 2009;8(1):73–79. (In Russ).
24. Kim H, Park KY, Choi SY, et al. The efficacy, longevity, and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic acid filler for skin rejuvenation. *Ann Dermatol*. 2014;26(4):447–456. doi: 10.5021/ad.2014.26.4.447
25. El-Domyati M, El-Ammawi TS, Medhat W, et al. Radiofrequency facial rejuvenation: Evidence-based effect. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(3):524–535. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.045
26. Bogle MA, Uebelhoer N, Weiss RA, et al. Evaluation of the multiple pass, low fluence algorithm for radiofrequency tightening of the lower face. *Lasers Surg Med*. 2007;39(3):210–217. doi: 10.1002/lsm.20472
27. Akhmerov RR, Zarudiy RF, Rychkova IN, Bochkova OI. Plasmolifting is the treatment of age-related atrophy of the skin rich in platelets by autoplasm. *Aesthetic Medicine*. 2011;10(2):3–9. (In Russ).
28. Arshdeep, Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: Bone or a bane? *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(1):5–14. doi: 10.4103/0378-6323.125467
29. Mikhailova NP, Yusova ZhYu. Plasma therapy in aesthetic medicine. Selection of optimal parameters for obtaining enriched autoplasm. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2018;(1):89–93. (In Russ).
30. Karagadyan AD. Autologous platelet-rich plasma in the correction of involutive skin changes [dissertation abstract]. Moscow; 2018. 24 p. (In Russ).
31. Badr ML, Coulthard P, Alissa R, Oliver R. The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. A randomized clinical trial. *Europ J Oral Implantol*. 2010;33(3):233–244.
32. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol*. 2010;225(3):757–766. doi: 10.1002/jcp.22274
33. Tsepikolenko VA, Kholodkova EL, Appelkhans AA. Features of neoangiogenesis against the background of the use of platelet-rich plasma. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology*. 2011;(5):39–42. (In Russ).
34. Gamradt SC, Rodeo SA, Warren RF. Platelet rich plasma in rotator cuff repair. *Tech Orthop*. 2007;22(1):26–33. doi: 10.1097/01.bto.0000261868.03232.dd
35. Kim D, Je Y, Kim C, et al. Can platelet-rich plasma be used for rejuvenation? Evolution of effects platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):424–431. doi: 10.5021/ad.2011.23.4.424
36. Krasna M, Domanović D, Tomsic F, et al. Plate gel stimulates proliferation of human dermal fibroblast in vitro. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*. 2007;16(3):105–110.
37. Patent RUS 2468748 C1. Kraynik IV, Mikhailov VV, Sukharev VA. Method of determining indications for cosmetic surgery on the face. (In Russ). Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2468748C1/ru>
38. Belousov A. The formula of facial tissues and its application in plastic surgery. *Aesthetic Medicine*. 2006;(3):301–316. (In Russ).
39. Antipov EV, Moskvina SV, Zarubina EG, Ryazanova EA. The effect of low-intensity laser radiation and laserophoresis of gels based on hyaluronic acid on the parameters of microcirculation of the facial skin in older women. *Plastic Surgery and Cosmetology*. 2012;(2):314–323. (In Russ).
40. Bykova YuN, Titova LA, Blednova TA. Results of ultrasound examination of the skin in the correction of age-related changes with native platelet autoplasm in combination with its heat-treated fibrin modification. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(3):109–113. (In Russ).
41. Yusova ZhYu, Stepanova TV, Belkov PA. Combined use of micro-focused ultrasound and autologous plasma with cells in the correction of involutive skin changes. *Medical Alphabet*. 2019;2(26):105–109. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-105-109
42. Kiryanova VV, Korolkova TN, Kirillova AS, Guzalov PI. Correction of age-related skin changes using incoherent narrow-band radiation with a wavelength of 650 nm. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2012;(5):44–47. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Лебедева Серафима Викторовна**, аспирант;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-8102>;
e-mail: simona.n@mail.ru

Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

* **Serafima V. Lebedeva**, Graduate Student;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-8102>;
e-mail: simona.n@mail.ru

Natalia P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71454>

Научный обзор

Социально-гигиенические исследования и оценка качества жизни пациентов косметологического профиля

О.Ю. Олисова¹, О.Н. Красильникова²¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация²ВаллексМед, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Здоровье во многом определяется факторами внешней среды. Ряд заболеваний кожи, а также её возрастные изменения представляют собой малоизученную медико-социальную проблему. Процедуры, оказываемые в косметологических клиниках, можно считать относительным индикатором улучшения качества жизни, напрямую связанным с восстановлением и поддержанием равновесия и гармонии индивидуального и общественного здоровья человека с окружающей природной и социальной средой.

Проведён анализ качества жизни пациентов косметологического профиля. Отмечено, что несмотря на стремительное развитие косметологии, информация, доказывающая влияние хирургических и нехирургических косметологических процедур на качество жизни пациента, ограничена; эффективные, надёжные оценочные шкалы самооценки пациентом результатов косметологической терапии отсутствуют. Социокультурные факторы и факторы качества жизни, которые заставляют пациентов проходить эти процедуры, недостаточно понятны.

Результаты социологического опроса пациентов косметологического профиля позволяют врачам-косметологам планировать комплекс воздействий для профилактики и коррекции возрастных изменений внешности, подчеркивают профессиональный имидж специалиста. Разработки оценочных шкал и методик оценки качества ботулинотерапии и самооценки пациентом результатов оказанной медицинской помощи на принципах доказательной медицины являются актуальным вопросом.

Ключевые слова: социально-гигиенические исследования; косметология; образ жизни; косметологические процедуры; качество жизни.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Красильникова О.Н. Социально-гигиенические исследования и оценка качества жизни пациентов косметологического профиля // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 307–314. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71454>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71454>

Review Article

Socio-hygienic research and assessment of the quality of life of cosmetology patients

Olga Yu. Olisova¹, Olga N. Krasilnikova²

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

²ValleksMed, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Health is largely determined by environmental factors. A number of skin diseases, as well as its age-related changes, are a poorly studied medical and social problem. The procedures provided in cosmetology clinics can be considered a relative indicator of an improvement in the quality of life, directly related to the restoration and maintenance of balance and harmony of individual and public health of a person with the natural and social environment.

The analysis of the quality of life of patients with cosmetology profile was carried out. It is noted that despite the rapid development of cosmetology, information proving the impact of surgical and non-surgical cosmetic procedures on the patient's quality of life is limited; there are no effective, reliable rating scales for the patient's self-assessment of the results of cosmetic therapy. Sociocultural and quality of life factors that force patients to undergo these procedures are not well understood.

The results of a sociological survey of patients with a cosmetology profile allow cosmetologists to plan a complex of interventions for the prevention and correction of age-related changes in appearance, emphasize the professional image of a specialist. The development of rating scales and methods for assessing the quality of botulinum therapy and the patient's self-assessment of the results of medical care provided on the principles of evidence-based medicine is an urgent issue.

Keywords: social and hygienic research; cosmetology; lifestyle; cosmetology procedures; the quality of life.

For citation:

Olisova OYu, Krasilnikova ON. Socio-hygienic research and assessment of the quality of life of cosmetology patients. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):307–314. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv71454>

Received: 09.06.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье во многом определяется факторами внешней среды. Ряд заболеваний кожи представляет собой медико-социальную проблему, однако некоторые из них, в том числе и возрастные процессы, с этой точки зрения изучены недостаточно. Вместе с тем надо отметить, что, например, мимические морщины кожи лица значительным образом влияют на качество жизни человека.

В связи с увеличением продолжительности жизни и стремлением человека улучшить качество своей жизни возникла потребность в более активном применении научных знаний и технологических достижений для борьбы с проявлениями старения [1–4], профилактики старения и его первых признаков [5].

Процедуры, оказываемые в косметологических клиниках, напрямую связаны со здоровьем и качеством жизни человека, восстановлением и поддержанием равновесия и гармонии индивидуального и общественного здоровья с окружающей природной и социальной средой [6, 7].

Увеличение потребности населения в косметологических процедурах — наглядное свидетельство тому, что в современном социуме внешности человека придаётся всё большее значение, и его можно считать относительным индикатором улучшения качества жизни [8, 9]. Несмотря на растущую популярность косметических процедур, социокультурные факторы и факторы качества жизни, которые заставляют пациентов прибегать к этим процедурам, недостаточно понятны [10]. Информация, доказывающая влияние хирургических и нехирургических косметологических процедур на качество жизни пациента, самооценку и восприятие успешного старения благодаря удовлетворённости пользователей услугами красоты, ограничена [11, 12]. В настоящее время эффективные, надёжные оценочные шкалы самооценки пациентом результатов косметологической терапии отсутствуют.

До настоящего времени не разработаны стандарты косметологической помощи, что определяет необходимость проведения социально-гигиенического исследования по изучению качества жизни пациентов косметологического профиля. Анализ отечественной и иностранной литературы по данной проблеме отражает в основном методы лечения мимических морщин и вопросы совершенствования организации косметологической помощи.

До настоящего времени существует целый ряд организационных проблем в данной предметной области. Косметологические процедуры относятся к медицинской (врачебной) косметологии и оказываются в организациях различных форм собственности, из них более чем в 99% случаев — в частных учреждениях [13]. По состоянию на ноябрь 2017 г. в структуре косметологических

организаций доля государственных не превышала 6% [14]. Точного количества специалистов, оказывающих косметологические процедуры в России, не знает ни Минздрав РФ, ни профильные отраслевые ассоциации и общества [15].

В настоящее время нет достоверных статистических медико-социальных сведений о пациентах косметологического профиля, их качестве жизни, т.к. частные медицинские организации считают это коммерческой тайной. Отсутствует методическая база оценки качества оказываемой косметологической помощи лицам с возрастными изменениями кожи лица в амбулаторных условиях. Указанные моменты не позволяют добиться объективного повышения качества косметологической помощи и удовлетворённости пациентов, а также планировать с научных позиций дальнейшее развитие данного вида помощи на принципах доказательной медицины, совершенствования статистического наблюдения в области косметологии [14, 16, 17], внедрения алгоритма лечебно-диагностического процесса [18], технологических карт, учебных игр в технологию обучающего процесса [19].

Качество жизни отражает уровень комфортности человека в обществе и базируется на трёх компонентах:

- 1) условия жизни: объективная, не зависящая от человека сторона его жизни (природная, социальная среда и др.);
- 2) образ жизни: субъективная, создаваемая самим гражданином сторона жизни (общественная, физическая, интеллектуальная активность, досуг, духовность и др.);
- 3) удовлетворённость условиями и образом жизни [20].

Улучшение внешнего вида оказывает положительное влияние на социальный статус и качество жизни человека. Внешняя привлекательность и продление молодости — важные признаки успешности и процветания современного человека [21]. Необходимо понимать, что эстетическая коррекция лица в молодом возрасте нуждается в особо бережном подходе и эстетическом воспитании пациентов с тонкой расстановкой акцентов, подчёркивающих их индивидуальность и красоту [9].

На сегодняшний день недостаточно изучена характеристика социального статуса пациента косметологического профиля. Формирование единого информационного пространства между медицинскими организациями косметологического профиля позволило бы дистанционно получать медицинскую информацию о пациентах, результатах исследований, схемах терапии в зависимости от варианта клинического течения, а также вести статистический учёт и обмен медицинской документацией [22, 23], упростить работу с документами, разработать индикаторы деятельности медицинских организаций [24].

ПАЦИЕНТ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ

Изучение медико-социального портрета пациента позволяет оценить медицинские возможности и социальную востребованность косметологических процедур в клинике. Анализ опроса пациентов, обращающихся за косметологической помощью, с изучением условий и образа их жизни позволяет выявить основные факторы риска, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на состояние кожи и формировать косметические дефекты [8, 25, 26]. Причиной обращения к врачам эстетической медицины служит неудовлетворённость человека собственной внешностью, желание чувствовать себя счастливее и увереннее, улучшить общее качество жизни (67,2%), хорошо выглядеть профессионально (54,8%) [10, 27]. Пациентов мужского пола инъекционные нейротоксины привлекают за их безопасность, быстрые результаты, минимальное время, потраченное на выполнение процедуры [28].

Большинство трудоспособного населения (87,4%) оценивают состояние своего лица как неудовлетворительное, что заставляет их обращаться к косметологу. Чаще обращаются в возрасте 25–34 лет (64,8%), достигая максимума в возрасте старше 55 лет (92,9%) [29]. По данным другого исследования, 67,9% женщин были удовлетворены своей внешностью лишь отчасти, 16,7% отметили крайнюю неудовлетворённость своим внешним видом [30]. Первые признаки старения женщины отмечали в области глаз (74,6%), примерно такой же процент респондентов указывал на эту область как наиболее желательную для омоложения [31].

Пациенты, недовольные собой, в 3 раза больше хотели бы смотреть телепередачи с показом мод, в 4 раза — музыкальные клипы, в 5 раз — читать журналы о красоте и в 9 раз — публикации о жизни звёзд, чем те, кто меньше недоволен своей внешностью и жизнью в целом и не планирует медицинских вмешательств в свой облик [32]. Женщины с низкой самооценкой и низкой удовлетворённостью жизнью сообщали о большей вероятности прохождения косметической операции [33].

Для улучшения качества жизни и социальной активности современной женщины необходим постоянный анализ современных эстетических тенденций в зависимости от возрастной категории на основе изучения причин обращаемости в клиники эстетической медицины [34].

Проведённое маркетинговое исследование показало, что значительная часть женщин имеет в анамнезе факторы риска, способствующие формированию косметических дефектов, а именно: длительность рабочего дня больше 8 ч (41,7%); длительность ночного сна 6 ч

и менее (20,2%); однообразная пища (12%); профессиональные вредности, переохлаждение, стрессовые ситуации на работе (53,8%); курение (49%); приём алкоголя (55,6%); наличие соматической патологии (25,6%). Не уделяют внимания уходу за кожей 15,1% женщин, используют косметические средства только 59,8%.

Имеющиеся косметические дефекты мешают взаимоотношениям на работе, в семье, с друзьями, родственниками, лицами противоположного пола (29,6%). Наибольшие проблемы отмечают женщины моложе 20 лет с небольшим доходом, не состоящие в браке [25]. Высокие цены на процедуры ограничивают частоту визитов у 34,2% опрошенных [35].

До 34 лет женщины предпочитают такие виды коррекции внешности, как ринопластика (7,5–65%) и увеличение молочных желёз (3,0–60,4%); в возрасте от 35 до 64 лет популярно введение ботулотоксина (22,2–50,0%); старше 65 лет чаще прибегают к нехирургической редукции жира (5,3%), ботулинотерапии (4,5%), липосакции (1,5%) [36].

Установлено, что пациенты косметолога достоверно чаще, чем пациенты хирурга, отмечают у себя чувство тревоги (32,4 против 22,9%) и депрессии (35,8 против 21,7%). Среди всех пациентов, обратившихся к врачу с целью коррекции внешности, 25,7% констатировали у себя наличие мыслей о смерти [37].

Особенности условий труда, образ жизни, ухудшение состояния окружающей среды, вредные привычки приводят к раннему старению не только кожи, но и всего организма [5]. Здоровый и приятный внешний вид является необходимым условием успешной карьеры, залогом уверенности в себе и способствует налаживанию межличностных отношений [38].

Результаты социологического опроса пациентов косметологического профиля позволяют врачам-косметологам планировать комплекс воздействий для профилактики и коррекции возрастных изменений внешности [39], а также подчеркивают профессиональный имидж специалиста [40].

Пациенты, подвергающиеся инъекционной терапии в настоящее время, — это женщины среднего возраста (47,8 лет); высокообразованные и трудоспособные; имеющие детей, высокое качество жизни, связанное со здоровьем, и доход выше среднего; с низким индексом массы тела [31, 41]. Пациенты младше 45 лет чаще проходили процедуры для предотвращения старения (25,5%), чем лица старше 45 лет (14,7%) [10].

Тенденция изменения качества жизни заставила стремиться к улучшению внешнего вида, в связи с чем косметология приобрела социальную значимость, возникла необходимость повышения профессионализма врачей. Качество полученной помощи врача-косметолога оценили как хорошее 24% респондентов, как удовлетворительное — 46%, неудовлетворительное — 30% [42]; по данным других авторов, улучшение внешнего вида на фоне

лечения у косметолога отмечали 78,2%, в том числе 21,8% были удовлетворены результатами лечения [30].

Наиболее удобным в антивозрастной медицине оказался ботулинический нейротоксин [43]. У пациентов с мимическими морщинами достигнут положительный эффект терапии препаратами ботулотоксина А (удовлетворённость пациентов >90%) [44]. Некоторые авторы сообщают об удовлетворённости пациентов через 3 и 6 мес после процедуры (96,5 и 92,9% соответственно) [45]. Пациенты отмечали удовлетворённость результатами, воспринимали себя моложе в среднем на 4,4 года, чем до терапии [46]. Однако в редких случаях омоложение лица с применением ботулинического нейротоксина может привести к нежелательным явлениям [47]. Судебно-медицинские экспертизы, связанные с оценкой оказания медицинской помощи в области эстетической медицины, составляют от 1,1 до 2,2% [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение качества жизни пациентов косметологического профиля позволяет врачам-косметологам планировать комплекс воздействий для профилактики и коррекции возрастных изменений внешности.

Вопросы влияния хирургических и нехирургических косметологических процедур на качество жизни

пациентов и разработка оценочных шкал и методик по оценке качества и самооценке пациентом результатов оказанной медицинской помощи на принципах доказательной медицины продолжают оставаться актуальными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., и др. Старение: профессиональный врачебный подход: национальное руководство. Москва : ЭКСПО, 2014. 320 с.
2. Ko A.C., Korn B.S., Kikkawa D.O. The aging face // *Surv Ophthalmol*. 2017. Vol. 62, N 2. P. 190–202. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.09.002
3. Ran W., Gao S. [Advances in treatment of facial rejuvenation in the past ten years. (In Chinese)] // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018. Vol. 32, N 7. P. 809–814. doi: 10.7507/1002-1892.201806031
4. Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I. Textbook of Aging Skin [Electronic resource]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. Режим доступа: <https://rd.springer.com/reference-work/10.1007/978-3-642-27814-3>. Дата обращения: 28.01.2021.
5. Краюшкин П. Аппаратные процедуры в косметологии: выбор молодых пациентов // *Kosmetik International*. 2015. № 3. С. 42–47.
6. Губанова Е.И. Косметология сегодня: ориентиры развития и основные тренды // *Kosmetik International*. 2015. № 2. С. 16–25.
7. Губанова Е.И., Шарова А.А., Орлова О.Р., Эрнандес Е.И. Эстетическая ботулинотерапия // *Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии* / под ред. Е.И. Эрнандес. Москва : Косметика и медицина, 2018. С. 22–84.
8. Филиппова Л.И. Медико-социальные проблемы организации косметологической помощи населению на региональном уровне (на примере Нижегородской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2004. 21 с.
9. Гупот Е. Ухоженное лицо: грани возможного // *Kosmetik International*. 2015. № 4. С. 24–30.
10. Maisel A., Waldman A., Furlan K., et al. Self-reported patient motivations for seeking cosmetic procedures // *JAMA Dermatology*. 2018. Vol. 154, N 10. P. 1167–1174. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2357
11. Imadojemu S., Sarwer D.B., Percec I., et al. Influence of surgical and minimally invasive facial cosmetic procedures on psychosocial outcomes: a systematic review // *JAMA Dermatology*. 2013. Vol. 149, N 11. P. 1325–1333. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6812
12. Jung M.H., Moon J.S. A Study on the effect of beauty service of the elderly on successful ageing: focused on mediated effect of self-esteem // *Journal of Asian Finance Economics and Business*. 2018. Vol. 5, N 4. P. 213–223. doi: 10.13106/jafeb.2018.vol5.no4.213
13. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Чуб С.Г. К вопросу о новом в специальности: организационные и практические аспекты // *Организация и модернизация здравоохранения*. 2010. № 5. С. 29–34.
14. Кубанова А.А., Мартынов А.А., Власова А.В. Вековой опыт отечественной дерматовенерологии. Этапы развития кожно-венерологической помощи населению (часть III) // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018. № 2. С. 12–26.
15. Гончарова О.О. Ключевые тренды рынка инъекционной косметологии в России в 2016 году // *Инъекционные методы в косметологии*. 2017. № 2. С. 4–9.
16. Редаэлли А. Комплексная коррекция возрастных изменений кожи лица. Философия профессора А. Редаэлли / пер. с англ. В.П. Адаскевич. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 160 с.
17. Редаэлли А., Мантурова Н.Е., Стенько А.Г. Шкалы оценки результатов эстетического лечения лица при комплексной кор-

- рекции ботулотоксином А (Диспорт®) и филлерами на основе гиалуроновой кислоты // Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т. 26, № 1. С. 31–34.
18. Олисова О.Ю., Заславский Д.В., Сыдилов А.А., и др. Клинические аспекты и алгоритм диагностики эритродермий различных дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018. Т. 21, № 2. С. 72–80. doi: 10.18821/1560-9588-2018-21-2-72-80
19. Позднякова М.А., Красильникова О.Н. Деловые игры в практике врача-косметолога // XXXIX Международные научные чтения (памяти А.Е. Коварского). Сборник статей Международной научно-практической конференции. Москва, 2018. С. 96–103.
20. Общественное здоровье и здравоохранение: национальное руководство / под ред. В.И. Стародубова, О.П. Щепина и др. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 624 с.
21. Плотникова Е.В., Елькин В.Д., Демчук Н.Д., Миронов А.Н. Возможности эстетической коррекции лица ботулотоксином типа А в комплексе с гемагглютинином // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 1. С. 54–57.
22. Джаваева Д.Г., Базаев В.Т., Пашинян А.Г., и др. Об основных принципах ведения медицинской документации в лечебных учреждениях дерматокосметологического профиля // Лечебное дело. 2014. № 2. С. 55–57.
23. Олисова О.Ю., Лукашов М.И., Письменная Е.В. Выбор рациональных схем лечения различных клинических вариантов течения герпетической инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т. 19, № 1. С. 41–44. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-41-44
24. Кубанов А.А., Каспирович М.А., Мелехина Л.Е., и др. Информатизация медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Современные требования статистического учета // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 1. С. 6–12.
25. Борисевич И.В. Маркетинговое изучение рынка косметологических услуг в условиях крупного города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 27 с.
26. Разумовская Е.А. Клинические аспекты использования системы картирования верхней трети лица при применении препарата Ботокс® // Эстетическая медицина. 2016. № 2. С. 179–187.
27. Плаксин С., Храмова Н. Оценка качества жизни и особенностей самовосприятия у женщин, обратившихся по поводу эстетической коррекции // Kosmetik International. 2018. № 4. С. 30–33.
28. Wiczorek I.T., Hibler B.P., Rossi A.M. Injectable cosmetic procedures for the male patient // J Drugs Dermatol. 2015. Vol. 14, N 9. P. 1043–1051.
29. Рахимуллина О.А. Медицинские возможности и социальная востребованность новых методов косметологической практики (на примере исследований применения ботулинического токсина типа А): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009. 28 с.
30. Петрова Н.Н., Смирнова И.О. Пациентки косметологической практики — группа риска психосоциальной дезадаптации // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2017. Т. 12, № 3. С. 920–921.
31. Sobanko J.F., Taglienti A.J., Wilson A.J. Motivations for seeking minimally invasive cosmetic procedures in an academic outpatient setting // Aesthetic Surgery Journal. 2015. Vol. 35, N 8. P. 1014–1020. doi: 10.1093/asj/sjv094
32. Мартынов С.Е., Арина Г.А. Факторы психологической готовности стать пациентом эстетической медицины // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6, S1. С. 82.
33. Furnham A., Levitas J. Factors that motivate people to undergo cosmetic surgery // Can J Plast Surg. 2012. Vol. 20, N 4. P. e47–50.
34. Корневская А.Я. Принципы формирования облика современной женщины. Обусловленность выбора коррекции в зависимости от возрастной категории и современных эстетических тенденций // Метаморфозы. 2017. № 20. С. 4–9.
35. Задионченко Е.В., Казакова П.О. Востребованность косметологических процедур в зависимости от психологических аспектов личности // Прикладная психология и педагогика. 2019. Т. 4, № 2. С. 11–26. doi: 10.12737/article_5d1284224dea37.06601554
36. Плаксин С., Храмова Н. Косметология vs эстетическая хирургия: клинико-психологический портрет пациентки // Kosmetik International. 2017. № 1. С. 59–64.
37. Виссарионов В.А., Медведев В.Э. Распространенность аффективных и тревожных расстройств среди пациентов пластического хирурга и косметолога // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6, S1. С. 83.
38. Седова Н.Н., Крайнова И.Ю. Услуги эстетической медицины в современном российском городе // Социология города. 2016. № 4. С. 27–36.
39. Рахимуллина О.А., Крайнова И.Ю. Горожане как потребители косметологических услуг // Социология города. 2013. № 4. С. 11–17.
40. Ross N.A., Todd Q., Saedi N. Patient seeking behaviors and online personas: social media's role in cosmetic dermatology // Dermatologic Surgery. 2015. Vol. 41, N 2. P. 269–276. doi: 10.1097/DSS.0000000000000267
41. Lee J.H., Park Y.G., Park E. A prospective observational study of the effectiveness and safety of botulinum toxin in the horizontal neck lines // Aesthetic Plast Surg. 2018. Vol. 42, N 5. P. 1370–1378. doi: 10.1007/s00266-018-1160-8
42. Джаваева Д.Г. Качество оказания медицинской помощи по профилю «Косметология»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 20 с.
43. França K., Kumar A., Fioranelli M., et al. The history of Botulinum toxin: from poison to beauty // Wien Med Wochenschr. 2017. Vol. 167, Suppl. 1. P. 46–48. doi: 10.1007/s10354-017-0553-7
44. Kane M.A., Gold M.H., Coleman W.P., et al. Randomized, double-blind trial to investigate the equivalence of incobotulinumtoxin and onabotulinumtoxin for glabellar frown lines // Dermatologic Surgery. 2015. Vol. 41, N 11. P. 1310–1313. doi: 10.1097/DSS.0000000000000531
45. Molina B., David M., Jain R., et al. Patient Satisfaction and efficacy of full-facial rejuvenation using a combination of Botulinum toxin type a and hyaluronic acid filler // Dermatologic Surgery. 2015. Vol. 41 Suppl. 1. P. 325–332. doi: 10.1097/DSS.0000000000000548
46. Alouf E., Murphy T., Alouf G. Botulinum toxin type a: Evaluation of onset and satisfaction // Plastic Surgical Nursing. 2018. Vol. 38, N 3. P. 105–113. doi: 10.1097/PSN.0000000000000236
47. Botulinum toxins, fillers and related substances [Electronic resource]. Ed. M.C. Issa, B. Tamura. Springer, Cham; 2018. Режим доступа: <https://rd.springer.com/reference-work/10.1007/978-3-319-20253-2>. Дата обращения: 28.01.2021.
48. Плетянова И.В., Карпова Е.И. Дефекты оказания медицинской помощи в эстетической медицине // Метаморфозы. 2018. № 23. С. 66–71.

REFERENCES

1. Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YV, et al. Aging: a professional medical approach: a national guide. Moscow : EXPO; 2014. 320 p. (In Russ).
2. Ko AC, Korn BS, Kikkawa DO. The aging face. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(2):190–202. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.09.002
3. Ran W, Gao S. [Advances in treatment of facial rejuvenation in the past ten years. (In Chinese)]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(7):809–814. doi: 10.7507/1002-1892.201806031
4. Farage MA, Miller KW, Maibach HI. Textbook of Aging Skin [Electronic resource]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. Available from: <https://rd.springer.com/referencework/10.1007/978-3-642-27814-3>
5. Krayushkin P. Hardware procedures in cosmetology: the choice of young patients. *Kosmetik International*. 2015;(3):42–47. (In Russ).
6. Gubanova EI. Cosmetology today: development guidelines and main trends. *Kosmetik International*. 2015;(2):16–25. (In Russ).
7. Gubanova EI, Sharova AA, Orlova OR, Hernandez EI. Aesthetic botulinum therapy. New cosmetology. Injection methods in cosmetology. Ed. by E.I. Hernandez. Moscow: Cosmetics and Medicine; 2018. P. 22–84. (In Russ).
8. Filippova LI. Medical and social problems of the organization of cosmetological care to the population at the regional level (on the example of the Nizhny Novgorod region) [dissertation abstract]. Ivanovo; 2004. 21 p. (In Russ).
9. Gutop E. Well-groomed face: the facets of the possible. *Kosmetik International*. 2015;(4):24–30.
10. Maisel A, Waldman A, Furlan K, et al. Self-reported patient motivations for seeking cosmetic procedures. *JAMA Dermatology*. 2018;154(10):1167–1174. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2357
11. Imadojemu S, Sarwer DB, Percec I, et al. Influence of surgical and minimally invasive facial cosmetic procedures on psychosocial outcomes: a systematic review. *JAMA Dermatology*. 2013;149(11):1325–1333. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6812
12. Jung MH, Moon JS. A Study on the effect of beauty service of the elderly on successful ageing: focused on mediated effect of self-esteem. *J Asian Finance Econom Business*. 2018;5(4):213–223. doi: 10.13106/jafeb.2018.vol5.no4.213
13. Kubanova AA, Lesnaya IN, Chub SG. On the question of the new in the specialty: organizational and practical aspects. *Organization and Modernization of Healthcare*. 2010;(5):29–34. (In Russ).
14. Kubanova AA, Martynov AA, Vlasova AV. The century-old experience of domestic dermatovenerology. Stages of development of skin and venereological assistance to the population (part III). *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2018;(2):12–26. (In Russ).
15. Goncharova OO. Key trends of the injection cosmetology market in Russia in 2016. *Injection Methods in Cosmetology*. 2017;(2):4–9. (In Russ).
16. Redaelli A. Complex correction of age-related changes in the skin of the face. The philosophy of Professor A. Redaelli. Translated from the English by V.P. Adaskevich. Moscow : MEDpress-inform; 2016. 160 p. (In Russ).
17. Redaelli A, Manturova NE, Stenko AG. Scales for evaluating the results of aesthetic treatment of the face with complex correction with botulinum toxin A (Dysport®) and fillers based on hyaluronic acid. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(1):31–34. (In Russ).
18. Olisova OY, Zaslavsky DV, Sydikov AA, et al. Clinical aspects and algorithm of diagnostics of erythroderma of various dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2018;21(2):72–80. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2018-21-2-72-80
19. Pozdnyakova MA, Krasilnikova ON. Business games in the practice of a cosmetologist. In: XXXIX International scientific readings (in memory of A.E. Kovarsky). Collection of articles of the International Scientific and Practical Conference. Moscow; 2018. P. 96–103. (In Russ).
20. Public health and healthcare: National guidelines. Ed. by V.I. Starodubov, O.P. Shchepin, et al. Moscow : GEOTAR-Media; 2014. 624 p. (In Russ).
21. Plotnikova EV, Elkin VD, Demchuk ND, Mironov AN. Possibilities of aesthetic correction of the face with botulinum toxin type A in combination with hemagglutinin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;(1):54–57. (In Russ).
22. Javaeva DG, Bazaev VT, Pashinyan AG, et al. About the basic principles of maintaining medical documentation in medical institutions of dermatocosmetological profile. *Medical Business*. 2014;(2):55–57. (In Russ).
23. Olisova OY, Lukashov MI, Pishennaya EV. The choice of rational treatment regimens for various clinical variants of the course of herpetic infection. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(1):41–44. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-41-44
24. Kubanov AA, Kaspirovich MA, Melekhina LE, et al. Informatization of medical organizations of the dermatovenerological profile. Modern requirements of statistical accounting. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2012;(1):6–12. (In Russ).
25. Borisevich IV. Marketing study of the market of cosmetic services in a large city [dissertation abstract]. Saint-Petersburg; 2006. 27 p. (In Russ).
26. Razumovskaya EA. Clinical aspects of using the mapping system of the upper third of the face when using Botox®. *Aesthetic Medicine*. 2016;(2):179–187. (In Russ).
27. Plaksin S, Khramtsova N. Assessment of the quality of life and features of self-perception in women who applied for aesthetic correction. *Kosmetik International*. 2018;(4):30–33. (In Russ).
28. Wiczorek IT, Hibler BP, Rossi AM. Injectable cosmetic procedures for the male patient. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(9):1043–1051.
29. Rakhimullina OA. Medical opportunities and social relevance of new methods of cosmetology practice (on the example of studies of the use of botulinum toxin type A) [dissertation abstract]. Volgograd; 2009. 28 p. (In Russ).
30. Petrova NN, Smirnova IO. Patients of cosmetology practice — a risk group of psychosocial maladaptation. *Health-The Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*. 2017;12(3):920–921. (In Russ).
31. Sobanko JF, Taglienti AJ, Wilson AJ. Motivations for seeking minimally invasive cosmetic procedures in an academic outpatient setting. *Aesthetic Surgery Journal*. 2015;35(8):1014–1020. doi: 10.1093/asj/sjv094
32. Martynov SE, Arina GA. Factors of psychological readiness to become a patient of aesthetic medicine. *Archive of Internal Medicine*. 2016;6(S1):82. (In Russ).
33. Furnham A, Levitas J. Factors that motivate people to undergo cosmetic surgery. *Can J Plast Surg*. 2012;20(4):e47–50.
34. Korenevskaya AY. Principles of the formation of the image of a modern woman. The conditionality of the choice of correction

depending on the age category and modern aesthetic trends. *Metamorphoses*. 2017;(20):4–9. (In Russ).

35. Zadionchenko EV, Kazakova PO. The demand for cosmetic procedures, depending on the psychological aspects of the individual. *Applied Psychology and Pedagogy*. 2019;4(2):11–26. (In Russ). doi: 10.12737/article_5d1284224dea37.06601554

36. Plaksin S, Khramtsova N. Cosmetology VS aesthetic surgery: clinical and psychological portrait of a patient. *Kosmetik International*. 2017;(1):59–64. (In Russ).

37. Vissarionov VA, Medvedev VE. Prevalence of affective and anxiety disorders among patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *Archive of Internal Medicine*. 2016;6(S1):83. (In Russ).

38. Sedova NN, Krainova IY. Services of aesthetic medicine in a modern Russian city. *Sociology of the City*. 2016;(4):27–36. (In Russ).

39. Rakhimullina OA, Krainova IY. Citizens as consumers of cosmetic services. *Sociology of the City*. 2013;(4):11–17. (In Russ).

40. Ross NA, Todd Q, Saedi N. Patient seeking behaviors and online personas: social media's role in cosmetic dermatology. *Dermatologic Surgery*. 2015;41(2):269–276. doi: 10.1097/DSS.0000000000000267

41. Lee JH, Park YG, Park E. A prospective observational study of the effectiveness and safety of botulinum toxin in the hori-

zontal neck lines. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42(5):1370–1378. doi: 10.1007/s00266-018-1160-8

42. Javaeva DG. The quality of medical care in the profile «Cosmetology» [dissertation abstract]. Moscow; 2012. 20 p. (In Russ).

43. França K, Kumar A, Fioranelli M, et al. The history of Botulinum toxin: from poison to beauty. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167(Suppl. 1):46–48. doi: 10.1007/s10354-017-0553-7

44. Kane MA, Gold MH, Coleman WP, et al. Randomized, double-blind trial to investigate the equivalence of incobotulinumtoxin and onabotulinumtoxin for glabellar frown lines. *Dermatologic Surgery*. 2015;41(11):1310–1311. doi: 10.1097/DSS.0000000000000531

45. Molina B, David M, Jain R, et al. Patient Satisfaction and efficacy of full-facial rejuvenation using a combination of Botulinum toxin type a and hyaluronic acid filler. *Dermatologic Surgery*. 2015;41(Suppl. 1):325–332. doi: 10.1097/DSS.0000000000000548

46. Alouf E, Murphy T, Alouf G. Botulinum toxin type a: Evaluation of onset and satisfaction. *Plastic Surgical Nursing*. 2018;38(3):105–113. doi: 10.1097/PSN.0000000000000236

47. Botulinum toxins, fillers and related substances [Electronic resource]. Ed. M.C. Issa, B. Tamura. Springer, Cham; 2018. Available from: <https://rd.springer.com/referencework/10.1007/978-3-319-20253-2>

48. Pletyanova IV, Karpova EI. Defects of medical care in aesthetic medicine. *Metamorphoses*. 2018;(23):66–71. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*Красильникова Ольга Николаевна;

адрес: Российская Федерация, 117630, Москва, Старокалужское шоссе, д. 62;
eLibrary SPIN: 6534-8254;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8009-1771>;
e-mail: olga@drkrasilnikova.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор;

eLibrary SPIN: 2500-7989;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

*Olga N. Krasilnikova;

address: 62, Starokaluzhskoe shosse, Moscow 117630, Russia;
eLibrary SPIN: 6534-8254;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8009-1771>;
e-mail: olga@drkrasilnikova.ru

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

eLibrary SPIN: 2500-7989;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv75638>

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1143

А.Б. Яковлев

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

14 мая 2021 года состоялось очередное, 1143-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova. В повестке дня были следующие вопросы: разбор клинического случая, заслушивание научных докладов. Приём новых членов не проводился.

Ключевые слова: МОДВ; хроника.

Для цитирования:

Яковлев А.Б. Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1143 // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 315–318.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv75638>

Рукопись получена: 12.06.2021

Рукопись одобрена: 20.06.2021

Опубликована: 12.07.2021

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891) Bulletin of the MDCS meeting N 1143

Aleksey B. Yakovlev

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

On May 14, 2021, the regular, 1143rd meeting of the Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society named after A.I. Pospelova. The agenda included the following issues: analysis of 1 clinical case, hearing of scientific reports. Admission to membership in the MDCS not provided.

Keywords: MDCS; chronicle.

For citation:

Yakovlev AB. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MDCS meeting N 1143. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):315–318. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv75638>

Received: 12.06.2021

Accepted: 20.06.2021

Published: 12.07.2021

ОТ РЕДАКЦИИ

14 мая 2021 г. состоялось очередное, 1143-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова.

Заседание проводилось в очном формате в рамках XXXVIII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения». Присутствовало 112 участников.

В Президиуме конференции: Председатель Правления МОДВ проф. О.Ю. Олисова, проф. О.Б. Тамразова, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ к.м.н. А.Б. Яковлев.

В Повестке дня заседания были следующие вопросы.

1. Клинический случай:

Буллёзная форма склеродермии (Исмаилова М.Г., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

2. Научные доклады:

Комплексный подход к лечению пациентов с онихомикозом совместно с подологом (Синцова Т.С., Юцковская Я.А.; Клиника профессора Юцковской, Москва);

Онихомикоз и ониходистрофия: дифференциальная диагностика и современная терапия (Заславский Д.В.; СПб ГПМУ);

Видимый свет 380–780 нм и синий свет 405–450 нм в дерматологии и косметологии (Владимиров В.В.; ФМБА России).

Приём новых членов в ряды МОДВ не проводился.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПОВЕСТКИ

ДНЯ ЗАСЕДАНИЯ

Буллёзная форма склеродермии (клин. орд. Исмаилова М.Г., проф. Теплюк Н.П., доц. Пинегин В.Б.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Очаговая склеродермия (ОС) — хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся очаговыми воспалительно-склеротическими изменениями кожи и подлежащих тканей без вовлечения в патологический процесс внутренних органов.

Пациентка Т., 46 лет, поступила в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова с жалобами на распространённые эрозивно-язвенные высыпания, сопровождаемые субъективными ощущениями (болезненность, чувство стянутости, зуд).

Заболела в марте 2019 г., когда впервые появились высыпания на животе, сопровождавшиеся зудом. Выставлен диагноз atopического дерматита. Получала лечение: глюконат кальция, антигистамины, топические глюкокортикоиды, такролимус, дексаметазон внутримышечно.

Осенью 2019 г. стали появляться синюшно-багровые пятна на туловище с зудом. Выставлен диагноз

склеродермии; получала лечение препаратами Аевит, Элькар, Протопик, Радевит. Имела место слабая положительная динамика.

В феврале 2020 г. назначен курс бензилпенициллина.

В сентябре 2020 г. отмечено появление буллёзных высыпаний, участков мокнутия на коже лица.

Сопутствующие заболевания: пангипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз в фазе медикаментозной субкомпенсации); вторичная надпочечниковая недостаточность в фазе медикаментозной субкомпенсации; вторичный гипогонадизм; вторичная соматотропная недостаточность; хронический пиелонефрит; вторичная аменорея; гормонально-неактивная микроаденома гипофиза без нарушения зрительных функций. Трансназальная нерадикальная аденомэктомия в 2011 г. Вторичный остеопороз с преимущественным поражением позвоночника (Т-критерий — 2,7 стандартных отклонения, Z — 3 стандартных отклонения). Нейросенсорная тугоухость: AS>AD.

С марта 2021 г. получала преднизолон в стартовой дозе 12 таблеток (6 мг) в сутки, цефтриаксон, пентоксифиллин, Кетонал: получена выраженная положительная динамика.

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

Комплексный подход к лечению пациентов с онихомикозом совместно с подологом (врач Синцова Т.С., проф. Юцковская Я.А.; Клиника профессора Юцковской)

На приёме у подолога у 2–3 человек из 9 в посевах обнаруживаются грибы. Среди патологии ногтей доля онихомикозов может составлять до 40–50%. Чаще встречается в странах с умеренным и холодным климатом. Практически никогда не встречается у детей. Мужчины страдают онихомикозом чаще женщин. С возрастом заболеваемость увеличивается (наиболее высока у пожилых людей).

У молодых чаще отмечается микоз стоп. Онихомикоз на руках встречается реже, чем на ногах.

Травмы ногтей, плоскостопие и другие ортопедические деформации, так же как и занятия определёнными видами спорта, в частности борьбой, восточными единоборствами, плаванием, гимнастикой, часто ассоциируются с онихомикозом.

Ожирение, сахарный диабет, заболевания сосудов — предрасполагающие к онихомикозу заболевания.

Тактика ведения пациентов:

- ежемесячная гигиеническая чистка поражённых ногтевых пластин у подолога, коррекционные системы по показаниям подолога (скоба, нить);
- соблюдение общих гигиенических правил по уходу за стопами;
- наружная терапия на протяжении 12 мес пациентам с высоким риском нежелательных реакций

на приём системных препаратов; поражением 1–3 ногтей или 1/2 площади ногтя при отсутствии поражения матрикса при поверхностном, дистальном или латеральном онихомикозе, и каждому пациенту, получающему системную терапию;

- системная терапия на протяжении 12 нед. (при хорошей переносимости) пациентам с распространённым поражением >3 ногтей, >1/2 площади ногтя, поражением матрикса, при проксимальном или тотальном дистрофическом онихомикозе;
- общий анализ крови; биохимический анализ крови (ежемесячно); по показаниям ультразвуковое исследование органов брюшной полости; электрокардиографическое исследование перед назначением системной терапии;
- клинический осмотр — каждые 3 мес;
- наблюдение у ортопеда по показаниям; у хирурга.

Используемые антимикотические препараты:

- Аморолфин, лак — 2 раза в нед., 9–12 мес;
- клотримазол, раствор — 2 раза/сут, 6 мес;
- нафтифин, раствор — 2 раза/день, 9–12 мес;
- флуконазол, таблетки — 150 мг/нед., 4 мес;
- тербинафин, таблетки — 250 мг/сут, 12 нед.;
- Сертаконазол, крем — 2 раза/сут, 1 мес.

Дополнительные средства и методы:

- различные подологические препараты с дополнительной активностью в отношении грибов; стимуляторы роста ногтей, уменьшающие потоотделение и нормализующие гидролипидный барьер кожи стоп;
- лечение гипергидроза стоп препаратом абототулоксина А в случае низкой эффективности косметических препаратов для снижения потливости стоп.

Онихомикоз и ониходистрофия: дифференциальная диагностика и современная терапия (проф. Заславский Д.В.; СПб ГПМУ)

Эпидемиология онихомикозов. Популяционные исследования: Европа — от 0,5 до 8%, некоторые страны — до 24%. Рост заболеваемости с возрастом — 20,7% у пациентов старше 60 лет.

Онихомикозы составляют 50–60% всех онихопатий, 90% всех инфекционных поражений ногтевых пластинок. Поражение ногтевых пластинок стоп/кистей — 10:1.

Грибы, как и бактерии, также способны формировать биоплёнку для защиты от иммунной системы.

В настоящее время разработан целый ряд препаратов для лечения и профилактики онихомикозов и дистрофий ногтя — растворы, лаки, гидролаки с циклопироксоломином и молочной кислотой, крем-паста с 40% мочевиной для удаления поражённых частей ногтя, дезодоранты-антиперспиранты с 5% алюминия хлоргидратом, средства для дезинфекции обуви с ундециленатом.

Ониходистрофии (дистрофические изменения ногтей — их формы, размеров, окраски, поверхности) являются клиническими симптомами ряда заболеваний кожи, а также важным диагностическим признаком острых и хронических дерматозов. На долю ониходистрофий приходится около 50% патологии ногтей.

Разработана серия лосьонов для укрепления, стимуляции роста ногтей и восстановления их структуры с такими действующими веществами, как экстракты алоэ и женьшеня, витамины А, Е, РР, В₅, минералы.

Видимый свет 380–780 нм и синий свет 405–450 нм в дерматологии и косметологии (проф. Владимиров В.В.; ФМБА России)

Фототерапия дерматозов по-прежнему является одним из основных методов лечения. В ФМБА созданы соответствующие курсы тематического усовершенствования по фототерапии.

Вместе с тем, с сожалением, следует отметить, что немецкая компания Herbert Waldmann GmbH & Co прекратила выпуск и обслуживание ультрафиолетовых установок, в результате чего все установки в настоящее время обслуживаются кустарным способом. Делаются попытки организации своего производства, однако серьёзных прорывов на этом пути пока не ожидается.

Профессор В.В. Владимиров представил новую модель прибора для флюоресцентной диагностики «Фотодин 750» (PhotoDyn 750). С момента его разработки и первых положительных опытов прошло уже 10 лет. Прибором активно пользуются в клиниках Великобритании, Германии, Швейцарии, однако в России только клиники Министерства обороны закупили эти аппараты, а в целом по стране, как всегда, возникли трудности с внедрением нового устройства в практику.

Фактически прибор представляет собой усовершенствованную лампу Вуда с набором светофильтров; источником света является лампа накаливания волновым диапазоном 400–1380 нм. Показанием к его применению является диагностика микозов (микроспории), базалиом, дискоидной красной волчанки, красного плоского лишая, псориаза. Кроме диагностических задач прибор можно использовать для фотодинамической терапии (ФДТ). Метод ФДТ основан на комбинации облучения объекта видимым светом на длине волны 600–730 нм с высокой интенсивностью излучения с нанесением на объект фотосенсибилизатора из группы порфиринов [торговые названия фотосенсибилизаторов на основе порфиринов для ФДТ: Аласенс, Фотосенс, Метвикс, Радахлорин, Левулан, Радагель, Фотодитазин, Фотогем, Фотостим (Хлорин Е6)]. В механизме действия излучения присутствуют, с одной стороны, набухание и некроз эндотелиальных клеток сосудов, с другой стороны, при базалиомах имеет место набухание и некроз собственно клеток опухоли. Развиваются тромбоз сосудов, питающих опухоль, её ишемия, некроз и регресс.

Показания для ФДТ в дерматологии: базалиома, меланома, псориаз, бородавки, папилломы, кератомы, кожный рог, мозоли, посттравматические и послеоперационные келоидные рубцы и стрии.

При базалиомах регресс опухоли начинается уже после первой процедуры.

Методика ФДТ. Фотосенсибилизатор из группы порфиринов (5-аминолевулиновая кислота) наносится на кожу с длительностью аппликации 4 ч, затем проводится однократное облучение видимым светом в течение 20 мин.

Другая область применения прибора — облучение объекта синим светом длиной волны 405–450 нм. Основным показанием к применению синего света является комплексная терапия акне. Возбудитель — *Cutibacterium*

acnes — грамположительный анаэроб, активно размножающийся в закупоренной сальной железе. Бактерия сама вырабатывает порфирины в процессе жизнедеятельности. Синий свет проникает на глубину 2,5 мм. Длина волны больше, а энергия кванта ниже, чем у УФ-излучения, вследствие чего отсутствуют эффекты загара, ожога, фотостарения. Синий свет не способствует апоптозу кератицитов, не повышает риска развития рака кожи. Под воздействием синего света молекулы порфирина возбуждаются, активируются и превращаются в своеобразные радикалы, которые разрушают *C. acnes*.

Имеются положительные результаты применения прибора при микробной экземе и хронической язвенной пиодермии.

Учёный секретарь МОДВ
кандидат медицинских наук А.Б. Яковлев

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80084>

Фотогалерея. Саркоидоз (часть 2)

Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Саркоидоз (син.: болезнь Бенье–Бека–Шауманна, доброкачественный гранулематоз, хронический эпителиоидно-клеточный ретикулоэндотелиоз) — мультисистемное заболевание из группы гранулематозов неизвестной этиологии, морфологической особенностью которого является развитие эпителиоидно-клеточных гранулём без казеозного некроза с процессами дистрофии, деструкции и фиброзирования в тканях различных органов. С учётом разнообразия клинических поражений выделяют три основные формы — внегрудную, внутригрудную, смешанную (генерализованную).

Мы публикуем вторую часть нашей фотогалереи.

Ключевые слова: гранулематоз; саркоидоз кожи; типичные и атипичные варианты.

Для цитирования:

Снарская Е.С., Теплюк Н.П. Фотогалерея. Саркоидоз (часть 2) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 319–324.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80084>

Рукопись получена: 20.04.2021

Рукопись одобрена: 20.04.2021

Опубликована: 10.10.2021

Photogallery. Sarcoidosis (part 2)

Elena S. Snarskaya, Natalia P. Teplyuk

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

ABSTRACT

Sarcoidosis (synonym: Benier–Beck–Schaumann disease, benign granulomatosis, chronic epithelioid cell reticuloendotheliosis) — is a multisystem disease from the group of granulomatosis, of unknown etiology, the morphological feature of which is the development of epithelioid cell granulomas without caseous necrosis fibrosis in the tissues of various organs. Taking into account the variety of clinical lesions, there are three main forms: extrathoracic, intrathoracic, mixed (generalized).

We are publishing the second part of our photo gallery.

Keywords: granulomatosis; skin sarcoidosis; typical and atypical variants.

For citation:

Snarskaya ES, Teplyuk NP. Photogallery. Sarcoidosis (part 2). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):319–324.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80084>

Received: 20.04.2021

Accepted: 20.04.2021

Published: 10.10.2021



Рис. 17. Больная З., 65 лет. Атипичный вариант саркоидоза: аннулярный саркоид Бека. Диаскопия: феномен «пылинок» положительный.

Fig. 17. Patient Z., 65 years old. Atypical variant of sarcoidosis: Beck's annular sarcoid. Diascopy: the phenomenon of "dust particles" is positive.



Рис. 18. Пациентка Т., 67 лет. Крупноузелковый саркоид Бека ушной раковины, единственный узел.

Fig. 18. Patient T., 67 years old. Large-nodular Beck's sarcoid of the auricle, single node.



Рис 19. Больная Н., 45 лет. Мелкоузелковый саркоид, возникший через 11 лет на месте татуажа. При обследовании выявлен саркоидоз внутригрудных лимфоузлов.

Fig. 19. Patient N., 45 years old. Small-knot sarcoidosis that arose 11 years later at the site of tattooing. Swarm examination revealed sarcoidosis of the intrathoracic lymph nodes.



Рис. 20. Больная А., 37 лет. Крупноузелковый саркоид Бека, возникший на коже бровей и в надбровной области сразу после татуажа и покраски бровей.

Fig. 20. Patient A., 37 years old. Beck's large nodular sarcoid, which arose immediately after tattooing and dyeing the eyebrows both on the skin of the eyebrows and in the superciliary region.



Рис. 21. Больная И., 48 лет: *a* — сочетание типичного мелкоузелкового и атипичного варианта аннулярного саркоида Бека; *б* — фрагмент кожи руки: типичный узел при саркоидозе с множественными телеангиэктазиями на поверхности.

Fig. 21. Patient I., 48 years old: *a* — combination of typical small-nodular and atypical variants of Beck's annular sarcoid; *b* — fragment of the hand skin: a typical sarcoidosis node with multiple surface telangiectasias.



Рис. 22. Больной Ф., 28 лет: *a* — мелкоузелковый саркоид, возникший после систематического курения кальяна; *b* — поражение красной каймы нижней губы и слизистой оболочки.

Fig. 22. Patient F., 28 years old: *a* — small-knot sarcoidosis, which has arisen after systematic hookah smoking; *b* — lesion of the red border of the lower lip and mucous membrane.

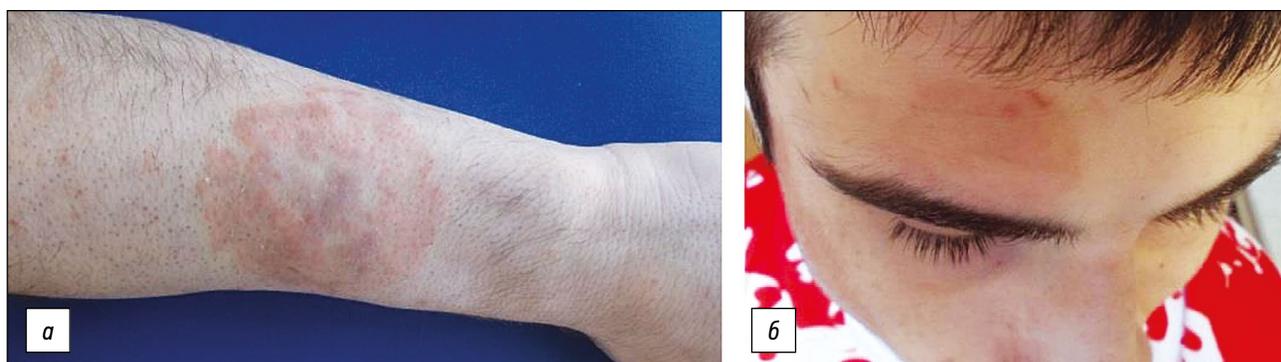


Рис. 23. Больной П., 18 лет: *a* — крупноузелковый саркоид Бека; *b* — высыпания на лице.

Fig. 23. Patient P., 18 years old: *a* — Beck's large nodular sarcoid; *b* — rash on the face.



Рис. 24. Больная П., 45 лет. Диффузно-инfiltrативный саркоидоз кожи.

Fig. 24. Patient P., 45 years old. Diffuse-infiltrative skin sarcoidosis.



Рис. 25. Больной Б., 53 года. Крупноузелковый саркоид Бека.

Fig. 25. Patient B., 53 years old. Beck's large nodular sarcoid.



Рис. 26. Больная Р., 49 лет: *a* — мелкоузелковый саркоид Бека; *б* — фрагмент кожи туловища более крупным планом; *в* — феномен «пылинок», телеангиэктазии при дерматоскопии.

Fig. 26. Patient R., 49 years old: *a* — Beck's small-nodular sarcoid; *б* — close-up photo of the trunk skin fragment; *в* — the phenomenon of «dust particles», telangiectasia during dermatoscopy.

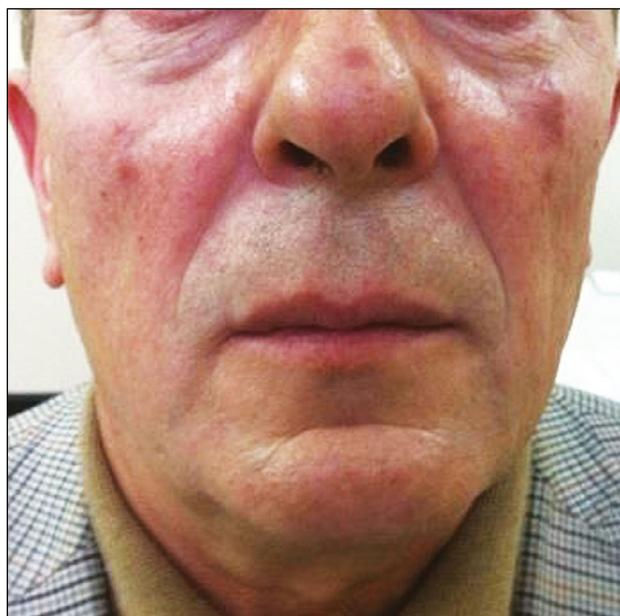


Рис. 27. Больной Ж., 53 года. Мелкоузелковый саркоид Бека.
Fig. 27. Patient J., 53 years old. Beck's small-nodular sarcoid.



Рис. 28. Больная М., 45 лет. Атипичный вариант саркоидоза: аннулярный саркоид Бека.

Fig. 28. Patient M., 45 years old. Atypical variant of sarcoidosis: Beck's annular sarcoid.



Рис. 29. Больная О., 45 лет. Ангиолюпоид Брока-Потрие.
Fig. 29. Patient O., 45 years old. Angioliupoid Broca-Potrie.



Рис. 30. Больная Л., 18 лет: *а* — озноблённая волчанка Бенье–Теннессона; *б* — фрагмент кожи лица более крупным планом; *в* — крупный узел на указательном пальце кисти.

Fig. 30. Patient L., 18 years old: *a* — feverish lupus erythematosus Benier–Tennesson; *б* — close-up photo of the facial skin fragment; *в* — large knot on the index finger of the hand



Рис. 31. Больная Д., 58 лет. Крупноузелковый саркоид Бека.

Fig. 31. Patient D., 58 years old. Beck's large nodular sarcoid.



а



б

Рис. 32. Больная Г., 46 лет: а — крупноузелковый саркоид Бека; б — высыпания на коже лба.

Fig. 32. Patient G., 46 years old: а — Beck's large nodular sarcoid; б — eruptions on the skin of the forehead.



а



б

Рис. 33. Больная П., 50 лет: а — крупноузелковый саркоид Бека; б — фрагмент кожи спины более крупным планом.

Fig. 33. Patient P., 50 years old: а — Beck's large nodular sarcoid; б — a fragment of the skin of the back in a closer view.



Рис. 34. Больная М., 46 лет. Мелкоузелковый саркоид Бека.

Fig. 34. Patient M., 46 years old. Beck's small-nodular sarcoid.