

Научно-практический журнал

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

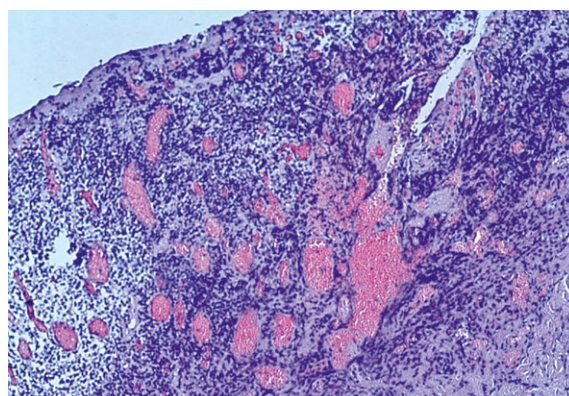
Том 25

3.2022

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 25

3.2022



Плоский красный лишай (стр. 229)

Мелазма

**Лазероиндуцированная термотерапия
актинического кератоза**

Метаболомный скрининг при псориазе

Пиодермии

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

www.eco-vector.com


ЭКО • ВЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛЬ

- ОАО «Издательство "Медицина"»

Свидетельство о регистрации СМИ № 015912 от 28.03.1997 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации СМИ ЭЛ № ФС 77-80653 от 15.03.2021 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 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

Адрес: 127349, Москва, Шенкурский проезд, д. 3Б, офис 311

E-mail: rjdv@eco-vector.com

Тел.: +7 495 409 83 09

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

Сдано в набор 22.09.2022

Подписано в печать 05.10.2022

Формат 60×88%. Печать офсетная. Печ. л. 10,5.

Усл. печ. л. 9,8. Уч.-изд. л. 5,7. Тираж 500 экз.

Дата выхода в свет 14.10.2022.

Заказ № 2-6972-1v. Цена свободная.

ISSN 1560-9588 (Print)

ISSN 2412-9097 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 25 | Выпуск 3 | 2022

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), ЛЬВОВА 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».

© ООО «Эко-Вектор», 2022



FOUNDER

- Izdatel'stvo Meditsina

Media Registration Certificate No. 015912 dated March 28, 1997, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor).

Media registration certificate 371 No. 00 77-80653 dated March 15, 2021, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

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 OFFICE

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-rt.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*

Put in a set: September 22, 2022
Signed to the press: October 05, 2022
Format 60×88 1/8. Offset printing.
Printed sheet 10.5.
Circulation of 500 copies

© Eco-Vector, 2022

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

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 25 | Issue 3 | 2022

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. Sechenov 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. Sechenov 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. Sechenov 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 Gierl** (Germany), prof. **Marius Anton Ionescu** (France), prof. **Torcello 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.

16+



СОДЕРЖАНИЕ

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

Т.Е. Сухова, Ю.В. Молочкова, А.И. Пронина

Лазериндуцированная термотерапия множественных очагов актинического кератоза 181

ДЕРМАТОЛОГИЯ

О.В. Кандалова, Д.Е. Ключникова, Т.В. Айвазова

Патогенез псориаза: прошлое, настоящее, будущее 191



О.Ю. Олисова, В.Г. Кулес, И.В. Кулес, Д.В. Игнатьев, В.В. Розачева

Метаболомный скрининг как инструмент оценки патогенеза и течения псориаза 201



О.С. Яцкова, Е.М. Анпилогова

Эффективность и безопасность ПУВА и УФБ-311 нм при псориазе:
одноцентровое ретроспективное исследование 211



О.А. Сидоренко, Е.П. Опруженкова, Е.А. Аркатова

Сравнительное исследование эффективности антивозрастного крема с гидрохиноном
и широкополосного импульсного света при мелазме 219



О.В. Грабовская, Л.Н. Каюмова, А.С. Никулина, Б.Ш. Дамдинова, С.И. Шахманова

Проблема диагностики красного плоского лишая при поражении слизистой оболочки полости рта 229

КОСМЕТОЛОГИЯ

Ю.В. Кудревич, Е.К. Кузнецова, О.Р. Зиганшин, Т.А. Заяц

Исследование влияния фракционного фототермолиза и биоревитализации
на омоложение кожи у женщин среднего возраста 239

ХРОНИКА



А.Б. Яковлев, И.С. Максимов

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова
(МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1148 247

ФОТОГАЛЕРЕЯ

Л.М. Шнахова, Н.П. Теплюк, Ю.В. Колесова

Фотогалерея. Пиодермии 255



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

DERMATOONCOLOGY

Tatiana E. Sukhova, Yulia V. Molochkova, Anna I. Pronina

Laser induced thermotherapy of multiple actinic keratosis	181
---	-----

DERMATOLOGY

Olga V. Kandalova, Dina E. Klyuchnikova, Tatyana V. Ayvazova

Pathogenesis of psoriasis: past, present, future	191
--	-----



Olga Yu. Olisova, Vladimir G. Kukes, Ilya V. Kukes, Dmitry V. Ignatiev, Veronika V. Rogacheva

Metabolic screening as a tool for assessing the pathogenesis and course of psoriasis	201
--	-----



Olga S. Yazkova, Ekaterina M. Anpilogova

Efficacy and safety of PUVA and UVB-311 nm in psoriasis: single-center retrospective study	211
--	-----



Olga A. Sidorenko, Evgeniya P. Opruzhenkova, Ekaterina A. Arkatova

Comparative study of the effectiveness of anti-aging cream with hydroquinone and broadband pulsed light in melasma	219
---	-----



Olga V. Grabovskaya, Lyailya N. Kayumova, Alena S. Nikulina, Baira Sh. Damdinova, Sagibat I. Shakhmanova

Problems of diagnostics of oral lichen planus	229
---	-----

COSMETOLOGY

Yuliya V. Kudrevich, Evgeniya K. Kuznetsova, Oleg R. Ziganshin, Tatiana A. Zayats

Study of the influence of fractional photothermolysis and biorevitalization on skin rejuvenation in middle aged women	239
--	-----

CHRONICLES



Alexey B. Yakovlev, Ivan S. Maximov

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MSDC № 1148	247
---	-----

PHOTOGALLERY

Lidia M. Shnakhova, Natalia P. Teplyuk, Yuliya V. Kolesova

Photogallery. Pyoderma	255
------------------------------	-----



DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109690>

Клинический случай

Лазериндуцированная термотерапия множественных очагов актинического кератоза

Т.Е. Сухова, Ю.В. Молочкова, А.И. Пронина

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актинический кератоз — одно из наиболее распространённых предраковых заболеваний кожи, которое характеризуется локальной интраэпидермальной атипией кератиноцитов, возникающей под воздействием ультрафиолетового излучения, что клинически проявляется характерными очагами гиперкератоза на открытых участках кожи. Это актуальная медицинская и социальная проблема в связи с потенциальной тенденцией атипичных кератиноцитов к злокачественной трансформации, пролиферации кератиноцитов и распространению их за пределы эпидермиса с развитием опухолевой прогрессии.

Установлены важные особенности течения этой предраковой опухоли. Речь, в первую очередь, идёт о повышении риска злокачественной трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак при наличии висцеральной злокачественности в анамнезе, а также одинаковых изменениях в очаге поражения и прилежащей к нему клинически непоражённой коже в виде накопления генетических и эпигенетических мутаций, формирующих «поля канцеризации», что свидетельствует о необходимости лечения актинического кератоза, в особенности множественных очагов, с применением правила абластики с захватом 1–1,5 см видимо здоровой кожи.

Представленный случай актинического кератоза у больной раком молочной железы в анамнезе характеризовался сочетанием кератотической и эритематозной форм опухоли. Для лечения множественных очагов актинического кератоза у больной с отягощённым онкологическим анамнезом нами впервые применён в самостоятельном варианте современный метод лечения — лазериндуцированная термотерапия — неинвазивный противоопухолевый иммуномодулирующий метод, основанный на избирательной гибели атипичных кератиноцитов в эпидермисе посредством локального прогрева тканей, вызванного лазерным излучением инфракрасного спектра с длиной волны 800–1300 нм, до температуры 42,5–44°C (гипертермии).

Лазериндуцированная термотерапия с расширенной зоной воздействия на 1 см от видимых границ очагов поражения оказалась не только клинически эффективной в отношении ближайших и отдалённых результатов, но и дала отличный косметический результат при вполне удовлетворительной переносимости лечебной процедуры.

Ключевые слова: актинический кератоз; лазериндуцированная термотерапия; базальноклеточный рак кожи; плоскоклеточный рак кожи; поле канцеризации.

Для цитирования:

Сухова Т.Е., Молочкова Ю.В., Пронина А.И. Лазериндуцированная термотерапия множественных очагов актинического кератоза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 181–190. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109690>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109690>

Case report

Laser induced thermotherapy of multiple actinic keratosis

Tatiana E. Sukhova, Yulia V. Molochkova, Anna I. Pronina

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Actinic keratosis is one of the most common precancerous diseases of the skin, which is characterized by local intraepidermal atypia of keratinocytes that occurs under the influence of ultraviolet radiation, clinically manifested by typical foci of hyperkeratosis in exposed areas of the skin. This is an urgent medical and social problem due to the potential tendency of atypical keratinocytes to malignant transformation, proliferation of keratinocytes and their spread beyond the epidermis with the development of tumor progression.

Recently, a number of authors have established important features of the course of this precancerous tumor. First of all, we are talking about an increased risk of malignant transformation of actinic keratosis into squamous cell carcinoma in the presence of a history of visceral malignancy, as well as the same changes in the lesion and the adjacent clinically unaffected skin in the form of accumulation of genetic and epigenetic mutations that form “cancerization fields”, indicating the need to treat actinic keratosis, especially multiple foci, using the ablative rule with the capture of 1–1.5 cm of apparently healthy skin.

For the treatment of multiple actinic keratosis foci in a patient with an aggravated oncological history, for the first time, we used, in an independent version, a modern method of treatment — laser-induced thermotherapy. Laser-induced thermotherapy is a non-invasive, antitumor, immunomodulatory method based on the selective death of atypical keratinocytes in the epidermis by local tissue heating to a temperature of 42.5–44°C (hyperthermia) caused by infrared laser radiation with a wavelength of 800–1300 nm.

The presented case of actinic keratosis in a patient with breast cancer in history was characterized by a combination of keratotic and erythematous forms of the tumor. At the same time, laser-induced thermotherapy with an extended exposure zone by 1 cm from the visible boundaries of the lesions was not only clinically effective in terms of immediate and long-term results, but also gave an excellent cosmetic result with a completely satisfactory tolerability of the treatment procedure.

Keywords: actinic keratosis; laserinduced thermotherapy, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma; field cancerization.

For citation:

Sukhova TE, Molochkova YuV, Pronina AI. Laser induced thermotherapy of multiple actinic keratosis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):181–190. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109690>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актинический кератоз (АК; син.: солнечный кератоз) представляет собой локальную пролиферацию атипичных кератиноцитов, возникающую при длительном воздействии ультрафиолетового излучения, которая клинически представлена очагами гиперкератоза на открытых участках кожи. Актуальность и медико-социальная важность изучения проблемы АК обусловлена его выраженной тенденцией к трансформации в плоскоклеточный рак кожи [1].

Заболевание чаще возникает у представителей европеоидной расы с I–II фототипом кожи по Фитцпатрику, наиболее склонных к солнечным ожогам [2]. АК преимущественно страдают люди в возрасте старше 60 лет. Однако развитие туризма в странах с высоким ультрафиолетовым индексом, повсеместная популяризация естественного и искусственного загара и почти повсеместное увеличение общей продолжительности жизни ведут к нарастанию развития АК в более молодом возрасте [3].

Как известно, очаги АК не только подвергаются озлокачествлению, но и могут длительно существовать без клинической динамики или даже спонтанно регрессировать [4]. По данным литературы, частота трансформации АК в плоскоклеточный рак кожи варьирует от 0,1 до 20%, а при множественных очагах поражения риск развития рака достигает 80% [5]. АК может трансформироваться в рак даже на раннем сроке болезни [6, 7]. Риск озлокачествления выше при ассоциации АК с раком внутренних органов, при наличии которого частота АК также существенно возрастает [8–10]. Представленные данные указывают на необходимость поиска эффективного метода лечения этого предракового дерматоза.

В настоящее время в терапии АК используются методы, направленные как на очаг поражения (один или несколько), так и на очаг поражения с окружающим его «опухолевым полем», что более предпочтительно с учётом ближайших и отдалённых результатов [11, 12]. Лечение включает деструктивные хирургические (кюретаж), физические (криотерапия жидким азотом, электрокоагуляция), а также менее травмирующие топические методы, в том числе аппликации 5-фторурациловой мази, 5% геля диклофенак с 2% гиалуроновой кислотой, топических ретиноидов, наружного модификатора иммунного ответа имиквимода и др. Однако, по данным литературы, эффективность топических средств невысока и не превышает 50% [13]. В связи с этим в лечении АК в последнее время активно используются малоинвазивные иммуномодулирующие, исключающие ионизирующее излучение лазерные технологии, в том числе фотодинамическая терапия и лазериндуцированная термотерапия (ЛИТТ).

Методы широко используются в мировой практике практически во всех областях медицины (пульмонология, эндокринология, гинекология, нейрохирургия и др.)

для лечения опухолей различного генеза [14–17]. Во многих странах мира с середины XX века их применяют в лечении различных эпителиальных злокачественных новообразований кожи, в том числе различных форм солитарной и множественной базалиомы [18–22], болезни Боуэна [23], а также предраковых заболеваний кожи, включая АК [24]. Высокая клиническая эффективность фотодинамической терапии сопровождается минимальной частотой рецидивов при вполне удовлетворительной переносимости процедуры; кроме того, метод обеспечивает приемлемые косметические результаты [25, 26]. В отделении дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на протяжении 25 лет фотодинамическая терапия успешно применяется в лечении таких заболеваний, как базалиома (солитарная, множественная, синдром Горлина–Гольца) [27, 28], саркома Капоши (идиопатический и иммуносупрессивный тип) [29], солитарный и множественный АК [30].

ЛИТТ, основанная на избирательной гибели атипичных кератиноцитов при максимальном сохранении здоровых клеток эпидермиса в результате локального прогрева тканей до 42,5–44°C (гипертермия) путём лазерного излучения инфракрасного спектра с длиной волны 800–1300 нм, также успешно использовалась нами в лечении базалиомы [31], пятнистых и нодулярных очагов идиопатического и иммуносупрессивного типов саркомы Капоши [32], а также солитарного АК [33]. Однако лечение множественных очагов АК методом ЛИТТ ранее не проводилось.

Приступая к ЛИТТ при множественном АК, мы принимали во внимание мнение ряда авторов о том, что групповое расположение очагов АК, перемежающихся участками видимо здоровой кожи, не исключает субклинического поражения этих участков. Таким образом, очаг поражения характеризуется сосуществованием клинических и субклинических проявлений АК, формирующих «поля канцеризации» [34, 35]. По мнению ряда авторов, «поле канцеризации» (син.: опухолевое поле) представляет собой окружающую очаг опухолевой активности ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями.

В связи с этим лечение опухолей, в том числе кожи, проводится с соблюдением правила абластики — методом «полевой терапии», которая, помимо удаления ткани в пределах визуально определяемого очага, предполагает также захват 1–1,5 см видимо здоровой кожи [36, 37]. Правило абластики следует использовать в лечении как единичных, так и множественных очагов АК, поскольку окружающая очаг видимо здоровая кожа может содержать не визуализируемые на данном этапе генетически детерминированные изменения, со временем реализующиеся в АК [38, 39].

Основываясь на результатах опубликованных нами ранее исследований эффективности фотодинамической терапии при множественных очагах АК [30], в которых

каждый очаг расценивался как вероятно злокачественный, и облучение его проводилось с учётом правила абластики с захватом до 1,5 см видимо неизменённой кожи, мы применили данный принцип и в отношении ЛИТТ множественных очагов АК.

Ниже приводим клиническое наблюдение эффективности ЛИТТ при множественном АК у пациентки с быстрым прогрессированием заболевания и отягощённым онкологическим анамнезом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Больная Г., 72 года, поступила в отделение дерматовенерологии с жалобами на высыпания в области лица, развивавшиеся постепенно на протяжении последних двух лет, причём в последние полгода количество очагов поражения резко увеличилось, а их поверхность стала неровной (рис. 1).

Анамнез заболевания. В подростковом и молодом возрасте часто подвергалась воздействию солнечных лучей, которое сопровождалось частыми солнечными

ожогами, фотозащитными средствами никогда не пользовалась. Наследственность не отягощена. В возрасте 46 лет проведена правосторонняя мастэктомия в связи с раком молочной железы, химиотерапия не проводилась.

Локальный статус. При осмотре у пациентки установлен II фототип кожи по Фитцпатрику. Высыпания пролиферативного характера расположены на коже лица симметрично в височно-скуловых областях; представлены сгруппированными (по 4 и 6 бляшек справа и слева соответственно), округлой формы розового цвета плоскими и незначительно инфильтрированными бляшками диаметром от 0,4 до 0,7 см, поверхность которых покрыта сухими шероховатыми чешуйками и массивными корками желтовато-коричневого цвета. При их удалении обнаруживается красная растрескавшаяся поверхность кожи. Между очагами поражения видны участки здоровой кожи. В целом кожа открытых участков больной бледно-жёлтого цвета, утолщена, имеет сетчатую исчерченность в виде ромбовидных бороздок; множественные пигментные пятна равномерно светло- и тёмно-коричневой окраски диаметром от 1,2 до 1,5 см, округлой формы с нечёткими границами.



Рис. 1. Пациентка Г., 72 года, диагноз актинического кератоза, эритематозная форма: *a* — округлой формы плоские эритематозные очаги на коже правой скулы и виска; *b* — очаги актинического кератоза в области левого виска, скулы, в надбровной области.

Fig. 1. Patient G., 72 years old, diagnosis of actinic keratosis, erythematous form: *a* — rounded flat erythematous foci on the skin of the right cheekbone and temple; *b* — foci of actinic keratosis in the area of the left temple, cheekbone, in the brow region.

Результаты клинического и инструментального исследования

Для подтверждения диагноза проведено гистологическое исследование наиболее крупного и инфильтрированного очага поражения, остальные очаги исследовались цитологически.

При гистологическом исследовании: эпидермис с явлениями гипертрофии, выраженный гиперкератоз, паракератоз, в верхних слоях эпидермиса диспластические изменения кератиноцитов, в шиповатом слое единичные митозы. В верхних слоях дермы — скопление бесформенного аморфного вещества, при окрашивании гематоксилином и эозином окрашивается слабобазофильно.

Заключение: Актинический кератоз, гипертрофический тип.

Цитологическое исследование с 9 очагов: обнаружены клетки плоского эпителия различной степени дисплазии.

При дерматоскопии (рис. 2) на фоне признаков солнечного эластоза отмечается сосудистая псевдосеть с множественными несфокусированными сосудами, окружающими заполненные роговыми пробками устья

волосных фолликулов (округлые очаги белого цвета), по периферии отмечаются беловато-жёлтого цвета единичные чешуйки. Изменения соответствуют эритематозной форме актинического кератоза.

Диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза, клинического и инструментального исследования установлен диагноз: «Множественный актинический кератоз, представленный очагами эритематозной и кератотической формы. Старческое лентиго».

Лечение и исходы

Исходя из наличия в анамнезе рака молочной железы, свидетельствовавшего о нарушении противоопухолевого иммунитета и, таким образом, снижении способности организма больной противостоять малигнизации АК, а также в связи с множественными очагами АК нами была предпринята тактика полевой терапии с использованием метода ЛИТТ. Облучению подверглись 4 очага АК справа и 6 очагов слева в височно-скуловых областях. Сгруппированные очаги облучались одним полем с захватом 1 см видимо здоровой кожи.

В качестве источника излучения использовался полупроводниковый лазерный аппарат «ЛАМИ-Гелиос» (длина волны 1064 нм, мощность излучения на конце световода до 10 Вт, регистрационный номер 29/10020203/5212-03 от 20.05.2003, код ОКП 944420, класс IIА, Россия). Для подведения света использовали гибкие кварцевые моноволоконные световоды диаметром 0,06 см и линзовый рассеиватель диаметром линзы 0,5 см. Облучение проводилось при следующих параметрах: мощность излучения на выходе световода 2,5 Вт, время воздействия 15 мин на поле диаметром 0,5 см. Поля облучались поочередно, посегментно с взаимным перекрытием. Анестезия не применялась. Оценка достигаемой при воздействии лазерного излучения температуры проводилась с помощью инфракрасной камеры CEDIP.

Лечение пациента перенесла удовлетворительно: дискомфорта, болезненности или жжения в месте облучения в процессе процедуры и после неё не отмечала. В месте воздействия определялась незначительная гиперемия, которая сохранялась на протяжении 2 ч. После сеанса ЛИТТ пациентке было рекомендовано соблюдение фоторежима: избегать пребывания на солнце в пик солнечной активности (с 10:00 до 16:00), а также использовать на регулярной основе фотозащитные средства с высокой степенью защиты от спектров УФ-А и УФ-Б для профилактики появления новых очагов АК.

Оценка ближайших результатов ЛИТТ проводилась через 3 месяца и была выполнена по следующим критериям: полный регресс (отсутствие



Рис. 2. Та же пациентка: дерматоскопическое исследование очага на коже правой скулы.

Fig. 2. The same patient: dermatoscopic examination of the lesion on the skin of the right cheekbone.

видимого и пальпируемого очага с подтверждением отсутствия атипичных клеток при помощи цитологического или гистологического исследования); частичный регресс (уменьшение размеров очага более чем на 50% или видимое отсутствие очага поражения, но при обнаружении атипичных клеток в цитологическом или биопсийном материале); отсутствие эффекта (уменьшение размеров очага поражения менее чем на 50%, состояние без изменений или увеличение размеров очага поражения).

Спустя 3 месяца после лечения отмечался полный регресс актинического кератоза (рис. 3).

Отдалённые результаты оценивались через 24 месяца после лечения: рецидив на месте излеченных очагов АК не выявлен.

Оценка косметического результата проводилась через 24 месяца, при этом учитывалось наличие или отсутствие рубца, атрофии, уплотнения кожи, гипер- или гипопигментации в месте воздействия. Косметические результаты, согласно критериям R.M. Szeimies и соавт. (2002) [40], расцениваются как «отличные» при незначительной гиперемии или изменении пигментации, как «хорошие» — при умеренной гиперемии, изменении пигментации,

как «незначительные» — при маловыраженном/умеренном рубцевании, атрофии или уплотнении, как «плохие» — при значительном рубцевании, атрофии или уплотнении. В нашем клиническом случае при контрольном осмотре через 24 месяца косметический результат был расценён как «отличный».

Через 2 года наблюдения рецидива и новых очагов АК не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что ЛИТТ в основном применяется для лечения злокачественных опухолей различного генеза, мы применили этот метод сначала в лечении солитарных [33], а затем множественных очагов АК — наиболее частого предракового заболевания кожи. И хотя АК может протекать длительно, без видимой динамики или же спонтанно регрессировать [1], на сегодня не вызывает сомнений необходимость терапии этого предракового дерматоза. Более того, ряд авторов указывает на важность выявления и лечения АК на самых ранних сроках его развития, когда риск трансформации АК в рак минимален [4, 6, 10]. В этой связи важно учитывать не только высокую частоту



Рис. 3. Та же пациентка, результаты после 3 мес лечения методом лазериндуцированной термотерапии (а, б): все пролеченные очаги регрессировали полностью.

Fig. 3. The same patient, results after 3 months of laser-induced thermotherapy treatment (a, b): all treated foci regressed completely.

ассоциации АК с раком кожи [4, 9], но и нарастание её в 10–15 раз при множественных проявлениях АК [10]. Дополнительным критерием, свидетельствующим о целесообразности раннего лечения АК, является повышенный риск его малигнизации у лиц с отягощённым онкологическим анамнезом. При этом, как свидетельствуют результаты исследований Y.B. Lee и соавт. [8], распространённость рака кожи (как, впрочем, и онкологических заболеваний внутренних органов) у женщин из группы с АК была значительно выше, чем у мужчин.

Малоинвазивный противоопухолевый иммуномодулирующий, исключающий ионизирующее излучение метод ЛИТТ позволяет не только воздействовать непосредственно на очаг АК, но и провести лечение с учётом так называемого поля канцеризации, представляющего собой очаг поражения с окружающей его видимо здоровой кожей, характеризующейся потенциальной канцерогенной активностью. Важность лечения с учётом поля канцеризации, нацеленного не только на видимые поражения, но и на окружающую патологический очаг неизменённую кожу, подтверждается многими авторами. Так, E. Stockfleth [35] обосновывает важность воздействия противоопухолевым лечением на очаг поражения и окружающий его участок неизменённой кожи высоким риском трансформации АК в рак на обоих этих участках в связи с обнаружением одинаковых генетических изменений от ультрафиолетового воздействия в каждом из них.

Представленный случай АК у больной с раком молочной железы в анамнезе характеризовался сочетанием кератотической и эритематозной форм этой предраковой опухоли. При этом ЛИТТ с расширенной зоной воздействия на 1 см от видимых границ очагов поражения оказалась не только клинически эффективной в отношении ближайших и отдалённых результатов, но и дала отличный косметический результат при вполне удовлетворительной переносимости процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИТТ, основанная на нагревании опухоли в пределах опухолевого поля до 43–45°C, индуцированным лазерным неионизирующим излучением, как неинвазивная противоопухолевая методика, проведённая с соблюдением правил абластики (полевой терапии) у больной с наличием множественных (эритематозных и кератотических) очагов АК, позволила добиться отличного косметического результата при полном регрессе новообразования с отсутствием рецидива заболевания в сроки до 2 лет.

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 (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *Т.Е. Сухова* — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, ведение пациентов в стационаре; *Ю.В. Молочкова* — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста, ведение пациентов в стационаре; *А.И. Пронина* — концепция и дизайн исследования, обработка и анализ данных, написание и редактирование текста, ведение пациентов в стационаре.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. *T.E. Sukhova* — research concept and design, data analysis, text writing, patient management in hospital; *Yu.V. Molochkova* — research concept and design, data analysis, interpretation of results, text writing, patient management in hospital; *A.I. Pronina* — research concept and design, data processing and analysis, writing and editing text, management of patients in the hospital.

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. Marques E., Chen T.M. Actinic keratosis. 2022 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
2. Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В. Актинический кератоз // *Consilium medicum. Онкодерматология, дерматология*. 2010. № 2. С. 8–12.
3. Yaldiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N 28. P. e16465. doi: 10.1097/MD.00000000000016465
4. Chen G.J., Feldman S.R., Williford P.M., et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer // *Dermatol Surg*. 2005. Vol. 31, N 1. P. 43–47. doi: 10.1097/00042728-200501000-00009
5. Pandel R., Poljšak B., Godic A., Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention // *ISRN Dermatol*. 2013. Vol. 2013. P. 930164. doi: 10.1155/2013/930164
6. Figueras M.T. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, Suppl 2. P. 5–7. doi: 10.1111/jdv.14151
7. Figueras M.T., Carrato C., Sáenz X., et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 5. P. 991–997. doi: 10.1111/jdv.12848
8. Lee Y.B., Lee J.H., Kim Y.H., et al. Positive association between actinic keratosis and internal malignancies: a nationwide population-based cohort study // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 19769. doi: 10.1038/s41598-021-99225-9
9. Philipp-Dormston W.G., Müller K., Novak B., et al. Patient-reported health outcomes in patients with non-melanoma skin cancer and actinic keratosis: results from a large-scale observational study analysing effects of diagnoses and disease progression // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32, N 7. P. 1138–1146. doi: 10.1111/jdv.1470
10. Green A.C., McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic) // *BMJ Clin Evid*. 2014. Vol. 2014. P. 1709.
11. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, Suppl 2. P. 8–11. doi: 10.1111/jdv.14092
12. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer // *Nat Rev Clin Oncol*. 2020. Vol. 17, N 11. P. 657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
13. Nelson C., Rigel D., Smith S., et al. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3% diclofenac sodium topical gel (Solaraze) // *J Drugs Dermatol*. 2004. Vol. 3, N 4. P. 401–407.
14. Inoue T., Ishihara R. Photodynamic therapy for esophageal cancer // *Clin Endosc*. 2021. Vol. 54, N 4. P. 494–498. doi: 10.5946/ce.2020.073
15. MoyMoy L.S., Frost D., Moy S. Photodynamic therapy for photodamage, actinic keratosis, and acne in the cosmetic practice // *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020. Vol. 28, N 1. P. 135–148. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.012
16. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer // *Nat Rev Clin Oncol*. 2020. Vol. 17, N 11. P. 657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
17. Chen C., Lee I., Tatsui C., et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review // *J Neurooncol*. 2021. Vol. 151, N 3. P. 429–442. doi: 10.1007/s11060-020-03652-z
18. Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma // *Future Oncol*. 2015. Vol. 11, N 22. P. 2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208
19. Oseroff A.R., Blumenson L.R., Wilson B.D., et al. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin) for treatment of basal cell carcinoma // *Lasers Surg Med*. 2006. Vol. 38, N 5. P. 417–426. doi: 10.1002/lsm.20363
20. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В., и др. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фотодитазином // Тезисы научных работ X Всероссийского съезда дерматовенерологов, 7–10 октября 2008 года. Москва, 2008. 84 с.
21. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2013. Т. 22, № 3. С. 115–123.
22. Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma // *Future Oncol*. 2015. Vol. 11, N 22. P. 2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208
23. Liu D.H., Wu L.S., Li J.M., et al. Simple shaving combined with photodynamic therapy for refractory Bowen disease // *Photodiagn Photodyn Ther*. 2019. Vol. 26. P. 258–260. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.001
24. Piasserico S., Fortina A.B., Rigotti P., et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients // *Transpl Proc*. 2007. Vol. 39, N 6. P. 1847–1850. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.040
25. Kohl E., Torezan L.A., Landthaler M., et al. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 11. P. 1261–1269. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03625.x
26. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications // *G Ital Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 153, N 6. P. 817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5
27. Матвеева О.В., Сухова Т.Е. Результаты фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с внутриочаговым применением фотосенсибилизатора // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2014. Т. 23, № 2. С. 37–44.
28. Третьякова Е.И. Опыт лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина–Гольца // *Альманах клинической медицины*. 2016. Т. 44, № 1. С. 88–95.
29. Прокофьев А.А., Молочков В.А., Молочков А.В., и др. Фотодинамическая терапия саркомы Капоши // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011. № 4. С. 4–6.
30. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., и др. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением Фотодитазина // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010. № 5. С. 4–8.

31. Молочков В.А., Романко Ю.С., Белый Ю.А., и др. Лазериндуцированная термотерапия при лечении базалиомы // Клиническая дерматология и венерология. 2012. Т. 10, № 4. С. 43–47.
32. Молочков В.А., Сухова Т.Е., Казанцева К.В., и др. Физические методы терапии в комплексном лечении саркомы Капоши // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2014. Т. 23, № 2. С. 59–71.
33. Сухова Т.Е., Федосеева М.И. Лечение актинического кератоза на современном этапе // Фарматека. 2018. № S4. С. 79–83. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s5.79-83
34. Cramer P., Stockfleth E. Actinic keratosis: where do we stand and where is the future going to take us? // Expert Opin Emerg Drugs. 2020. Vol. 25, N 1. P. 49–58. doi: 10.1080/14728214.2020.1730810
35. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. Vol. 31, Suppl 2. P. 8–11. doi: 10.1111/jdv.14092

REFERENCES

1. Marques E, Chen TM. Actinic keratosis. 2022 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Khlebnikova AN, Selezneva EV. Actinic keratosis. *Consilium medicum. Oncodermatology dermatology*. 2010;(2):8–12. (In Russ).
3. Yaldiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16465. doi: 10.1097/MD.00000000000016465
4. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM, et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg*. 2005;31(1):43–47. doi: 10.1097/00042728-200501000-00009
5. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:930164. doi: 10.1155/2013/930164
6. Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 2):5–7. doi: 10.1111/jdv.14151
7. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):991–997. doi: 10.1111/jdv.12848
8. Lee YB, Lee JH, Kim YH, et al. Positive association between actinic keratosis and internal malignancies: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):19769. doi: 10.1038/s41598-021-99225-9
9. Philipp-Dormston WG, Müller K, Novak B, et al. Patient-reported health outcomes in patients with non-melanoma skin cancer and actinic keratosis: Results from a large-scale observational study analysing effects of diagnoses and disease progression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1138–1146. doi: 10.1111/jdv.1470
10. Green AC, McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). *BMJ Clin Evid*. 2014;2014:1709.
11. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 2):8–11. doi: 10.1111/jdv.14092. PMID: 28263021
36. Fernández J.P., Méndez-Sánchez S.C., Gonzalez-Correa C.A., Miranda D.A. Could field cancerization be interpreted as a biochemical anomaly amplification due to transformed cells? // *Med Hypotheses*. 2016. N 97. P. 107–111. doi: 10.1016/j.mehy.2016.10.026
37. Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk // *NPJ Precision Oncology*. 2019. N 3. P. 7. doi: 10.1038/s41698-019-0079-0
38. Наумова Л.А. Современный взгляд на концепцию полевой канцеризации // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 2. С. 61–70.
39. Christensen S.R. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas // *F1000Research*. 2018. N 7. P. F1000 Faculty Rev-690. doi: 10.12688/f1000research.12837.1
40. Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S., et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study // *J Am Acad Dermatol*. 2002. Vol. 47, N 2. P. 258–262.
12. Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(11):657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
13. Nelson C, Rigel D, Smith S, et al. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):401–407.
14. Inoue T, Ishihara R. Photodynamic therapy for esophageal cancer. *Clin Endosc*. 2021;54(4):494–498. doi: 10.5946/ce.2020.073
15. MoyMoy LS, Frost D, Moy S. Photodynamic therapy for photodamage, actinic keratosis, and acne in the cosmetic practice. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020;28(1):135–148. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.012
16. Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(11):657–674. doi: 10.1038/s41571-020-0410-2
17. Chen C, Lee I, Tatsui C, et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review. *J Neurooncol*. 2021;151(3):429–442. doi: 10.1007/s11060-020-03652-z
18. Fargnoli MC, Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2015;11(22):2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208
19. Oseroff AR, Blumenson LR, Wilson BD, et al. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin) for treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*. 2006;38(5):417–426. doi: 10.1002/lsm.20363
20. Volgin VN, Stranadko EF, Sokolova TV, et al. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with a second-generation photosensitizer photoditazine. In: Abstracts of scientific papers of the X All-Russian Congress of Dermatovenerologists, October 7–10, 2008. Moscow; 2008. 84 p. (In Russ).
21. Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, et al. Photodynamic therapy: results and prospects. *Radiation Risk (Bulletin National Radiation Epidemiological Register)*. 2013;22(3):115–123. (In Russ).
22. Fargnoli MC Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2015;11(22):2991–2996. doi: 10.2217/fon.15.208

23. Liu DH, Wu LS, Li JM, et al. Simple shaving combined with photodynamic therapy for refractory Bowen disease. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2019;26:258–260. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.001
24. Piaserico S, Fortina AB, Rigotti P, et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. *Transpl Proc*. 2007;39(6):1847–1850. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.040
25. Kohl E, Torezan LA, Landthaler M et al. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1261–1269. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03625.x
26. Philipp-Dormston WG. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(6):817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5
27. Matveeva OV, Sukhova TE. Results of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with intraocular use of a photosensitizer. *Radiation Risk (Bulletin National Radiation Epidemiological Register)*. 2014;23(2):37–44. (In Russ).
28. Tretyakov EI. Experience in the treatment of multiple basal cell carcinoma in Gorlin–Goltz syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(1):88–95. (In Russ).
29. Prokofiev AA, Molochkov VA, Molochkov AV, et al. Photodynamic therapy of Kaposi's sarcoma. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2011;(4):4–6. (In Russ).
30. Sukhova TE, Molochkov VA, Romanko YS, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis with the application of "Photoditazine". *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2010;(5):4–8. (In Russ).
31. Molochkov VA, Romanko YS, Bely YA, et al. Laser-induced thermotherapy in the treatment of basal cell carcinoma. *Clin Dermatology Venereology*. 2012;10(4):43–47. (In Russ).
32. Molochkov VA, Sukhova TE, Kazantseva KV, et al. Physical methods of therapy in the complex treatment of Kaposi's sarcoma. *Radiation Risk (Bulletin National Radiation Epidemiological Register)*. 2014;23(2):59–71. (In Russ).
33. Sukhova TE, Fedoseeva MI. Treatment of actinic keratosis at the present stage. *Pharmateca*. 2018;(S4):79–83. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateca.2018.s5.79-83
34. Cramer P, Stockfleth E. Actinic keratosis: where do we stand and where is the future going to take us? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(1):49–58. doi: 10.1080/14728214.2020.1730810
35. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 2):8–11. doi: 10.1111/jdv.14092
36. Fernández JP, Méndez-Sánchez SC, Gonzalez-Correa CA, Miranda DA. Could field cancerization be interpreted as a biochemical anomaly amplification due to transformed cells? *Med Hypotheses*. 2016;97:107–111. doi: 10.1016/j.mehy.2016.10.026
37. Takeshima H, Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precision Oncology*. 2019;3:7. doi: 10.1038/s41698-019-0079-0
38. Naumova LA. A modern view on the concept of field carcinization. *Bulletin of Surgut State University. Medicine*. 2021;(2):61–70. (In Russ).
39. Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Research*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-690. doi: 10.12688/f1000research.12837.1
40. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):258–262.

ОБ АВТОРАХ

* Пронина Анна Игоревна;

адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-7402>;
e-mail: aipronina.md@yandex.ru

Сухова Татьяна Евгеньевна, д.м.н., доцент, с.н.с.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-3614>;
eLibrary SPIN: 4539-7210;
e-mail: tats64@mail.ru

Молочкова Юлия Владимировна, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* Anna I. Pronina, MD;

address: 61/2, Shepkina street, Moscow, 129110, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-7402>;
e-mail: aipronina.md@yandex.ru

Tatiana E. Sukhova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Senior Research Associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-3614>;
eLibrary SPIN: 4539-7210;
e-mail: tats64@mail.ru

Yulia V. Molochkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

Обзор

Патогенез псориаза: прошлое, настоящее, будущее

О.В. Кандалова, Д.Е. Ключникова, Т.В. Айвазова

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Псориаз представляет собой распространённое хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, поражающее кожу, суставы, другие органы и системы. Несмотря на то, что псориаз является одним из наиболее изученных дерматозов, его патогенез до сих пор до конца неясен. В последние годы патогенетическая модель, приводящая к образованию псориазных папул и бляшек, претерпела значительные изменения.

В статье представлен ретроспективный анализ изучения заболевания за последние 60 лет от общепринятой концепции эпидермального дерматоза к пониманию сложных взаимодействий между кератиноцитами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками со значительной ролью интерлейкинов (IL) 23, 17, 22, 10, Т-хелперных клеток (Th) 17, 22, Т-регуляторных клеток, трансформирующего фактора роста b1 в патогенезе заболевания. Таргетная терапия с использованием новых биологических препаратов и малых молекул, обучение пациента, скрининг сопутствующих заболеваний и регулярный мониторинг состояния пациента позволяют применять персонализированный подход к пациенту и добиваться впечатляющих результатов.

Достижения в изучении псориаза привели к тому, что сегодня мы наблюдаем так называемую трансляционную революцию в терапии заболевания, заключающуюся в максимально быстром переносе фундаментальных открытий из сферы теоретических исследований в сферу практического применения.

Ключевые слова: псориаз; история изучения; патогенез; генетические факторы; иммунопатология.

Для цитирования:

Кандалова О.В., Ключникова Д.Е., Айвазова Т.В. Патогенез псориаза: прошлое, настоящее, будущее // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 191–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

Review

Pathogenesis of psoriasis: past, present, future

Olga V. Kandalova, Dina E. Klyuchnikova, Tatyana V. Ayvazova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Psoriasis is a common, chronic, systemic immune-mediated inflammatory disease that affects the skin, joints, and other organs and systems. Despite the fact that psoriasis is one of the most studied dermatoses, its pathogenesis has not yet been fully clarified. In recent years, the pathogenetic model leading to the formation of psoriatic papules and plaques has undergone significant changes.

This article presents a retrospective analysis of the study of the disease over the past 60 years from the generally accepted concept of epidermal dermatosis to understanding the complex interactions between keratinocytes, dendritic cells, T-lymphocytes, neutrophils and mast cells, with a significant role of interleukins (IL) 23, 17, 22, 10, T-helper cells (Th) 17, 22, T-regulatory cells, transformative growth factor b1 (TGF-b1), in the pathogenesis of the disease. Targeted therapy using new biologics and small molecules, patient education, screening for comorbidities, and regular patient follow-up allow to apply a personalized approach to the patient and achieve impressive results.

Achievements in psoriasis research have led to the fact that today we are witnessing the so-called translational revolution in psoriasis therapy, consisting in the fastest possible transfer of fundamental discoveries of the field of theoretical research to the field of practical application.

Keywords: psoriasis; study history; pathogenesis; genetic factors; immunopathology.

For citation:

Kandalova OV, Klyuchnikova DE, Ayvazova TV. Pathogenesis of psoriasis: past, present, future. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):191–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

Received: 02.05.2021

Accepted: 26.05.2022

Published: 05.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (от греч. ψώρα — *зудеть*) — хроническое воспалительное системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся гиперактивностью иммунокомпетентных клеток, в частности Т-лимфоцитов. Заболевание широко распространено, встречается на всех континентах земного шара и, по некоторым данным, поражает от 30 до 60 млн людей [1–3]. Подобно другим системным воспалительным заболеваниям, системное поражение при псориазе проявляется артропатией, что встречается у 1/4 больных, а в 10% случаев суставной синдром может предшествовать заболеванию [4]. Кроме того, псориаз способствует развитию метаболического синдрома, инфекции, злокачественных опухолей (лимфома), нарушению психики, поражению желудочно-кишечного тракта [5], сердечно-сосудистой системы (отмечено, что при развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом продолжительность жизни уменьшается на 4 года [6]). В частности, псориаз способствует развитию фибрилляции предсердий и ишемического инсульта, что выявили O. Ahlehoff и соавт. [7], анализируя национальный регистр Дании, включавший 37 765 больных с нетяжёлым и 2793 с тяжёлым течением псориаза. Эти результаты показали, что поражение сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий, инсульт) может встречаться как при тяжёлом, так и нетяжёлом течении псориаза.

До 80-х годов прошлого столетия считалось, что в патогенезе заболевания играют роль нарушения функции кератиноцитов — их гиперпродукция и нарушение дифференцировки [8], в результате чего наступает утолщение не только рогового слоя (гиперкератоз), но и других слоёв кожи (акантоз). Однако механизмы развития таких нарушений оставались неуточнёнными, и цели проводимых исследований были направлены на изучение причин, вызывающих подобные изменения.

Учитывая, что в основе патогенеза псориаза лежит гиперпродукция кератиноцитов, основной принцип терапии заключался в использовании лекарственных средств, оказывающих антипролиферативный эффект, и результаты первого такого исследования, опубликованные в 1951 г., были посвящены оценке эффективности аминоптерина, показавшего клинический эффект¹ [9, 10]. Такие исследования позволили сформулировать несколько предположений, которые и легли в основу дальнейшего изучения патогенеза псориаза. Так, J.J. Voorhees и соавт. [11], L.J. Rusin и соавт. [12] выявили роль циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ингибиторов фосфодиэстераз, в частности фосфодиэстеразы-4, блокада которой препятствует деградации цАМФ, и её

концентрация в клетке увеличивается². На основании данных исследований был разработан и внедрён в клиническую практику апремиласт — антагонист фосфодиэстеразы-4 [13, 14].

В процессе изучения патогенеза заболевания были проведены исследования о роли метаболита арахидоновой кислоты — лейкотриена В₄ [15], и было показано, что лейкотриен В₄ проявлял эффекты митогена, способствующего стимуляции процессов клеточного деления, что, в конечном итоге, вызывало гиперпролиферацию кератиноцитов.

Следует отметить, что клеточная характеристика псориазической бляшки существенно отличается от участков нормальной кожи, и характерным отличием является то, что в бляшке время запрограммированной дифференциации клеток протекает в 5–7 раз быстрее, и количество клеток почти в 5 раз выше, чем в нормальных участках кожи [16]. О значительной пролиферации клеток свидетельствовали, помимо лейкотриена В₄, её маркеры, в частности Ki-67, циклин D1, циклин E, протеин ретинобластомы, ядерный антиген пролиферирующей клетки и p63 [17, 18]. Помимо этого, в псориазической бляшке выявлена также aberrантная экспрессия маркеров дифференциации кератиноцитов — кератинов, являющихся промежуточными филаментами, основная функция которых заключается в поддержании структурной целостности клетки. Так, кератины 14–5 и 10–1 участвуют в терминальной дифференцировке кератиноцитов; кератины 6, 16 и 17 в норме не обнаруживаются в эпидермисе, и их экспрессия является характерным признаком псориаза [19].

Новый интерес в направлении исследований к изучению патогенеза заболевания возник после того, как была предложена гипотеза «цитокиновой сети» [20], отражавшая значение взаимодействия воспалительных клеток и кератиноцитов в развитии воспаления. Такое взаимодействие, как было установлено, способствует повышению синтеза провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF-α) и интерферона гамма (interferon gamma, IFN-γ) [21, 22].

В период 1980–1990-х годов результаты проводимых исследований на молекулярном уровне показали, что в развитии заболевания лежат иммунные нарушения, обусловленные дисрегуляцией Т-лимфоцитов, в основном Th1 [23], продуцирующих различные

¹ Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951;221(2):176–182. Цитировано по [9].

² Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) является одним из главных вторичных посредников, который напрямую или опосредованно участвует во многих аспектах жизни клеток, в частности кератиноцитов, от дифференциации и до их развития и апоптоза; кроме того, цАМФ изменяет активность ферментов и цитокиновую сигнализацию в сторону подавления воспаления, на что указывает снижение выработки таких цитокинов, как TNF, IL-23, IL-17. Фосфодиэстераза-4 — это основная фосфодиэстераза, регулирующая обмен цАМФ в иммунных клетках.

провоспалительные цитокины (TNF- α , IFN- γ), интерлейкины (interleukin, IL) 12 и 23, которые стимулируют гиперпродукцию кератиноцитов (рис. 1). На основании этих данных были разработаны и внедрены в клиническую практику антицитокиновые лекарственные средства: в отношении TNF- α — этанерцепт (2004) и ингибитор IL-12/IL-23 устекинумаб [21, 23]. Эти препараты значительно улучшали клиническое течение заболевания, определяемое по индексу тяжести поражения псориазом PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [24, 25].

В середине 2000-х годов была открыта новая линия Т-лимфоцитов — Th-17, продуцирующих провоспалительный цитокин IL-17. Th-17 существенно отличались от Th-1 и Th-2, которые не синтезировали этот цитокин. В состав IL-17 входят несколько членов семейства — IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17F, однако дальнейшие исследования патогенеза псориаза выявили ключевую роль лимфоцитов Th-17 и IL-17A в развитии заболевания [23] (последний является основным цитокиновым активатором в пролиферации кератиноцитов [23]) (рис. 2). На основании этих данных были синтезированы новые лекарственные средства — моноклональные антитела секукинумаб, иксекизумаб, связывающие цитокин, и блокатор его рецепторов бродалумаб (последний блокирует все 6 рецепторов семейства) [24–30].

Следует подчеркнуть, что при псориазе не все сигналы, поступающие из иммунокомпетентных клеток кожи, способствуют пролиферативному эффекту. В поражённых участках кожи была выявлена высокая экспрессия трансглутаминазы 1-го и 3-го типа, которые облегчают

процесс запрограммированной дифференцировки кератиноцитов и предотвращают эпидермальное утолщение кожи, что было показано в экспериментальных исследованиях [31, 32], и некоторые авторы рассматривают такое повышение экспрессии трансглутаминазы как ответную (компенсаторную) реакцию в ответ на пролиферативную стимуляцию [31].

Результаты некоторых исследований с использованием современных (транскриптомных) методов, один из которых основан на технологии гибридизационных ДНК-чипов высокой плотности, позволили установить, что при псориазе в поражённых и непоражённых участках кожи количество экспрессируемых генов различается более чем в 1000 раз, что также имеет значение в патогенезе болезни [33, 34].

Наблюдаемые при псориазе изменения врождённого и адаптивного иммунитета способствуют развитию и поддержанию воспаления [35, 36]. В начальной стадии развития заболевания большую роль играют дендритные клетки, являющиеся антигенпрезентирующими. Их активация, возможно, связана с синтезом aberrантными кератоцитами антимикробных пептидов, среди которых кателицидину принадлежит основная роль [37, 38].

В патогенезе псориаза определённое значение имеет нарушение барьерной функции кожи, происходящее вследствие изменения белков плотных контактов, функция которых заключается в связывании соседних клеток, дифференциации апикальных и базальных участков клеточной мембраны и регуляции межклеточного транспорта веществ, в частности воды. В норме белки плотных



Рис. 1. Молекулярно-генетические исследования псориаза.

Fig. 1. Molecular genetic studies of psoriasis.

каналов, в частности окклюдин и клаудин, являются составной частью зернистого и верхнего шиповатого слоёв эпидермиса, тогда как при псориазе эти белки обнаруживаются вне зернистого слоя [39, 40], и их сниженный уровень экспрессии выявляется во всех поражённых участках кожи, что указывает на системные нарушения функции плотных контактов [41]. Такие изменения приводят к выраженной дегидратации псориазных участков кожи [42], что является результатом снижения кератиноцитами продукции адгезивных белков вследствие воспалительных сигналов IL-17 [43]. По мнению

некоторых исследователей, подобные нарушения функции плотных контактов являются начальной стадией псориаза [40].

В патогенезе псориаза не исключается возможность аутоиммунного механизма заболевания, что было выявлено в некоторых исследованиях [44], показавших способность кератиноцитов синтезировать аутоантигены, такие как кателицидин (LL-37), ADAMTSL5 и др. (таблица).

Вместе с тем другие исследователи полагают, что при псориазе одновременно развиваются два



Рис. 2. Патогенетические исследования псориаза.

Fig. 2. Pathogenetic studies of psoriasis.

Таблица. Известные и играющие потенциальную роль аутоантигены в патогенезе псориаза

Table. Known and potentially important autoantigens in the pathogenesis of psoriasis

Аутоантиген	Типичная функция	Функция при псориазе
Кателицидин (LL-37)	Антимикробный пептид, вызывающий реакцию клеток врождённого иммунитета [49]	Активирует высвобождение ДК IFN-α [53, 54] Стимулирует продукцию IFN-α и IFN-β кератиноцитами [37] Активирует CD4+ и CD8+ клетки [55]
Липиды продуцируемые PLA2G4D	PLA2G4D продукт линоленовой кислоты [50]	Стимулирует продукцию IL-17 и IL-22 Т-клетками [48]
Кератин-17	Способствует заживлению ран [51]	Повышает высвобождение IFN-γ из CD8+ клеток [47]
Эзрин, маспин, БТШ27, ПОРХ2 (продуцируемые кератиноцитами протеины)	Ингибируют протеазы, оказывают антиоксидантный эффект [52]	Маспин и PRDX2 усиливают высвобождение IFN-γ из Т-клеток [46]
Лизоцим, β-дефензины	Антимикробные вещества	Стимулируют дендрические клетки к продукции IFN-α

Примечание. ДК — дендрические клетки; PLA2G4D — фосфолипаза A2 группы IVD; БТШ — белки теплового шока; ПОРХ2 — пероксиредоксин-2.

Note: ДК — dendric cells; PLA2G4D — phospholipase A2 of group IVD; БТШ — heat shock proteins; ПОРХ2 — peroxyredoxin-2.

патологических процесса — аутовоспалительный (обусловленный цитокинами) и аутоиммунный (результат активации адаптивного иммунитета), которые способны оказывать активирующее влияние друг друга [45].

Всё вышеизложенное диктует согласиться с мнением А. Orsmond и соавт. [46], считающих, что будущие исследования должны быть направлены на изучение новых медиаторов воспаления (цитокинов), которые влияют на развитие заболевания, и в частности IL-36, который затрудняет дифференцировку кератиноцитов и усиливает эффект IL-17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными системными терапевтическими средствами при тяжёлом течении псориаза являются синтетические ретиноиды, цитостатические, биологические препараты и селективные ингибиторы сигнальных путей. При этом большинство из них при длительном применении зачастую отмечают высокий уровень нежелательных явлений, что затрудняет лечение дерматоза.

Таким образом, следует продолжить исследования по выявлению новых аутоантител, т.к. уже известные аутоантитела определяются не у всех пациентов и не при каждом фенотипе болезни. Следовательно, дальнейшее изучение этиопатогенеза заболевания поможет разработать новые схемы лечения дерматоза, оптимизировать терапию псориаза и повысить её эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

- Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis // *Lancet*. 2015. Vol. 386, N 9997. P. 983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Al Qassimi S., Al Brashdi S., Galadari H., Hashim M.J. Global burden of psoriasis — comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017 // *Int J Dermatol*. 2020. Vol. 59, N 5. P. 566–571. doi: 10.1111/ijd.14864
- Parisi R., Iskandar I.Y., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study // *BMJ*. 2020. Vol. 369. P. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
- Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // *Lancet*. 2007. Vol. 370, N 9583. P. 263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
- 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
- Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // *JAMA*. 2006. Vol. 296, N 14. P. 1735–1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735
- Ahlehoff O., Gislason G.H., Jørgensen C.H., et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide

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. 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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.В. Кандалова* — дизайн и идея статьи, редактирование материала; *Д.Е. Ключникова, Т.В. Айвазова* — сбор и обработка материала, написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. *O.V. Kandalova* — design and idea of the article, revising the manuscript; *D.E. Klyuchnikova, T.V. Aivazova* — interpreting the data, drafting the manuscript.

- Cohort Study // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33, N 16. P. 2054–2064. doi: 10.1093/eurheartj/ehs285
- Fernandez A.P. Dermatology update: the dawn of targeted treatment // *Cleveland Clinic J Med*. 2015. Vol. 82, N 5. P. 309–320. doi: 10.3949/ccjm.82gr.15002
- Weinstein GD, McCullough JL. Cytokinetics and chemotherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1976;67(1):26–30. doi: 10.1111/1523-1747.ep12512476
- Weinstein G.D., Frost P. Abnormal cell proliferation in psoriasis // *J Invest Dermatol*. 1968. Vol. 50, N 3. P. 254–259.
- Voorhees J.J., Duell E.A., Bass L.J., et al. The cyclic AMP system in normal and psoriatic epidermis // *J Invest Dermatol*. 1972. Vol. 59, N 1. P. 114–120. doi: 10.1111/1523-1747.ep12625885
- Rusin L.J., Duell E.A., Voorhees J.J. Papaverine and Ro 20-1724 inhibit cyclic nucleotide phosphodiesterase activity and increase cyclic AMP levels in psoriatic epidermis in vitro // *J Invest Dermatol*. 1978. Vol. 71, N 2. P. 154–156. doi: 10.1111/1523-1747.ep12546928
- Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R.N. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis // *J Invest Dermatol*. 2015. Vol. 135, N 11. P. 2641–2648. doi: 10.1038/jid.2015.206

14. Перламутров Ю.Н., Айвазова Т.В., Ольховская К.Б., Соловьев А.М. Современные возможности системной терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 4. С. 474–447. doi: 10.17116/klinderma201918041474
15. Brain S., Camp R., Dowd P., et al. The release of leukotriene B₄-like material in biologically active amounts from the lesional skin of patients with psoriasis // J Invest Dermatol. 1984. Vol. 83, N 1. P. 70–73. doi: 10.1111/1523-1747.ep12261712
16. Zhang H., Hou W., Henrot L., et al. Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis // J R Soc Interface. 2015. Vol. 12, N 103. P. 20141071. doi: 10.1098/rsif.2014.1071
17. Kim S.A., Ryu Y.W., Kwon J.I., et al. Differential expression of cyclin D1, Ki-67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin // Mol Med Rep. 2018. Vol. 17, N 1. P. 735–742. doi: 10.3892/mmr.2017.8015
18. Hwang Y.J., Na J.I., Byun S.Y., et al. Histone deacetylase 1 and sirtuin 1 expression in psoriatic skin: a comparison between guttate and plaque psoriasis // Life (Basel). 2020. Vol. 10, N 9. P. 157. doi: 10.3390/life10090157
19. Zhang X., Yin M., Zhang L.J. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis // Cells. 2019. Vol. 8, N 8. P. 807. doi: 10.3390/cells8080807
20. Nickoloff B.J., Nickoloff B.J. The cytokine network in psoriasis // Arch Dermatol. 1991. Vol. 127, N 6. P. 871–884.
21. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response // J Invest Dermatol. 1993. Vol. 101, N 5. P. 701–705. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371679
22. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 3. С. 19–25.
23. Lynde C.W., Poulin Y., Vender R., et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 71, N 1. P. 141–150. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.036
24. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis // N Engl J Med. 2003. Vol. 349, N 21. P. 2014–2022. doi: 10.1056/NEJMoa030409
25. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., et al.; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) // Lancet. 2008. Vol. 371, N 9625. P. 1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
26. Leonardi C.L., Gordon K.B. New and emerging therapies in psoriasis // Semin Cutan Med Surg. 2014. Vol. 33, N 2, Suppl 2. P. S37–41. doi: 10.12788/j.sder.0066
27. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C., et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis // N Engl J Med. 2012. Vol. 366, N 13. P. 1190–1199. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
28. Papp K.A., Leonardi C., Menter A., et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis // N Engl J Med. 2012. Vol. 366. P. 1181–1189. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
29. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis // Clin Rev Allergy Immunol. 2018. Vol. 55, N 3. P. 379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
30. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов // Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 96, № 3. С. 7–26. doi: 10.25208/vdv1162
31. Piro M.C., Ventura A., Smirnov A., et al. Transglutaminase 3 reduces the severity of psoriasis in imiquimod-treated mouse skin // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 5. P. 1566. doi: 10.3390/ijms21051566
32. Matsuki M., Yamashita F., Ishida-Yamamoto A., et al. Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase) // Proc Natl Acad Sci USA. 1998. Vol. 95, N 3. P. 1044–1049. doi: 10.1073/pnas.95.3.1044
33. Tian S., Krueger J.G., Li K., et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the “core” pathogenesis of disease // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 9. P. e44274. doi: 10.1371/journal.pone.0044274
34. Suárez-Fariñas M., Li K., Fuentes-Duculan J., et al. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132, N 11. P. 2552–2564. doi: 10.1038/jid.2012.184
35. Di Meglio P., Villanova F., Nestle F.O. Psoriasis // Cold Spring Harb Perspect Med. 2014. Vol. 4, N 8. P. a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354
36. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review // J Autoimmun. 2015. Vol. 64. P. 66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008
37. Morizane S., Gallo R.L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis // J Dermatol. 2012. Vol. 39, N 3. P. 225–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x
38. Morizane S., Yamasaki K., Mühleisen B., et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132, N 1. P. 135–143. doi: 10.1038/jid.2011.259
39. Peltonen S., Riehkainen J., Pummi K., Peltonen J. Tight junction components occludin, ZO-1, and claudin-1, -4 and -5 in active and healing psoriasis // Br J Dermatol. 2007. Vol. 156. P. 466–472. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07642.x
40. Kirschner N., Poetzel C., von den Driesch P., et al. Alteration of tight junction proteins is an early event in psoriasis: putative involvement of proinflammatory cytokines // Am J Pathol. 2009. Vol. 175, N 3. P. 1095–1106. doi: 10.2353/ajpath.2009.080973
41. Visconti B., Paolino G., Carotti S., et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin // J Eur Acad Dermatol Venerol. 2015. Vol. 29, N 10. P. 2038–2042. doi: 10.1111/jdv.12736
42. Montero-Vilchez T., Segura-Fernández-Nogueras M.V., Pérez-Rodríguez I., et al. Skin barrier function in psoriasis and atopic dermatitis: transepidermal water loss and temperature as useful tools to assess disease severity // J Clin Med. 2021. Vol. 10, N 2. P. 359. doi: 10.3390/jcm10020359
43. Gutowska-Owsiaik D., Schaupp A.L., Salimi M., et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion // Exp Dermatol. 2012. Vol. 21, N 2. P. 104–110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x

44. Ten Bergen L.L., Petrovic A., Aarebrot A.K., Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis // *Scand J Immunol.* 2020. Vol. 92, N 4. P. e12945. doi: 10.1111/sji.12945
45. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease // *Curr Opin Immunol.* 2017. Vol. 49. P. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007
46. Orsmond A., Bereza-Malcolm L., Lynch T., et al. Skin barrier dysregulation in psoriasis // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 19. P. 10841. doi: 10.3390/ijms221910841
47. Johnston A., Gudjonsson J.E., Sigmundsdottir H., et al. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells // *Clin Exp Immunol.* 2004. Vol. 138, N 1. P. 83–93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.00600.x
48. Cheung K.L., Jarrett R., Subramaniam S., et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a // *J Exp Med.* 2016. Vol. 213, N 11. P. 2399–2412. doi: 10.1084/jem.20160258
49. Méndez-Samperio P. The human cathelicidin hCAP18/LL-37: a multifunctional peptide involved in mycobacterial infections // *Peptides.* 2010. Vol. 31, N 9. P. 1791–1798. doi: 10.1016/j.peptides.2010.06.016
50. Chiba H., Michibata H., Wakimoto K., et al. Cloning of a gene for a novel epithelium-specific cytosolic phospholipase A2, cPLA2 delta, induced in psoriatic skin // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 13. P. 12890–12897. doi: 10.1074/jbc.M305801200
51. Bragulla H.H., Homberger D.G. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia // *J Anat.* 2009. Vol. 214, N 4. P. 516–559. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x
52. Besgen P., Trommler P., Vollmer S., Prinz J.C., Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis // *J Immunol.* 2010. Vol. 184, N 9. P. 5392–5402. doi: 10.4049/jimmunol.0903520
53. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide // *Nature.* 2007. Vol. 449, N 7162. P. 564–569. doi: 10.1038/nature06116
54. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8 // *J Exp Med.* 2009. Vol. 206, N 9. P. 1983–1994. doi: 10.1084/jem.20090480
55. Lande R., Botti E., Jandus C., et al. Corrigendum: the antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 6595. doi: 10.1038/ncomms7595

REFERENCES

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
2. Al Qassimi S, Al Brashdi S, Galadari H, Hashim MJ. Global burden of psoriasis — comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol.* 2020;59(5):566–571. doi: 10.1111/ijd.14864
3. Parisi R, Iskandar IY, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
4. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
5. 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
6. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735–1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735
7. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2054–2064. doi: 10.1093/eurheartj/ehs285
8. Fernandez A.P. Dermatology update: the dawn of targeted treatment. *Cleveland Clinic J Med.* 2015;82(5):309–320. doi: 10.3949/ccjm.82gr.15002
9. Weinstein GD, McCullough JL. Cytokinetics and chemotherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1976;67(1):26–30. doi: 10.1111/1523-1747.ep12512476
10. Weinstein GD, Frost P. Abnormal cell proliferation in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1968;50(3):254–259.
11. Voorhees JJ, Duell EA, Bass LJ, et al. The cyclic AMP system in normal and psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol.* 1972;59(1):114–120. doi: 10.1111/1523-1747.ep12625885
12. Rusin LJ, Duell EA, Voorhees JJ. Papaverine and Ro 20-1724 inhibit cyclic nucleotide phosphodiesterase activity and increase cyclic AMP levels in psoriatic epidermis in vitro. *J Invest Dermatol.* 1978;71(2):154–156. doi: 10.1111/1523-1747.ep12546928
13. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2641–2648. doi: 10.1038/jid.2015.206
14. Perlamutrov YN, Aivazova TV, Olkhovskaya KB, Soloviev AM. Modern possibilities of systemic therapy of psoriasis. *Russ J Clin Dermatology Venereology.* 2019;18(4):474–478. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201918041474
15. Brain S, Camp R, Dowd P, et al. The release of leukotriene B₄-like material in biologically active amounts from the lesional skin of patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1984;83(1):70–73. doi: 10.1111/1523-1747.ep12261712
16. Zhang H, Hou W, Henrot L, et al. Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J R Soc Interface.* 2015;12(103):20141071. doi: 10.1098/rsif.2014.1071
17. Kim SA, Ryu YW, Kwon JI, et al. Differential expression of cyclin D1, Ki-67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):735–742. doi: 10.3892/mmr.2017.8015
18. Hwang YJ, Na JI, Byun SY, et al. Histone deacetylase 1 and sirtuin 1 expression in psoriatic skin: a comparison between guttate and plaque psoriasis. *Life (Basel).* 2020;10(9):157. doi: 10.3390/life10090157
19. Zhang X, Yin M, Zhang LJ. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis. *Cells.* 2019;8(8):807. doi: 10.3390/cells8080807
20. Nickoloff BJ, Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1991;127:871–884.
21. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized

- by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol.* 1993;101(5):701–705. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371679
22. Pinegin BV, Ivanov L, Pinegin VB. The role of immune system cells and cytokines in the development of psoriasis. *Russ J Skin Venereal Diseases.* 2013;(3):19–25. (In Russ).
23. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):141–150. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.036
24. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;20;349(21):2014–2022. doi: 10.1056/NEJMoa030409
25. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al.; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
26. Leonardi CL, Gordon KB. New and emerging therapies in psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33(2 Suppl 2):S37–41. doi: 10.12788/j.sder.0066
27. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1190–1199. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
28. Papp A, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1181–1189. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
29. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
30. Olisova OY, Anpilogova EM. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Bulletin Dermatology Venereology.* 2020;96(3):7–26. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1162
31. Piro MC, Ventura A, Smirnov A, et al. Transglutaminase 3 reduces the severity of psoriasis in imiquimod-treated mouse skin. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1566. doi: 10.3390/ijms21051566
32. Matsuki M, Yamashita F, Ishida-Yamamoto A, et al. Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(3):1044–1049. doi: 10.1073/pnas.95.3.1044
33. Tian S, Krueger JG, Li K, et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the “core” pathogenesis of disease. *PLoS One.* 2012;7(9):e44274. doi: 10.1371/journal.pone.0044274
34. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, et al. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(11):2552–2564. doi: 10.1038/jid.2012.184
35. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(8):a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354
36. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008
37. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39(3):225–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x
38. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):135–143. doi: 10.1038/jid.2011.259
39. Peltonen S, Riehkainen J, Pummi K, Peltonen J. Tight junction components occludin, ZO-1, and claudin-1, -4 and -5 in active and healing psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;156:466–472. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07642.x
40. Kirschner N, Poetzl C, von den Driesch P, et al. Alteration of tight junction proteins is an early event in psoriasis: putative involvement of proinflammatory cytokines. *Am J Pathol.* 2009;175(3):1095–1106. doi: 10.2353/ajpath.2009.080973
41. Visconti B, Paolino G, Carotti S, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):2038–2042. doi: 10.1111/jdv.12736
42. Montero-Vilchez T, Segura-Fernández-Nogueras MV, Pérez-Rodríguez I, et al. Skin barrier function in psoriasis and atopic dermatitis: transepidermal water loss and temperature as useful tools to assess disease severity. *J Clin Med.* 2021;10(2):359. doi: 10.3390/jcm10020359
43. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol.* 2012;21(2):104–110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x
44. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol.* 2020;92(4):e12945. doi: 10.1111/sji.12945
45. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007
46. Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, et al. Skin barrier dysregulation in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10841. doi: 10.3390/ijms221910841
47. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, et al. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(1):83–93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.00600.x
48. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med.* 2016;213(11):2399–2412. doi: 10.1084/jem.20160258
49. Méndez-Samperio P. The human cathelicidin hCAP18/LL-37: a multifunctional peptide involved in mycobacterial infections. *Peptides.* 2010;31(9):1791–1798. doi: 10.1016/j.peptides.2010.06.016
50. Chiba H, Michibata H, Wakimoto K, et al. Cloning of a gene for a novel epithelium-specific cytosolic phospholipase A2, cPLA2 delta, induced in psoriatic skin. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12890–12897. doi: 10.1074/jbc.M305801200
51. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat.* 2009;214(4):516–559. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x
52. Besgen P, Trommler P, Vollmer S, Prinz JC, Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol.* 2010;184(9):5392–5402. doi: 10.4049/jimmunol.0903520
53. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449(7162):564–569. doi: 10.1038/nature06116

54. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* 2009;206(9):1983–1994. doi: 10.1084/jem.20090480

55. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. Corrigendum: the antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2015;6:6595. doi: 10.1038/ncomms7595

ОБ АВТОРАХ

*** Кандалова Ольга Вадимовна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0723-2800>;
eLibrary SPIN: 8998-2307;
e-mail: olga_kandalova@inbox.ru

Ключникова Дина Евгеньевна, к.м.н. ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-1825>;
eLibrary SPIN: 1809-7581;
e-mail: dina_kl@list.ru

Айвазова Татьяна Витальевна, к.м.н. ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4495-3909>;
eLibrary SPIN: 7894-8684;
e-mail: aivazova_tatyana@mail.ru

*** Автор, ответственный за переписку**

AUTHORS' INFO

*** Olga V. Kandalova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 20/1, Delegatskaya street, Moscow, 127473, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0723-2800>;
eLibrary SPIN: 8998-2307;
e-mail: olga_kandalova@inbox.ru

Dina E. Klyuchnikova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-1825>;
eLibrary SPIN: 1809-7581;
e-mail: dina_kl@list.ru

Tatyana V. Ayvazova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4495-3909>;
eLibrary SPIN: 7894-8684;
e-mail: aivazova_tatyana@mail.ru

*** The author responsible for the correspondence**

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

Обзор

Метаболомный скрининг как инструмент оценки патогенеза и течения псориаза

О.Ю. Олисова, В.Г. Кулес, И.В. Кулес, Д.В. Игнатьев, В.В. Рогачева

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

АННОТАЦИЯ

Псориаз — хроническое, аутовоспалительное/аутоиммунное системное заболевание кожи. Этиология и патогенез заболевания до сих пор неясны. При псориазе наблюдаются активация Th17/IL-17 и аномалии в оси баланса Th17/Treg, однако этот патомеханизм не полностью объясняет частые метаболические нарушения. Именно поэтому необходимо искать лучшие биомаркеры в диагностике, прогнозе и мониторинге сопутствующих расстройств и терапевтических эффектов при псориазе.

Метаболомика — новая технология, позволяющая выявлять совокупность маломолекулярных химических веществ, участвующих в метаболизме. Этот метод традиционно используется в диагностике и прогнозировании заболевания. Метаболомный скрининг имеет важное значение для клинической диагностики, терапевтического мониторинга, прогнозирования эффективности лечения псориаза и дальнейшего открытия новых терапевтических мишеней на основе метаболизма.

Фармакометабомика направлена на прогнозирование индивидуальных различий в реакции на лечение и в развитии побочных эффектов, связанных с конкретными лекарственными препаратами.

В представленном обзоре суммируются исследования, которые показывают реакции на медикаментозное лечение на основе их метаболических профилей, полученных до, во время или после терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: псориаз; метаболомика; метаболомный скрининг; фармакометабомика.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Кулес В.Г., Кулес И.В., Игнатьев Д.В., Рогачева В.В. Метаболомный скрининг как инструмент оценки патогенеза и течения псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 201–209. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

Review

Metabolic screening as a tool for assessing the pathogenesis and course of psoriasis

Olga Yu. Olisova, Vladimir G. Kukes, Ilya V. Kukes, Dmitry V. Ignatiev, Veronika V. Rogacheva

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

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, autoinflammatory/autoimmune systemic skin disease. The etiology and pathogenesis of the disease are still unclear. However, Th17/IL-17 activation and abnormalities in the Th17/Treg balance axis are observed in psoriasis, but this pathomechanism does not fully explain the frequent occurrence of metabolic disorders. Therefore, it is necessary to search for better biomarkers in the diagnosis, prognosis and monitoring of comorbid disorders and therapeutic effects in psoriasis.

Metabolomics is a new technology that allows to identify a set of small molecular chemicals involved in metabolism. This method has traditionally been studied with the aim of identifying biomarkers in the diagnosis and prognosis of the disease. Metabolic screening is essential for clinical diagnosis, therapeutic monitoring, predicting the efficacy of psoriasis treatment, and further discovery of new metabolic-based therapeutic targets.

Pharmacometabolomics is aimed at predicting individual differences in response to treatment and in the development of side effects associated with specific drugs.

This review summarizes studies that show responses to drug treatment based on their metabolic profiles obtained before, during, or after therapeutic intervention.

Keywords: psoriasis; metabolomics; metabolomic screening; pharmacometabolomics.

For citation:

Olisova OYu, Kukes VG, Kukes IV, Ignatiev DV, Rogacheva VV. Metabolic screening as a tool for assessing the pathogenesis and course of psoriasis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):201–209. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109075>

Received: 10.05.2022

Accepted: 01.06.2022

Published: 24.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время псориаз считается хроническим аутовоспалительным/аутоиммунным системным заболеванием кожи. Многие исследования, посвящённые иммунному ответу воспалительного типа, были сосредоточены вокруг различных иммунных клеток и их медиаторов, в частности Т-лимфоцитов. Сегодня благодаря развитию метаболомики специалисты обнаружили связь между реакциями иммунной системы, клиническими проявлениями заболевания и нарушениями метаболических процессов на фоне применения биологических препаратов.

МЕТАБОЛОМИКА И ФАРМАКОМЕТАБОЛОМИКА: НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ НАУКИ

Метаболомика — новое клинически значимое направление науки, связанное с оценкой различных участников биохимических процессов в организме как здорового человека, так и пациентов с различными заболеваниями. Принципиальными отличиями данного направления от классических подходов к биохимическому скринингу пациентов являются следующие:

- определение более маленьких биохимических молекул, связанных с процессами жизнедеятельности клеток, а не тканей и органов;
- системная оценка процессов жизнедеятельности клетки в направлении энергообеспечения, включая обмен жиров, углеводов и белков, а также оценка различных систем детоксикации, предупреждающих нарушение функции клетки и её раннюю гибель;
- возможность использования метаболомного скрининга для прогнозирования последствий острой фазы воспалительного процесса за счёт оценки ключевых нарушений в процессах жизнедеятельности, включая возможность прогнозирования эффективности фармакотерапии и формирование отдельного прикладного клинического направления науки — фармакометаболомики.

Фармакометаболомика — это наука о влиянии лекарственных препаратов на изменения в обменных процессах при различных заболеваниях как с позиции оценки эффективности терапии, так и восстановления функции клеток и тканей организма на фоне проводимого лечения.

Анализ метаболомики основан на метаболическом профилировании (скрининге) с использованием различных, широко используемых в лабораторной диагностике и клинических исследованиях типов хроматографии-масс-спектрометрии, в частности газовой (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS).

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛОМНОГО СКРИНИНГА

Базисным подходом к метаболомному скринингу является определение уровня ключевых органических кислот и аминокислот, участвующих в цикле Кребса, метаболизме жиров, белков, углеводов, работе нейротрансмиттерных систем организма, антиоксидантной защиты, систем детоксикации и различных других процессах. Это позволяет получать полную картину о состоянии ключевых биохимических процессов в организме пациента, а также выявлять ранние отклонения в его здоровье. Так, в большинстве случаев именно аминокислотный баланс определяет оптимальные характеристики белкового обмена. Как в здоровом организме, так и при различных патологических воспалительных заболеваниях исходный уровень аминокислот и потребность в них различны.

В физиологических условиях именно из белков образуется значительная часть циркулирующих аминокислот, постепенно увеличивая свою концентрацию в организме. Их уровень в организме дополняют свободные аминокислоты, которые появляются вследствие постоянных процессов гидролитического расщепления белков, находящихся в тканях организма. Концентрация свободных аминокислот и структура аминокислотного пула при различных патологических состояниях претерпевает изменения. Например, в результате расщепления мышечных белков, содержащих аминокислоты с разветвлённой цепью, образуются глутамин и аланин, которые направляются в кровоток. Таким образом, степень активации воспалительного процесса можно оценивать исходя из уровня этих аминокислот в системном кровотоке относительно нормальных референтных значений здоровых людей. После поступления в клетки глутамин превращается в глутамат с помощью глутаминазы (glutaminase, GLS) или используется для биосинтеза нуклеотидов [1]. Следует отметить, что глутамат может быть обратимо преобразован в глутамин с помощью глутаминсинтетазы (glutamine synthetase, GS). Глутамат превращается в α -кетоглутонат (α -ketoglutarate, α -KG) с помощью глутаматдегидрогеназы (glutamate dehydrogenase, GDH) в митохондриях [2]. Сам α -кетоглутонат входит в цикл трикарбоновых кислот (tricarboxylic acid, TCA), и его ключевой функцией является обеспечение клетки энергией. Активированные Т-клетки селезёнки мыши демонстрируют более высокую активность GDH в сравнении с покоеющимися Т-клетками [3]. Текущие исследования показали, что активация Т-клеток требует метаболизма глутамина. Снижение уровня глутамина всего на 50% от нормального уровня культуры (2 ммоль/л) приводит к нарушению пролиферации Т-клеток у мышей, а снижение до уровня ниже 10% от нормальной — к абсолютной блокаде пролиферации [3]. Таким образом, повышенные уровни

глутамин в острую фазу воспалительного процесса ассоциированы с активацией Т-клеток, их пролиферацией и выбросом цитокинов [3].

Особенно выделяется роль глутамин в дифференцировке клеток Th17/Treg (T helper 17 cells/regulatory T cells). При нормальном уровне глутамин или его недостаточности проявляется дефицит образования Th17 [4–6]. Таким образом, Th17 имеют более высокую зависимость от метаболизма глутамин в сравнении с клетками Treg. Кроме того, Th17-клетки имеют более высокую скорость потребления кислорода при высоких уровнях глутамин, что может иметь значение при тканевом дыхании клетки и связанном с этим изменении в уровнях α -кетоглутарата.

Выявлено также, что следствием значительного повышения содержания белка в рационе являются нарушения регуляторных механизмов, например на уровне центральной нервной системы (гипоталамус), которые характеризуются сбоями биосинтетических процессов, контролируемых концентрациями незаменимых аминокислот. Это приводит к выводу о существовании оптимальных параметров белкового обмена, осуществляющих наиболее эффективное функционирование иммунных механизмов. Например, анализ различных метаболомных показателей у пациентов с псориазом, а также пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, целиакия и язвенный колит, продемонстрировал более низкие уровни цитрата (органической кислоты из цикла Кребса), аланина и метилсукцината (аминокислоты) у пациентов с псориазом [7]. Сравнение результатов метаболомного скрининга пациентов с псориазом (у некоторых из них заболевание сочеталось с псориатическим артритом) показало отличие многих показателей от метаболомного профиля пациентов с ревматоидным артритом, что может быть полезным для дифференциальной диагностики в будущем. Авторы отмечают также более высокий уровень α -кетоглутаровой кислоты, молочной кислоты, аспарагиновой кислоты и глутамата (обратимый предшественник глутамин) у пациентов с псориазом в сравнении с группой здоровых добровольцев [7]. Все эти кислоты могут быть мобилизованы в периферическую циркуляцию в организме из-за повышенных энергетических потребностей, связанных с быстрым синтезом белка и производством провоспалительных цитокинов при клеточной гиперпролиферации. Кроме того, α -кетоглутарат, который образуется при участии глутамин, в свою очередь участвует в синтезе пролина. Пролин же в последующих реакциях является одним из основных источников синтеза коллагена кожи. Коллагеновые пептиды характеризуются высоким содержанием специфических аминокислот глицина (glycine, Gly), гидроксипролина (hydroxyproline, Hyp), пролина (proline, Pro) и аланина (alanin, Ala). Таким

образом, нарушение процессов образования коллагена можно оценивать по исходным уровням данных кислот в плазме крови пациентов. Дефицит этих аминокислот может свидетельствовать о низкой активности процессов образования коллагена [8], при этом активация процесса синтеза коллагена при участии пролина может быть связана с повышением его концентрации в плазме крови. Сам пролин образуется при участии орнитина (ornithine), что в свою очередь может приводить к дефициту данной аминокислоты [9]. Орнитин является ключевым участником процесса детоксикации аммиака, а значит, его дефицит может приводить к нарушению этого процесса на фоне активации синтеза коллагена. Именно поэтому оценка активности процесса образования коллагена должна быть связана с контролем уровня орнитина с целью предотвращения его дефицита и возникновения интоксикации организма аммиаком.

Аминокислоты участвуют в пролиферации кератиноцитов, которые являются важнейшими структурными клетками кожи. Данный вид клеток активно взаимодействует с иммунными клетками, цитокинами, хемокинами и внеклеточными везикулами. В пролиферации кератиноцитов задействовано большое количество аминокислот, включая те, которые участвуют в процессе образования коллагена. Дополнительным маркером оценки активности пролиферации кератиноцитов является лактат, высокий уровень которого коррелирует с этим процессом.

Поскольку клиническое проявление псориаза связано с острым воспалительным процессом в коже [10], следует отдельно рассмотреть роль аминокислот в ассоциации с данным процессом.

Общая динамика выраженного окислительного стресса на фоне острого воспаления при псориазе связана с изменением уровня аспарагина, метаболизирующегося до аспартата. Это в свою очередь может объяснять нарушение толерантности организма пациентов с псориазом к глюкозе, развитие метаболического синдрома и повышение рисков развития или изменения течения сахарного диабета 2-го типа, так как аминокислоты с разветвлённой цепью (branched-chain amino acids, BCAA) могут быть связаны с нарушением работы систем метаболизма инсулина.

У пациентов с псориазом отмечается более высокий уровень мочевины. Во время острой фазы течения псориаза, характеризующейся гиперпролиферацией кератиноцитов, повышенный спрос со стороны организма на полиамины может привести к высвобождению трёх промежуточных продуктов мочевины — аргинина, орнитина и цитруллина, а впоследствии — к их недостаточности. В свою очередь, такая недостаточность может в дальнейшем свидетельствовать о накоплении аммиака и его токсическом действии на центральную нервную систему, что сочетается с нарушением когнитивных функций и снижением качества жизни у пациентов

в острую фазу псориаза. Существует связь между псориазом и риском психических расстройств [11]. Таким образом, поддержание процессов образования коллагена и пролиферации кератиноцитов в дальнейшем могут быть связаны с негативным токсическим действием аммиака из-за нарушений в цикле мочевины (орнитинный цикл).

У пациентов с псориазом отмечаются изменения в уровнях фенилаланина — аминокислоты, участвующей в синтезе адреналина, тироксина и меланина в организме. Поскольку ускоренный метаболизм на фоне острого воспалительного процесса происходит не только в коже, но и во всём организме, считается, что повышенный уровень фенилаланина в плазме у пациентов с псориазом может быть связан с повышенной потребностью в нейромедиаторах и гормонах. В итоге у пациентов отмечается снижение когнитивных функций и развитие депрессивных состояний на фоне болезни. Данный тезис сочетается с метаболизмом другой аминокислоты — триптофана. Триптофан и фенилаланин являются незаменимыми аминокислотами, которые не могут быть синтезированы *in vivo* [7]. Производство и накопление провоспалительных цитокинов, таких как гамма-интерферон (interferon gamma, IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), в псориазических воспалительных поражениях могут стимулировать синтез тетрагидробиптерина, который в качестве важного кофактора фенилаланина способствует синтезу нейромедиаторов [7]. Кроме того, путь фенилаланин–тирозин участвует в производстве меланина, что может объяснить локальное накопление фенилаланина в коже.

Ещё одним показателем, заслуживающим внимания у пациентов с псориазом, является гомоцистеин — фактор риска развития и осложнённого течения сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме у пациентов с псориазом связан с индуцированным окислительным стрессом и воспалением эндотелия сосудов. Гомоцистеин вызывает накопление асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA), который в свою очередь является мощным эндогенным ингибитором оксида азота синтазы (nitric oxide synthase, NOS). Ингибирующее действие ADMA в отношении NOS приводит к снижению оксида азота в тканях, тем самым способствуя гиперпролиферации кератиноцитов. Так, в сыворотке крови 42 больных хроническим бляшечным псориазом и 48 здоровых человек контрольной группы [12] были оценены уровни гомоцистеина, ADMA, L-монометил-L-аргинина (L-NMMA), симметричного диметиларгинина (symmetric dimethylarginine, SDMA) и L-аргинина, а также соотношение L-аргинин/ADMA. Тяжесть псориаза оценивали по площади распространённости псориаза на коже и индексу тяжести течения заболевания (Psoriasis Area and Severity Index, PASI).

В результате отмечено, что средние значения ADMA и гомоцистеина были значительно выше, а значения цитруллина и L-аргинина/ADMA значительно ниже у пациентов с псориазом в сравнении с контрольной группой. Таким образом, метаболиты пути L-аргинин-NO, особенно ADMA, могут играть важную роль в патогенезе псориаза. Кроме того, уровни ADMA в сыворотке пациентов с псориазом могут быть индикатором тяжести заболевания. Данные показатели могут указывать также на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с псориазом.

Важную роль в патофизиологии псориаза представляет провоспалительный цитокин TNF- α . На основании этого разработаны биологические препараты с анти-TNF- α действием, в частности этанерцепт, который продемонстрировал эффективность в разрешении острой фазы псориаза. В данном случае необходимо оценить как влияние препарата, так и динамику восстановления уровней аминокислот, изменённых в острую фазу псориаза, что может рассматриваться прогностическим инструментом для оценки эффективности проводимой фармакотерапии. Такой подход является ключевой составляющей современного направления клинической фармакологии — фармакометабономики.

В исследовании М. Kamleh и соавт. [13] проведён метаболомный скрининг пациентов с псориазом до начала лечения этанерцептом и спустя 12 нед (3 мес). В исследовании приняли участие 96 человек, из них 32 здоровых добровольца (контрольная группа), 32 пациента с лёгким и 32 с тяжёлым течением псориаза. Пациентам с псориазом был назначен этанерцепт в дозе 50 мг 1 раз/нед подкожно. В результате исследования показана корреляция изменений метаболомного профиля с тяжестью течения псориаза, а также разница в уровнях метаболомных показателей между пациентами с псориазом и контрольной группой. У пациентов с тяжёлым течением псориаза отмечались выраженные изменения уровней орнитина (увеличение на 215%) и цитруллина (увеличение на 90%) в сравнении с группой контроля. В группе испытуемых, получавших этанерцепт, отмечалось снижение роста 10 наименований аминокислот из 20, которые исходно были повышенными относительно группы контроля. Наиболее выраженное снижение уровней отмечено для треонина (снижение на 230%), орнитина (снижение на 233%) и метионина (снижение на 150%) относительно их исходных уровней на момент начала лечения препаратом. Сравнение пациентов группы тяжёлого течения псориаза, принимавших этанерцепт, с контрольной группой выявило по результатам лечения нормализацию 89% метаболитов, которые ранее были увеличены на фоне острой фазы заболевания.

Таким образом, выделены несколько ключевых метаболомных путей аминокислот, нарушенных на фоне течения острой формы псориаза, которые могут

рассматриваться как индикаторы воспалительного статуса в острую фазу заболевания:

- 1) цитидин, цистатионин, ацетилглюкозамин, гидроксипролин и таурин;
- 2) орнитин, аргинин, треонин, метионин, глутамин, глицин, цитруллин и пролин;
- 3) фенилаланин, цистин, глицин, серин, аспартат и глутамат.

При оценке изменений уровней пролина и глицина следует помнить, что они активно вовлечены в процесс синтеза коллагена IА, в то время как гидроксипролин является маркером деградации тканевого коллагена. В результате у пациентов, получавших этанерцепт, нарушения концентрации данных аминокислот были скорректированы в сторону нормализации их уровней.

Авторы отмечали также роль отдельных метаболитов, связанных с катаболическими процессами и процессами деградации тканей, например глутамина, ксантуреновой кислоты и этаноламина, образуемых, в свою очередь, при распаде триптофана и других аминокислот. Таким образом, объясняется снижение уровня триптофана у пациентов с более тяжёлым течением псориаза и, наоборот, более высоких уровней триптофана у пациентов с хорошим клиническим эффектом при фармакотерапии псориаза этанерцептом [13].

В аналогичное исследование [14] было включено 30 пациентов с псориазом и 30 здоровых добровольцев контрольной группы, у которых наблюдались различия в уровнях ряда аминокислот. В частности, в группе псориаза отмечались более низкие концентрации L-триптофана, L-тирозина, L-лизина, L-гистидина, L-метионина, L-аргинина, L-орнитина и L-глутамина в сравнении с контрольной группой. Эти результаты предложено рассматривать в качестве маркеров нарушения гликолиза, а также индикаторов гиперпролиферации кератиноцитов, а уровни L-лейцина, L-аланина, L-глутамина, L-глутамата и холина — маркерами прогноза дальнейшей тяжести течения псориаза у пациентов.

В целом такие выводы согласуются с позицией Н. Kang и соавт. [15]. В работе оценивался метаболомный профиль аминокислот и некоторых органических кислот, а также холестерина в сыворотке 14 пациентов с псориазом и 15 здоровых добровольцев. По результатам исследования, у пациентов с псориазом в сравнении со здоровыми добровольцами показаны более высокие концентрации аспарагина, аспарагиновой кислоты, изолейцина, фенилаланина, орнитина, пролина, лактата и мочевины, пониженные — кротоновой кислоты, азе-лаиновой кислоты, этаноламина и холестерина.

В аналогичном исследовании R.K. Madsen и соавт. [16] сравнивали метаболомический профиль пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и данные здоровых добровольцев в контроле. Участников исследования ($n=89$) разделили на 2 когорты:

группу наблюдения составили 25 пациентов с ревматоидным артритом, 25 пациентов с псориатическим артритом и 10 здоровых добровольцев, группу сравнения (валидации) — 14 пациентов с ревматоидным артритом и 20 здоровых добровольцев. При оценке метаболомического профиля авторы выявили различия между пациентами с ревматоидным артритом и группой здоровых добровольцев: высокие уровни глицериновой кислоты, D-рибофуранозы и гипоксантина против сниженных уровней гистидина, треоновой кислоты, метионина, холестерина, аспарагина и треонина соответственно. В группе пациентов с ревматоидным артритом обнаружены более высокие уровни глутамина, гептановой кислоты, сукцината, псевдоуридина, инозина, гуанозина, арабитола, цистина, цистеина и фосфорной кислоты в сравнении с группой псориатического артрита.

В работе А. Ottas и соавт. [17] 146 участников исследования были разделены на 2 когорты (целевой и нецелевой анализ). В целевой анализ включено 40 человек, из них 20 с бляшечным псориазом и 20 здоровых добровольцев (контроль). Для нецелевого анализа отобрано 106 пациентов, в числе которых 55 больных псориазом и 51 здоровый доброволец. В целевом анализе авторы обнаружили различия в концентрации ацилкарнитина, в частности нонаноилкарнитина (C), додеcanoилкарнитина (C12), декадиеноилкарнитина (C10:2) и пиметилкарнитина (C7-DC), сниженных у пациентов с псориазом в сравнении с группой здорового контроля. Глутамат, орнитин, фенилаланин и метионинсульфоксид были значительно выше у пациентов с псориазом в сравнении с группой контроля. В нецелевом анализе обнаружены высокие уровни мочевины и таурина у пациентов с псориазом в сравнении со здоровыми добровольцами. Повышенный уровень аминокислот у пациентов с псориазом может быть связан с более высоким спросом на аминокислоты за счёт гиперпролиферации эпидермиса, где синтез белков *de novo* усиливается, а скорость митоза в базальных кератиноцитах увеличивается в сравнении с непоражённой кожей.

М. Souto-Carneiro и соавт. [18] в своём исследовании ($n=122$) проводили поиск различий в метаболитах у пациентов с серонегативным ревматоидным ($n=49$) и псориатическим ($n=73$) артритом. Пациенты с псориатическим артритом отличались повышенными концентрациями аланина, треонина, лейцина, валина, лактата и сниженным уровнем фенилаланина. Уровни аланина и валина у пациентов с серонегативным ревматоидным артритом были связаны с повышением активности В-клеток в синовиальной жидкости, а уровни треонина, фенилаланина и лейцина коррелировали с высокими уровнями интерлейкинов (interleukin, IL) 1b и 8. Таким образом, пациенты с серонегативным ревматоидным и псориатическим артритом имеют разные уровни метаболомных показателей, что можно использовать в качестве биомаркеров дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и приближение к клинической практике различных «омиксных» технологий скрининга, включая метаболомику, геномику и протеомику, привело к получению новых знаний об иммуновоспалительных процессах, в частности при псориазе.

Сегодня, опираясь на результаты ряда исследований, можно утверждать о наличии тесной связи между метаболомными изменениями и патогенезом псориаза, исходом острой фазы заболевания и проводимой фармакотерапией.

Фармакометаболический подход позволяет выявлять области коррекции изменений, обусловленные нарушениями образования коллагена и кератиноцитов, а также выявлять проблемы, связанные с нарушениями процессов детоксикации аммиака. Кроме того, данный подход можно рассматривать как ранний прогностический инструмент для оценки эффективности проводимой фармакотерапии псориаза биологическими препаратами, например анти-TNF- α , такими как этарнецепт.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang G., Xia Y., Ren W. Glutamine metabolism in Th17/Treg cell fate: applications in Th17 cell-associated diseases // *Science China Life Sci.* 2021. Vol. 64, N 2. P. 221–233. doi: 10.1007/s11427-020-1703-2
2. De Berardinis R.J., Mancuso A., Daikhin E., et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. Vol. 104, N 49. P. 19345–19350. doi: 10.1073/pnas.0709747104
3. Carr E.L., Kelman A., Wu G.S., et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation // *J Immunology.* 2010. Vol. 185, N 2. P. 1037–1044. doi: 10.4049/jimmunol.0903586
4. Johnson M.O., Wolf M.M., Madden M.Z., et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism // *Cell.* 2018. Vol. 175, N 7. P. 1780–1795.e19. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.001
5. Klysz D., Tai X., Robert P.A., et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation // *Sci Signal.* 2015. Vol. 8, N 396. P. ra97. doi: 10.1126/scisignal.aab2610
6. Lian, G., Gnanaprakasam, J.R., Wang, T., et al. Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation // *Elife.* 2018. Vol. 7. P. e36158. doi: 10.7554/eLife.36158
7. Lian N., Shi L.Q., Hao Z.M., Chen M. Research progress and perspective in metabolism and metabolomics of psoriasis // *Chin Med J.* 2020. Vol. 133, N 24. P. 2976–2986. doi: 10.1097/CM9.0000000000001242
8. Gauza-Włodarczyk M., Kubisz L., Włodarczyk D. Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects // *Int J Biol Macromol.* 2017. Vol. 104, Pt A. P. 987–991. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.013
9. Smith R.J., Phang J.M. The importance of ornithine as a precursor for proline in mammalian cells // *J Cell Physiol.* 1979. Vol. 98, N 3. P. 475–481. doi: 10.1002/jcp.1040980306
10. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология.* 2006. № 1. С. 68–70.
11. Tashiro T., Sawada Y. Psoriasis and systemic inflammatory disorders // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 8. P. 4457. doi: 10.3390/ijms23084457

Вклад авторов. 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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.Ю. Олисова, В.Г. Кукес* — подготовка материала для обзора, выявление ключевой информации по тематике, финальная подготовка текста; *И.В. Кукес, В.В. Рогачева* — обзор литературы, подготовка заключения, оформление списка литературы; *Д.В. Игнатьев* — подготовка заключения, клиническая интерпретация результатов, указанных в материале.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. *O.Y. Olishova, V.G. Kukes* — preparation of the material for the review, identification of key information on the subject, final preparation of the text; *I.V. Kukes, V.V. Rogacheva* — literature review, preparation of the conclusion, design of the list of references; *D.V. Ignatiev* — preparation of the conclusion, clinical interpretation of the results indicated in material.

12. Bilgiç Ö., Altınyazar H.C., Baran H., Ünlü A. Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis // *Arch Dermatol Res.* 2015. Vol. 307, N 5. P. 439–444. doi: 10.1007/s00403-015-1553-3
13. Kamleh M.A., Snowden S.G., Grapov D., et al. LC-MS metabolomics of psoriasis patients reveals disease severity-dependent increases in circulating amino acids that are ameliorated by anti-TNF α treatment // *J Proteome Res.* 2015. Vol. 14, N 1. P. 557–566. doi: 10.1021/pr500782g
14. Kapoor S.R., Filer A., Fitzpatrick M.A., et al. Metabolic profiling predicts response to anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, N 6. P. 1448–1456. doi: 10.1002/art.37921
15. Kang H., Li X., Zhou Q., et al. Exploration of candidate biomarkers for human psoriasis based on GC-MS serum

- metabolomics // *Br J Dermatol.* 2017. Vol. 176, N 3. P. 713–722. doi: 10.1111/bjd.15008
16. Madsen R.K., Lundstedt T., Gabrielsson J., et al. Diagnostic properties of metabolic perturbations in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* 2011. Vol. 13, N 1. P. R19. doi: 10.1186/ar3243
17. Ottas A., Fishman D., Okas T.L., et al. The metabolic analysis of psoriasis identifies the associated metabolites while providing computational models for the monitoring of the disease // *Arch Dermatol Res.* 2017. Vol. 309, N 7. P. 519–528. doi: 10.1007/s00403-017-1760-1
18. Souto-Carneiro M., Tóth L., Behnisch R., et al. Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2020. Vol. 79, N 4. P. 499–506. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216374

REFERENCES

1. Yang G, Xia Y, Ren W. Glutamine metabolism in Th17/Treg cell fate: applications in Th17 cell-associated diseases. *Sci China Life Sci.* 2021;64(2):221–233. doi: 10.1007/s11427-020-1703-2
2. De Berardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(49):19345–19350. doi: 10.1073/pnas.0709747104
3. Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *J Immunol.* 2010;185(2):1037–1044. doi: 10.4049/jimmunol.0903586
4. Johnson MO, Wolf MM, Madden MZ, et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism. *Cell.* 2018;175(7):1780–1795.e19. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.001
5. Klysz D, Tai X, Robert PA, et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal.* 2015;8(396):ra97. doi: 10.1126/scisignal.aab2610
6. Lian G, Gnanaprakasam JR, Wang T, et al. Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation. *Elife.* 2018;7:e36158. doi: 10.7554/eLife.36158
7. Lian N, Shi LQ, Hao ZM, Chen M. Research progress and perspective in metabolism and metabolomics of psoriasis. *Chin Med J.* 2020;133(24):2976–2986. doi: 10.1097/CM9.0000000000001242
8. Gauza-Włodarczyk M, Kubisz L, Włodarczyk D. Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects. *Int J Biol Macromol.* 2017;104(Pt A):987–991. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.013
9. Smith RJ, Phang JM. The importance of ornithine as a precursor for proline in mammalian cells. *J Cell Physiol.* 1979;98(3):475–481. doi: 10.1002/jcp.1040980306
10. Suskova VS, Pinson IY, Olisova OY. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Dermatology Venereology.* 2006;(1):68–70. (In Russ).
11. Tashiro T, Sawada Y. Psoriasis and systemic inflammatory disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4457. doi: 10.3390/ijms23084457
12. Bilgiç Ö, Altınyazar HC, Baran H, Ünlü A. Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(5):439–444. doi: 10.1007/s00403-015-1553-3
13. Kamleh M, Snowden S, Grapov D, et al. LC-MS metabolomics of psoriasis patients reveals disease severity-dependent increases in circulating amino acids that are ameliorated by anti-TNF α treatment. *J Proteome Res.* 2015;14(1):557–566. doi: 10.1021/pr500782g
14. Kapoor SR, Filer A, Fitzpatrick MA, et al. Metabolic profiling predicts response to anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1448–1456. doi: 10.1002/art.37921
15. Kang H, Li X, Zhou Q, et al. Exploration of candidate biomarkers for human psoriasis based on gc-ms serum metabolomics. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):713–722. doi: 10.1111/bjd.15008
16. Madsen RK, Lundstedt T, Gabrielsson J, et al. Diagnostic properties of metabolic perturbations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R19. doi: 10.1186/ar3243
17. Ottas A, Fishman D, Okas TL, et al. The metabolic analysis of psoriasis identifies the associated metabolites while providing computational models for the monitoring of the disease. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(7):519–528. doi: 10.1007/s00403-017-1760-1
18. Souto-Carneiro M, Tóth L, Behnisch R, et al. Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):499–506. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216374

ОБ АВТОРАХ

*** Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Кукес Владимир Григорьевич,
д.м.н., профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>;
eLibrary SPIN: 8498-3521;
e-mail: elmed@yandex.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569;
e-mail: ilyakukes@gmail.com

Игнатьев Дмитрий Владимирович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

Рогачева Вероника Валерьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-7887>;
eLibrary SPIN: 6164-1817;
e-mail: rogacheva-90@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

*** Olga Yu. Olisova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Vladimir G. Kukes,
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>;
eLibrary SPIN: 8498-3521;
e-mail: elmed@yandex.ru

Ilya V. Kukes, MD, Cand. Sci. (Med.), Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569;
e-mail: ilyakukes@gmail.com

Dmitry V. Ignatiev, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

Veronika V. Rogacheva, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-7887>;
eLibrary SPIN: 6164-1817;
e-mail: rogacheva-90@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109903>

Оригинальное исследование

Эффективность и безопасность ПУВА и УФБ-311 нм при псориазе: одноцентровое ретроспективное исследование

О.С. Яцкова¹, Е.М. Анпилогова²¹ Центральная поликлиника, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Псориаз — распространённый, генетически детерминированный иммуноопосредованный дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся рецидивирующим течением с частым ассоциативным поражением других органов и систем, что значительно снижает качество жизни пациентов. На протяжении многих лет одно из ведущих мест в лечении псориаза средней и тяжёлой степени течения занимает, по признанию мировых дерматологических сообществ, фототерапия (ПУВА и УФБ-311 нм). Однако с появлением генно-инженерных биологических препаратов частота её назначения заметно снизилась.

Цель — оценить эффективность и безопасность ПУВА и УФБ-311 нм в лечении среднетяжёлого и тяжёлого псориаза.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование на базе ФГКУ «Центральная поликлиника» с участием 920 больных псориазом среднетяжёлого и тяжёлого течения, получавших фототерапию (ПУВА и УФБ-311 нм) в период с 2005 по 2021 г. Начальная доза облучения составляла 0,5–1 Дж/см² при ПУВА и 0,1–0,2 Дж/см² при УФБ-311 нм с постепенным увеличением дозы через каждые 1–2 сеанса на 0,5 Дж/см² и на 0,1 Дж/см² соответственно. Лечение проводилось по методике четырёхразового облучения в неделю с использованием кабины UV-7001K (Waldmann, Германия).

Результаты. Средний возраст дебюта псориаза у включённых в исследование ($n=920$; 478 (52%) мужчин, 442 (48%) женщины в возрасте от 21 года до 68 лет) составил $34\pm 5,2$ года, длительность заболевания — в среднем $10,5\pm 8,2$ лет. Вульгарный псориаз наблюдался у 756 (82%) больных, каплевидный — у 36 (4%), экссудативный — у 73 (8%), инверсный — у 55 (6%); псориатический артрит диагностирован в 249 (27%) случаях. Первые сеансы фототерапии назначались в среднем через $2,1\pm 1,6$ года от начала заболевания. Выбор метода фототерапии зависел от степени тяжести течения процесса. Так, при псориазе средней тяжести больным назначали УФБ-311 нм ($n=473$). Курс состоял из 25–35 сеансов облучения с кумулятивной дозой $35,3\pm 5,9$ Дж/см². Клиническое излечение наблюдалось у 93% больных, значительное улучшение — у 7%. Достигнутая клиническая ремиссия сохранялась в течение 361 ± 194 дней. Наличие множества инфильтрированных бляшек и рефрактерное течение тяжёлого псориаза являлось показанием для проведения ПУВА-терапии ($n=447$). Курс состоял из 20–30 сеансов облучения с кумулятивной дозой $81,5\pm 14,3$ Дж/см². Клиническое излечение наблюдалось у 98% больных, значительное улучшение — у 2%. Достигнутая клиническая ремиссия сохранялась в течение 420 ± 275 дней. Из-за невозможности приёма фотосенсибилизатора 12 (1,3%) пациентов досрочно прекратили курс ПУВА. В остальных случаях наблюдавшиеся побочные эффекты были незначительными и не являлись причиной отмены терапии.

Заключение. Методы ПУВА и УФБ-311 нм продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в лечении псориаза среднетяжёлого и тяжёлого течения. Вместе с тем необходимо проведение дальнейших исследований по усовершенствованию методик проведения фототерапии для более быстрого достижения длительно сохраняющейся клинической ремиссии, что позволит вернуть фототерапии свои лидирующие позиции в лечении псориаза, повысив доверие врачей и комплаентность пациентов.

Ключевые слова: псориаз; ПУВА; УФБ; фототерапия.

Для цитирования:

Яцкова О.С., Анпилогова Е.М. Эффективность и безопасность ПУВА и УФБ-311 нм при псориазе: одноцентровое ретроспективное исследование // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 3. С. 211–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109903>

Рукопись получена: 25.05.2022

Рукопись одобрена: 10.06.2022

Опубликована: 20.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109903>

Original study article

Efficacy and safety of PUVA and UVB-311 nm in psoriasis: single-center retrospective study

Olga S. Yazkova¹, Ekaterina M. Anpilogova²¹ Central polyclinic, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Psoriasis is a widespread, genetically determined immune-mediated dermatosis of a multifactorial nature, characterized by a recurrent course with frequent associative damage to other organs and systems, which significantly reduces the quality of patients' lives. For many years, phototherapy (PUVA and UVB-311 nm) has had one of the leading places in the treatment of moderate and severe psoriasis according to the world dermatological communities. However, with the advent of genetically engineered biological drugs, the frequency of its administration has significantly decreased.

AIM: to evaluate the efficacy and safety of PUVA and UVB-311 nm in the treatment of moderate and severe psoriasis.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted on the basis of the Federal State Institution "Central polyclinic" with the participation of 920 patients with moderate and severe psoriasis who received phototherapy (PUVA and UVB-311 nm) in the period from 2005 to 2021. The initial radiation dose was 0.5–1 J/cm² at PUVA and 0.1–0.2 J/cm² at UVB-311 nm with a gradual increase in the dose every 1–2 sessions by 0.5 J/cm² and 0.1 J/cm², respectively. The treatment was carried out according to the method of four-time irradiation per week using the UV-7001K cabin (Waldmann, Germany).

RESULTS: Among 920 patients there were 478 (52%) men and 442 (48%) women (aged 21 to 68 years). The average age of psoriasis onset is 34±5.2 years. The duration of the disease averaged 10.5±8.2 years. Vulgar psoriasis was observed in 756 (82%) patients, teardrop-shaped — in 36 (4%), exudative — in 73 (8%), inverse — in 55 (6%). 249 (27%) were diagnosed with psoriatic arthritis. On average, the first phototherapy sessions were prescribed 2.1±1.6 years after the onset of the disease. The choice of phototherapy method depended on the severity of the process. Thus, with moderate psoriasis, patients were prescribed UVB-311 nm (*n*=473). The course consisted of 25–35 sessions of radiation with a cumulative dose of 35.3±5.9 J/cm². Clinical remission was observed in 93% of patients, significant improvement — in 7%. The achieved clinical remission was maintained for 361±194 days. In total, during the studied period, 149 people received 27 courses of UVB-therapy, 132 — 24 courses, 53 — 19 courses, 69 — 15 courses, 58 — 11 courses, 12 — 7 courses. Multiple infiltrated plaques and refractory course of severe psoriasis was an indication for PUVA therapy (*n*=447). The course consisted of 20–30 irradiation sessions with a cumulative dose of 81.5±14.3 J/cm². Clinical remission was observed in 98% of patients, a significant improvement in 2%. 14 people received 23 courses, 21 — 20 courses, 12 — 19 courses, 227 — 15 courses, 104 — 13 courses, 33 — 10 courses, 27 — 4 courses, 9 — 2 courses of PUVA. The achieved clinical remission was maintained for 420±275 days. 12 (1.3%) patients cancelled PUVA prematurely due to the inability to take a photosensitizer. In other cases, the observed side effects were minor and did not cause discontinuation of therapy.

CONCLUSION: PUVA and UVB-311 nm have demonstrated high efficacy and safety in the treatment of moderate and severe psoriasis. At the same time, it is necessary to conduct further research to improve the methods of phototherapy for faster achievement of long-lasting clinical remission, which will allow phototherapy to regain its leading position in the treatment of psoriasis, increasing the doctors' trust and patients' compliance.

Keywords: psoriasis; PUVA; UVB; phototherapy.

For citation:

Yazkova OS, Anpilogova EM. Efficacy and safety of PUVA and UVB-311 nm in psoriasis: single-center retrospective study. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):211–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109903>

Received: 25.05.2022

Accepted: 10.06.2022

Published: 20.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — распространённый, генетически детерминированный иммуопосредованный дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся рецидивирующим течением с частым ассоциативным поражением других органов и систем, что значительно снижает качество жизни пациентов [1]. Согласно зарубежным и отечественным рекомендациям, на протяжении нескольких десятилетий одно из ведущих мест в лечении псориаза средней и тяжёлой степени течения занимает фототерапия [2, 3]. По данным ряда исследований, по своей эффективности фототерапия может быть сопоставима с современными генно-инженерными биологическими препаратами, а иногда и превосходить их [4, 5]. Тем не менее дискуссионным остаётся вопрос её безопасности, в частности ПУВА-терапии (psoralen+UVA — псорален + ультрафиолетовые лучи группы А). Так, опубликованы противоречивые сообщения относительно канцерогенности этого метода, ввиду чего ряд авторов ставит вопрос обоснованности применения ПУВА в рамках соотношения польза/вред для пациента [6–8]. Несмотря на доказанную эффективность метода, нарастающее беспокойство по поводу его способности вызывать базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи привело к широкому распространению УФБ-терапии (ультрафиолетовые лучи группы В), безопасной в отношении возможного канцерогенеза [9].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ПУВА и УФБ-311 нм в терапии среднетяжёлого и тяжёлого течения псориаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное одноцентровое.

Критерии соответствия

Критерии включения. В работу были включены больные псориазом, получавшие курсы ПУВА и УФБ-311 нм в виде монотерапии. Все участники исследования были старше 18 лет и имели верифицированный диагноз «псориаз» среднетяжёлого и тяжёлого течения.

Критерии исключения. Все пациенты прошли клинико-anamnestическое и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови), по результатам которых были исключены лица с противопоказаниями для назначения фототерапии.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГКУ «Центральная поликлиника» в период с 2005 по 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Эффективность терапии оценивали по динамике клинической картины: клиническая ремиссия — $\geq 95\%$; значительное улучшение — $94\text{--}75\%$; улучшение — $74\text{--}50\%$; незначительное улучшение — $49\text{--}25\%$; отсутствие эффекта — $\leq 24\%$.

Для проведения фототерапии (ПУВА 320–400 нм и УФБ-311 нм) использовали кабину UV-7001K (Waldmann, Германия). В качестве фотосенсибилизаторов при фотохимиотерапии (ПУВА) назначали Аммифурин и Оксорален внутрь после еды, запивая молоком, в дозе 0,8 мг/кг, однократно, за 2 ч до сеанса облучения. Начальная доза облучения определялась минимальной эритемной дозой и составляла 0,5–1 Дж/см² при ПУВА и 0,1–0,2 Дж/см² при УФБ-311 нм с постепенным увеличением дозы через каждые 1–2 сеанса (в зависимости от наличия фотодерматита) на 0,5 Дж/см² и на 0,1 Дж/см² соответственно. Лечение проводилось по методике четырёхкратового облучения в неделю.

Этическая экспертиза

Настоящее исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). Все участники исследования были проинформированы о продолжительности и характере исследования.

От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании на основании этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

Статистический анализ

Математико-статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2016. Использовались описательные методы статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В период с 2005 по 2021 г. фототерапию получили 920 пациентов, из них 478 (52%) мужчин и 442 (48%) женщины в возрасте от 21 года до 68 лет. Средний возраст дебюта псориаза — $34 \pm 5,2$ года. Длительность заболевания в среднем составила $10,5 \pm 8,2$ года. Семейный анамнез был отягощён у 385 (42%) больных, в то время как 535 (58%) участников исследования сообщили об отсутствии псориаза у своих родственников. Наиболее частым провоцирующим фактором развития псориаза являлись сильные стрессовые ситуации: о потере/болезни близких родственников незадолго до появления первых высыпаний сообщили 387 (42%) пациентов, о серьёзных

проблемах на работе — 125 (13,6%), о расторжении брака/соре с партнёром — 177 (19,2%). В 127 (13,8%) случаях триггерным фактором послужили инфекционные заболевания, в 39 (4,2%) из них пусковым фактором стала вакцинация. У 73 (8%) больных отмечались значительные нарушения диеты (злоупотребление алкоголем, жирной пищей), ещё 31 (3%) больной связывал начало псориаза с проведёнными ранее оперативными вмешательствами или травмами. Подробная клинικο-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Назначению фототерапии во всех случаях предшествовало длительное лечение различными лекарственными средствами, не оказавшими положительного эффекта или вызвавшими развитие нежелательных реакций, что стало причиной отмены терапии. Так, 199 (21,6%) пациентов ранее получали системные препараты: Неотигазон — 94 (10,2%), метотрексат — 105 (11,4%). Антигистаминные препараты и витаминотерапию получали 761 (82,7%) и 736 (80%) человек соответственно; 592 (64,3%) пациента применяли дезинтоксикационное средство Реамберин, 630 (68,5%) — глюконат кальция. Во всех случаях пациентам проводилась мазевая терапия (гормональные средства, аналоги витамина D, редуцирующие средства, салициловая кислота). В среднем первые сеансы фототерапии назначались через $2,1 \pm 1,6$ года от начала заболевания.

Вульгарным псориазом страдали 756 (82%) больных, каплевидным — 36 (4%), экссудативным — 73 (8%), инверсным — 55 (6%). У 249 (27%) был диагностирован псориатический артрит.

Основные результаты исследования

Выбор метода фототерапии зависел от степени тяжести течения процесса. Так, при псориазе средней тяжести больным назначали УФБ-311 нм ($n=473$). Курс состоял из 25–35 сеансов облучения с кумулятивной дозой $35,3 \pm 5,9$ Дж/см². Повторные курсы назначали исходя из оценки текущей клинической картины (при обострении), не чаще 2 раз в год. Клиническое излечение наблюдалось у 93% больных, значительное улучшение — у 7%. Достигнутая клиническая ремиссия сохранялась в течение 361 ± 194 дней. Всего за изученный период 149 человек получили 27 курсов терапии УФБ-311 нм, 132 — 24 курса, 53 — 19 курсов, 69 — 15 курсов, 58 — 11 курсов, 12 — 7 курсов.

Наличие множества инфильтрированных бляшек и рефрактерное течение тяжёлого псориаза являлось показанием для проведения ПУВА-терапии ($n=447$). Курс состоял из 20–30 сеансов облучения с кумулятивной дозой $81,5 \pm 14,3$ Дж/см². Повторные курсы назначали исходя из оценки текущей клинической картины (при обострении), не чаще 2 раз в год. Клиническое излечение наблюдалось у 98% больных, значительное улучшение — у 2%. Всего за изученный период 14 человек

получили 23 курса ПУВА, 21 — 20 курсов, 12 — 19 курсов, 227 — 15 курсов, 104 — 13 курсов, 33 — 10 курсов, 27 — 4 курса, 9 — 2 курса. Достигнутая клиническая ремиссия сохранялась в течение 420 ± 275 дней. Как правило, для сохранения клинической ремиссии требовалось не более одного курса ПУВА ежегодно. Наиболее короткий безрецидивный период длился 1 мес, максимальная ремиссия наблюдалась в течение 97 мес.

Сравнительные данные по длительности ремиссии, количеству сеансов и кумулятивной дозе облучения у больных, находившихся на лечении ПУВА и УФБ-311 нм (в среднем за один курс), представлены в табл. 2.

Нежелательные явления

Побочные эффекты фототерапии отметили 395/920 больных, в основном те, кто получал ПУВА-терапию: 153 (16,6%) пациента жаловались на диспепсические явления после приёма фотосенсибилизатора. Фотодерматит наблюдался у 95 (10,3%) больных, получавших ПУВА, и у 68 (7,4%) при УФБ-311 нм. У 41% пациентов в начале лечения развились сухость кожи и зуд.

Стоит отметить, что все побочные эффекты имели кратковременный характер и проходили при соблюдении инструкции по приёму фотосенсибилизатора, корректировке дозы облучения и регулярном применении эмоленов. Из-за невозможности приёма фотосенсибилизатора 12 (1,3%) больных досрочно прекратили курс ПУВА. В остальных случаях нежелательные явления не стали причиной отмены терапии.

При мониторинге биохимических показателей крови наблюдалось заметное повышение уровня трансаминаз у больных, получавших фотосенсибилизатор и имевших хронические заболевания печени в стадии компенсации.

ОБСУЖДЕНИЕ

За 2005–2021 гг. фототерапия была проведена 920 больным, обратившимся по поводу среднетяжёлого и тяжёлого течения псориаза. Среди пациентов наблюдалось приблизительно одинаковое соотношение мужчин и женщин. УФБ-311 нм назначалась при среднетяжёлом течении процесса; при рефрактерном псориазе с инфильтрированными высыпаниями больные получали курсы ПУВА-терапии.

ПУВА-терапия продемонстрировала высокую эффективность, несмотря на имеющиеся ограничения по количеству сеансов согласно протоколу её проведения. Клиническое излечение наблюдалось в 98% случаев, значительное улучшение — в 2%. Стоит отметить, что достигнутый эффект длился в среднем около 12 мес.

УФБ-311 нм, как правило, назначалась больным с менее тяжёлым течением псориаза и тем, у кого были выявлены противопоказания к проведению фотохимиотерапии. Такой выбор возможен благодаря более мягкому действию УФ-лучей спектра Б (311 нм) в сравнении с глубоко

Таблица 1. Клиническая характеристика больных до лечения**Table 1.** Clinical characteristics of patients before treatment

Параметры	Пациенты, n (%)
Пол:	
• мужской	478 (52)
• женский	442 (48)
Возраст, лет	43,6±12,4
Возраст начала заболевания, лет	31,7±12,6
Средняя длительность псориаза, лет	10,5±8,2
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1±6,3
Семейный анамнез по псориазу:	
• отягощён	385 (42)
• не отягощён	535 (58)
Провоцирующие факторы:	
• стресс	689 (75)
• инфекционные заболевания	127 (13)
• погрешности в диете	73 (8)
• травмы/оперативные вмешательства	31 (3)
Тип псориаза:	
• бляшечный псориаз	920 (100)
Локализация высыпаний:	
• голова и шея	475 (51,6)
• волосистая часть головы	426 (46,3)
• верхние конечности	903 (98,1)
• нижние конечности	897 (97,5)
• туловище	920 (100)
• ягодицы	398 (43,2)
Предыдущее лечение:	
• Неотигазон	94 (10,2)
• метотрексат	105 (11,4)
• антигистаминные препараты	761 (82,7)
• Реамберин	592 (64,3)
• глюконат кальция	630 (68,5)
• витаминотерапия	736 (80)
• мазевая терапия	920 (100)
Сопутствующие заболевания:	
• гипертоническая болезнь	429 (46,6)
• сахарный диабет	275 (29,9)
• заболевания желудочно-кишечного тракта	684 (74,3)
• депрессия	301 (32,7)

Таблица 2. Сравнительные данные терапии ПУВА и УФБ-311 нм (в среднем за один курс)**Table 2.** Comparative data of PUVA and UVB-311 nm therapy (on average for one course)

Показатель	Терапия	
	ПУВА	УФБ-311
Число пациентов, <i>n</i>	447	473
Пол, м/ж	232/215	198/275
Средний возраст, лет	41,8±14	55,3±10
Длительность ремиссии, дни	420±275	361±194
Число сеансов за курс, <i>n</i>	20–30	25–35
Кумулятивная доза, Дж/см ²	81,5±14,3	35,3±5,9

проникающими в кожу УФА-лучами (320–400 нм) и отсутствию необходимости перорального приёма фотосенсибилизатора. Вместе с тем УФБ-311 уступал ПУВА по эффективности: клиническое излечение наблюдалось в 93% случаев, значительное улучшение — в 7%, а достигнутый результат сохранялся в среднем в течение нескольких месяцев.

Среди ранних побочных эффектов отмечались диспепсические явления при приёме фотосенсибилизатора и фототоксические реакции, которые носили кратковременный характер. Досрочно прекратил лечение из-за невозможности приёма фотосенсибилизатора всего 1% больных. В остальных случаях наблюдавшиеся побочные эффекты были незначительными и не являлись причиной отмены терапии.

Особый интерес и обеспокоенность учёных вызывают отдалённые побочные эффекты фототерапии. Сообщается, что риск развития немеланомного рака кожи значительно увеличивается с количеством процедур ПУВА-терапии, приводящей к необратимым нарушениям в коже [7, 8]. Однако в ходе крупного исследования, проведённого отечественными дерматологами, это утверждение было опровергнуто. Так, у 90 больных, получивших от 474 до 880 процедур ПУВА с общей дозой 2067–3195 Дж/см², не обнаружено признаков рака кожи или предраковых заболеваний. Кроме того, вне зависимости от полученной суммарной дозы облучения ПУВА все появившиеся дистрофические изменения кожи (дискомплектация мальпигиева слоя, очаговая атрофия эпидермиса, склероз дермы, разрежение эластического каркаса и т.д.) не обнаруживались после перерыва в лечении на 2–3 года [10–12].

Безусловно, благодаря усилиям быстро развивающейся фармацевтической промышленности пальму первенства в лечении псориаза среднетяжёлого и тяжёлого течения в настоящее время крепко удерживают современные генно-инженерные биологические препараты. Вместе с тем, до сих пор не накоплены убедительные данные по их безопасности. Напротив, есть публикации

о развитии серьёзных инфекций, туберкулёза и онкологических заболеваний, в том числе лимфомы, на фоне их приёма [13, 14].

Стоит отметить, что ПУВА-терапия, появившись в арсенале врачей в 1970-е годы, изначально также была воспринята дерматологическим сообществом как революция в лечении псориаза, однако опубликованные в последующем немногочисленные сообщения о её канцерогенном эффекте значительно снизили популярность этого высокоэффективного метода. На наш взгляд, во избежание возможного развития рака кожи необходимо строго соблюдать правила проведения ПУВА-терапии, а также рекомендовать пациентам избегать чрезмерной инсоляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей работе было продемонстрировано, что ПУВА-терапия и УФБ-311 нм обладают высоким профилем эффективности и безопасности в лечении больных среднетяжёлым и тяжёлым псориазом. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования по усовершенствованию методики проведения фототерапии для более быстрого достижения длительно сохраняющейся клинической ремиссии, что позволит вернуть фототерапии свои лидирующие позиции в лечении псориаза, повысив доверие врачей и комплаентность пациентов, что значительно улучшит качество их жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Research was carried out at the expense of the author's team.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of world wide epidemiology of psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, N 2. P. 205–212. doi: 10.1111/jdv.13854
2. Elmetts C.A., Leonardi C.L., Davis D.M., et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 4. P. 1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058
3. Псориаз. Федеральные рекомендации РОДВК. Пересмотр 2022 г. Режим доступа: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/klinicheskierekomendatsii-2019-2020/. Дата обращения: 15.05.2022.
4. Li Y., Cao Z., Guo J., et al. Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann Med*. 2022. Vol. 54, N 1. P. 159–169. doi: 10.1080/07853890.2021.2022187
5. Lim H.W., Silpa-Archa N., Amadi U., et al. Phototherapy in dermatology: a call for action // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 72, N 6. P. 1078–1080. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.017
6. Salvador J.M., Perez-Ferriols A., Alegre de Miquel V., et al. Incidence of non-melanoma skin cancer in patients treated with psoralen and ultraviolet A therapy // *Med Clin (Barc)*. 2019. Vol. 152, N 12. P. 488–492. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.018
7. Maiorono A., Simone C., Perino F. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy // *J Dermatological Treatment*. 2016. Vol. 27, N 5. P. 443–447. doi: 10.3109/09546634.2015.1133882

REFERENCES

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of world wide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205–212. doi: 10.1111/jdv.13854
2. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DM, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058
3. Psoriasis. Federal recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Revision 2022. Available from: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/klinicheskierekomendatsii-2019-2020/. Accessed: 15.05.2022.
4. Li Y, Cao Z, Guo J, et al. Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2022;54(1):159–169. doi: 10.1080/07853890.2021.2022187
5. Lim HW, Silpa-Archa N, Amadi U, et al. Phototherapy in dermatology: a call for action. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1078–1080. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.017

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

Authors' 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.

8. Archier E., Devaux S., Castela E., et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26, Suppl 3. P. 22–31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x
9. Mehta D., Lim H.W. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines // *Am J Clin Dermatol*. 2016. Vol. 17, N 2. P. 125–133. doi: 10.1007/s40257-016-0176-6
10. Смирнов К.В. Отдаленные результаты ПУВА-терапии при псориазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 36 с.
11. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. Т. 15, № 6. С. 57–62.
12. Smirnova L.M., Vertieva E.Y., Olishova O.Y., Anpilogova E.M. Outcomes of various types of therapy in patients with treatment-resistant acrodermatitis continua of Hallopeau // *Biologics*. 2019. Vol. 13. P. 83–87. doi: 10.2147/BTT.S199100
13. Li X., Andersen K., Chang H., et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2020. Vol. 79, N 2. P. 285–291. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102
14. Lee J., Jung K., Kim T., et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis: a 15-year nationwide population-based prospective cohort study in Korea // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, N 12. P. 2296–2304. doi: 10.1111/jdv.15783

6. Salvador JM, Perez-Ferriols A, Alegre de Miquel V, et al. Incidence of non-melanoma skin cancer in patients treated with psoralen and ultraviolet A therapy. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(12):488–492. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.018
7. Maiorono A, Simone C, Perino F. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *J Dermatological Treatment*. 2016;27(5):443–447. doi: 10.3109/09546634.2015.1133882
8. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 3):22–31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x
9. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):125–133. doi: 10.1007/s40257-016-0176-6
10. Smirnov KV. Long-term results of PUVA-therapy in psoriasis [dissertation abstract]. Moscow; 2008. 36 p.

11. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57–62.

12. Smirnova LM, Vertieva EY, Olisova OY, Anpilogova EM. Outcomes of various types of therapy in patients with treatment-resistant acrodermatitis continua of Hallopeau. *Biologics*. 2019;13:83–87. doi: 10.2147/BTT.S199100

13. Li X, Andersen K, Chang H, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):285–291. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102

14. Lee J, Jung K, Kim T, et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis: a 15-year nationwide population-based prospective cohort study in Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2296–2304. doi: 10.1111/jdv.15783

ОБ АВТОРАХ

*** Анпилогова Екатерина Михайловна;**

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>;

eLibrary SPIN: 8499-0506;

e-mail: truelass@hotmail.com

Яцкова Ольга Сергеевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9644-4778>

e-mail: olesha230808@mail.ru

*** Автор, ответственный за переписку**

AUTHORS' INFO

*** Ekaterina M. Anpilogova, MD;**

address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>;

eLibrary SPIN: 8499-0506;

e-mail: truelass@hotmail.com

Olga S. Yazkova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9644-4778>

e-mail: olesha230808@mail.ru

*** The author responsible for the correspondence**

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108987>

Оригинальное исследование

Сравнительное исследование эффективности антивозрастного крема с гидрохиноном и широкополосного импульсного света при мелазме

О.А. Сидоренко, Е.П. Опруженкова, Е.А. Аркатова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Мелазма — один из самых распространённых видов гиперпигментации, значительно нарушающих качество жизни пациентов. Несмотря на наличие эффективных средств и методов терапии гиперпигментации, на сегодняшний день не существует чётких протоколов ведения пациентов с мелазмой.

Цель — оценка клинической эффективности омолаживающего крема против пигментных пятен (2% гидрохинона и 0,025% третиноина) в составе комплексной терапии мелазмы у женщин.

Материал и методы. В статье представлены данные сравнительной оценки клинической эффективности антивозрастного крема (2% гидрохинона и 0,025% третиноина) в терапии мелазмы у женщин ($n=30$) в возрасте от 35 до 46 лет. Участники исследования были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы ($n=10$) получали наружную терапию омолаживающим кремом 1 раз в день на ночь в течение 3 мес, пациенты 2-й группы ($n=10$) — фототерапию аппаратом Lumenis M22 модуль Universal IPL 1 раз/мес в течение 3 мес, в 3-й группе ($n=10$) — комбинированную терапию (омолаживающий крем + фототерапия аппаратом Lumenis M22 модуль Universal IPL) 1 раз/мес в течение 3 мес. До начала терапии всем пациентам определялась степень тяжести мелазмы на основании расчёта индексов MASI (Melasma Area and Severity Index) и MSS (Melasma Severity Scale); проводились также измерения уровня меланина в коже методом мексаметрии и оценка влияния мелазмы на качество жизни с помощью опросника MELASQoL. Оценка эффективности терапии проводилась с учётом динамики индекса MASI и параметров мексаметрии до лечения и через 29 дней терапии. Сравнение показателей MELASQoL осуществляли до лечения, через 29 дней терапии и спустя 3 мес.

Результаты. Максимально выраженная клиническая эффективность (снижение степени тяжести мелазмы, уменьшение количества меланина в коже и улучшение качества жизни) наблюдалась в 3-й группе пациенток, получавших комбинированное лечение антивозрастным кремом на основе гидрохинона и фототерапию аппаратом Lumenis M22 модуль Universal IPL 1 раз/мес в течение 3 мес. У пациентов 1-й группы, получавших только наружную терапию омолаживающим кремом, отмечалось достоверное снижение уровня меланина в коже и улучшение качества жизни через 29 дней терапии и спустя 3 мес.

Заключение. Комбинация омолаживающего крема на основе гидрохинона с широкополосным импульсным светом является эффективным методом коррекции мелазмы.

Ключевые слова: мелазма; степень тяжести мелазмы; мексаметрия; качество жизни; крем (2% гидрохинона и 0,025% третиноина); фототерапия.

Для цитирования:

Сидоренко О.А., Опруженкова Е.П., Аркатова Е.А. Сравнительное исследование эффективности антивозрастного крема с гидрохиноном и широкополосного импульсного света при мелазме // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 219–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108987>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108987>

Original study article

Comparative study of the effectiveness of anti-aging cream with hydroquinone and broadband pulsed light in melasma

Olga A. Sidorenko, Evgeniya P. Opruzhenkova, Ekaterina A. Arkatova

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Melasma is one of the most common types of hyperpigmentation that significantly impair the quality of life of patients. Despite the availability of effective means and methods of hyperpigmentation therapy, to date there are no clear protocols for the management of patients with melasma.

AIM: of the study was to evaluate the clinical efficacy of anti-aging cream (2% hydroquinone and 0.025% tretinoin) as part of the complex therapy of melasma in women.

MATERIALS AND METHODS: The article presents data on the comparative evaluation of the clinical efficacy of anti-aging cream (2% hydroquinone and 0.025% tretinoin) in the treatment of melasma in 30 women aged 35 to 46 years. The patients were divided into 3 groups: group 1 ($n=10$) received external therapy with anti-aging cream once a day at night for 3 months, group 2 ($n=10$) received phototherapy with Lumenis M22 Universal IPL Module 1 time a month for 3 months, group 3 ($n=10$) — anti-aging cream + phototherapy with Lumenis M22 Universal IPL 1 time per month for 3 months.

Before the start of therapy, the severity of melasma was determined for all patients based on the calculation of the MASI index (Melasma Area and Severity Index) and the MSS index (Melasma Severity Scale), the level of melanin in the skin was also measured by the method of mexametry, the impact of melasma on the quality of life (QOL) was assessed based on the MELASQoL questionnaire. The effectiveness of therapy was evaluated based on the dynamics of changes in the MASI index and the parameters of the mex before treatment and after 29 days of therapy. Comparison of MELASQoL indicators was carried out before treatment, after 29 days of therapy and 3 months.

RESULTS: Studies have shown that the most pronounced clinical efficacy, namely, a decrease in the severity of melasma, a decrease in the amount of melanin in the skin and an improvement in QOL was observed in 3 group of patients who received combined therapy with anti-aging cream and phototherapy with Lumenis M22 Universal IPL 1 time per month for 3 months. Also, in group 1 patients who received only external therapy with anti-aging cream, there was a significant decrease in the level of melanin in the skin and an improvement in the quality of life after 29 days of therapy and after 3 months of treatment.

CONCLUSIONS: The combination of anti-aging cream with hydroquinone with broadband pulsed lights is an effective method of correcting melasma.

Keywords: melasma; severity of melasma; mexametry; quality of life; cream (2% hydroquinone and 0.025% tretinoin); phototherapy.

For citation:

Sidorenko OA, Opruzhenkova EP, Arkatova EA. Comparative study of the effectiveness of anti-aging cream with hydroquinone and broadband pulsed light in melasma. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):219–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108987>

ОБОСНОВАНИЕ

Меланины — группа органических гидроароматических соединений (пигментов), образующихся в меланоцитах кожи. Термин «меланин» (от греч. *melanos* — *чёрный*) впервые применил французский анатом, биолог и гистолог Шарль Робен в 1873 г. [1].

Синтез меланина — сложный многоуровневый процесс, который представляет собой каскад биохимических превращений аминокислоты L-тирозина до эумеланинов (коричневый и чёрный пигменты) и феомеланинов (жёлтый, красный и коричневый пигменты) под действием фермента тирозиназы [2]. В качестве регулирующих факторов синтеза меланина выступают адренокортикотропный гормон и альфа-меланоцитстимулирующий гормон, которые синтезируются как самими меланоцитами, так и кератиноцитами, фибробластами, клетками эндотелия сосудов под действием ультрафиолетового облучения, провоспалительных цитокинов и гормонов [3, 4].

В организме человека меланин выполняет ряд важнейших функций: защищает от ультрафиолетового, рентгеновского и гамма-излучения, ингибирует перекисное окисление липидов, сорбирует и хелатирует тяжёлые металлы, снижая таким образом их каталитическую и токсическую активность, захватывает электрофильные токсические продукты, метаболиты, фармакологические препараты [1, 2]. При этом аномальное накопление меланина в коже приводит к возникновению определённых дерматологических проблем: это и солнечное лентигино, и мелазма, и поствоспалительная гиперпигментация, которые могут выраженно нарушать качество жизни пациентов [4].

Одним из наиболее распространённых видов гиперпигментации, который представляет собой значительный косметический дефект, является мелазма.

Мелазма — это хронический дерматоз, проявляющийся участками гиперпигментации на коже лица. В патогенезе мелазмы ведущую роль играет иммунное воспаление с активацией неоангиогенеза на фоне генетической предрасположенности. В качестве триггеров выступают ультрафиолетовое излучение, дисбаланс гормонов, а также факторы, обуславливающие воспалительную реакцию в коже [5, 6].

По результатам ряда исследований, при мелазме наблюдается смешанный тип скопления пигмента с преобладанием очагов гиперпигментации в эпидермисе или дерме [7]. Это необходимо учитывать при выборе тактики лечения и подбора средств и методов, воздействующих как на эпидермис, так и на дерму.

Устранение гиперпигментации является одной из актуальных и сложных задач современной дерматологии и косметологии. Несмотря на то, что на сегодняшний день не существует чётких протоколов ведения пациентов с гиперпигментацией, определённые средства наружной терапии и физиотерапевтические методы дают

очень хорошие и стойкие результаты, что диктует необходимость дальнейших исследований и поиска новых способов решения проблемы гиперпигментации.

К наиболее эффективным средствам наружной терапии по-прежнему относится гидрохинон, который снижает образование меланина путём непосредственного ингибирования тирозиназы [5], а также третиноин с депигментирующим эффектом за счёт увеличения скорости обмена кератиноцитов и, таким образом, уменьшения времени контакта эпителиоцитов с меланоцитом. Кроме того, третиноин ингибирует транскрипцию тирозиназы. Особенно эффективны эти вещества в комбинации друг с другом [6, 8].

Среди физиотерапевтических методов лечения гиперпигментации фототерапия широкополосным некогерентным светом (*intense pulsed light*, IPL-терапия) является одной из наиболее востребованных и эффективных. Методика IPL основывается на использовании энергии широкополосного света с длиной волны 500–1200 нм. Высокоинтенсивные световые импульсы от источника широкополосного света избирательно воздействуют на хромофоры кожи, в которых вследствие поглощения и последующего интенсивного нагрева происходит процесс, получивший название селективного фототермолиза. При этом окружающие ткани, не являющиеся хромофорами, остаются интактными. Из исследований прошлых лет известно, что методика IPL позволяет устранить все видимые проявления фотостарения кожи, в том числе связанные с нарушением пигментации, сосудистыми изменениями, текстурой и тоном кожи [6, 9].

Меланин — основной поглощающий пигмент в коже с коэффициентом поглощения и рассеивания, который уменьшается с увеличением длины волны. Таким образом, более длинные волны проникают в кожу глубже, чем короткие, но меньше нагревают её. Основным светопоглощающим элементом крови является гемоглобин. Коэффициент поглощения гемоглобина, вплоть до длины волны 600 нм, является очень высоким, что означает, что большая часть световой энергии поглощается в тонком слое крови на поверхности сосуда. Таким образом, короткие волны эффективно действуют на небольшие и поверхностные сосуды (560 нм), что весьма актуально, поскольку доказана роль иммунного воспаления и неоангиогенеза в патогенезе мелазмы [7].

Цель исследования — оценка клинической эффективности наружного лекарственного средства на основе 2% гидрохинона и 0,025% третиноина в составе комплексной терапии мелазмы у женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное клиническое исследование по оценке

эффективности антивозрастного крема с гидрохиноном и широкополосного импульсного света у пациентов с мелазмой.

Критерии соответствия

Критерии включения: диагноз мелазмы; подписанное информированное согласие на участие в проспективном исследовании.

Критерии не включения: возраст до 18 лет; беременность.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Ростовского государственного медицинского университета и в условиях косметологического кабинета ООО «Окулист».

Длительность исследования составила 3 мес.

Описание медицинского вмешательства

В качестве наружного средства, устраняющего гиперпигментацию, нами был выбран крем Эленеон-Н (Elegant Cosmed Pvt. Ltd., Индия), в состав которого входит 2% гидрохинон и 0,025% третиноин.

Среди физиотерапевтических методов предпочтение было отдано методу IPL-терапии с использованием системы Lumenis M22 модуль Universal (Lumenis Ltd., Израиль), имеющей фильтры на 560 нм, 590 нм и 640 нм.

Участники исследования ($n=30$) в зависимости от способа проводимой терапии методом случайной выборки были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы ($n=10$) получали только наружную терапию отбеливающим кремом 1 раз в день на ночь, пациенты 2-й группы ($n=10$) — фототерапию аппаратом Lumenis M22 модуль Universal IPL 1 раз/мес, пациенты 3-й группы ($n=10$) — комбинированное лечение отбеливающим кремом и фототерапию аппаратом Lumenis M22 модуль Universal IPL 1 раз/мес.

Фототерапия широкополосным некогерентным светом проводилась с использованием системы Lumenis M22 модуль Universal IPL (длина волны 400–1200 нм). В течение исследования параметры не подвергались изменениям и были следующими: фильтр отсечки 560 нм, флюенс 16 Дж/см², двойной; длительность импульса 3,5 мс, фильтр отсечки 590 нм, флюенс 18 Дж/см², двойной; длительность импульса 3,5 мс, размер пятна 15×35 мм. Количество проходов 1–2 до появления слабовыраженной эритемы.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании динамики изменения индекса MASI (Melasma Area and Severity Index — *площадь меланодермии и индекс тяжести*) и сравнения параметров мексаметрии до лечения и через 29 дней терапии, а также сравнения показателей шкалы качества жизни пациентов с мелазмой (melasma quality of life scale, MELASQoL) до лечения, через 29 дней и спустя 3 мес терапии. Снижение индекса MASI на 75% и выше оценивалось как выраженное улучшение, на 50–75% — как улучшение,

на 25–50% — как средняя эффективность терапии, <25% — как отсутствие эффекта терапии [10].

Всем пациентам до начала терапии проводилось определение фототипа кожи по классификации Т.Б. Фитцпатрика и типа мелазмы (эпидермальный, дермальный или смешанный) при помощи лампы Вуда (от англ. Black light, Wood's light; длина волны 365 нм), степени тяжести мелазмы на основании расчёта индекса MASI, позволяющего дать количественную оценку проявления мелазмы и индекса MSS (Melasma Severity Scale — *шкала тяжести меланодермии*). Оценка влияния мелазмы на качество жизни проводилась на основании опросника MELASQoL и оценивалась как «отсутствие влияния заболевания на качество жизни» при 0–7 баллах, как «незначительное влияние» — при 8–25, как «умеренное влияние» — при 26–40, как «очень сильное влияние» — при 41–54, как «чрезвычайно сильное» — при 55–70 баллах [10].

В качестве дополнительного объективного критерия оценки терапии всем пациентам проводили измерение уровня меланина в коже методом мексаметрии, основанном на способности поглощения света хроматофорами кожи (пигментсодержащими клетками). Чем больше хроматофора в коже, тем больше он поглощает света, испускаемого датчиком, и тем меньше света отражается от кожи и попадает обратно на измерительную систему. Зная количество испускаемого и отражённого света, рассчитываются поглощённый свет и, соответственно, уровень меланина в коже. Мексаметрию проводили до лечения и через 29 дней терапии при помощи прибора SOFT PLUS STANDART VIDEO (Callegari, Италия) с диапазоном значений от 0 до 100 условных единиц на следующих участках: лоб, правая щека, левая щека, подбородок.

Этическая экспертиза

Настоящее исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и применимыми национальными нормами с соблюдением прав и обеспечением безопасности и благополучия участников исследования, которые находились под защитой этических принципов, сформулированных в Хельсинкской декларации. Все участники исследования были проинформированы о продолжительности и характере исследования, от всех получено информированное согласие на участие в исследовании. Выписка из Протокола заседания ЛНЭК при РостГМУ с применением дистанционных технологий № 5/22 от 10 марта 2022 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). При описании признаков в качестве меры центральной тенденции использовали медиану (Me) и значения квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Для сравнения трёх исследуемых групп использовался

непараметрический критерий Краскела–Уоллиса: если значимость различий в трёх группах по этому критерию отсутствовала ($p > 0,05$), попарное двустороннее сравнение средних рангов между группами не проводилось, в ином случае приводились также результаты попарного сравнения групп. Связанные группы сравнивались с применением критерия Вилкоксона. Численные данные представлены медианой, первым и третьим квартилем Ме (Q1; Q3). Распределение долей качественных данных проводилось с использованием критерия Хи-квадрат или точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости составлял $p < 0,05$. Зависимость

между численными показателями иллюстрировалась значением коэффициента корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 30 пациенток, страдающих мелазмой, в возрасте от 35 до 46 лет, средний возраст 38 (35,0; 46,0) лет. Дебют заболевания приходился в среднем на 30 (27,0; 35,0) лет. Длительность заболевания составила 6,5 (4,0; 10,0) года.

Таблица 1. Сравнение значений индекса тяжести MASI до лечения и через 29 дней от начала лечения

Table 1. Comparison of the values of the MASI severity index before treatment and 29 days after the start of treatment

Показатель	До лечения Ме (Q1; Q3)	Через 29 дней Ме (Q1; Q3)	p (критерий Вилкоксона)
1-я группа	16,3 (13,6; 21,3)	15,8 (13,2; 18,1)	0,005
2-я группа	9,5 (6,8; 11,6)	8,3 (5,3; 9,0)	0,0044
3-я группа	11,6 (11,0; 11,8)	3,5 (3,0; 3,6)	0,022

Таблица 2. Сравнение параметров мексаметрии до лечения и через 29 дней от начала лечения

Table 2. Comparison of the parameters of mexametry before treatment and 29 days after the start of treatment

Показатель	1-я группа ($n=10$) Ме (Q1; Q3)	2-я группа ($n=10$) Ме (Q1; Q3)	3-я группа ($n=10$) Ме (Q1; Q3)	Всего ($n=30$) Ме (Q1; Q3)	p (критерий Краскела–Уоллиса)
<i>До лечения</i>					
Лоб	38,5 (36,0; 46,0)	53,0 (38,0; 59,0)	50,0 (45,0; 61,0)	47,5 (38,0; 54,0)	0,047 $p_{12}=0,12$ $p_{13}=0,081$ $p_{23}=1,0$
Правая щека	49,5 (41,0; 59,0)	37,0 (35,0; 53,0)	50,5 (44,0; 60,0)	47,0 (37,0; 59,0)	0,14
Левая щека	42,0 (41,0; 68,0)	46,0 (36,0; 72,0)	54,0 (37,0; 69,0)	44,5 (36,0; 69,0)	0,94
Подбородок	26,0 (16,0; 27,0)	24,0 (12,0; 34,0)	36,0 (32,0; 40,0)	29,0 (16,0; 35,0)	0,019 $p_{12}=1,0$ $p_{13}=0,024$ $p_{23}=0,096$
<i>Через 29 дней от начала лечения</i>					
Лоб	34,5 (29,0; 36,0)	33,5 (28,0; 36,0)	35,0 (33,0; 39,0)	34,0 (29,0; 36,0)	0,69
Правая щека	36,5 (35,0; 43,0)	30,5 (30,0; 37,0)	35,5 (31,0; 50,0)	35,0 (30,0; 44,0)	0,39
Левая щека	36,5 (28,0; 44,0)	31,5 (30,0; 50,0)	34,5 (29,0; 45,0)	33,5 (29,0; 45,0)	0,99
Подбородок	27,5 (15,0; 33,0)	19,0 (10,0; 30,0)	30,5 (19,0; 36,0)	27,5 (13,0; 33,0)	0,15

Примечание. p_{12} , p_{13} , p_{23} — значимость различий при попарных сравнениях групп, двустороннее сравнение средних рангов.

Note: p_{12} , p_{13} , p_{23} — significance of differences in pairwise comparisons of groups, two-way comparison of average ranks.

У 17 (56,7%) пациенток выявлен II фототип кожи, у 13 (43,3%) — III. Среди клинических форм мелазмы преобладающей была centrofacialная — у 28 (93,3%) женщин, малярная — у 2 (6,7%). Смешанный тип

мелазмы наблюдался в 21 (70%) случае, эпидермальный — в 9 (30%). Средняя степень тяжести дерматоза определена в 21 (70%) случае, лёгкая — в 9 (30%). Влияние дерматоза на качество жизни было умеренным

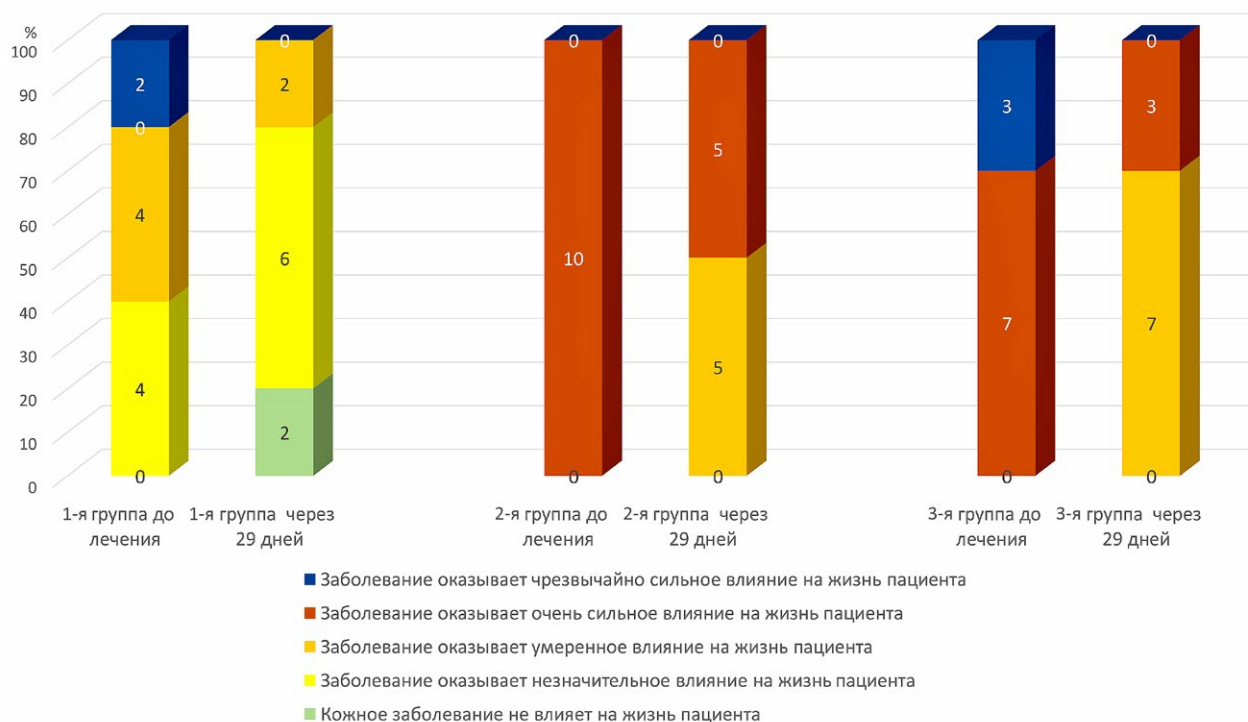


Рис. 1. Динамика индекса MELASQoL через 29 дней терапии.

Fig. 1. Dynamics of the MELASQoL index after 29 days of therapy.



Рис. 2. Пациентка П., 3-я группа: до лечения (а) и через 3 мес терапии (b).

Fig. 2. Patient P., 3rd group: before treatment (a) and after 3 months of therapy (b).

или очень сильным и составило в среднем 47,0 (36,0–51,0) баллов.

Эффективность терапии во всех группах сравнивали через 29 дней и спустя 3 мес терапии.

Основные результаты исследования

Через 29 дней терапии индекс MASI в 1-й группе снизился с 16,3 (13,6; 21,3) до 15,8 (13,2; 18,1) баллов, во 2-й — с 9,5 (6,8; 11,6) до 8,3 (5,3; 9,0), в 3-й — с 11,6 (11,0; 11,8) до 3,5 (3,0; 3,6). Процент снижения индекса MASI в 1-й группе составил 3%, во 2-й — 13%, в 3-й — 70% (табл. 1).

При сравнении параметров мексаметрии до начала терапии и спустя 29 дней выявлено снижение уровня меланина в коже лба, правой и левой щеки, подбородка у пациенток 1-й группы на 11; 26; 13 и 6% соответственно, во 2-й группе — на 37; 18; 32 и 21%, в 3-й группе — на 30; 30; 37 и 15% (табл. 2).

Динамика улучшения качества жизни через 29 дней лечения наблюдалась во всех исследуемых группах. В 1-й группе значение индекса MELASQoL снизилось с 26,0 (18,0; 36,0) до 17,5 (10,0; 21,0) баллов, что составило 33%; во 2-й группе — с 47,0 (45,0; 51,0) до 40,0 (36,0; 44,0) баллов, или 15%; в 3-й — с 50,0 (47,0; 55,0) до 36,5 (33,0; 41,0) баллов, или 37% (рис. 1).

Через 3 мес терапии уровень индекса MELASQoL в 1-й группе пациенток снизился на 44%, во 2-й — на 30%, в 3-й — на 46%.



Рис. 3. Пациентка С., 3-я группа: до лечения (а) и через 3 мес терапии (b).

Fig. 3. Patient S., 3rd group: before treatment (a) and after 3 months of therapy (b).



Рис. 4. Пациентка Н., 3-я группа: до лечения (а) и через 3 мес терапии (b).

Fig. 4. Patient N., 3rd group: before treatment (a) and after 3 months of therapy (b).

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов проведённого исследования выявлено, что наиболее выраженная клиническая эффективность, а именно снижение степени тяжести мелазмы, уменьшение количества меланина в коже и улучшение качества жизни, наблюдалась в группе пациентов, получавших комплексное лечение мелазмы в виде назначения комбинации крема Эленеон-Н (2% гидрохинона и 0,025% третиноина) 1 раз в день на ночь и фототерапии методом IPL 1 раз в месяц в течение 3 мес (рис. 2–4).

Важно отметить, что монотерапия омолаживающим кремом у пациенток 1-й группы также оказала значимый положительный эффект, что отражалось в достоверном снижении уровня меланина в коже и улучшении качества жизни уже через 29 дней терапии (снижение индекса MELASQoL на 33%), который имел стойкую динамику спустя 3 мес терапии (значение индекса MELASQoL снизилось на 44%).

Кроме того, все пациентки, получавшие лечение омолаживающим кремом против пигментных пятен, отмечали в ходе исследования нелипкую, нежирную текстуру средства и отсутствие каких-либо неприятных субъективных ощущений после нанесения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая клиническая эффективность и комплаентность омолаживающего отбеливающего крема (2% гидрохинон и 0,025% третиноин) позволяет рекомендовать его как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии мелазмы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Перолайт».

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE

(разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией, согласие нести ответственность за все аспекты работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.А. Сидоренко* — концепция исследования и оформление дизайна, написание и внесение в рукопись правок с целью повышения её научной ценности, одобрение финальной рукописи; *Е.П. Опруженкова* — получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание разделов статьи, одобрение финальной рукописи; *Е.А. Аркатова* — получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание одного из разделов статьи, одобрение финальной рукописи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out with the financial support of the company Perolite.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Authors' 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. *O.A. Sidorenko* — research concept and design design, writing and making edits to the manuscript in order to increase its scientific value, approval of the final manuscript; *E.P. Opruzhenkova* — obtaining, data analysis, interpretation of results, writing sections of the article, approval of the final manuscript; *E.A. Arkatova* — obtaining, data analysis, interpretation results, writing one of the sections of the article, approval of the final manuscript.

Patient's 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. Кричигина Т.Н., Грушин В.Н., Беликова И.С., и др. Меланocyты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии // Вестник ВГМУ. 2007. Т. 6, № 4. С. 5–16.
2. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилквест Б.А. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике: в 3 т. / под ред. Н.Н. Потечкаева, А.Н. Львова. Т. 1. Москва: Издательство Панфилова, 2015. С. 849–915.
3. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 2. С. 20–24.
4. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 3. С. 178–183. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183
5. Kwon S.H., Hwang Y.J., Lee S.K., Park K.C. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications // Int J Mol Sci. 2016. Vol. 17, N 6. P. piiE824. doi: 10.3390/ijms17060824
6. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современный взгляд на методы коррек-

ции (часть 2) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 248–251. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-248-251

7. Шаруханова А.А. Клинико-лабораторное обоснование дифференцированной терапии мелазмы у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019. 29 с.

8. Хегер П.Г. Детская дерматология / пер. с нем. под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. Москва: БИНОМ, 2013. С. 452–476.

REFERENCES

1. Krichigina TN, Grushin VN, Belikova IS. Melanocytes: structure, functions, detection methods, role in skin pathology. *Bulletin Voronezh State Med University*. 2007;6(4):5–16. (In Russ).

2. Goldsmith LA, Katz SI, Gilcrest BA. Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice: in 3 vol. Ed. by N.N. Potekayev, A.N. Lvov. Vol. 1. Moscow: Panfilov Publishing House; 2015. P. 849–915. (In Russ).

3. Olisova OY, Andreeva EV. Once again about the problem of hyperpigmentation. *Russ J Skin and Venereal Diseases*. 2014;(2):20–24. (In Russ).

4. Kruglova LS, Ikonnikova EV. Skin hyperpigmentation: modern views on etiology and pathogenesis (part 1). *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2017;20(3):178–183. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183

5. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):pii E824. doi: 10.3390/ijms17060824

9. Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 169, N 3. P. 41–56. doi: 10.1111/bjd.12536

10. Курадовец А.А. Разработка и валидация русскоязычной версии опросника MELASQoL-РУС для косметологической практики // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018. Т. 20, № 4. С. 79–83. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4

6. Kruglova LS, Ikonnikova EV. Skin hyperpigmentation: a modern view on correction methods (part 2). *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2017;20(4):248–251. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-248-251

7. Sharuchanova AA. Clinical and laboratory substantiation of differentiated therapy of melasma in women [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 29 p.

8. Heger PG. Children's dermatology. Transl. from German, ed. A.A. Kubanova, A.N. Lvov. Moscow: BINOM; 2013. P. 452–476. (In Russ).

9. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):41–56. doi: 10.1111/bjd.12536

10. Kuradovets AA. Development and validation of the Russian version of the MELASQoL-RUS questionnaire for cosmetology practice. *Health Education XXI Century*. 2018;20(4):79–83. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4

ОБ АВТОРАХ

* **Опруженкова Евгения Павловна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский,
д. 29;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5830-1768>;
eLibrary SPIN: 6516-3262;
e-mail: eva_derm@mail.ru

Сидоренко Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;
eLibrary SPIN: 2209-0521;
e-mail: ola_ps@mail.ru

Аркатова Екатерина Анатольевна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6966-4153>;
eLibrary SPIN: 7478-5709;
e-mail: arcatova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Evgeniya P. Opruzhenkova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 29, Nachitsevanskij, Rostov-on-Don, 344022, Russia
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5830-1768>;
eLibrary SPIN: 6516-3262;
e-mail: eva_derm@mail.ru

Olga A. Sidorenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;
eLibrary SPIN: 2209-0521;
e-mail: ola_ps@mail.ru

Ekaterina A. Arkatova, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6966-4153>;
eLibrary SPIN: 7478-5709;
e-mail: arcatova@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109678>

Клинический случай

Проблема диагностики красного плоского лишая при поражении слизистой оболочки полости рта

О.В. Грабовская, Л.Н. Каюмова, А.С. Никулина, Б.Ш. Дамдинова, С.И. Шахманова

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

АННОТАЦИЯ

Красный плоский лишай — заболевание, наиболее часто встречаемое как в дерматологической, так и стоматологической практике. Этиология этого дерматоза до конца не изучена. Как правило, при красном плоском лишае поражаются органы желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем. Заболевание может развиваться на фоне сильного психоэмоционального напряжения. Дифференциальная диагностика красного плоского лишая проводится с лейкоплакией, аутоиммунной пузырчаткой, кандидозом и красной волчанкой.

Представлено собственное клиническое наблюдение пациента с красным плоским лишаём на слизистой оболочке полости рта, у которого ошибка в диагностике заболевания привела к череде безуспешных госпитализаций, обследований, оперативных вмешательств на фоне постепенного усугубления психического состояния.

Интерес данного клинического наблюдения состоит в том, что в случае диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта необходим полный осмотр кожных покровов и всех слизистых оболочек с целью выявления характерных для этого заболевания элементов. Особую важность имеет биопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием до начала терапии. При длительном течении заболевания, неэффективности инвазивных методов терапии требуется своевременное назначение системных глюкокортикоидов для достижения ремиссии. Длительное и упорное течение красного плоского лишая слизистых оболочек полости рта может приводить не только к трансформации процесса, но и к развитию психогенных реакций.

В статье показана важность тандема дерматовенеролога, стоматолога и психиатра для эффективной помощи больным с поражением слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае.

Ключевые слова: красный плоский лишай; красный плоский лишай слизистой оболочки рта; симптом сетки Уикхема.

Для цитирования:

Грабовская О.В., Каюмова Л.Н., Никулина А.С., Дамдинова Б.Ш., Шахманова С.И. Проблема диагностики красного плоского лишая при поражении слизистой оболочки полости рта // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 229–238. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109678>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109678>

Case report

Problems of diagnostics of oral lichen planus

Olga V. Grabovskaya, Lyailya N. Kayumova, Alena S. Nikulina, Baira Sh. Damdinova,
Sagibat I. Shakhmanova

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

ABSTRACT

Lichen planus is a disease most commonly found in both dermatological and dental practice. The etiology of this dermatosis is not fully understood. As a rule, with lichen planus, the organs of the gastrointestinal tract, cardiovascular, nervous, endocrine and other systems are affected. The disease can develop against the background of strong psychoemotional stress. Differential diagnosis of lichen planus is performed with leukoplakia, autoimmune pemphigus, candidiasis and lupus erythematosus.

The authors present their own clinical observation of a patient with a lichen planus of the oral mucosa, in whom a diagnostic error led to the series of unsuccessful hospitalizations, examinations, surgical interventions against the background of a gradual aggravation of the mental state.

The interest of this clinical observation is that in the case of diagnosis of lichen planus of the oral mucosa, a complete examination of the skin and all mucous membranes is necessary in order to identify the elements characteristic of this disease. Of particular importance is a biopsy with histological and immunohistochemical examination before the start of therapy. With a prolonged course of the disease, the ineffectiveness of invasive therapies requires timely administration of systemic glucocorticoids to achieve remission. Prolonged and persistent course of lichen planus of the oral mucosa can lead not only to the transformation of the process, but also to the development of psychogenic reactions.

The article shows the importance of a tandem between a dermatovenerologist, a dentist and a psychiatrist for the effective care of patients with lesions of the oral mucosa with lichen planus.

Keywords: lichen planus; oral lichen planus; a symptom of Wickham striae.

For citation:

Grabovskaya OV, Kayumova LN, Nikulina AS, Damdinova BSh, Shakhmanova SI. Problems of diagnostics of oral lichen planus. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):229–238. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109678>

Received: 02.06.2022

Accepted: 15.06.2022

Published: 26.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний как в дерматологической, так и стоматологической практике [1]. В настоящее время средний уровень заболеваемости КПЛ составляет 1,5% населения планеты [2], в общей структуре дерматологической заболеваемости во всём мире — от 0,2 до 5%, а среди больных с поражением полости рта достигает 60–75% [3–5]. Как правило, КПЛ встречается у людей в возрасте от 30 до 60 лет, и чаще наблюдается у женщин [4, 5]. У детей КПЛ встречается редко: лишь 5% случаев заболевания приходится на пациентов детского возраста [5].

Важным препятствием к изучению эпидемиологии КПЛ является высокая обращаемость таких пациентов не только к дерматологам, но и к стоматологам. Так, например, согласно данным литературы, наблюдаются существенные различия в частоте сочетанного поражения полости рта и кожи, представленные стоматологами (6%) и дерматологами (50%). При изолированном поражении слизистой оболочки полости рта, которое встречается в 20–30% случаев, пациенты с КПЛ, как правило, к дерматологам не обращаются [6].

До настоящего времени этиология данного дерматоза до конца не изучена. Как правило, КПЛ сопровождается поражением органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем. Заболевание может развиваться на фоне сильного психоэмоционального напряжения [3, 7]. Провоцировать обострение дерматоза могут вирусы (папилломы человека, Эпштейна–Барр, герпеса человека, иммунодефицита человека, гепатитов В и С), микроорганизмы (*Helicobacter pylori*, *Candida albicans*), пародонтопатогены, такие как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Porphyromonas gingivalis*. Среди триггерных факторов отдельно выделяют антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), нестероидные противовоспалительные, противодиабетические и противомаларийные препараты [8–10].

Следует обратить внимание на факторы, вызывающие местное раздражение слизистой оболочки полости рта¹. Так, реставрационные и ортопедические конструкции, применяемые в стоматологии, способны оказывать травмирующее действие как в результате их непосредственного воздействия на слизистые оболочки, так

и на всех этапах лечения. Манипуляции препарирования зубов, ретракция дёсен, получение оттисков, примерка и фиксация протезов могут привести к образованию микротравм полости рта².

Часто наблюдаемый в стоматологии гальванизм (наличие гальванических токов в полости рта) впоследствии приводит к гальванозу («металлический» привкус во рту, жжение языка, неприятные ощущения от прикосновения металлической ложки к протезам, ощущение прохождения электрического тока, изменение слюноотделения, ухудшение общего состояния) и может выступать в роли провоцирующего фактора при КПЛ слизистой оболочки полости рта [11].

Особенности химического состава оттисковых стоматологических материалов, использование некачественно изготовленных пломб или биологически несовместимых с тканями полости рта стоматологических материалов могут вызвать аллергический контактный дерматит, проявляющийся зудом, жжением, изменением цвета слизистой, а также нарушением микробного баланса по типу дисбактериоза, а в дальнейшем являться триггерным фактором развития КПЛ слизистой оболочки полости рта³ [12].

Установлена непосредственная связь между локализацией очагов поражения КПЛ слизистой оболочки полости рта и дефектами зубного ряда. Деформированные края зубов, изменение высоты прикуса, по мнению стоматологов, также являются факторами, травмирующими язык и слизистую оболочку щёк и влияющими на течение КПЛ слизистой оболочки полости рта [13]. В возникновении и усугублении течения КПЛ играют роль такие неблагоприятные факторы, как неудовлетворительная гигиена, гипосаливация, раздражающее и аллергизирующее действие зубных паст, длительное табакокурение [9].

Факт «омоложения» заболевания в последнее время объясняется возросшим контактом лиц всех возрастов с вирусной инфекцией, существенным изменением реактивности организма, а также повышенной частотой психоэмоциональных состояний [14, 15]. Таким образом, в настоящее время КПЛ слизистой оболочки полости рта приобрёл не только медицинскую, но и социальную и психологическую значимость [8].

Наиболее частым местом локализации КПЛ в полости рта являются дистальные отделы слизистой оболочки щёк в месте прилегания моляров с захватом переходных складок (78,5–90,0%), боковые поверхности языка с переходом на спинку и нижнюю поверхность (30,0–51,3%), слизистая оболочка альвеолярного отростка/десневой край (13,0–27,5%); значительно реже страдают слизистая оболочка твёрдого и мягкого нёба и красная кайма

¹ Клиника «Alba Avis». Исследование: Протезирование больных красным плоским лишаём как фактор, провоцирующий обострение. Режим доступа: <https://alba-avis.dental/articles/protezirovanie-bolnyx-krasnym-ploskim-lishayom-kak-faktor-provociruyushhij-obostrenie/>. Дата обращения: 15.03.2022.

² Там же.

³ Там же.

губ (1,9–9,3%), а также дно полости рта [1]. На слизистой оболочке полости рта КПЛ проявляется в виде сетки Уикхема: папулы без восковидного блеска из-за постоянной мацерации, белесоватого цвета, сетчатого или линейного характера не возвышаются над окружающей слизистой оболочкой, что, вероятно, связано с гранулёмом, неравномерным утолщением зернистого слоя эпидермиса. На месте травм слизистой оболочки полости рта у больных КПЛ можно наблюдать изоморфную реакцию Кебнера [16].

На спинке языка участки КПЛ могут напоминать лейкоплакию, сосочки языка в очагах поражения при этом не выражены. В редких случаях папулы сливаются в крупные бляшки, покрытые складчатыми роговыми массами и значительно возвышающиеся над уровнем слизистой оболочки. У курильщиков папулы КПЛ выглядят грубее, толще; на сетку Уикхема могут наслаиваться очаги лейкоплакии.

Поражения на слизистой оболочке рта в сравнении с кожной формой КПЛ более устойчивы к терапии и потенциально опасны в отношении злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак. КПЛ слизистой ротовой полости, как правило, не склонен к самостоятельной ремиссии, в отличие от его кожной формы, которая может разрешиться у некоторых пациентов без лечения в течение 6–12 мес [17].

Таким образом, поражение слизистой оболочки полости рта при КПЛ является диагностической проблемой на стыке двух специальностей — дерматовенерологии и стоматологии, что в свою очередь диктует необходимость комплексного подхода к лечению данной нозологии.

Дифференциальная диагностика КПЛ проводится с такими заболеваниями, как лейкоплакия, аутоиммунная пузырчатка, кандидоз, красная волчанка [18].

Для лейкоплакии характерно ороговение в виде сплошного очага белесоватого цвета, несколько возвышающегося над уровнем окружающей слизистой оболочки полости рта. При этом подручными средствами убрать налёт невозможно, что является отличительной чертой потенциально злокачественного заболевания слизистой оболочки рта.

При аутоиммунной пузырчатке на слизистой оболочке рта пузыри быстро вскрываются, и становятся видны только болезненные эрозии на неизменённой слизистой оболочке полости рта. Дно эрозий ярко-красного цвета или покрыто белесоватым налётом. Для подтверждения диагноза пузырчатки необходимо основываться на обнаружении акантолитических клеток Тцанка (при цитологическом исследовании мазков-отпечатков), акантолиза (при гистологическом исследовании), IgG в шиповатом слое (при реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции) [16].

Кандидоз отличается высыпаниями белого цвета на слизистой оболочке, обусловленными налётами,

которые легко снимаются шпателем, чего нельзя достигнуть при КПЛ слизистой оболочки [19].

В случаях с красной волчанкой границы очагов резкие, гиперкератоз представлен полосами, и в центре поражения наблюдается атрофия, что нехарактерно для КПЛ [19].

Приводим собственное клиническое наблюдение пациентки с КПЛ слизистой оболочки полости рта.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Больная Л., 45 лет, поступила в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова с жалобами на болезненные ощущения в полости рта, онемение языка, наличие очага поражения на коже в области правого голеностопного сустава без субъективной симптоматики.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с декабря 2019 г., когда впервые заметила появление белого пятна на языке. В январе 2020 г. обратилась в НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (ЦНИИС), где был установлен диагноз: «Лейкоплакия на дорсальной поверхности языка слева и красный плоский лишай, типичная форма». В феврале 2020 г. проведено хирургическое иссечение очага. При гистологическом исследовании биоптата обнаружены дистрофические изменения клеток базального и парабазального слоёв, выраженный гиперкератоз, а также воспалительный инфильтрат в собственной пластинке слизистой.

При иммуногистохимическом исследовании выявлены локально низкая пролиферативная активность, отрицательная реакция на HPV16p (вирус папилломы человека высокого онкогенного риска) в ядрах эпителиальных клеток, а также дефекты межклеточных связей. Данные результаты свидетельствовали о лихеноидной реакции слизистой оболочки языка без признаков неоплазии с отрицательной реакцией на папилломавирусную инфекцию.

Больная получала Дифлюкан, Липодид, Эссенциале форте, витамины С, Е, В₂, Вобэнзим, Бифидумбактерин и местную терапию в виде полоскания раствором хлотримасина, применения геля Фагодент, аппликаций на язык пасты Солкосерил и крема Клотримазол. На фоне проводимой терапии отмечалось прогрессирование патологического процесса в виде появления новых болезненных высыпаний на слизистых щёк и языка, в связи с чем стоматологами рекомендовано повторное проведение хирургического лечения.

В середине октября 2020 г. пациентка обратилась в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского Университета для уточнения диагноза и подбора адекватной терапии.

Локальный статус. При осмотре на слизистой оболочке щёк с обеих сторон отмечаются инфильтрированные папулёзные высыпания белого цвета, склонные к слиянию с формированием своеобразной сеточки (рис. 1). Язык складчатый, в средней и задней трети дорсальной его поверхности, а также на боковых участках присутствуют слабо инфильтрированные белесоватые очаги с достаточно чёткими границами. На дорсальной поверхности языка слева отмечается рубец белесовато-розового цвета, длиной около 2,5 см, покрытый незначительным фибринозным налётом. Сосочки вокруг рубца отсутствуют (рис. 2). Субъективно беспокоят незначительная болезненность и онемение языка.

В области медиальной поверхности правого голеностопного сустава (рис. 3) отмечается типичная папула розовато-синюшного цвета плоской формы с чёткими границами, полигональных очертаний, на поверхности которой можно обнаружить сетку Уикхема, без субъективных ощущений.

На коже других участков тела и слизистых оболочек половых органов проявлений КПЛ не выявлено.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Общий анализ крови без патологии; биохимический анализ крови, кроме антистрептолизина-О (457 Ед/мл

при норме <200) и коэффициента атерогенности (4,1 при норме 2.00–3.50), без патологии.

Общий анализ мочи: прозрачность мутная, кетоновые тела, уробилиноген; незначительное количество плоского эпителия, бактерий и слизи; эритроциты неизменённые и лейкоциты — единичные в поле зрения.

Гистологически отмечается гиперкератоз с неравномерным гранулёзом, пилообразным акантозом и полосовидным лимфоидным инфильтратом. Морфологическая картина соответствует диагнозу «Красный плоский лишай».

Диагноз

На основании классической клинической картины заболевания как на коже, так и на слизистой оболочке полости рта, данных гистологического и иммунохимического исследований подтверждён диагноз «Красный плоский лишай кожи и слизистых».

Консультация доцента кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины И.Ю. Дороженка: «Соматизированная неврологическая депрессия в инволюционном возрасте у личности драматического кластера». Рекомендовано: Миртазапин в дозе 30 мг по 1/2 таблетки 1 раз в день на ночь, 1 мес.

Консультация в отделении физиотерапии. В связи с тяжестью и распространённостью процесса рекомендованы системная кислородно-озоновая терапия и курс

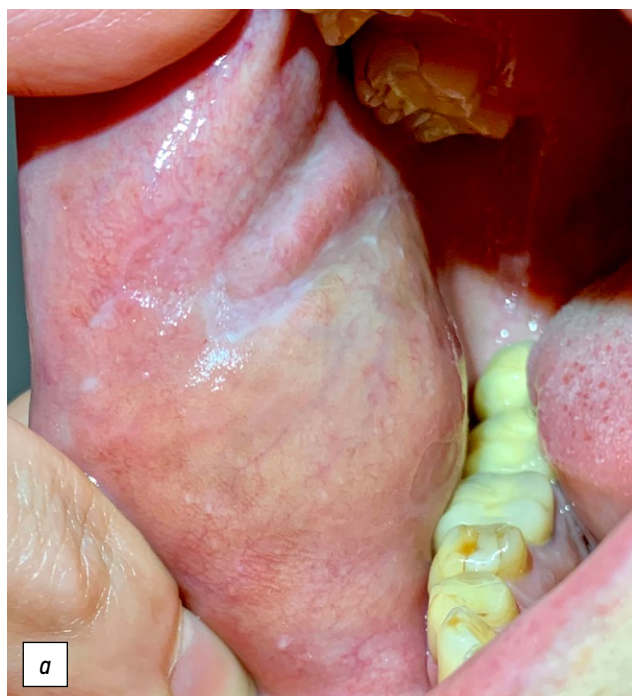


Рис. 1. Больная Л., 45 лет, диагноз красного плоского лишая: на слизистой оболочке щёк с обеих сторон (а, б) отмечаются инфильтрированные папулёзные высыпания белого цвета, склонные к слиянию с формированием своеобразной сеточки.

Fig. 1. Patient L., 45 years old, diagnosis of lichen planus: on the mucous membrane of the cheeks on both sides (a, b) there are infiltrated papular rashes of white color, prone to fusion with the formation of a peculiar mesh.



Рис. 2. Та же больная: на дорсальной поверхности языка присутствуют слабо инфильтрированные белесоватые очаги с чёткими границами и рубец белесовато-розового цвета длиной около 2,5 см, покрытый незначительным фибриновым налётом, незначительно болезненный при пальпации; сосочки вокруг рубца отсутствуют.

Fig. 2. The same patient: on the dorsal surface of the tongue there are weakly infiltrated whitish foci with clear boundaries and a whitish-pink scar about 2.5 cm long, covered with a slight fibrinous plaque, slightly painful on palpation; papillae around the scar are absent.



Рис. 3. Та же больная: в области медиальной поверхности правого голеностопного сустава отмечается типичная папула розовато-синюшного цвета плоской формы с чёткими границами, полигональных очертаний, на поверхности которой можно обнаружить сетку Уикхема, без субъективных ощущений.

Fig. 3. The same patient: in the area of the medial surface of the right ankle joint, there is a typical pinkish-bluish papule of a flat shape with clear boundaries, polygonal outlines, on the surface of which a Wickham grid can be found without subjective sensations.

узкополосной фототерапии (УФБ 311 нм) по методике четырёхразового облучения.

Лечение и прогноз

В клинике проводилась следующая терапия:

- **медикаментозная:** бетаметазон (Бетаспан) по 2 мл внутримышечно, № 2 с интервалом 1 нед, далее по 1 мл внутримышечно, № 1; метронидазол по 250 мг 2 раза/сут, 2 нед; лоратадин по 10 мг 1 раз/сут, 3 нед; омепразол по 20 мг 2 раза/сут, 3 нед; пентоксифиллин по 100 мг + физиологический раствор 0,9% NaCl по 200 мл внутривенно капельно, № 10; флуконазол по 50 мг 1 раз/сут, № 1; местно бетаметазон дипропионат мазь 2 раза/сут на кожу голени; Метрогил Дента гель и Солкосерил дентальная адгезивная паста 2 раза/сут на область языка;
- **физиолечение:** УФБ 311 нм, № 8; системная кислородно-озоновая терапия с концентрацией озона в физиологическом растворе 1–2 мг/л, внутривенно капельно, через день, № 6.

На фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика в виде регресса высыпаний

на 70–80% на слизистой оболочке полости рта (**рис. 4**). Субъективные ощущения полностью купированы. В области правого голеностопного сустава наблюдалось уплощение папулы с исходом в пигментацию (**рис. 5**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка на протяжении нескольких месяцев обращалась к стоматологам, челюстно-лицевым хирургам, где ей проводили комплексное лечение, в том числе хирургическое иссечение очагов в области языка. Однако проводимая терапия не демонстрировала положительного эффекта и сопровождалась появлением новых высыпаний на слизистой оболочке полости рта. Неясно, почему оставались без внимания классическая для КПЛ клиническая и гистологическая картина. Стоит также подчеркнуть развитие у пациентки депрессии, ухудшение сна и настроения на фоне данного дерматоза, что свидетельствует о снижении качества жизни таких больных.

В то же время в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова после постановки диагноза



Рис. 4. Та же больная, состояние после лечения (a, b, c): выраженный регресс высыпаний на слизистой оболочке полости рта.

Fig. 4. The same patient, condition after treatment (a, b, c): marked regression of rashes on the oral mucosa.

КПЛ и назначения адекватной терапии, в том числе психотропной, уже через 2 нед пребывания в стационаре отмечался регресс высыпаний, что сопровождалось их уплощением и отсутствием новых элементов.

Стоит отметить, что с учётом всей сложности лечения КПЛ, в представленном наблюдении удалось достигнуть состояния длительной ремиссии. Лечение переносилось



Рис. 5. Та же больная, состояние после лечения: в области правого голеностопного сустава отмечается уплощение папулы с исходом в пигментацию.

Fig. 5. The same patient, the condition after treatment: in the area of the right ankle joint, there is a flattening of the papule with an outcome in pigmentation.

удовлетворительно, без осложнений и побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес данного клинического наблюдения состоит в том, что в случае диагностики КПЛ слизистой оболочки

полости рта необходимо проведение полного осмотра кожных покровов и всех слизистых оболочек с целью выявления характерных для этого заболевания элементов. Особую важность приобретает проведение биопсии с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием до начала терапии. При длительном течении заболевания, неэффективности инвазивных методов терапии необходимо своевременное назначение системных глюкокортикостероидов для достижения ремиссии. Длительное и упорное течение КПЛ слизистых оболочек полости рта может приводить не только к трансформации процесса, но и к развитию психогенных реакций, как в представленном клиническом случае.

Таким образом, совместная консультация стоматолога, дерматолога и психиатра при локализации высыпаний на слизистой оболочке полости рта способствует своевременной постановке правильного клинического диагноза и позволяет разработать назначение адекватной терапии, что снижает риск прогрессирования болезни, развития малигнизации, а также содействует психоэмоциональной стабильности пациентов.

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 (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных

с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.В. Грабовская, Л.Н. Каюмова* — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; *А.С. Нукулина, Б.Ш. Дамдинова, С.И. Шахманова* — получение, анализ данных или интерпретация результатов; подготовка написания текста.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. *O.V. Grabovskaya, L.N. Kayumova* — the concept and design of the study, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript; *A.S. Nikulina, B.S. Damdinova, S.I. Shakhmanova* — obtaining, analyzing data or interpreting results; preparing the writing of the text.

Patient's 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. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 5. С. 680–687.
2. Alrashdan M.S., Cirillo N., McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update // Arch Dermatol Res. 2016. Vol. 308, N 8. P. 539–551. doi: 10.1007/s00403-016-1667-2
3. Жильцова Е.Е., Политов С.А., Ермошина Н.П., и др. Современные аспекты этиопатогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки, выстилающей полость рта // Формирование здоровья населения: медико-социальные и клинические аспекты: сборник научных трудов / под ред. О.Е. Коновалова, С.В. Жукова. Тверь, 2020. С. 76–81.
4. Cheng Y.S., Gould A., Kurago Z., et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology // Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology. 2016. Vol. 122, N 3. P. 332–354. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.004
5. Клинические рекомендации. Лишай красный плоский. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020. 34 с.
6. Молочков В.А., Амхадова М.А., Молочкова Ю.В. Красный плоский лишай полости рта как междисциплинарная проблема // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4, № 38. С. 52–57.
7. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В. Красный плоский лишай // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23, № 5. С. 356–360. doi: 10.17816/dv59113
8. Серазетдинова А.Р., Трунин Д.А., Кириллова В.П., и др. Анализ клинического случая пациента с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, ассоциированным с вирусом

- Эпштейна–Барр // Проблемы стоматологии. 2020. Т. 16, № 1. С. 35–41. doi: 10.18481/2077-7566-20-16-1-35-41
9. Григорьев С.С., Жовтяк П.Б., Летаева О.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта. Обзор литературы // Уральский медицинский журнал. 2014. Т. 5, № 119. С. 8–15.
10. Vijayan A.K., Muthukrishnan A., Vidyadharan M., Nair A.M. Role of human papilloma virus in malignant transformation of oral lichen planus: a systematic review // J Pharm Bioallied Sci. 2021. Vol. 13, Suppl 1. P. S62–S67. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_836_20
11. Макеева И.М., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Макаренко Н.В. Определение электрохимических потенциалов в полости рта как способ диагностики гальванического синдрома, способствующего развитию заболеваний слизистой оболочки // Голова и шея. 2018. № 1. С. 42–45. doi: 10.25792/HN.2018.6.1.42–45
12. Martin M.D., Broughton S., Drangsholt M. Oral lichen planus and dental materials: a case-control study // Contact Dermatitis. 2003. Vol. 48, N 6. P. 331–336. doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.00146.x
13. Тиунова Н.В. Красный плоский лишай: выбор метода лечения. Обзорение // Стоматология. 2011. № 1. С. 14–15.
14. Дороженков И.Ю., Снарская Е.С., Михайлова М. Красный плоский лишай и сопряженные с зудом психосоматические расстройства // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021. Т. 24, № 6. С. 543–551. doi: 10.17816/dv100612
15. Ханова С.А., Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 2. С. 197–202.
16. Кожные и венерические болезни: учебник / под ред. О.Ю. Олисовой. Москва: Практическая медицина, 2015. 288 с.
17. Kurago Z.B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview // Oral Sur Oral Med Oral Pathology Oral Radiology. 2016. Vol. 122, N 1. С. 72–80. doi: 10.1016/j.oooo.2016.03.011
18. Chiang C.P., Chang J.Y., Wang Y.P., et al. Oral lichen planus — differential diagnoses, serum autoantibodies, hematitic deficiencies, and management // J Formosan Med Association. 2018. Vol. 117, N 9. P. 756–765. doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.021
19. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. Департамент здравоохранения г. Москвы, 2021. 27 с.

REFERENCES

1. Chuikin S, Akmalova GM. Lichen planus of the oral mucosa: clinical forms and treatment. *Kazan Med J*. 2014;95(5):680–687. (In Russ).
2. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8): 539–551. doi: 10.1007/s00403-016-1667-2
3. Zhiltsova EE, Politov SA, Ermoshina NP, et al. Modern aspects of etiopathogenesis of lichen planus of the mucous membrane lining the oral cavity. In: Formation of public health: medical, social and clinical aspects: Collection of scientific papers. Ed. by O.E. Konovalov, S.V. Zhukov. Tver; 2020. P. 76–81. (In Russ).
4. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Sur Oral Med Oral Pathology Oral Radiology*. 2016;122(3):332–354. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.004
5. Clinical recommendations. Lichen is red flat. All-Russian public organization “Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists”; 2020. 34 p. (In Russ).
6. Molochkov VA, Amkhadova MA, Molochkova YV. Lichen planus of the oral cavity as an interdisciplinary problem. *Med Alphabet*. 2017;4(38):52–57. (In Russ).
7. Olishova OY, Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kolesova YV. Lichen planus. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2020;23(5):356–360. (In Russ). doi: 10.17816/dv59113
8. Serazetdinova AR, Trunin DA, Kirillova VP, et al. Analysis of a clinical case of a patient with red flat lichen of the oral mucosa associated with the Epstein-Barr virus. *Actual Problems Dentistry*. 2020;16(1):35–41. (In Russ). doi: 10.18481/2077-7566-20-16-1-35-41
9. Grigoriev SS, Zhovtyak PB, Letaeva OV. Oral lichen planus. Review. *Ural Med J*. 2014;5(119):8–15. (In Russ).
10. Vijayan AK, Muthukrishnan A, Vidyadharan M, Nair AM. Role of human papilloma virus in malignant transformation of oral lichen planus: a systematic review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(Suppl 1):S62–S67. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_836_20
11. Makeeva IM, Volkov AG, Dikopova NZ, Makarenko NV. The determination of electrochemical potentials in the oral cavity, as a method of diagnosing galvanic syndrome contributing to the development of diseases of the mucous membrane. *Head Neck*. 2018;(1):42–45. (In Russ). doi: 10.25792/HN.2018.6.1.42–45
12. Martin MD, Broughton S, Drangsholt M. Oral lichen planus and dental materials: a case-control study. *Contact Dermatitis*. 2003;48(6):331–336. doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.00146.x
13. Tiunova NV. Lichen planus: choice of treatment method. Review. *Dentistry*. 2011;1(72):14–15. (In Russ).
14. Dorozhenok IY, Snarskaya ES, Mikhailova M. Lichen planus and itch-related psychosomatic disorders. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2021;24(6):543–551. doi: 10.17816/dv100612
15. Hanova SA, Sirak SV, Chebotarev VV, Sirak AG. Lichen planus of the oral mucosa, modern methods of local treatment. *Int J Applied Fundamental Res*. 2014;(2):197–202. (In Russ).
16. Skin and venereal diseases: textbook. Ed. by O.Yu. Olishova. Moscow: Practical Medicine; 2015. 288 p. (In Russ).
17. Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Sur Oral Med Oral Pathology Oral Radiology*. 2016;122(1):72–80. doi: 10.1016/j.oooo.2016.03.011
18. Chiang CP, Chang JY, Wang YP, et al. Oral lichen planus — differential diagnoses, serum autoantibodies, hematitic deficiencies, and management. *J Formosan Med Association*. 2018;117(9):756–765. doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.021
19. Red lichen planus of the oral mucosa. Clinic, diagnosis, treatment and prevention. Methodological recommendations. Department of Health of Moscow; 2021. 27 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Каюмова Ляйля Наилевна**, к.м.н., ассистент;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>;
eLibrary SPIN: 4391-9553;
e-mail: avestohka2005@inbox.ru

Грабовская Ольга Валентиновна, к.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
eLibrary SPIN: 1843-1090;
e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Никулина Алена Сергеевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-8022>;
eLibrary SPIN: 8652-3101;
e-mail: a.niku@mail.ru

Дамдинова Баира Шойсороновна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4162-2928>;
eLibrary SPIN: 5350-3443;
e-mail: baira_d@mail.ru

Шахманова Сагибат Ибадуллаховна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-4731>;
e-mail: Sonya271195@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Lyailya N. Kayumova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>;
eLibrary SPIN: 4391-9553;
e-mail: avestohka2005@inbox.ru

Olga V. Grabovskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
eLibrary SPIN: 1843-1090;
e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Alena S. Nikulina, MD, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-8022>;
eLibrary SPIN: 8652-3101;
e-mail: a.niku@mail.ru

Baira Sh. Damdinova, MD, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4162-2928>;
eLibrary SPIN: 5350-3443;
e-mail: baira_d@mail.ru

Sagibat I. Shakhmanova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-4731>;
e-mail: Sonya271195@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv66527>

Оригинальное исследование

Исследование влияния фракционного фототермолиза и биоревитализации на омоложение кожи у женщин среднего возраста

Ю.В. Кудревич¹, Е.К. Кузнецова², О.Р. Зиганшин¹, Т.А. Заяц¹¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация² Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Отмечается достаточно высокий спрос пациентов на процедуры по улучшению внешнего вида и омоложению кожи, при этом используемые методы имеют разный, зачастую агрессивный принцип воздействия, требующий длительного периода реабилитации.

Цель — определить безопасность и эффективность таких методов воздействия на кожу для улучшения её качества и омоложения, как биоревитализация и фракционный фототермолиз посредством эрбиевого лазера; определить изменения структурных компонентов кожи, влияющих на её состояние, до и после воздействия различного рода процедур.

Материал и методы. Обследованы две группы пациентов ($n=40$). Пациенты первой группы ($n=20$) получали процедуру биоревитализации, пациенты второй группы ($n=20$) подвергались фракционному фототермолизу. У всех пациентов был взят фрагмент кожи до и после процедуры для оценки объёмной плотности коллагенов I и III типов, ламинина, факторов роста (VEGF, FGF, TGF, IGF) в дерме и эпидермисе, интерлейкинов 4 и 1α в дерме и эпидермисе. Оценивали уровень изменения этих показателей до и после процедуры в группах, проводили корреляционный анализ.

Результаты. Зафиксировано увеличение объёмной плотности коллагенов, ламинина, факторов роста, интерлейкинов, но корреляционные связи в разных группах были неоднозначными. Структурные показатели кожи при биоревитализации положительно коррелировали с факторами роста, а при фракционном фототермолизе — с показателями местного иммунитета, такими как интерлейкины, трансформирующий фактор роста (TGF).

Заключение. Сделаны выводы, что и биоревитализация, и лазерное воздействие положительно влияют на качество кожи, но в случае ревитализации эти изменения происходят путём стимулирующего действия гиалуроновой кислоты и увлечения факторов роста в кожу, а в случае фракционного фототермолиза образование нового коллагена, усиление дермо-эпидермального соединения происходит через процессы воспаления и регенерации.

Ключевые слова: биоревитализация; фракционный фототермолиз; омоложение кожи; коллаген; факторы роста; интерлейкины.

Для цитирования:

Кудревич Ю.В., Кузнецова Е.К., Зиганшин О.Р., Заяц Т.А. Исследование влияния фракционного фототермолиза и биоревитализации на омоложение кожи у женщин среднего возраста // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 239–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv66527>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv66527>

Original study article

Study of the influence of fractional photothermolysis and biorevitalization on skin rejuvenation in middle aged women

Yuliya V. Kudrevich¹, Evgeniya K. Kuznetsova², Oleg R. Ziganshin¹, Tatiana A. Zayats¹¹ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation² Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: There is a fairly high demand of patients for procedures to improve the appearance and rejuvenation of the skin, while the methods used have a different, often aggressive principle of action, requiring a long period of rehabilitation.

AIM: The purpose of the work was to determine the safety and effectiveness of exposure to the skin in order to improve its quality and rejuvenate such methods as biorevitalization and fractional photothermolysis using an erbium laser, to determine changes in the structural components of the skin that affect its condition, before and after exposure to various types of procedures.

MATERIALS AND METHODS: 40 patients were examined, who were divided into two groups. Patients of the first group received the biorevitalization procedure, the second group of patients underwent fractional photothermolysis. A fragment of skin was taken from all patients before and after the procedures and the volumetric density of collagen types I and III, laminin, growth factors (VEGF, FGF, TGF, IGF) in the dermis and epidermis, interleukins (IL-4, IL-1α) in the dermis and epidermis was assessed. We assessed the level of changes in these indicators before and after procedures in different groups, correlation analysis.

RESULTS: An increase in the volumetric density of collagens, laminin, growth factors, interleukins was recorded, but the correlations in different groups were different. The structural parameters of the skin during biorevitalization positively correlated with growth factors, and with fractional photothermolysis with indicators of local immunity, such as interleukins, TGF.

CONCLUSION: It was concluded that both biorevitalization and laser exposure have a positive effect on the quality of the skin, but in the case of revitalization, these changes occur through the stimulating action of hyaluronic acid, the entrainment of growth factors in the skin, and in the case of fractional photothermolysis, the formation of new collagen, strengthening of the dermo-epidermal connections occur through the processes of inflammation and regeneration.

Keywords: biorevitalization; fractional photothermolysis; skin rejuvenation; collagen; growth factors; interleukins.

For citation:

Kudrevich YuV, Kuznetsova EK, Ziganshin OR, Zayats TA. Study of the influence of fractional photothermolysis and biorevitalization on skin rejuvenation in middle aged women. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):239–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv66527>

ОБОСНОВАНИЕ

Спрос пациентов на процедуры по улучшению внешнего вида и омоложению кожи остаётся традиционно высоким. Для этого существует множество методов с разным принципом действия, зачастую агрессивные с длительным периодом реабилитации.

В литературных источниках можно встретить работы, предлагающие объективную оценку результатов различных воздействий на кожу с целью омоложения. Так, например, P.A. Deglesne и соавт. [1] оценивали препараты для биоревитализации с разной концентрацией гиалуроновой кислоты. Авторы обрабатывали фибробласты человека разными препаратами *in vitro* и оценивали жизнеспособность фибробластов и их способность синтезировать коллаген и эластин. В работе установлено, что препараты-биоревитализанты могут, по крайней мере *in vitro*, эффективно модулировать фибробласты кожи человека. К подобным выводам пришли A. Palmieri и соавт. [2], которые также изучали действие препаратов гиалуроновой кислоты различной концентрации на фибробласты. Обоснована экспрессия трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β) после различных неинвазивных методов омоложения лица и показано, что лазерное воздействие положительно влияет на омоложение кожи через активацию фибробластов [3]. L. Hong с соавт. [4], оценивая влияние препарата гиалуроновой кислоты на процессы ранозаживления, отметили усиление секреции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и снижение экспрессии TGF- β 1 на ранней стадии, что уменьшало воспаление раны, улучшало регенерацию кожи и снижало риски образования рубцов. Исследование функции фибробластов человека *in vitro* на предмет экспрессии генов, кодирующих деградационные и синтезирующие белки, такие как металлопротеиназы (MMP-2, MMP-3), гиалуронсинтаза, десмоплакин и др., продемонстрировало усиление экспрессии некоторых генов, участвующих в дегградации и организации внеклеточного матрикса, вследствие применения препарата гиалуроновой кислоты, при этом изменения зависели от времени, прошедшего после воздействия, которое было различным для деградирующих и синтезирующих белков [5].

Цели исследования — сравнить методы работы с качеством кожи по уровню эффективности и безопасности; выяснить механизмы действия при различных методах (биоревитализация и фракционный фототермолиз посредством эрбиевого лазера).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие возрастных изменений кожи; возрастной интервал 40–55 лет; добровольное желание участвовать в исследовании; подписанное информированное согласие с планом обследования и методом коррекции возрастных изменений кожи.

Критерии не включения: нежелание пациента принимать участие в исследовании; наличие сопутствующих соматических, а также инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; беременность; период лактации.

Критерии исключения: добровольное желание пациента завершить участие в исследовании.

Условия проведения

Исследования проводились на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Описание

медицинского вмешательства

Пациенты (все женщины) были разделены на две группы по 20 человек в каждой.

Участники первой группы получили процедуру биоревитализации препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту и трегалозу (группа «Биоревитализация»). Пациенты второй группы получили процедуру фракционного фототермолиза посредством эрбиевого лазера (группа «Лазер»). Процедуры проводились однократно под местной анестезией: обрабатывалась кожа лица и правой заушной области, откуда до процедуры и по прошествии 1,5–2 мес брали фрагмент кожи методом punch-биопсии.

Иммуногистохимическим методом с помощью наборов мышиных или кроличьих моноклональных антител всем пациентам определяли объёмную плотность коллагенов I и III типов, ламинина дермы и эпидермиса, факторов роста (VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; FGF — фактор роста фибробластов; TGF — трансформирующий фактор роста; IGF — инсулиноподобный фактор роста) в дерме и эпидермисе, интерлейкинов (interleukin, IL) 4 и 1 α в дерме и эпидермисе.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания этического комитета № 4 от 17.05.2019).

Статистический анализ

Результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistika 19. Использованы непараметрические методы, т.к. распределение выборки, согласно критерию Колмогорова–Смирнова, не было симметричным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие женщины ($n=40$); средний возраст 51 год.

Основные результаты исследования

В группе «Биоревитализация» при оценке уровня коллагена I и III типов выяснилось, что средняя объёмная плотность (об%) коллагена I типа увеличилась с 28,7 до 39,0 об%, что составило 26%; средняя объёмная плотность коллагена III типа увеличилась с 17,6 до 46,1 об%, что составило порядка 38%. Изменения содержания коллагенов I и III типов были статистически значимы ($p<0,01$). Содержание коллагена I и III типов имеет сильную положительную корреляционную связь с количеством сосудистого фактора роста (VEGF), который также после процедуры биоревитализации увеличился в среднем до 1,82 об% (значение этого фактора до процедуры составляло 0,52 об%), хотя изменение в группе было статистически незначимо.

С сосудистым фактором роста (VEGF) также сильно и положительно коррелирует содержание основного белка базальной мембраны — ламинина. Его значение статистически значимо увеличилось с 0,96 до 2,19 об% ($p<0,05$). Кроме того, содержание коллагена I типа имеет сильную положительную корреляционную связь с таким показателем, как фибробластный фактор роста (FGF), который также значительно увеличивался после биоревитализации (с 0,24 до 0,59 об%).

Уровень коллагена I типа имеет сильную положительную корреляционную связь с трансформирующим фактором роста (TGF), количество которого, так же как и количество коллагена I типа, после процедуры биоревитализации увеличилось до 36,9 об% в эпидермисе и до 1,99 об% в дерме (первоначальные показатели составили 19,6 и 1,09 об% соответственно), при этом увеличение этого показателя в эпидермисе было статистически значимым.

При оценке инсулиноподобного фактора роста (IGF) отмечено увеличение его объёмной плотности

после процедуры биоревитализации с 2,01 до 3,36 об% в эпидермисе, а вот в дерме, напротив, IGF снизился до 0,16 об% после процедуры по сравнению с первоначальным значением 0,3 об%. Отметим, что уровень IGF в дерме сильно и положительно коррелирует с таким фактором, как TGF эпидермиса. Все результаты представлены в табл. 1, 2.

В группе «Лазер» обнаружены сильные положительные корреляционные связи между показателями структуры кожи и факторами воспаления, такими как коллаген I типа и IL-4 дермы; ламинин и IL-1 α эпидермиса, TGF эпидермиса, коллаген III типа и TGF дермы. Все эти показатели увеличивались: средняя объёмная плотность коллагена I типа — с 25,3 до 27,8 об%, коллагена III типа — с 17,7 до 25,5 об%, IL-1 α дермы — с 2,08 до 3,42 об%, IL-4 дермы — с 0,64 до 0,71 об%, ламинина — с 0,96 до 1,37 об%, TGF эпидермиса — с 19,6 до 25,6 об%, TGF дермы — с 1,09 до 1,21 об%.

Сильные корреляционные связи определялись и между структурными показателями, подобными в группе «Биоревитализация», но в меньшем количестве. Так сильно (со знаком «+») коррелирует содержание ламинина и инсулиноподобного фактора роста (IGF дермы): значения ламинина выросли с 0,96 до 1,37 об%, IGF дермы — с 0,3 до 0,67 об%. Значения и статистическая значимость изменений этих показателей представлены в табл. 3, 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке изменений иммуногистохимических показателей структуры и качества кожи обнаружены значительные изменения количества коллагенов I и III типов, ламинина в сторону увеличения в обеих группах, что способствует уплотнению кожи, увеличению её упругости, улучшению её качества и внешнего вида в результате воздействия как биоревитализанта, так и фракционного фототермолиза. Однако при оценке корреляционных связей было установлено, что эти изменения в разных группах зависят от разных условий. Так, в группе «Биоревитализация» увеличение коллагенов I и III типов, ламинина дермы тесно связано с факторами роста, которые стимулируют митотическую активность клеток-предшественников фибробластов (FGF), эпидермальных клеток (TGF), клеток микрососудистого русла (VEGF). Поскольку между этими показателями связи сильные и положительные, можно сделать вывод, что улучшение качества кожи после процедуры биоревитализации идёт через стимулирующие механизмы образования новых клеток, синтеза нового коллагена, улучшения микроциркуляции, а следовательно, трофики кожи, что способствует её омоложению.

В группе «Лазер» мы также наблюдали увеличение коллагена I типа и ламинина дермы, но положительная корреляционная связь у этих показателей была

Таблица 1. Изменения гистологических показателей кожи до и после процедуры биоревитализации**Table 1.** Changes in histological parameters of the skin before and after the biorevitalization procedure

Показатель	Статистические показатели	Объёмная плотность показателя, об%		p
		до процедуры	после процедуры	
Коллаген I типа	Медиана	28,7	39,1	<0,01
	Мода	25,3	38,6	
	25/75-й процентиля	23,5/28,8	38,6/40,7	
Коллаген III типа	Медиана	17,7	46,1	<0,01
	Мода	32,2	45,1	
	25/75-й процентиля	27,9/38,1	45,1/47,8	
VEGF дермы	Медиана	0,52	1,82	–
	Мода	1,34	1,51	
	25/75-й процентиля	0,91/2,05	1,59/1,99	
Ламинин дермы	Медиана	0,96	2,19	<0,05
	Мода	1,97	2,07	
	25/75-й процентиля	1,6/3,11	2,07/2,43	
FGF дермы	Медиана	0,24	0,59	<0,01
	Мода	0,47	0,51	
	25/75-й процентиля	0,33/0,56	0,51/0,63	
TGF эпидермиса	Медиана	19,6	36,9	<0,01
	Мода	37,1	34,2	
	25/75-й процентиля	32,1/41,4	34,2/41,7	
TGF дермы	Медиана	1,09	1,99	–
	Мода	3,32	3,9	
	25/75-й процентиля	2,3/5,57	3,9/6,22	
IGF эпидермиса	Медиана	2,01	3,36	<0,01
	Мода	3,96	5,35	
	25/75-й процентиля	3,21/4,75	5,33/6,36	
IGF дермы	Медиана	0,33	0,16	–
	Мода	1,7	1,52	
	25/75-й процентиля	1,15/2,16	1,52/1,93	

Таблица 2. Корреляционные связи между показателями в группе «Биоревитализация»**Table 2.** Correlations between indicators in the "Biorevitalization" group

Показатели, между которыми есть сильная положительная связь	p
Коллаген I типа — VEGF дермы	<0,01
Коллаген III типа — VEGF дермы	<0,05
VEGF дермы — Ламинин	<0,05
Коллаген I типа — FGF дермы	<0,01
Коллаген I типа — TGF эпидермиса	<0,05
Коллаген I типа — TGF дермы	<0,05
IGF дермы — TGF эпидермиса	<0,05

Таблица 3. Изменение показателей кожи до и после лазерного воздействия**Table 3.** Changes in skin parameters before and after laser exposure

Показатель	Статистические показатели	Объёмная плотность показателя, об%		p
		до процедуры	после процедуры	
Коллаген I типа	Медиана	25,3	27,8	—
	Мода	28,7	15,8	
	25/75-й проценти	23,5/28,8	18,6/30,7	
Коллаген III типа	Медиана	17,7	25,5	<0,05
	Мода	32,2	30,2	
	25/75-й проценти	27,9/38,1	19,9/44,2	
IL-1α дермы	Медиана	2,08	3,42	<0,05
	Мода	1,05	1,65	
	25/75-й проценти	2,05/3,02	2,57/4,26	
Ламинин дермы	Медиана	0,96	1,37	<0,05
	Мода	1,97	2,83	
	25/75-й проценти	1,6/3,11	2,14/3,43	
TGF эпидермиса	Медиана	19,6	25,6	<0,01
	Мода	37,1	37,7	
	25/75-й проценти	32,1/41,4	34,2/41,7	
TGF дермы	Медиана	1,09	1,21	<0,05
	Мода	3,32	4,42	
	25/75-й проценти	2,3/5,57	3,9/6,22	
IGF дермы	Медиана	0,3	0,67	<0,01
	Мода	1,7	1,58	
	25/75-й проценти	1,15/2,16	1,0/1,82	
IL-4 дермы	Медиана	0,64	0,71	<0,01
	Мода	0,84	0,93	
	25/75-й проценти	0,64/0,97	0,73/1,04	

Таблица 4. Корреляционные связи между показателями в группе «Лазер»**Table 4.** Correlations between indicators in the Laser group

Показатели, между которыми есть сильная положительная связь	p
Коллаген I типа — IL-4 дермы	<0,01
Коллаген III типа — TGF дермы	<0,01
Ламинин — IL-1α эпидермиса	<0,01
Ламинин — TGF эпидермиса	<0,01
Ламинин — IGF дермы	<0,01

не с факторами роста, а с показателями местного иммунного ответа. Проведение процедуры лазерного воздействия предполагает повреждение клеток эпидермиса, их вапоризацию и разрушение, что ведёт к естественной реакции организма — воспалительному ответу (альтерации).

В эпидермисе после процедуры фракционного фототермолиза был значительно увеличен один из важных провоспалительных цитокинов — IL-1 α , который активизирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, некоторых цитокинов (IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α), а также IL-4, который, напротив, ограничивает синтез макрофагами IL-1 α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота.

Кроме интерлейкинов, в коже наблюдалось увеличение трансформирующего фактора роста (TGF). Помимо митогенной функции и функции стимуляции пролиферации, клеточной дифференцировки, TGF участвует в регуляции иммунного ответа и в целом уменьшает воспалительную реакцию через множество механизмов. По нашим данным, наблюдается положительная корреляционная связь коллагена III типа и TGF дермы, что совпадает с данными М. El-Domyati и соавт. [3], которые показали увеличение экспрессии TGF через 3 мес после воздействия эрбиевого лазера и так же отметили положительную корреляционную связь с вновь синтезированным коллагеном, на основании чего были сделаны выводы, что лазерное воздействие может положительно влиять на омоложение кожи через активацию фибробластов.

Результаты исследования изменений в коже после лазерного воздействия позволяют предположить, что уплотнение кожи, усиление дермо-эпидермального соединения происходит в результате активации регенераторных свойств кожи после термического повреждения, которое в свою очередь всегда сопровождается реакцией воспаления и тесно связано с процессами регенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные данные, можно предположить, что обе процедуры (биоревитализация и фракционный фототермолиз посредством эрбиевого лазера) способствуют улучшению качества кожи, но через разные механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deglesne P.A., Arroyo R., Ranneva E., Deprez P. In vitro study of RRSHA injectable mesotherapy/biorevitalization product on human skin fibroblasts and its clinical utilization // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016. Vol. 9. P. 41–53. doi: 10.2147/CCID.S95108

Лазерное воздействие является более агрессивной процедурой, и постпроцедурные мероприятия после лазерного воздействия должны быть акцентированы на снижение воспалительной реакции, антисептической обработке и назначении регенераторных препаратов.

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. 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). Наибольший вклад распределён следующим образом: Ю.В. Кудревич — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Е.К. Кузнецова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; О.Р. Зиганшин — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, Т.А. Заяц — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. Yu.V. Kudrevich — concept and design of research, collection and processing of materials, analysis of the received data, writing of the text; E.K. Kuznetsova — concept and design of research, collection and processing of materials, analysis of the received data; O.R. Ziganshin — concept and design of research, text editing, T.A. Zayats — collection and processing of materials, analysis of the received data.

2. Palmieri A., Avantaggiato A., Cura F., et al. Biorevitalization: an in vitro study on gingival fibroblast // J Biol Regul Homeost Agents. 2017. Vol. 31, N 4, Suppl 2. P. 147–153.

3. El-Domyati M., El-Ammawi T.S., Medhat W., et al. Expression of transforming growth factor- β after different non-invasive facial

rejuvenation modalities // *Int J Dermatol.* 2015. Vol. 54, N 4. P. 396–404. doi: 10.1111/ijd.12435

4. Hong L., Shen M., Fang J., et al. Hyaluronic acid (HA)-based hydrogels for full-thickness wound repairing and skin regeneration // *J Mater Sci Mater Med.* 2018. Vol. 29, N 9. P. 150. doi: 10.1007/s10856-018-6158-x

5. Avantiaggiato A., Girardi A., Palmieri A., et al. Bio-revitalization: effects of NASHA on genes involving tissue remodeling // *Aesthetic Plast Surg.* 2015. Vol. 39, N 4. P. 459–464. doi: 10.1007/s00266-015-0514-8

REFERENCES

1. Deglesne PA, Arroyo R, Ranvea E, Deprez P. In vitro study of RRSHA injectable mesotherapy/biorevitalization product on human skin fibroblasts and its clinical utilization. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2016;9:41–53. doi: 10.2147/CCID.S95108

2. Palmieri A, Avantiaggiato A, Cura, F, et al. Biorevitalization: an in vitro study on gingival fibroblast. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(4 Suppl 2):147–153.

3. El-Domyati M, El-Ammawi TS, Medhat W, et al. Expression of transforming growth factor- β after different non-invasive facial

rejuvenation modalities. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):396–404. doi: 10.1111/ijd.12435

4. Hong L, Shen M, Fang J, et al. Hyaluronic acid (HA)-based hydrogels for full-thickness wound repairing and skin regeneration. *J Mater Sci Mater Med.* 2018;29(9):150. doi: 10.1007/s10856-018-6158-x

5. Avantiaggiato A, Girardi A, Palmieri A, et al. Bio-revitalization: effects of NASHA on genes involving tissue remodeling. *Aesthetic Plast Surg.* 2015;39(4):459–464. doi: 10.1007/s00266-015-0514-8

ОБ АВТОРАХ

* **Кудревич Юлия Валерьевна**, к.м.н.; доцент;
адрес: Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-0775>;
eLibrary SPIN: 2021-3627;
e-mail: cyton@mail.ru

Кузнецова Евгения Константиновна,
к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-2828>;
eLibrary SPIN: 3354-3382;
e-mail: estroukova@ya.ru

Зиганшин Олег Раисович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8480-1427>;
eLibrary SPIN: 5339-2533;
e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Заяц Татьяна Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9283-930X>;
eLibrary SPIN: 8991-1500;
e-mail: 90583399@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Yulia V. Kudrevich**, MD, Cand. Sci. (Med.); Associate Professor;
address: 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-0775>;
eLibrary SPIN: 2021-3627;
e-mail: cyton@mail.ru

Evgeniya K. Kuznetsova,
MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-2828>;
eLibrary SPIN: 3354-3382;
e-mail: estroukova@ya.ru

Oleg R. Ziganshin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8480-1427>;
eLibrary SPIN: 5339-2533;
e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Tatiana A. Zayats, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9283-930X>;
eLibrary SPIN: 8991-1500;
e-mail: 90583399@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv110695>

Новости

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1148

А.Б. Яковлев¹, И.С. Максимов²¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

21 июня 2022 года состоялось очередное, 1148-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

Заседание прошло в очном формате. Всего присутствовало 135 участников. В члены МОДВ приняты 6 кандидатов.

На заседании представлен ряд клинических наблюдений. Случай тяжёлого течения гангренозной пиодермии с поражением слизистых оболочек представляет интерес сложностью дифференциальной диагностики с гранулематозом Вегенера, при этом основным методом, подтверждающим диагноз гангренозной пиодермии, является гистологическое исследование биоптата. В повестке дня обсуждалась также обоснованность выделения клинического понятия «синдром красной мошонки». Пациенты с синдромом красной мошонки, как правило, поздно обращаются за консультацией к врачу-дерматологу, что обуславливает снижение качества их жизни. В представленном наблюдении пациенту было проведено лечение, как при розацеа. Проанализирован также клинический опыт применения ингибиторов IL-17 в терапии генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша.

Научная часть заседания полностью была посвящена вопросам псориаза — заболевания, представляющего собой значительную психосоциальную проблему и оказывающего большое влияние на качество жизни пациентов. Рассматривались не только отличия псориаза от себорейного дерматита, но и сходство клинической картины, заключающееся в том числе в патофизиологических особенностях рогового слоя, а именно общности процессов кератинизации, при этом ведущим терапевтическим подходом для обоих заболеваний является применение наружных средств с антикератинизирующим и противовоспалительным действием. Для наружной терапии псориаза используют липосомальный крем с силимарином. Дерматокосметическая продукция, содержащая силибин, демонстрирует положительный эффект в терапии псориаза, что подтверждается результатами исследования. Тем не менее разработка эффективных и безопасных местных средств терапии псориаза остаётся актуальной проблемой современной дерматологии.

Ключевые слова: МОДВ; хроника; история.

Для цитирования:

Яковлев А.Б., Максимов И.С. Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1148 // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 247–253.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv110695>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv110695>

News

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891) Bulletin of the MSDC № 1148

Alexey B. Yakovlev¹, Ivan S. Maximov²¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The 1148th meeting was held in a “face-to-face” format. In total there were 135 participants. Six people were accepted as members of the MSDVC.

A number of clinical observations were presented at the meeting. The case of severe gangrenous pyoderma with mucosal lesions is of interest due to the complexity of differential diagnosis with Wegener’s granulomatosis, while the main method confirming the diagnosis of gangrenous pyoderma is histological examination of a biopsy. The agenda also discussed the validity of the allocation of the clinical concept of “red scrotum syndrome”. Patients with red scrotum syndrome, as a rule, seek advice from a dermatologist late, which leads to a decrease in their quality of life. In the presented observation, the patient was treated as with rosacea. The clinical experience of the use of IL-17 inhibitors in the treatment of generalized pustular psoriasis of Tsubush is also analyzed.

The scientific part of the meeting was entirely devoted to the issues of psoriasis, a disease that is a significant psychosocial problem and has a great impact on the quality of life of patients. Not only the differences between psoriasis and seborrheic dermatitis were considered, but also the similarity of the clinical picture, including the pathophysiological features of the stratum corneum, namely the generality of keratinization processes, while the leading therapeutic approach for both diseases is the use of external agents with anti-keratinizing and anti-inflammatory effects. Liposomal cream with silymarin is used for external therapy of psoriasis. Dermatocosmetic products containing silybin demonstrate a positive effect in the treatment of psoriasis, which is confirmed by the results of the study. Nevertheless, the development of effective and safe local remedies for psoriasis therapy remains an urgent problem of modern dermatology.

Keywords: MSDVC; chronicle; history.

For citation:

Yakovlev AB, Maximov IS. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MDCS N 1148. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):247–253. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv110695>

Received: 25.06.2022

Accepted: 31.06.2022

Published: 10.07.2022

ОТ РЕДАКЦИИ

21 июня 2022 года состоялось очередное, 1148-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova.

Заседание проводилось в очном формате. Присутствовало 135 участников.

В Президиуме конференции: Председатель Правления МОДВ член-корр. РАН, проф. О.Ю. Олисова, проф. Н.Г. Кочергин, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ к.м.н. А.Б. Яковлев.

По традиции перед началом клинической части проведён приём новых членов МОДВ. На вступление в организацию было подано 6 заявок от ординаторов Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института — Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии (ЦНИКВИ-ГНЦДК). Открытым голосованием все кандидаты единогласно приняты в члены МОДВ.

В Повестке дня заседания:

1. Клинические случаи:

- *Случай тяжёлого течения гангренозной пиодермии с поражением слизистых* (Бобкова А.Е., Кусраева Д.Т., доц. Грабовская О.В., проф. Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).
- *Синдром красной мошонки* (Грибанов Н.В., Объединённая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; Переверзина Н.О., медико-санитарная часть № 119 ФМБА).

- *Клинический опыт применения ингибиторов IL-17 в лечении генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша* (Махмуди В., проф. Снарская Е.С.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

2. Научные доклады:

- *Что общего между псориазом и себорейным дерматитом* (проф. Кочергин Н.Г.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).
- *Эффективность липосомального крема с силибином при наружном применении у пациентов с псориазом* (Максимов И.С.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПОВЕСТКИ ДНЯ ЗАСЕДАНИЯ

Случай тяжёлого течения гангренозной пиодермии с поражением слизистых

(Бобкова А.Е., Кусраева Д.Т., доц. Грабовская О.В., проф. Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Гангренозная пиодермия (pyoderma gangrenosum, ГП) — аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся спектром клинических проявлений с переменным течением, а также повышенной экспрессией цитокинов и хемокинов в поражённой коже. Первое описание заболевания (phagédénisme géométrique) в 1908 г. сделал французский дерматолог Луи-Анн-Жан Брок (Louis-Anne-Jean Brocq), подробное описание представлено американскими дерматологами А. Brunsting, W. Goeckerman и Р. O'Leary.



Заседание МОДВ № 1148 проходит в конференц-зале клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова.
MDCS meeting No. 1148 takes place in the conference hall of the V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases.



В Президиуме заседания МОДВ чл.-корр. РАН, проф. О.Ю. Олисова (в центре), проф. Е.С. Снарская, доц. А.Б. Яковлев. Докладчик — А.Е. Бобкова.

In the Presidium of the MDCS meeting: Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, prof. O.Yu. Olisova (in the center), prof. E.S. Snarskaya, assoc. prof. A.B. Yakovlev. The speaker is A.E. Bobkova.

Представлен случай ГП у пациента в возрасте 69 лет, у которого вначале появились высыпания на слизистой оболочке полости рта, возможно, на фоне вакцинации, после чего в местах инъекций начали появляться язвы. Одновременно пациент получал лечение в стационаре с диагнозом полисегментарной пневмонии средней тяжести. Гистологически обнаружены признаки лейкокластического васкулита. Обильный нейтрофильный инфильтрат в дерме и гиподерме с признаками лейкоцитокластического васкулита, без признаков гранулематозного воспаления. По результатам магнитно-резонансной томографии выявлен дефект перегородки носа. К антибиотикотерапии подключён метилпреднизолон в начальной дозе 12 таблеток/сут со снижением до 5 таблеток в течение 2 мес. Получена выраженная положительная динамика с рубцеванием язв. Ретроспективно наиболее обоснованным диагнозом авторы считают гранулематоз Вегенера, однако при гистологическом исследовании гранулёмы не обнаружены. Терапия глюкокортикоидами была успешной, что редко наблюдается при гранулематозе Вегенера.

При ГП часто встречаются внекожные поражения, поскольку и сама ГП представляет собой васкулит: склерит и язвенное поражение век; аортит и расслаивающая аневризма аорты; фасциит и миозит; гранулёмы гипофиза; интерстициальная пневмония, синдром долевого уплотнения лёгочной ткани; асептические абсцессы селезёнки; асептическая лейкоцитурия и протеинурия; асептический остеомиелит и остеолиз.

Диагностические критерии ГП¹.

А. Основные (2 критерия):

- 1) отсутствие специфических причин изъязвления кожи (бактериальной инфекции, сифилиса, туберкулёза, грибковой инфекции и пр.);
- 2) появление болезненной язвы с некрозом фиолетового цвета и розовым венчиком по периферии, характеризующейся быстрым ростом (от 1 до 2 см/сут или 50% увеличения размера в течение 1 мес).

Б. Дополнительные (2 из 4 критериев):

- 1) феномен патергии в анамнезе и/или наличие рубцов неправильной формы с неровным рельефом и неравномерной пигментацией;
- 2) гистопатологические данные (стерильная дермальная нейтрофилия ± смешанное воспаление ± лимфоцитарный васкулит);
- 3) реакция на лечение (быстрый ответ на применение системных глюкокортикоидов);
- 4) ассоциированное системное заболевание (воспалительное заболевание кишечника, артрит, системное заболевание соединительной ткани, гаммапатия IgA или злокачественное новообразование внутренних органов).

Случай представляет интерес сложностью дифференциальной диагностики между гранулематозом Вегенера и гангренозной пиодермией. Тяжёлое течение

¹ Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):790–800. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x

заболевания, наличие сопутствующей патологии, клинические проявления, наличие свища в ротовой полости указывали на гранулематоз Вегенера, а наличие язв не вносили ясности в точность диагноза. Основным методом, подтверждающим диагноз ГП, стало гистологическое исследование биоптата.

Синдром красной мошонки

(Грибанов Н.В., Объединённая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; Переверзина Н.О., медико-санитарная часть № 119 ФМБА)

Синдром красной мошонки (СКМ, мужская генитальная дизестезия) — сопровождаемое зудом и жжением хроническое заболевание кожи, которое характеризуется стойкой, чётко очерченной эритемой ярко-розового, красного цвета с локализацией на коже мошонки с частичным переходом на кожу основания полового члена.

Этиология и патогенез заболевания до конца неизвестны. Чаще развивается у мужчин в возрасте от 45 лет и старше. Синдром можно рассматривать как вариант эритромелалгии либо розацеа.

СКМ чаще всего рассматривается диагнозом исключения (отсюда трудности диагностики, отсутствие эффекта от проводимой на первых этапах терапии). Часто СКМ интерпретируется практикующими дерматологами как контактно-аллергический дерматит, грибковая или микробная инфекция кожи; реже предполагают псориаз, сифилис, контактный или атопический дерматит, гистиоцитоз Х. Как правило, пациенты с СКМ поздно обращаются за консультацией к врачу, что обуславливает снижение качества их жизни.

Представлен клинический случай СКМ у пациента в возрасте 69 лет со стойкой эритемой и телеангиэктазиями. Грибы в соскобе не обнаружены, противогрибковые средства неэффективны. Проведено лечение, как при розацеа: доксицилин в дозе 100 мг/сут в течение 4 нед; наружно мазь такролимуса 0,1%, 1 раз/сут, 4 нед. Получено выраженное улучшение.

Клинический опыт применения ингибиторов IL-17 в лечении генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша

(Махмуди В., проф. Снарская Е.С.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Генерализованный пустулёзный псориаз (ГПП) относится к тяжёлым формам псориатической болезни, угрожающим жизни пациента. Это неотложное состояние в дерматологии требует интенсивной терапии уже с первых часов проявления заболевания. Летальность в случае нерациональной терапии достигает 2–4%. Пустулёзный псориаз может классифицироваться на основании клинической картины и расположения пустул. ГПП Цумбуша подразделяется на первичный (идиопатический), имеющий тяжёлое течение, и вторичный с доброкачественным течением.

Триггерные факторы: длительная системная глюкокортикоидная терапия; применение цитостатических препаратов, топических стероидов, пероральных контрацептивов; использование раздражающих наружных средств (дёгтя, антралина, салициловой кислоты); высокие эмоциональные нагрузки, стресс (иногда); дисбаланс гормонального фона; гипокальциемия; длительная инсоляция, фототерапия.

Необходимо проводить определённые различия между пустулёзным псориазом и псориазом с пустулизацией.

Патогистологическая картина пустулёзного псориаза: сохранение ядер в роговом слое (паракератоз); утолщение рогового слоя (гиперкератоз); удлинение дермальных сосочков (папилломатоз); истончение зернистого слоя и надсосочковых зон эпидермиса; выраженный нейтрофильный инфильтрат в сосочковом слое дермы и эпидермисе; разрыв десмосомных соединений кератиноцитов (спонгиоз); поверхностные микроабсцессы.

Типичная клиническая картина ГПП Цумбуша: лихорадка; недомогание; отслойка эпидермиса, сопровождаемая жжением и болезненностью («гнойные озёра»); тенденция к быстрому увеличению в размерах очагов поражения.

Характерные изменения в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме, гормональном статусе.

Клиническая картина: яркая эритема; типичные псориатические бляшки; мелкие пустулёзные элементы с тенденцией к сливанию; слившиеся пустулы отслаивают эпидермис, образуя «гнойные озёра»; лихорадка; ухудшение общего состояния.

Дифференциальный диагноз: ладонно-подошвенный псориаз Барбера; псориатическая эритродермия; вульгарный псориаз; импетиго герпетиформное Гебры–Капоши; острый вариолиформный парапсориаз Габермана–Муха; токсидермия.

Лечение ГПП требует госпитализации: назначают антигистаминные, жаропонижающие и нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероидные препараты, дезинтоксикационные препараты (предпочтительно Реамберин), ароматические ретиноиды (ацитретин), метотрексат, циклоспорин. Инфликсимаб и другие препараты генно-инженерной биологической терапии считаются первой линией у взрослых пациентов. Наружно применяют анилиновые красители, аэрозоли (кортикостероиды с антибиотиками), наружные кортикостероиды с сильной и очень сильной активностью в форме крема (Акридерм ГК, Дермовейт); фототерапию (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны, средневолновая узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм).

Приведено описание клинического случая ГПП Цумбуша у пациента в возрасте 30 лет. Особенность случая — возобновление прогрессирования

процесса через 9 мес после завершения лечения ацитретинотом (Неотигазон). От инъекционных глюкокортикоидов (Дипроспан) отмечался выраженный положительный эффект, но ещё более кратковременный, чем от ацитретина. Пациенту была назначена генно-инженерная биологическая терапия натализумабом (Эфлейра) по 120 мг подкожно. Три инъекции препарата были выполнены за 12 нед. В результате получена практически полная санация кожного покрова.

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

Что общего между псориазом и себорейным дерматитом

(проф. Кочергин Н.Г.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Глобальная популяционная частота псориаза колеблется от 0,05 до 7% и зависит от генетической предрасположенности, эндогенных и экзогенных факторов, что в целом обеспечивает клинический полиморфизм заболевания. У подавляющего большинства больных псориаз локализуется на волосистой части головы (ВЧГ), что приносит психологический дистресс пациенту. Дистресс — состояние психологического страдания, при котором человек не может полностью адаптироваться к стрессовым факторам и вызванному ими стрессу и демонстрирует симптомы декомпенсации, в данном случае — психологической (агрессия, пассивность, отстранённость). Иногда при такой локализации в начале заболевания псориаз может быть похож на себорейный дерматит (СД), и его могут называть себопсориаз. Несмотря на явные различия в патогенезе псориаза и СД, клиническая картина этих двух заболеваний бывает настолько сходной, что возникают существенные затруднения в дифференциальном диагнозе.

Себорейный дерматит встречается в среднем у 5–7% населения, и для него также характерны генетическая предрасположенность, эндогенные и экзогенные триггерные факторы и клинический полиморфизм. Локализация высыпаний при обоих заболеваниях на видимых участках тела сильно снижает качество жизни больных. В типичных случаях мы можем дифференцировать СД от псориаза ВЧГ на основании различий клинических критериев: при псориазе высыпания представлены папулами, которые в типичных случаях увеличиваются до размеров бляшки (более 25 мм), имеют более или менее чёткие границы, покрыты серебристыми чешуйками.

Симптомы классической триады Ауспитца–Полотебнова, столь характерные для псориаза при локализации на коже туловища, не удаётся получить на ВЧГ: при граттаже (поскабливание) можно получить только самую первую фазу триады — симптом «стеаринового пятна», в основе которого лежит паракератоз.

В классическом варианте СД первичным элементом является эритема без чётких границ, на поверхности которой обычно наблюдается шелушение. Если эта эритема выражена слабо, то клинически она обычно не учитывается врачом, а шелушение описывается как перхоть. Именно поэтому состояние кожи ВЧГ, при котором имеется большое количество «перхоти», можно считать начальным проявлением СД. Если эритема клинически выражена, то следует обратить внимание на характер шелушения: при СД мелкие чешуйки в большом количестве располагаются на стержнях волос, в то время как при псориазе ВЧГ они в целом склонны располагаться на поверхности бляшки.

В зависимости от локализации высыпаний можно выделить семь типов СД, частично характеризующих тяжесть течения: гипопигментированный (чаще на коже



Обсуждение клинического случая: на вопросы отвечает врач-дерматовенеролог Н.В. Грибанов.
Discussion of the clinical case: the questions are answered by a dermatovenerologist N.V. Gribanov.

лица); «колыбельный чепец» (на ВЧГ); перхоть (СД лёгкого течения, почти без эритемы на ВЧГ); кольцевидный или овальный (на груди, чаще соответствует понятию «себореиды»); пситириазиформный (на теле и шее, так же соответствует понятию «себореиды»); асбестовидный лишай (*pityriasis amiantacea*) считается одной из форм СД тяжёлого течения (локализуется почти исключительно на ВЧГ); себорейный блефарит (СД с поражением кожи век, выделяется отдельно, т.к. имеет особые подходы к наружной терапии); эритродермия (крайне тяжёлый СД, генерализованный, наблюдается практически только при манифестной ВИЧ-инфекции — СПИД).

В обоих заболеваниях велика роль грибов рода *Malassezia*, при участии которых формируется и клиническая картина. Надо сказать, что это единственный комменсал из числа грибов — представитель резидентной микробиоты кожи человека. У клинически здоровых лиц эти грибы высеваются в 46% случаев, при перхоти — в 74%, при тяжёлом течении СД (себорейная экзема) — в 84%. У человека наиболее часто высевает виды *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*; при начальных проявлениях СД, а также при периодическом появлении высыпаний разноцветного лишая на гладкой коже груди и спины к этим видам добавляется *M. furfur* — гриб, который, по данным испанских авторов, часто высевается у больных СД и относительно редко — в норме. У людей, часто контактирующих с животными, высевается гриб *M. pachydermatis*.

Сходство клинической картины псориаза ВЧГ и СД объясняется также патофизиологическими особенностями рогового слоя, а именно общностью процессов кератинизации при СД и псориазе ВЧГ. В норме кератиноцит продвигается от базального слоя эпидермиса до рогового за 25–30 дней, при перхоти — за 14 дней, при СД — за 10 дней, при псориазе — за 4 дня (по разным данным, от 3 до 6 дней).

Исходя из вышесказанного, практически у всех больных псориазом и себорейным дерматитом ведущим терапевтическим подходом является применение наружных средств с антикератинизирующим и противовоспалительным действием.

Эффективность липосомального крема с силибином при наружном применении у пациентов с псориазом (Максимов И.С.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Псориаз — хроническое рецидивирующее мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, характеризующееся эпидермальной гиперпролиферацией, результатом чего становится появление красных папул и бляшек с шелушением на поверхности.

Псориазом страдают более 125 млн человек в мире (более 5% населения развитых стран). В Российской Федерации распространённость псориаза составляет 227,2 на 10⁵ населения, заболеваемость — 52,5 на 10⁵ населения в год.

Псориаз представляет собой значительную психосоциальную проблему и оказывает большое влияние на качество жизни пациентов. Суицидальные мысли возникают у больных псориазом в 9,7–21,2% случаев.

В России 60% больных псориазом используют только местную терапию и ещё 30% больных — комбинированную. Разработка эффективных и безопасных местных средств терапии псориаза остаётся актуальной проблемой современной дерматологии. Идея использования липосомальных препаратов для преодоления эпителиальных барьеров не нова. Одним из первых таких препаратов был липосомальный амфотерицин для перорального применения.

Для наружной терапии псориаза перспективным является липосомальный крем с силибином. Основным активным компонентом силимарина (стандартизированного экстракта) является силибин — растительный флавоноид, выделенный из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*). Результаты исследований, по данным литературы, показали сопоставимый с дексаметазоном противовоспалительный эффект силибина при псориазе.

Эффекты силибина: ингибирует дифференцировку кератиноцитов и модулирует продукцию компонентов базальной мембраны; не вызывает воспалительных изменений, таких как стимуляция интерлейкина-1α в кератиноцитах; снижает активацию матриксной металлопротеиназы; модулирует выработку провоспалительных цитокинов через сигнальные пути NF-κB и AP-1; уменьшает секрецию интерлейкинов (IL) 6 и 8.

По-видимому, полимерные мицеллы повышают эффективность силибина за счёт накопления препарата в псориазных бляшках, благодаря чему через 14 дней применения крема индекс площади псориаза уменьшается более чем на 78%. В данном случае силибин выступает как местный ингибитор STAT-3, что может составить новую стратегию лечения псориаза.

Автор приводит результаты собственного исследования действия липосомального крема с силибином на 20 пациентах с вульгарным псориазом средней тяжести в стационарной стадии. Клиническая эффективность составила 50,3%. Улучшение — выраженное, умеренное или незначительное — наступило у 18 пациентов, без динамики — у 2 пациентов.

Дерматокосметическая продукция, содержащая силибин, показывает положительный эффект в терапии псориаза, что подтверждается результатами исследования: терапевтический эффект отмечен у 85% пациентов (17 из 20). Крем способствует частичному разрешению клинических проявлений псориаза (уменьшение средних значений индекса IGA на 50,3%), что также подтверждается результатами исследования.

Крем может быть рекомендован как дополнительное средство для увеличения эффективности местной терапии. Необходимы дальнейшие исследования.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109307>

Фотогалерея. Пиодермии

Л.М. Шнахова, Н.П. Теплюк, Ю.В. Колесова

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

АННОТАЦИЯ

Пиодермия — острое (реже хроническое) гнойное воспаление кожи, её придатков, а также подкожной жировой клетчатки. Пиодермии являются наиболее распространёнными заболеваниями кожи, на них приходится до 30–40% всех кожных заболеваний. По этиологии выделяют стафилодермии, стрептодермии, стрептостафилодермии.

Стафилодермии чаще встречаются у мужчин в возрасте от 45 до 65 лет (до 60–70% всех случаев заболевания), стрептодермии — чаще у женщин и детей с нежной кожей и тонким роговым слоем.

По течению пиодермии разделяют на острые, хронические; по механизму возникновения — на первичные, вторичные; по глубине поражения — на поверхностные, глубокие.

Стафилодермии обычно связаны с сально-волосяными фолликулами; возбудитель — чаще золотистый стафилококк (факультативный анаэроб, обитает в устьях фолликулов, сальных и потовых желёз). Стрептодермии в основном вызываются β -гемолитическим стрептококком (облигатный аэроб, присутствует в основном на гладкой коже, у естественных отверстий и складок).

Ключевые слова: пиодермия; стафилодермия; стрептодермия; стрептостафилодермия.

Для цитирования:

Шнахова Л.М., Теплюк Н.П., Колесова Ю.В. Фотогалерея. Пиодермии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 255–259. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109307>

Рукопись получена: 12.05.2022

Рукопись одобрена: 04.06.2022

Опубликована: 29.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109307>

Photogallery. Pyoderma

Lidia M. Shnakhova, Natalia P. Teplyuk, Yuliya V. Kolesova

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

ABSTRACT

Pyoderma is an acute (less often chronic) purulent inflammation of the skin, its appendages, and subcutaneous adipose tissue. Pyodermas are the most common skin diseases, accounting for 30–40% of all skin diseases. According to the etiology, staphyloiderma, streptoderma, streptostaphyloiderma are distinguished.

Staphyloiderma is more common in men aged 45 to 65 years, who are diagnosed with 60–70% of all cases of the disease; streptoderma — more often in women and children with delicate skin and a thin stratum corneum.

Along the course, pyoderma is divided into acute and chronic; according to the mechanism of occurrence into primary or secondary; according to the depth of the lesion into superficial, deep.

Staphyloiderma is usually associated with sebaceous hair follicles; pathogen — more often *Staphylococcus aureus* (facultative anaerobe, lives in the mouths of follicles, sebaceous and sweat glands). Streptoderma is mainly caused by β -hemolytic streptococcus (an obligate aerobe, present mainly on smooth skin, near natural openings and folds).

Keywords: pyoderma; staphyloiderma; streptoderma; streptostaphyloiderma.

For citation:

Shnakhova LM, Teplyuk NP, Kolesova YuV. Photogallery. Pyoderma. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):255–259. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109307>

Received: 12.05.2022

Accepted: 04.06.2022

Published: 29.06.2022



Рис. 1. Вульгарный сикоз.
Fig. 1. Vulgar sycosis.



Рис. 2. Фурункул.
Fig. 2. Boil.



Рис. 3. Карбункул.
Fig. 3. Carbuncle.



Рис. 4. Гидраденит.
Fig. 4. Hydradenitis.

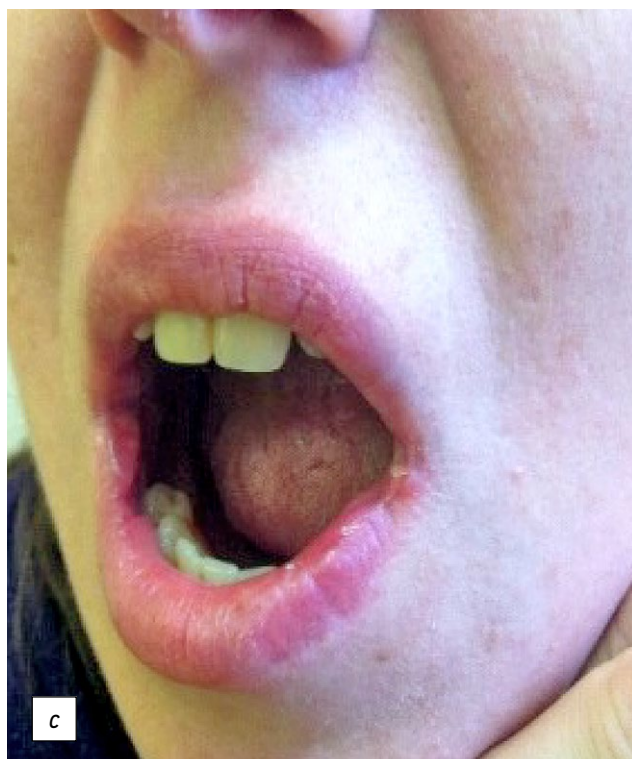


Рис. 5. Импетиго: *a* — стрептококковое (поверхностная фликтена с мутным содержимым и отёчно-гиперемизованным венчиком по периферии); *b* — стрептококковое (светло-жёлтые корочки на поверхности высыпаний); *c* — щелевидное (в углах рта видны щелевидные трещины); *d* — околоногтевое (поверхностный панариций).

Fig. 5. Impetigo: *a* — streptococcal (superficial conflict with cloudy contents and hyperemic corolla along the periphery); *b* — streptococcal (light yellow crusts on the surface of the rashes); *c* — slit-like (slit-like cracks are visible in the corners of the mouth); *d* — periungual (superficial paronychia).



Рис. 6. Рожь: *a* — локализация на лице; *b* — локализация на нижней конечности.

Fig. 6. Erysipelas: *a* — localization on the face; *b* — localization on the lower limb.



Рис. 7. Вульгарная эктима.
Fig. 7. Vulgar ecthyma.



Рис. 8. Шанкриформная пиодермия.
Fig. 8. Chancriform pyoderma.

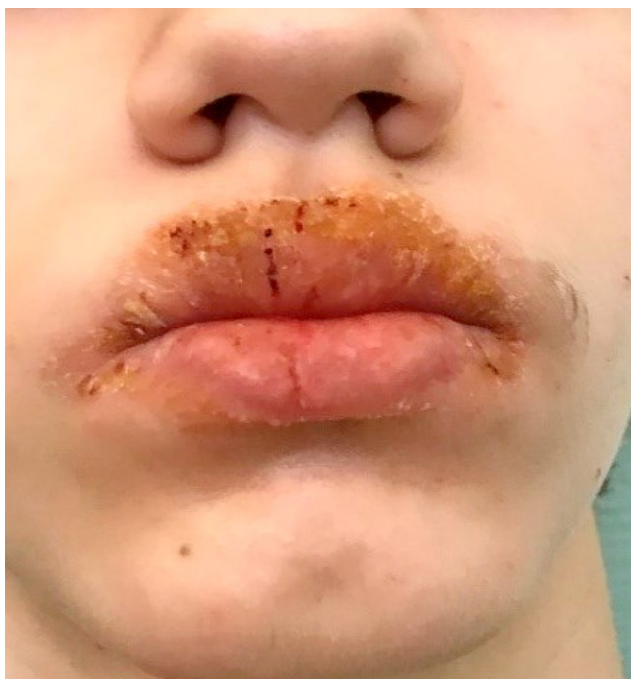


Рис. 9. Вульгарное импетиго у больного atopическим дерматитом.

Fig. 9. Vulgar impetigo in a patient with atopic dermatitis.



Рис. 10. Целлюлит.

Fig. 10. Cellulite.



Рис. 11. Рупия.

Fig. 11. Rupee.