

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпуск № 2 - 2025





ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2, 2025

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Челябинской области. Свидетельство о регистрации средства массовой информации - регистрационный номер ПИ № ТУ74-01511 от 12 февраля 2025 г.
Журнал входит в Перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Учредитель: ООО «ФАРМАЛЪЯНС»

Адрес редакции: 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24

Редакция и издательство журнала:
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»
тел.: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

При информационной поддержке:
Министерства здравоохранения Челябинской области
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Издательство:
Журнал отпечатан с оригинал-макетов в типографии Южно-Уральского Государственного гуманитарно-педагогического университета, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69

Номер подписан в печать 30.06.2025 г. Фактически 30.06.2025 г. Дата выхода 30.06.2025 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета
16+

Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

Главный редактор:

Летяева О.И., д.м.н., доцент (Челябинск)

Заместитель главного редактора:

Шишкова Ю.С., д.м.н., профессор (Челябинск)

Редакционный совет:

Долгушин И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)

Зиганшин О.Р., д.м.н., профессор (Челябинск)

Москвичева М.Г., д.м.н., профессор (Челябинск)

Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)

Осиков М.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:

Абрамовских О.С., д.м.н., доцент (Челябинск)

Аклеев А.А., д.м.н., доцент (Челябинск)

Арифов С.С., д.м.н., профессор (Узбекистан)

Балтабаев М.К., д.м.н., профессор (Киргизия)

Важенин А.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)

Васильев Ю.С., д.м.н. (Челябинск)

Гизингер О.А., д.б.н., профессор (Москва)

Долгушина В.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)

Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Казачков Е.Л., д.м.н., профессор (Челябинск)

Кохан М.М., д.м.н., профессор (Екатеринбург)

Латюшина Л.С., д.м.н., доцент (Челябинск)

Малова И.О., д.м.н., профессор (Иркутск)

Молочков В.А., д.м.н., профессор (Москва)

Охлопков В.А., д.м.н., профессор (Москва)

Привалов А.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Сергеева И.Г. д.м.н., профессор (Новосибирск)

Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Хисматуллина З.Р., д.м.н., профессор (Уфа)

Шаназаров Н.А., д.м.н., доцент (Челябинск)

Шперлинг Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Юцковская Я.А., д.м.н., профессор (Москва)

Технические редакторы:

Семенова Н.В.

Боброва О.В.

Сиразетдинов А.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

№ 2, 2025

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by the The Office of the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications in the Chelyabinsk region Certificate of registration of the mass media PI № TY74-01511 12 February 2025.

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

The founder is a LLC «PHARVALYANS»

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

Editorial board:

"THE SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL"

tel: 8 (351) 232-00-13

E-mail: sumed74@mail.ru

www.sumj.ru

With the information support:

The Ministry of health of the Chelyabinsk region

Of the "South Ural state medical University"

Publisher:

The magazine printed the original layouts in South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080

The number is signed to the press 30.06.2025. In fact 30.06.2025. Release date 30.06.2025

Distributed free of charge. Subscription index: П5518.

The reprint of materials is allowed only with the written permission of the editorial Board

16+

Circulation: 500 copies

Published at least 2 times a year

Editor in chief:

Letyaeva O. I., MD, associate Professor (Chelyabinsk)

Deputy editor in chief:

Shishkova Y. S., MD, Professor (Chelyabinsk)

Editorial Board:

Dolgushin I. I., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)

Ziganshin O. R., MD, Professor (Chelyabinsk)

Moskvicheva M. G., MD, Professor (Chelyabinsk)

Telesheva L. F., MD, Professor (Chelyabinsk)

Osikov M. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Members of the editorial Board:

Abramovskiy O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)

Akleev A. A., MD (Chelyabinsk)

Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)

Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)

Vazhenin A. V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)

Vasiliev Y. S., MD (Chelyabinsk)

Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)

Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)

Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)

Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)

Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)

Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)

Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)

Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)

Okhlopov V. A., MD, Professor (Moscow)

Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Sergeeva I. G., MD, Professor (Novosibirsk)

Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)

Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa)

Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk)

Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)

Yutkovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:

Semenova N. V.

Bobrova O. V.

Sirazetdinov A.

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN: 2541-8866

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENS

Обзоры

<i>Осиков М.В., Пищальников А.Ю., Жуков Е.Н.</i> РОЛЬ РЕДОКС-СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА	5
<i>Зиганшин О.Р., Шишкова Ю.С., Воропаева А.И.</i> ПАТОГЕНЕЗ АКНЕ: АССОЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ, ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ	17
<i>Перламутров Ю.Н., Васильева П.А.</i> ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ	28

Результаты собственных исследований

<i>Дольникова О.А., Петрова С.Ю., Ноздрин К.В., Зиганшин О.Р., Завьялова С.А., Фильчекова С.В.</i> УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА НЕЕ ПРЕПАРАТОВ С РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТОМ	40
<i>Абдрахманов А.Р., Тазиева Л.В., Абдрахманов Р.М.</i> СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМОВ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	51
<i>Часнык А.С., Ершова Н.А., Портнягина Н.Е., Крылышкина Е.С., Сергеева И.Г.</i> АНАЛИЗ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	61

В помощь практическому врачу (результаты наблюдений)

<i>Пахомова В.В., Криницына Ю.М., Сенчукова С.Р.</i> НЕТАКИМАБ (ЭФЛЕЙРА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	74
---	----

А.А. Бойко, А.Д. Носков, Е.Д. Холодова

ЛИМФАНГИОМАТОЗ КЛЕТЧАТКИ МАЛОГО ТАЗА –
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 84

Т.А. Заяц, Е.Л. Казачков, Ю.В. Кудревич, О.Р. Зиганшин, Г.В. Сычугов

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПОСЛЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ЛИЦА..... 93

Обзоры

Для ссылки: Осиков М.В., Пищальников А.Ю., Жуков Е.Н. Роль редокс-статуса в патогенезе врожденных ошибок иммунитета. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 5-16.

УДК:616-092

РОЛЬ РЕДОКС-СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА

Осиков М.В.¹, Пищальников А.Ю.¹, Жуков Е.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

THE ROLE OF REDOX STATUS IN THE PATHOGENESIS OF INBORN ERRORS OF IMMUNITY

Osikov M.V.¹, Picshalnikov A.Yu.¹, Zhukov E.N.²

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичные иммунодефициты (ПИД) или врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) представляют собой гетерогенную группу генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся иммунной дисрегуляцией, рецидивирующими инфекциями, аутоиммунными нарушениями и повышенным риском онкологических заболеваний. Нарушение редокс-статуса, возникающее в результате повышенной продукции активных форм кислорода, азота и/или при снижении антиоксидантной защиты, играет ключевую роль в патогенезе ВОИ.

Цель исследования. Провести анализ современных литературных данных о роли редокс-статуса в патогенезе ПИД.

Организация и методы. Выполнен систематический обзор исследований в базе данных PubMed с 2015 по 2025 год, посвященных роли свободнорадикальных процессов в патогенезе ВОИ. Отобрано и проанализировано 40 релевантных статей.

Результаты. Установлены механизмы формирования окислительного стресса в патогенезе таких заболеваний, как хроническая гранулематозная болезнь, атаксия-

телеангиэктазия, синдромы Ниймегена и Блума, наследственный ангионевротический отек и общая переменная иммунная недостаточность. Продемонстрирована роль определенных микроРНК в регуляции редокс-статуса, а также перспективы использования антиоксидантных фармакологических агентов и генно-инженерных технологий в лечении пациентов.

Закключение. Дисбаланс редокс-статуса является важным звеном патогенеза врожденных ошибок иммунитета. Дальнейшие исследования должны быть направлены на идентификацию биомаркеров оксидативного стресса у этой группы пациентов и разработку новых таргетных терапевтических подходов.

Ключевые слова: врожденные дефекты иммунитета, окислительный стресс, редокс-статус, микроРНК

SUMMARY

Introduction. Inborn errors of immunity (IEIs) represent a heterogeneous group of genetically determined diseases characterized by immune dysregulation, recurrent infections, autoimmune disorders, and an increased risk of cancer. Disruption of redox status, resulting from increased production of reactive oxygen and nitrogen species and/or reduced antioxidant defense, plays a key role in the pathogenesis of IEIs.

Aim of the study. To analyze current literature data on the role of redox status in the pathogenesis of IEIs.

Organization and Methods. A systematic review of studies in the PubMed database from 2015 to 2025 was conducted, focusing on the role of free radical processes in the pathogenesis of IEIs. A total of 40 relevant articles were selected and analyzed.

Results. Mechanisms of oxidative stress formation in the pathogenesis of diseases such as chronic granulomatous disease, ataxia-telangiectasia, Nijmegen and Bloom syndromes, hereditary angioedema, and common variable immunodeficiency were identified. The role of specific microRNAs in the regulation of redox status, as well as the potential use of antioxidant pharmacological agents and gene-editing technologies in the treatment of patients, were demonstrated.

Conclusion. Redox imbalance is a critical component of the pathogenesis of IEIs. Further research should focus on identifying biomarkers of oxidative stress in this patient group and developing new targeted therapeutic approaches.

Keywords: inborn errors of immunity, oxidative stress, redox status, microRNAs

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) или врождённые ошибки иммунитета (ВОИ) представляют собой гетерогенную группу генетических заболеваний. В 2024 году Международный союз иммунологических обществ (IUIS) представил новое издание классификации врожденных ошибок иммунитета, которая включает 559 заболеваний, разделенных на 10 групп. Типичными клиническими проявлениями ВОИ являются тяжелые рецидивирующие инфекции различной этиологии, аутоиммунные заболевания и высокий риск развития злокачественных новообразований. Недавние работы подчёркивают важную роль редокс-статуса, представляющего собой баланс между активными формами кислорода (АФК), активными формами азота (АФА) и компонентами антиоксидантной защиты, в патогенетических механизмах развития врожденных дефектов иммунитета.

Нарушение этого равновесия способствует формированию окислительного стресса. Развитие новых терапевтических методов, основанных на окислительно-восстановительных процессах, может изменить парадигму лечения и улучшить качество жизни пациентов. Цель исследования – провести анализ актуальных данных о роли изменений редокс-статуса в патогенезе врожденных дефектов иммунитета.

Материалы и методы. Проведен обзор опубликованных исследований в электронной библиографической базе данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), посвященных процессам свободнорадикального окисления и их регуляции у пациентов с врожденными дефектами иммунитета с 2015 по 2025 год. В качестве поисковых выражений были использованы комбинации из следующих ключевых слов (redox status, redox homeostasis, oxidative stress, microRNA в сочетании с primary immunodeficiency, inborn errors of immunity). Осуществлена оценка 220 источников, в анализ были включены 40 релевантных статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Окислительный стресс в патогенезе некоторых форм врожденных дефектов иммунитета

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – врожденный дефект иммунитета, обусловленный мутациями в генах, кодирующих компоненты комплекса НАДФН-оксидазы 2 (NOX2), состоящего из 6 протеинов. NOX играет решающую роль в образовании супероксид-аниона (O_2^-), свободного радикала для уничтожения микроорганизмов в фагоцитирующих лейкоцитах. Наибольшую группу пациентов составляют мужчины с мутацией в гене CYBB,

кодирующем gp91phox в X-хромосоме. Другие генные мутации, включая NCF1 (gp47phox), NCF2 (gp67phox), NCF4 (gp40phox), CYBA (gp22phox) и CYBC1 (также известный как EROS), наследуются аутосомно-рецессивно [1]. Фагосомальная НАДФН-оксидаза катализирует реакцию НАДФН с образованием катионного НАДФ⁺, протона (H^+) и двух электронов. В фаголизосоме молекулы кислорода восстанавливаются до двух супероксидных анионов (O_2^-). В ходе последующей реакции, катализируемой супероксиддисмутазой (СОД) или миелопероксидазой (МПО), образуется пероксид водорода. Затем H_2O_2 либо самопроизвольно разлагается на два иона супероксида (OH^-), либо в реакции, катализируемой МПО, соединяется с молекулой хлорида с образованием гипохлорита (ClO^-). Полученные активные формы кислорода не только уничтожают бактерии, но и обеспечивают pH-зависимый транспорт ионов K^+ , который впоследствии активирует протеазы. Вследствие неэффективного киллинга в нейтрофилах пациенты с ХГБ подвержены рецидивирующим бактериальным и грибковым инфекциям, формированию гранулём различной локализации и развитию аутоиммунных осложнений [2, 3]. Для пациентов с ХГБ зафиксирован системный окислительный стресс, характеризующийся повышенными уровнями маркеров окислительного повреждения и нарушением эффективности антиоксидантных защитных механизмов. Исследованиями подтверждены высокие уровни показателей общего оксидантного статуса и индекса окислительного стресса, повышение уровней продуктов перекисного окисления липидов (8-изопростаны, 4-гидрокси-ноненаль), повреждения ДНК (8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG)) и окислительной модификации белков.

Также зарегистрировано повышение активности ферментов-антиоксидантов: супероксиддисмутазы-1 и каталазы [4]. Каталазоположительные организмы с большей вероятностью инфицируют пациентов с ХГБ, поскольку фагоциты не способны производить собственные супероксид анионы. Интересно, что нейтрофилы больных ХГБ могут использовать перекись водорода, вырабатываемую каталазоотрицательными микроорганизмами, для образования АФК. При ХГБ снижен уровень коэнзима Q10, при этом уровни других жирорастворимых антиоксидантов соответствуют норме. Данные проведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что контроль апоптоза нейтрофилов и регуляция клеточного иммунного ответа осуществляется при непосредственном участии АФК, генерируемых NOX2 [5]. Также этот фермент играет ключевую роль в атеротромбозе: у пациентов с Х-сцепленной хронической гранулематозной болезнью наблюдается расширение сонных артерий, ухудшение тромбообразования и снижение атеросклеротической нагрузки на сонные артерии [6].

Атаксия-телеангиэктазия (А-Т) или синдром Луи-Бар – врожденный дефект иммунитета с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся прогрессирующей мозжечковой атаксией, телеангиэктазией, иммунодефицитом, повышенной радиочувствительностью и увеличенным риском развития злокачественных новообразований [7]. Этиологическим фактором А-Т являются мутации в гене АТМ, кодирующем белковую киназу. Классическим путем АТМ активируется во время репарации ДНК белковым комплексом Mre11/Rad50/Nbs1 (MRN). MRN связывается с двухцепочечными разрывами, совпадающими с АТФ-

зависимым локальным раскручиванием концов ДНК [8, 9, 10]. Ассоциация неактивного гомодимера АТМ со связанным на концах ДНК MRN активирует киназу, индуцируя мономеризацию, аутофосфорилирование и увеличение сродства к субстратам АТМ. АТМ также может быть активирован с помощью АФК. Данный процесс автономен, не зависит от MRN и включает образование окислительно-восстановительного дисульфидного мостика между остатками цистеина на каждом мономере АТМ, что приводит к активации АТМ в виде димера [10]. В клетках пациентов с атаксией-телеангиэктазией наблюдается уменьшение выработки гемоксигеназы-1 (ГО-1). Ввиду дефицита этого фермента, нейтрализующего АФК, наблюдается усиленное повреждение ДНК и гибель клеток [11]. При воздействии перекиси водорода протеинкиназа АТМ активирует синтез ГО-1. Проведенная в лабораторных условиях трансфекция АТМ демонстрирует, что данный процесс регулируется стимуляцией протеинкиназы С и транскрипционного фактора NF-κB. В результате такой активации происходит снижение концентрации АФК и подавление программируемой клеточной гибели, вызванной процессами свободнорадикального окисления. Активность НАДФН-оксидазы 4 (NOX4), фермента, генерирующего АФК, значительно повышена у пациентов с А-Т, что ведет к развитию окислительного повреждения и апоптоза [12]. В АТМ-дефицитных нейронах мышей выявлено повышение уровня глутатиона и его предшественника цистеина, активности тиоредоксина и митохондриальной СОД в ответ на избыточное образование супероксид-аниона и пероксида водорода. Снижение каталазы наряду с повышением нитротирозина, указывают на хронический окислительный стресс и повре-

ждение белков [13]. Одним из ключевых медиаторов оксидативного стресса при А-Т является поли (АДФ-рибоза) (PAR) – полимер, синтезируемый поли (АДФ-рибозо) полимеразой (PARP) в ответ на разрывы цепи ДНК. Образование PAR служит сигналом для рекрутирования белков репарации, однако при дефиците АТМ оксидативные повреждения ДНК вызывают чрезмерную стимуляцию PARP, которая способствует накоплению агрегатов белков и нарушению транскрипционной регуляции, особенно в клетках мозжечка. Установлено, что схожие патологические процессы характерны и для других нейродегенеративных заболеваний таких, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [14, 15]. Митохондриальные нарушения являются характерной особенностью А-Т. Выявлены аберрантная структурная организация митохондрий, снижение их мембранного потенциала, появление дефектов дыхательной цепи переноса электронов. Регистрируется повышенная экспрессия генов, митохондриальной топоизомеразы I, митохондриального пероксиредоксина 3, полимеразы гамма и супероксиддисмутазы-2, направленных на нейтрализацию АФК [13]. Важным фактором, участвующим в регуляции оксидативного стресса при А-Т, является DEAD-box хеликаза 1 (DDX1). В норме DDX1, связываясь с мРНК, стабилизирует белки, участвующие в антиоксидантной защите. В условиях нарушения редокс-статуса АТМ усиливает взаимодействие DDX1 с мРНК-мишенями, предотвращая их деградацию, регулируя экспрессию стресс-ассоциированных генов. Экспериментально установлен факт того, что уровень АФК повышен как в АТМ-дефицитных, так и в DDX1-дефицитных клетках [16]. Концентрация каталазы, супероксиддисмутазы, мочевой кисло-

ты в значительной мере повышена в крови пациентов с А-Т по сравнению со здоровыми людьми, в то время как уровни общей антиоксидантной ёмкости и железовосстанавливающей способности плазмы имеют низкий уровень. Идентифицировано повышение маркеров окислительной модификации белков, усиливающих образование АФК путем повышения активности НАДФН-оксидазы, перекисного окисления липидов (4-гидрокси-транс-2-ноненаль, 8-изопростаны) и окислительного повреждения ДНК (8-OHdG). Конечные продукты гликирования, связываясь со специфическим рецептором на клетках врожденного и адаптивного иммунитета, нейронах, активируют ряд факторов транскрипции (NFkB, MAP-киназу, p21RAS) и молекул адгезии (например, ICAM и VCAM), что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [13]. Установлено, что окислительный стресс вносит вклад в иммунную дисфункцию при А-Т. Дефицит АТМ приводит к нарушению презентации антигена, активации Т-клеток и секреции цитокинов [17].

Синдром Ниймеген и синдром Блума – редкие аутосомно-рецессивные заболевания, характеризующиеся геномной нестабильностью, иммунодефицитом, повышенной предрасположенностью к онкологическим заболеваниям. Синдром Ниймеген вызван мутациями в гене NBN, кодирующем нибрин. Данный белок, рассматривается как основной компонент комплекса репарации двуцепочечных разрывов MRE11/RAD50/NBN (MRN). У пациентов активность каталазы значительно повышена, а общая антиоксидантная активность снижена по сравнению со здоровыми детьми. Также зарегистрирован высокий уровень окислительного повреждения ДНК ($\uparrow$ 8-OHdG), белков и

липидов ($\uparrow$ 4-гидрокси-, $\uparrow$ 8-изопро-
станы) [18]. Выявлены радиационно-
индуцированные изменения белков,
участвующих в окислительном стрессе
(повышение уровня пероксиредоксина
6 и супероксиддисмутазы-2), повыше-
ние уровня внутриклеточных АФК и
снижение концентрации окисленного
никотинамидадениндинуклеотида в
клетках [13]. Было установлено, что
продолжительное воздействие низких
доз ионизирующего излучения в NBS1-
дефицитной клеточной линии GM7166
вызывает повреждение ультраструкту-
ры митохондрий, снижение мембран-
ного потенциала, нарушение процессов
деления и окислительный стресс [19].
Развитие синдрома Блума обусловлено
мутациями обеих копий гена BLM, коди-
рующего хеликазу RecQ. BLM участвует в
стабилизации центромерных, теломер-
ных и рибосомальных последовательно-
стей ДНК, а также для регуляции процес-
сов врожденного иммунитета [20]. Клет-
ки имеют увеличенную митохондриаль-
ную массу и респираторную активность,
что, вероятно, является адаптационным
ответом. Однако, несмотря на этот ком-
пенсаторный механизм, у пациентов с
синдромом Блума наблюдаются неэф-
фективная деградация циклина B1 и
чрезмерное деление митохондрий [13,
21]. В ходе изучения клеточных линий
фибробластов (например, В-
лимфобластоидная линия клеток
GM3403) был зарегистрирован повы-
шенный уровень активности СОД. Кон-
центрация мочевой кислоты, одного из
важнейших антиоксидантов, а также
лейкоцитарные уровни маркера окисли-
тельного повреждения ДНК-8-OHdG зна-
чительно повышены по сравнению со
здоровыми людьми и гетерозиготами
BLM. С другой стороны, соотношение
дисульфид глутатиона/глутатион ниже у
пациентов с синдромом Блума, что мо-

жет свидетельствовать об адаптивной
реакции на окислительный стресс при
повышенном уровне АФК [13].

Наследственный ангионевротиче-
ский отек (НАО) – это редкое ауто-
сомно-доминантное заболевание кли-
ническими проявлениями которого яв-
ляются ангионевротический отек раз-
личной локализации брадикининовой
этиологии и абдоминальные атаки. Су-
ществует три основных типа НАО: тип I,
тип II и тип III. Большинство случаев НАО
относятся к типу I, который характери-
зуется дефицитом ингибитора C1-
эстеразы. Тип II обусловлен нарушени-
ем функции этого белка. НАО типов I и II
возникают в результате мутации в гене
SERPING1. Наследственный ангионевро-
тический отек с нормальным геном ин-
гибитора C1-эстеразы (ранее известный
как НАО III типа) обусловлен мутациями
в гене кининогена-1, гене плазминоге-
на, мутацией гена миоферлина, гепа-
рансульфат-глюкозамин 3-сульфотранс-
феразы 6, мутацией в факторе Хагемана
и в ангиопоэтин-1 [22, 23]. Изменение
конформации брадикининового рецеп-
тора B1 (B1R) индуцируется провоспа-
лительным цитокиновым профилем и
окислительным стрессом, при участии
транскрипционного фактора NF- κ B. Ре-
цептор B2 (B2R) конститутивно экспрес-
сируется в эндотелии и играет важную
роль в повышении проницаемости со-
судов. B1R активирует G-белки (Gaq и
Gai), что приводит к пролонгированной
передаче сигналов посредством акти-
вации NO-синтазы, которая генерирует
оксид азота (NO), способствующий раз-
витию воспалительной реакции. NO
вступает в реакцию с супероксид-
анионом, что приводит к образованию
пероксинитрита и персистирующему
окислительному стрессу. B1R активиру-
ет комплекс НАДФН-оксидазы, что при-
водит к увеличению выработки супе-

роксид-аниона [24]. У пациентов с НАО, обусловленным количественным дефицитом ингибитора С1-компонента комплемента выявлено повышение АФК, продуктов окислительной модификации белков, конечных продуктов гликолиза, что свидетельствует о нарушении редокс-статуса и формировании окислительного стресса [25, 26].

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) – это наиболее распространенный врожденный дефект иммунитета, характеризующийся нарушением выработки специфических иммуноглобулинов. Клинические проявления разнообразны и включают в себя рецидивирующие бактериальные инфекции, лимфопролиферативные изменения, аутоиммунные заболевания, энтеропатию, гранулематозное поражение и повышенный риск злокачественных новообразований. Этиология ОВИН в значительной степени неизвестна, у большинства больных не установлен генетический дефект [27]. Основным механизмом формирования окислительного стресса при ОВИН является снижение антиоксидантной защиты в клетках. Исследования показывают значительно более низкие значения уровней селена в плазме крови и активности глутатионпероксидазы у пациентов по сравнению со здоровыми людьми. Селен подавляет активацию провоспалительных путей, связывая свободные радикалы и блокируя активацию ядерного фактора транскрипции NF-κB. Была выявлена положительная корреляция между уровнями селена и концентрациями аполипопротеина А-1 [28]. Экспериментально доказано увеличение показателей респираторного выброса нейтрофилов при стимуляции форболмиристатацетатом и кишечной палочкой, что указывает на нарушение регуляции активации нейтрофилов и нару-

шение контроля окислительного стресса у пациентов с ОВИН [29].

Роль микроРНК в регуляции оксидативного стресса при врожденных дефектах иммунитета

МикроРНК (miR) представляют собой малые некодирующие РНК, длиной 19-23 нуклеотидов, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Механизмы регуляции оксидативного стресса с помощью микроРНК на данный момент не до конца изучены. Они способны влиять на ферментные системы, участвующие в антиоксидантной защите, дисрегуляция которых приводит к окислительному стрессу при различных врожденных дефектах иммунитета. Отдельные циркулирующие микроРНК способны модулировать активность изоформ супероксиддисмутазы. СОД-1 подвергается посттранскрипционной регуляции через прямое связывание с miR-206. мРНК СОД-2 служит мишенью для miR-21-5p, miR-23a-3p и miR-222-3p. Определено, регуляторами в системе глутатионпероксидаз выступают miR-27a-5p, miR-575, miR-24-3p, miR-143-3p, miR-9 и miR-204-5p. Некоторые микроРНК (miR-448-3p, miR-34a и miR-25) снижают окислительный стресс при врожденных ошибках иммунитета (например, ХГБ, А-Т) путем подавления генерации АФК ферментными системами (NOX2 и NOX4). miR-155 и miR-200c подавляют выработку NO, снижая внутриклеточный уровень эндотелиальной NO-синтазы, а miR-Let7a, miR-294 и miR-721 подавляют экспрессию индуцибельной NO-синтазы, что представляет интерес для таргетной терапии пациентов с НАО. Повышенная экспрессия miR-1 и miR-206 (мишенями которых являются глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа и транскетолаза) сопровождается резким снижением

внутриклеточного уровня НАДФН, что вызывает снижение активности НАДФН-зависимых оксидоредуктаз и нарушению редокс-гомеостаза клетки [30, 31, 32]. Сигнальная система Keap1-Nrf2 регулирует экспрессию большого спектра генов, в том числе антиоксидантных, генов, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе и восстановлении глутатиона. Специфические микроРНК могут напрямую влиять на регуляцию на Nrf2. Так установлено, что miR-200a, мишенью которого является белок Keap-1, регулирует активацию данного транскрипционного фактора. miR-144, miR-28 подавляют экспрессию мРНК Nrf2 путем прямого воздействия на некодирующий участок, располагающийся на её 3'-конце после кодирующей области. Взаимодействие Nrf2 и ГО-1 играет ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. В астроцитах, с гиперпродукцией ГО-1, наблюдается повышение регуляции miR-16, miR-17 и miR-140 с одновременным ингибированием miR-29c, miR-138, miR-181a, miR-187, miR-206 и miR-297. Уточнение роли этих микроРНК в процессах регуляции окислительного стресса у пациентов с А-Т представляет перспективное направление для последующих исследований [33]. Также необходимо отметить, что в ходе исследований были идентифицированы пять микроРНК (hsa-miR-6742, hsa-miR-1825, hsa-miR-4769-3p, hsa-miR-1228-3p, hsa-miR-1972), которые по-разному модулировались у пациентов с ОВИН после проведения первой трансфузии внутривенного иммуноглобулина – экспрессия всех была снижена, за исключением miR-6742 [34].

Возможности и перспективы коррекции окислительного стресса при ВОИ

В настоящее время активно исследуются различные терапевтические

стратегии, направленные на модуляцию редокс-статуса при различных формах врожденных ошибок иммунитета. В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтической стволовой клетки остается единственной куративной опцией. Сведения о влиянии процессов свободнорадикального окисления в патогенезе ВОИ необходимы для разработки новых методов лечения, которые будут востребованы для практикующих врачей. Одним из наиболее изучаемых подходов является антиоксидантная терапия, направленная на нейтрализацию АФК. Экспериментально осуществлена оценка влияния антиоксидантных фармакологических агентов, например, таких, как N-ацетилцистеин, L-карнитин, железо, синтетические миметики супероксиддисмутазы/каталазы – темпол, EUK-189 и СТМЮ на окислительный стресс в АТМ- и NBS-дефицитных клеточных линиях. Было установлено, что синтетический аналог СОД темпол (4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксил) снижает уровень АФК, восстанавливает митохондриальный потенциал, уменьшает окислительное повреждение белков (карбонильных соединений). L-карнитин демонстрирует значительное снижение всех типов хромосомных аномалий и нейтрализует гидроксильные радикалы. α-липоевая кислота, EUK-189, СТМЮ могут снизить гиперчувствительность АТМ-дефицитных клеток к инфракрасному излучению, нейродегенерацию и риск развития онкологических заболеваний [13]. Исследования показывают, что антиоксидантные препараты в когорте больных ОВИН снижают уровни окисленных липопротеинов низкой плотности и восстанавливают активность антиоксидантных ферментов [28]. Гемоксигеназа-1 может рассматриваться как основная антиок-

сидантная мишень у пациентов с А-Т [13]. Этил-3,4-дигидроксибензоат показал себя как наиболее мощный антагонист повреждения ДНК в условиях оксидативного стресса в клетках с мутациями в гене NBS [35]. Инновационная технология CRISPR/Cas9, направленная на мутации в генах NBN и BLM, может восстановить геномную стабильность и снизить оксидативный стресс. Данная методика позволяет корректировать нарушение функции респираторного взрыва в фагоцитах путем повторного введения, ранее пропущенного экзона в белок тяжелой цепи цитохрома b-245 (CYBB) и таргетной коррекции гена NCF1, кодирующего p47phox [19, 36, 37, 38]. В настоящее время развиваются способы воздействия на NOX2-активируемые пути, с участием редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2, запускающего каскад антиоксидантных реакций [5]. Установлено, что использование специфического ингибитора NOX4 и NOX2 (фульвена-5), значительно снижает концентрацию АФК, количество двуцепочечных разрывов ДНК и окислительные повреждения ДНК в клетках больных А-Т [13]. Вызывает интерес терапия, направленная на модификацию митохондриальных функций. В контексте комплексного лечения наследственного ангионевротического отека исследуются митохондриальные антиоксиданты, такие как митохинон, снижающие эндотелиальную дисфункцию и тяжесть приступов [26]. Синтетические мимикрирующие микроРНК, и ингибиторы (антагонисты) микроРНК представляют собой перспективный метод коррекции окислительного стресса. Показано, что промотор miR-223 способен эффективно корректировать фенотип ХГБ в гемопоэтических клетках-предшественниках [39, 40]. Перспективна терапия пациентов с

НАО, направленная на регуляцию сигнальных путей рецепторов и пуринового обмена. Антагонисты рецепторов брадикинина (икатибант) могут опосредованно снижать оксидативный стресс за счет предотвращения избыточного образования АФК [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ позволяет утверждать, что нарушения редокс-статуса играют значительную роль в патогенезе врождённых дефектов иммунитета, выступая связующим звеном между генетическими дефектами, иммунной дисфункцией и системными осложнениями. Как демонстрируют исследования, дисбаланс между активными формами кислорода, активными формами азота и антиоксидантной защитой усугубляет течение различных форм врожденных дефектов иммунитета за счёт индукции окислительного стресса. Большое значение придается роли микроРНК в регуляции редокс-статуса при первичных иммунодефицитах. Перспективы лечения ВОИ связаны с внедрением в клиническую практику антиоксидантных препаратов, методов коррекции митохондриальной дисфункции, технологий, изменяющих геном (CRISPR/Cas9) и модуляции микроРНК. Углубление знаний о молекулярных механизмах редокс-регуляции при ПИД открывает новые возможности для таргетной терапии, направленной не только на коррекцию иммунодефицитного состояния, но и на предотвращение осложнений. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на идентификации биомаркеров окислительного стресса и модернизации комбинированных схем лечения пациентов с врожденными ошибками иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Arnold D.E., Heimall J.R. A Review of Chronic Granulomatous Disease Adv Ther 2017; 34: 2543-2557.
2. Staudacher O., von Bernuth H. Clinical presentation, diagnosis, and treatment of chronic granulomatous disease. Front Pediatr 2024; 12: 1384550.
3. O'Neill S., Brault J., Stasia M.J., Knaus U.G. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. Redox Biol 2015; 6: 135-156.
4. Heropolitanska-Pliszka E., Berk K., Maciejczyk M. et al. Systemic Redox Imbalance in Patients with Chronic Granulomatous Disease. J Clin Med 2020; 9(5): 1397.
5. Singel K.L., Segal B.H. NOX2-dependent regulation of inflammation. Clin Sci (Lond) 2016; 130(7): 479-490.
6. Violi F., Carnevale R., Loffredo L. et al. NADPH Oxidase-2 and Atherothrombosis: Insight from Chronic Granulomatous Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2017; 37(2): 218-225.
7. Rothblum-Oviatt C., Wright J., Lefton-Greif M.A. et al. Ataxia-telangiectasia: A review. Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 159.
8. Liu Y., Sung S., Kim Y. et al. ATP-dependent DNA binding, unwinding, and resection by the Mre11/Rad50 complex. EMBO J 2016; 35: 743-758.
9. Sharma S., Anand R., Zhang X. et al. MRE11-RAD50-NBS1 Complex Is Sufficient to Promote Transcription by RNA Polymerase II at Double-Strand Breaks by Melting DNA Ends. Cell Reports 2021; 34: 108565.
10. Paull T.T., Woolley P.R. A-T neurodegeneration and DNA damage-induced transcriptional stress. DNA Repair (Amst) 2024; 135: 103647.
11. Yu J.H., Cho S.O., Lim J.W. et al. Ataxia telangiectasia mutated inhibits oxidative stress-induced apoptosis by regulating heme oxygenase-1 expression. Int J Biochem Cell Biol 2015; 60: 147-156.
12. Weyemi U., Redon C.E., Aziz T. et al. NADPH oxidase 4 is a critical mediator in Ataxia telangiectasia disease. Proc Natl Acad Sci 2015; 112: 2121-2126.
13. Maciejczyk M., Mikoluc B., Pietrucha B. et al. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. Redox Biol 2017; 11: 375-383.
14. Woolley P.R., Wen X., Conway O.M. et al. Regulation of transcription patterns, poly(ADP-ribose), and RNA-DNA hybrids by the ATM protein kinase. Cell Rep 2024; 43(3): 113896.
15. Lee J.H., Ryu S.W., Ender N.A., Paull T.T. Poly-ADP-ribosylation drives loss of protein homeostasis in ATM and Mre11 deficiency. Mol Cell 2021; 81(7): 1515-1533.e5.
16. Garg M., Li L., Godbout R. Role of DDX1 in the oxidative response of ataxia-telangiectasia patient-derived fibroblasts. Redox Biology 2024; 69: 102988.
17. Stagni V., Cirotti C., Barilà D. Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase in the Control of Oxidative Stress, Mitochondria, and Autophagy in Cancer: A Maestro with a Large Orchestra. Front Oncol 2018; 8: 73.
18. Maciejczyk M., Heropolitanska-Pliszka E., Pietrucha B. et al. Antioxidant Defense, Redox Homeostasis, and Oxidative Damage in Children with Ataxia Telangiectasia and Nijmegen Breakage Syndrome. Front Immunol 2019; 10: 2322.
19. Shimura T., Kobayashi J., Komatsu K., Kunugita N. Severe mitochondrial damage associated with low-dose radiation sensitivity in ATM- and NBS1-deficient cells. Cell Cycle 2016; 15: 1099-1107.
20. Ababou M. Bloom syndrome and the underlying causes of genetic instability. Mol Genet Metab 2021; 133(1): 35-48.
21. Subramanian V., Rodemoyer B., Shastri V. et al. Bloom syndrome DNA helicase deficiency is associated with oxidative stress and mitochondrial network changes. Sci Rep 2021; 11(1): 2157.
22. Sinnathamby E.S., Issa P.P., Roberts L. et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. Adv Ther 2023; 40(3): 814-827.
23. Sarkar A., Nwagwu C., Craig T. Hereditary Angioedema: A Disease Often

Misdiagnosed and Mistreated. Prim Care 2023; 50(2): 295-303.

24. Firinu D., Barca M.P., Mura G. Oxidative stress, immune dysfunction, and endothelial damage in hereditary angioedema. Pol Arch Intern Med 2020; 130(5): 15213.

25. Del Giacco S.R., Firinu D., Minciullo P.L. et al. Oxidative stress markers in patients with hereditary angioedema. Arch Med Sci 2019; 15(1): 92-98.

26. Obtułowicz K., Góralska J., Bogdali A. et al. Bradykinin and oxidative stress in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Pol Arch Intern Med 2020; 130(2): 79-88.

27. Remiker A., Bolling K., Verbsky J. Common Variable Immunodeficiency. Med Clin North Am 2024; 108(1): 107-121.

28. Andrade B.C., Silva J.M., Oliveira D.C. Selenium deficiency and oxidative stress in common variable immunodeficiency: Implications for immune function and cardiovascular risk. Redox Biology 2021; 46: 102028.

29. Prezzo A., Cavaliere F.M., Bilotta C. et al. Intravenous immunoglobulin replacement treatment does not alter polymorphonuclear leukocytes function and surface receptors expression in patients with common variable immunodeficiency. Cell Immunol 2016; 306-307: 25-34.

30. Carlomosti F., D'Agostino M., Beji S. et al. Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS. Antioxid Redox Signal 2017; 27: 328-344.

31. Kim J., Lee K.S., Kim J.H. et al. Aspirin prevents TNF- α -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia. Free Radic Biol Med 2017; 104: 185-198.

32. Cho K.J., Song J., Oh Y., Lee J.E. MicroRNA-Let-7a regulates the function of microglia in inflammation. Mol Cell Neurosci 2015; 68: 167-176.

33. Kalinina E.V., Ivanova-Radkevich V.I., Chernov N.N. Role of MicroRNAs in the Regulation of Redox-Dependent Processes. Biochemistry (Mosc) 2019; 84(11): 1233-1246.

34. De Felice B., Nigro E., Polito R. et al. Differently expressed microRNA in response to the first Ig replacement therapy in common variable immunodeficiency patients. Sci Rep 2020; 10(1): 21482.

35. Mlody B., Lorenz C., Inak G. et al. Dysregulated mitochondrial dynamics and metabolism in Nijmegen Breakage Syndrome-derived cells. Scientific Reports 2017; 7: 11282.

36. Klatt D., Cheng E., Philipp F. et al. Targeted Repair of p47-CGD in iPSCs by CRISPR/Cas9: Functional Correction without Cleavage in the Highly Homologous Pseudogenes. Stem Cell Reports 2019; 13(4): 590-598.

37. Flynn R., Grundmann A., Renz P. et al. CRISPR-mediated genotypic and phenotypic correction of a chronic granulomatous disease mutation in human iPS cells. Exp Hematol 2015; 43(10): 838-848.e3.

38. Raimondi F., Siow K.M., Wrona D. et al. Gene editing of NCF1 loci is associated with homologous recombination and chromosomal rearrangements. Commun Biol 2024; 7(1): 1291.

39. Du X., Wang X., Cui K. et al. Tanshinone IIA and Astragaloside IV Inhibit miR-223/JAK2/STAT1 Signalling Pathway to Alleviate Lipopolysaccharide-Induced Damage in Nucleus Pulposus Cells. Dis Markers 2021; 2021: 6554480.

40. Yuan H., Wu X., Liu H., Chang L.J. Lentiviral Gene Therapy of Chronic Granulomatous Disease: Functional Assessment of Universal and Tissue-Specific Promoters. Hum Gene Ther 2023; 34(1-2): 19-29.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Патофизиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, руководитель отдела научной работы ГБУЗ ЧОКБ, 454141, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 66, 3 учебный корпус, 3 этаж, osikovmv@susmu.ru

Пищальников Александр Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий
SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
ISSN: 2541-8866

кафедрой Педиатрии Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, 454071, г. Челябинск, ул. Горького, 28, Детская городская клиническая больница №1, rau6277@yandex.ru

Жуков Евгений Николаевич – врач аллерголог-иммунолог Челябинской областной детской клинической больницы. 454087, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера 42-А, evgeny25012@mail.ru, автор, ответственный за переписку, тел. 8-950-729-74-73

Вклад авторов в публикацию:

Осиков М.В., Пищальников А.Ю. – формулирование идеи, разработка концепции, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение на представление рукописи.

Жуков Е.Н. – сбор данных литературы, анализ и обобщение данных.

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).

Для ссылки: Зиганшин О.Р.^{1,2} Шишкова Ю.С.¹, Воропаева А.И.^{1,2} Патогенез акне: ассоциации генетических, эпигенетических и негенетических факторов. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 17-27.

УДК:616.53-002.25-056.7-07

ПАТОГЕНЕЗ АКНЕ: АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ, ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Зиганшин О.Р.^{1,2}, Шишкова Ю.С.¹, Воропаева А.И.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 454048, Челябинск, ул. Яблочкина, 24

PATHOGENESIS OF ACNE: ASSOCIATIONS OF GENETIC, EPIGENETIC AND NON-GENETIC FACTORS

Ziganshin O.R.^{1,2}, Shishkova Y.S.¹, Voropaeva A.I.^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State Budgetary Institution of Health Care «Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary»

РЕЗЮМЕ

Акне – хроническое воспалительное заболевание сально-волосяных фолликулов, формирующееся при сложном взаимодействии генетических, эпигенетических и негенетических факторов. В статье рассматриваются современные представления о патогенезе заболевания. Ключевые звенья последнего включают гиперсекрецию кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, колонизацию *Cutibacterium acnes* и воспаление. Существенное значение имеют генетическая предрасположенность, гормональные нарушения и влияние внешней среды. Отмечается особая связь микробиоты кожи и кишечника, а также роль диеты в обострении и тяжести течения акне.

Ключевые слова: акне, патогенез, микробиота, микробиом

SUMMARY

Acne is a chronic inflammatory disease of sebaceous-hair follicles formed by a complex interaction of genetic, epigenetic and non-genetic factors. In the article modern ideas about the pathogenesis of the disease are considered. The key links of the latter include sebum hypersecretion, follicular hyperkeratosis, *Cutibacterium acnes* colonization and inflammation. Genetic predisposition, hormonal disorders and environmental influences are of significant importance. There is a special relationship between the microbiota of the

skin and the intestine, as well as the role of diet in the exacerbation and severity of acne.

Keywords: acne, pathogenesis, microbiota, microbiome

ВВЕДЕНИЕ Акне – распространенное дерматологическое заболевание, проявляющееся хроническим воспалением в сально-волосяном фолликуле [1]. Патогенез акне является многофакторным и включает гиперактивность сальных желез, приводящую к чрезмерной продукции кожного сала (гиперсеборея), фолликулярный гиперкератоз, микробную колонизацию *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспаление [2, 3]. Гиперсеборея и диссеборея (изменения в составе кожного сала и создание условий для пролиферации *C. acnes*, воспаления и комедогенеза) – основные патологические состояния, наблюдаемые при акне [4].

На патогенез акне влияют генетические, эпигенетические и негенетические (факторы окружающей среды) переменные, обуславливающие сложность выбора стратегий лечения заболевания.

Цель исследования: обзор данных актуальной научной литературы, отражающей ассоциации генетических, эпигенетических и негенетических факторов патогенеза акне, включая взаимодействие микробиоты кишечника и кожи, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных PubMed, EMBASE, Кокрейновских систематических обзоров и Российского индекса научного цитирования за период 2015-2025 гг.

Отмечена более высокая распространенность акне у людей с семейным анамнезом данного дерматоза [5, 6]. Гены оказывают влияние на ряд механизмов развития акне: выработку кожного сала, процессы кератинизации и реакцию иммунной системы на *C. acnes*. Например, дефект гена андроген-

нового рецептора способен привести к гиперсекреции кожного сала, что является ключевым звеном в развитии акне. Подобно этому генетические факторы могут модулировать воспалительную реакцию организма, способствуя возникновению акне и проявлению определенной степени тяжести заболевания [7].

На патогенез акне воздействуют и факторы окружающей среды (особенности питания и образа жизни, климат и загрязнение окружающей среды). Показано, что пищевые привычки, а именно потребление продуктов с высоким гликемическим индексом и молочных продуктов, связаны с тяжестью акне, вероятно, из-за их роли в активации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который способен усиливать выработку кожного сала и воспаление.

Климатические факторы (влажность, температурные факторы) могут влиять на степень увлажнения кожи и выработку кожного сала. Поллютанты (NO₂, диоксид серы) способствуют окислительному стрессу и поддержанию воспаления. Высокая влажность провоцирует отек кератиноцитов, приводящий к окклюзии устьев сально-волосяных фолликулов, что создает благоприятную среду для размножения *C. acnes* [7]. Жизнедеятельность этих микроорганизмов также поддерживается гиперсекрецией кожного сала в результате действия высоких температур [8].

Кроме того, показано, что стресс усугубляет течение акне благодаря гормональным колебаниям, стимулирующим секрецию кожного сала [9].

Акне является андрогензависимой дерматопатией [10]. Ключевая роль андрогенов заключается в стимуляции пролиферации себоцитов, увеличении

количества внутриклеточных липидов и фолликулярном гиперкератозе, что приводит к гиперсекреции себума и развитию акне [7]. Андрогены стимулируют синтез липидов и дифференцировку себоцитов, усиливая фосфорилирование белка mTOR, контролирующего процессы клеточного роста, пролиферации и аутофагии и являющимся одним из ключевых универсальных регуляторов синтеза белков и липидов. Активация mTORC1 под воздействием гормонов (тестостерона, инсулина, соматотропного гормона (СТГ)), ИФР-1, аминокислот (лейцина, изолейцина, валина) и насыщенных жирных кислот (пальмитата) ведет к преобладанию анаболических процессов над катаболическими [11], что способствует липогенезу [12, 13].

Андрогены, повышая уровень ИФР-1 в сыворотке крови, усиливают привлечение клеток воспаления, выделение ими медиаторов воспаления и высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП повреждают мембрану сально-волосяного фолликула, усугубляя воспаление [7].

Более того, андрогены снижают регуляцию сигнального пути Wnt/ β -катенин, повышая активность гена c-MYC и усиливая дифференцировку себоцитов [14]. Доказано, что уровень липидов в крови может оказывать динамическое влияние на состав кожного сала. Гиперплазия эпителия сально-волосяного фолликула и гиперкератоз способствуют образованию комедонов при повышении уровня перекисей липидов. Эти процессы также стимулируют пролиферацию сальных желез [15].

ИФР-1 является важным звеном в развитии акне. Помимо стимуляции секреции половых гормонов в эндокринных железах, он регулирует метаболизм андрогенов в тканях и модифи-

цирует чувствительность к ним андрогеновых рецепторов. Также ИФР-1 усиливает активность фермента 5 α -редуктазы, которая преобразует тестостерон в более активную форму – дигидротестостерон (ДГТ), являющийся важным звеном патогенеза акне [16]. Инсулин и ИФР-1 способны усиливать биологическое действие андрогенов, запуская каскад биохимических реакций через транскрипционный фактор FoxO1, который выступает супрессором последних и приводит к усилению их биологического действия, влияя на липогенез и работу сальных желез [7].

Существует тесная связь между влиянием оси соматотропный гормон (СТГ) – ИФР-1 на выработку половых гормонов и ее роли в развитии акне [16]. Кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), субстанция Р и проопиомеланокортин (ПОМК), также играют важную роль, регулируя активность себоцитов и воспалительные реакции. К примеру, в коже, склонной к акне, в повышенных количествах экспрессируется КРГ, что подтверждает механизм стресс-индуцированного акне, и взаимодействует с андрогенетическими сигнальными путями, участвующими в патогенезе акне [7].

Помимо местного воздействия гормонов на сальные железы, решающую роль в возникновении акне у взрослых играют системные гормональные нарушения, включающие эндокринные заболевания, сопровождающиеся симптомами вирилизации и гормонального дисбаланса, гиперандрогения, ожирение, бесплодие, метаболический синдром и гипотиреоз [17, 18], детали особенности влияния которых на патогенез акне еще предстоит изучить.

Организм человека растет и развивается в условиях постоянного взаи-

модействия с внешней средой. В первую очередь, данное взаимодействие реализуется благодаря кожному покрову и желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). Кожа, а именно ее поверхностный слой – эпидермис, с придатками (потовыми и сальными железами), является одной из крупнейших контактных эпителиальных поверхностей для взаимодействия с микробами [19]. Кожа и ЖКТ выступают посредниками в обмене информацией между внутренней средой организма и внешним миром и, таким образом, поддерживают гомеостаз.

Эти органы имеют различное эмбриональное происхождение – кожа и ее придатки берут начало из эктодермы и мезодермы, а кишечник формируется в результате сложных взаимодействий между энтодермой и мезодермой. Несмотря на это, данные органы имеют фундаментальные структурные и функциональные сходства [20, 21].

Оба органа с поверхности выстланы эпителиальными клетками, которые выполняют барьерную функцию, тесно взаимодействуя с нижележащими стромальными и иммунными клетками [22]. Также они имеют обильное кровоснабжение и иннервацию, что обеспечивает быструю и прочную связь с иммунной и центральной нервной системами, способность быстро реагировать на воздействия окружающей среды [23].

Поверхности обоих органов плотно заселены разнообразными микроорганизмами, представляющими кожную и кишечную микробиоту. По оценкам исследователей, на коже находится около 10^{12} (что эквивалентно 10^4 на квадратный сантиметр), а на слизистой оболочке кишечника – 10^{14} микробных клеток (что соответствует 10^{11} микробных клеток на 1 грамм содер-

жимого ЖКТ) [24]. Микробиом оказывает влияние на формирование иммунной системы, обеспечивает защиту от патогенов, расщепление метаболитов и поддержание барьерной функции [25].

Известно, что некоторые дерматозы являются проявлением сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [26, 27].

В последние годы все больше исследований доказывают наличие сигнальных и клеточных путей связи между кожей и кишечником и демонстрируют двунаправленные ассоциации дисбиоза кишечника и дисбаланса гомеостаза кожи. Выделяют так называемую ось «кишечник-кожа» (ОКК), связь между звеньями которой осуществляется посредством ряда цитокинов, микробных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров [24], однако эти механизмы взаимодействия еще предстоит изучить.

Микробиом кожи (*S. asnes*, коагулазонегативные стафилококки, различные грибы) играет важную роль в поддержании гомеостаза кожи. С развитием акне ассоциируется именно размножение *S. asnes* и разнообразие ее специфических флотипов. Роль *S. asnes* в патогенезе акне определяется ее уникальным геномом. Разнообразные штаммы *S. asnes* могут вызывать различные иммунные реакции. Так, штаммы, ассоциированные с акне, вызывают выработку провоспалительных цитокинов (интерферон гамма (ИНФ-γ) и интерлейкин 17 (ИЛ-17)), остальные же штаммы способствуют выработке противовоспалительного цитокина – ИЛ-10.

Дисбиоз микробиоты кожи, особенно с участием *S. asnes* и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) способствует развитию акне благодаря воздействию на пути врожденного иммунитета (сигнальный путь рецептора, активируемого пролифера-

тором пероксисом (PPAR) и ИНФ-сигнализация, активация фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ, Toll-подобных рецепторов (TLR) и ММП), что приводит к иммунной дисрегуляции, дисфункции эпителия и избыточному росту патогенной флоры. Роль *S. acnes* в патогенезе акне заключается не только во взаимодействии с врожденным иммунитетом посредством высвобождения внеклеточных ферментов, активных форм кислорода (АФК), активации TLR, но и влиянии на выработку кожного сала, уровня кератина, филаггрина и ИФР-1. Все это приводит к воспалению и развитию гиперкератоза, которые поддерживаются благодаря Т-хелперам 1 (Th1) через клеточно-опосредованные иммунные реакции [7].

Патогенез акне основан на сложном взаимодействии врожденной и приобретенной иммунных систем, где важная роль принадлежит *S. acnes*. Этот микроорганизм способен активировать TLR-2 и TLR-4 на себоцитах и кератиноцитах, в результате чего происходит высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12) из моноцитов [28]. Кроме того, *S. acnes* также стимулирует Nod-подобный рецептор 3 (NLR-3) инфламмосомы в моноцитах, способствуя повышенной секреции провоспалительного ИЛ-1 β .

Ранняя фаза акне характеризуется наличием значительного количества макрофагов, CD3(+) и CD4(+) клеток, а также активированных молекул сосудистой адгезии (Е-селектин и интегрины), что подчеркивает первостепенную роль воспаления в развитии акне. *S. acnes* стимулирует пролиферацию и приводит к накоплению специфических Т-клеток, индуцирующих выделение ИФН- γ и ИЛ-17А, способствуя Th17 и Th1/Th17 ответу. *S. acnes* также активирует транскрипционные факторы AP1 и NF- κ B, что

приводит к выработке ММП, ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-8.

Поздняя фаза акне характеризуется преобладанием Т-клеток памяти, плазматических клеток и В-клеток в атрофических рубцах, что указывает на устойчивый иммунный ответ. Ферментативная активность *S. acnes* (включающая липазу, гиалуронидазу и протеазу) потенциально способствует разрушению стенки сально-волосяного фолликула, что приводит к обширному воспалению, образованию гранулем и рубцеванию [7].

В последние годы появляется все больше исследований, подтверждающих связь между микробиомами кожи и кишечника. Сложная экосистема кишечника человека, включающая разнообразные бактерии, грибы, вирусы и простейшие, играет важнейшую роль в иммунной модуляции, синтезе питательных веществ и защите от патогенов [2, 29, 30].

Микробиом кишечника, в котором преобладающими бактериями являются типы Firmicutes и Bacteroidetes, значительно варьирует у разных людей под влиянием пищевых привычек, системных препаратов (в частности антибиотиков) и особенностей образа жизни [29, 31]. Эта вариативность коррелирует с развитием акне – у пациентов с данным дерматозом наблюдается дисбиоз кишечника, характеризующийся снижением разнообразия кишечной микробиоты и смещением баланса Bacteroidetes/Firmicutes с более низким содержанием Firmicutes и повышенным уровнем Bacteroides [32, 33]. Также показано, что, как правило, у пациентов с акне снижено количество Clostridium, Clostridiales, Lachnospiraceae и Ruminococcaceae [24].

Предполагается прямая связь между кишечником и кожей, в которой

микробиота кишечника и продукты ее метаболизма могут воздействовать на микробиту кожи через кровоток. Подобные взаимодействия микроорганизмов и обусловленная ими модуляция клеточного роста и метаболизма (в частности, через сигнальный путь mTOR) подчеркивают глубокую связь между дисбиозом кишечника и акне [30]. Показано, что некоторые кишечные бактерии, в частности *Bacteroides fragilis*, оказывают влияние на Th17, снижая выработку ИЛ-17А, важного медиатора врожденного и приобретенного иммунного ответа, способствующего развитию воспаления и повреждению тканей [34].

Это также подчеркивает сложность ОКК в патогенезе акне. Более того, эмоциональный стресс способен изменять микробиом кишечника, приводя к системным и кожным воспалительным реакциям и усугубляя акне [30]. Дисбиоз кишечника может влиять на изменение состава себума и увеличение патогенных штаммов *C. acnes*, что также подчеркивает роль микробиты кишечника в патогенезе акне [35].

Ряд исследователей связывает высокую распространенность акне среди современных подростков, а также увеличение случаев заболевания у взрослых с рационом, содержащим большое количество молочных продуктов, легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров. Подобная «западная» диета нередко сопровождается повышением индекса массы тела, предрасположенностью к акне и развитием других так называемых «болезней цивилизации», включая ожирение, сахарный диабет 2 типа, миопию и некоторые виды рака [1, 36].

В то же время у представителей сообществ, ведущих традиционный образ жизни (например, племен охотников-собирателей), акне встречается

крайне редко. Это связано с их рационом, который включает продукты с низким гликемическим индексом и практически не содержит молоко и молокосодержащие продукты [24]. Примечательно, что при переходе на «западный» тип питания у этих людей нередко развивается акне [16].

Негативное влияние молока на развитие акне связано с присутствием в нем половых гормонов, а также ИФР-1 в концентрациях, значительно превышающих его уровень в мясе [37]. Более того, молоко стимулирует синтез ИФР-1 клетками печени [16]. Исследования показывают, что при регулярном употреблении молока уровень циркулирующего ИФР-1 повышается у взрослых на 10-20%, а у детей — на 20-30%. Это может объяснять, почему у людей, потребляющих молочные продукты, наблюдается более высокая предрасположенность к акне.

Предполагается, что акнегенный эффект молока может быть обусловлен наличием в нем малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (микроРНК), которые в неизменном виде проникают в системный кровоток человека после потребления молока. Эти микроРНК могут влиять на экспрессию генов, связанных с воспалительными процессами, что может способствовать развитию акне.

Выявлено, что обезжиренное молоко имеет более выраженную связь с развитием акне. Это позволяет предположить, что сывороточные гидрофильные белки оказывают даже более значительное негативное влияние, чем липофильные андрогенные стероиды. Данный вывод подтверждается негативным воздействием на состояние кожи спортсменов и бодибилдеров, которые употребляют белковые концентраты или изоляты, полученные из молочной сыворотки [37].

Молоко стимулирует mTORC1, вероятно, благодаря высокому уровню содержания в нем аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина, валина) [38]. Эти аминокислоты могут активировать сигнальные пути, способствующие росту и пролиферации клеток, что также может провоцировать развитие акне.

Способствовать возникновению акне также может употребление продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы [39]. Есть данные о негативном влиянии шоколада на развитие акне [40]. Потребление пищи с высоким гликемическим индексом способствует развитию гипергликемии и гиперинсулинемии за счет стимуляции секреции инсулина поджелудочной железой. Это, в свою очередь, приводит к повышению уровня ИФР-1, который усиливает пролиферацию базальных кератиноцитов и активирует ферменты, участвующие в локальном синтезе андрогенов, увеличивая риск развития ИР [41, 42].

Установлено, что повышенное содержание насыщенных жирных кислот (пальмитиновая и стеариновая и др.) в ряде продуктов (фастфуд, кондитерские изделия и др.) способствует активации анаболических процессов через протеинкиназу mTORC1 [42]. Кроме того, эти продукты вызывают воспалительные реакции путем стимуляции TLR, дифференцировки Th 17-го типа и секреции ИЛ-17, что связано с риском развития акне [16].

Наоборот, диета с низким потреблением обработанных пищевых продуктов и высоким содержанием клетчатки, овощей, фруктов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот может улучшить течение акне. Такой способ питания может способствовать восстановлению баланса микробиоты кишечника, повышению чувствительно-

сти тканей к инсулину, снижению гиперинсулинемии и уровня ИФР-1, связанных с повышенной выработкой кожного сала и пролиферацией кератиноцитов, и, в конечном итоге, уменьшению воспаления [43].

У пациентов с акне в плазме крови снижены уровни естественных антиоксидантов (витаминов А, Е и селен-зависимых ферментов), а кожное сало содержит повышенное количество перекисей сквалена, что способствует воспалению. Было показано, что потребление пищевых волокон и растительных антиоксидантов (катехины, флавоноиды) улучшает состояние кожи при акне, вероятно, за счет снижения выработки кожного сала и подавления роста патогенных бактерий.

Также показано, что у пациентов с акне часто встречается дефицит витамина D, а его добавление к рациону положительно изменяет микробиом кишечника, потенциально способствуя улучшению состояния кожи [7].

Было обнаружено, что пероральные пробиотики повышают уровень противовоспалительного ИЛ-10 у людей с акне [44]. Положительный результат применения пробиотиков показало и пилотное двойное слепое исследование, проводившееся зарубежными коллегами в течение 3 месяцев у 20 взрослых пациентов с акне, где сравнивались эффекты добавки *Lactobacillus rhamnosus* SP1 с плацебо. В группе, принимавшей пробиотики, выявили значительные клинические улучшения по сравнению с потреблявшими плацебо. А анализ биопсий кожи участников выявил снижение уровня ИФР-1 наряду с повышением экспрессии гена FoxO1, что свидетельствует о модулировании маркеров акне [45].

Точные механизмы функционирования ОКК продолжают изучаться. На

сегодняшний день проведено мало исследований, подтверждающих целесообразность потенциального использования пробиотиков в качестве альтернативного лечения акне. Но имеющиеся результаты подчеркивают связь между изменениями микробиоты кишечника и состоянием кожи и открывают новые возможности для применения пробиотиков в качестве перспективного метода лечения данного дерматоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления об акне выходят за рамки традиционного взгляда на него как исключительно дерматологического заболевания. Проведенный обзор литературы подчеркивает многогранность патогенеза акне и влияние на течение заболевания множества факторов. Взаимодействие между ними формирует устойчивый патологический фон, когда кожные проявления становятся отражением более глубоких внутренних процессов, которые еще предстоит изучить. Это открывает возможности для поиска новых подходов к вопросам диагностики и терапии акне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Акне – болезнь цивилизации. Проблемы репродукции 2020; 26(1): 6-12. [Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Absatarova Yu.S. Acne is a disease of civilization. Problemy reprodukcii 2020; 26(1): 6-12].
2. Clark A.K., Haas K.N., Sivamani R.K. Edible plants and their influence on the gut microbiome and acne. International Journal of Molecular Sciences 2017; 18(5): 1070.
3. Cong T.X., Hao D., Wen X. et al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Archives of Dermatological Research 2019; 311(5): 337-349.
4. Melnik B.C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2015; 8: 371-388.
5. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. British Journal of Dermatology 2015; 172(1): 3-12.
6. Suggs A., Loesch M., Ezaldein H. et al. An Acne Survey from the World's Largest Annual Gathering of Twins. Journal of Drugs in Dermatology 2018; 17(4): 380-382.
7. Kim H.J., Kim Y.H. Exploring Acne Treatments: From Pathophysiological Mechanisms to Emerging Therapies. International Journal of Molecular Sciences 2024; 25(10): 5302.
8. Isler M.F., Coates S.J., Boos M.D. Climate change, the cutaneous microbiome and skin disease: Implications for a warming world. International Journal of Dermatology 2023; 62(3): 337-345.
9. Jović A., Marinović B., Kostović K. et al. The impact of psychological stress on acne. Acta Dermatovenerologica Croatica 2017; 25(2): 1133-1141.
10. Азимова Ф.В., Сабиров У.Ю., Ходжаева М.Б., Абдурашидов А.А. Метаболизм стероидных гормонов и ферментов при угревой болезни. Медицинские новости 2020; (6): 72-74. [Azimova F.V., Sabirov U.Yu., Khodzhaeva M.B., Abdurashidov A.A. Metabolism of steroid hormones and enzymes in acute action disease. Meditsinskiye novosti 2020; (6): 72-74].
11. Sciarretta S., Forte M., Frati G., Sadoshima J. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. Circulation Research 2018; 122(3): 489-505.
12. Agamia N., Abdallah D., Sorour O. et al. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. British Journal of Dermatology 2016; 174(6): 1299-1307.
13. Monfrecola G., Lembo S., Caiazzo G. et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. Experimental Dermatology 2016; 25(2): 153-155.
14. Kretzschmar K., Cottle D.L., Schweiger P.J., Watt F.M. The androgen

receptor antagonizes Wnt/ β -catenin signaling in epidermal stem cells. *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135(11): 2753-2763.

15. Utami O.C., Kurniawati Y., Diba S., Saleh M.I. Correlation between serum lipid profile and acne vulgaris severity. *Journal of Physics: Conference Series* 2019; 1246: 012066.

16. Дворянкова Е.В. Диета, андрогены и акне: в чем связь? *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum* 2017; (4): 10-12. [Dvoryankova Ye.V. Diet, androgens and acne: what's the relation? *Dermatologiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum* 2017; (4): 10-12].

17. Dreno B., Bagatin E., Blume-Peytavi U. et al. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2018; 16(10): 1185-1194.

18. Kutlu O., Karadag A.S., Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: A narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2023; 98(1): 75-83.

19. Gallo R.L. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *Journal of Investigative Dermatology* 2017; 137(6): 1213-1214.

20. Hu M.S., Borrelli M.R., Hong W.X. et al. Embryonic skin development and repair. *Organogenesis* 2018; 14(1): 46-63.

21. Kostouros A., Koliarakis I., Natsis K., Spandidos D.A., Tsatsakis A., Tsiaoussis J. Large intestine embryogenesis: molecular pathways and related disorders (review). *International Journal of Molecular Medicine* 2020; 46(1): 27-57.

22. Günther J., Seyfert H.M. The first line of defence: insights into mechanisms and relevance of phagocytosis in epithelial cells. *Seminars in Immunopathology* 2018; 40(6): 555-565.

23. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *BioEssays* 2016; 38(11): 1167-1176.

24. De Pessemer B., Grine L., Debaere M. et al. Gut–Skin Axis: Current knowledge of

the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms* 2021; (9): 353.

25. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* 2017; 474 (11): 1823-1836.

26. Gloster H.M., Gebauer L.E., Mistur R.L. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. In: *Absolute Dermatology Review*. Berlin; Heidelberg: Medical book; 2016. p. 171-179.

27. Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А. Кожные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; (6): 86-92. [Matushevskaya E.V., Komissarenko I.A. Cutaneous manifestations of diseases of the gastrointestinal tract. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; (6): 86-92].

28. Kurokawa I., Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Research* 2020; (9): 792.

29. Vaughn A.R., Notay M., Clark A.K., Sivamani R.K. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. *World Journal of Dermatology* 2017; 6(4): 52-58.

30. Lee Y.B., Byun E.J., Kim H.S. Potential role of the microbiome in acne: A comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8: 987.

31. Kim S., Jazwinski S.M. The gut microbiota and healthy aging: A mini-review. *Gerontology* 2018; (64): 513-520.

32. Deng Y., Wang H., Zhou J. et al. Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Dermato-Venereologica* 2018; 98(8): 783-790.

33. Dréno B., Dagnelie M.A., Khammari A., Corvec S. The skin microbiome: A new actor in inflammatory acne. *American Journal of Clinical Dermatology* 2020; (21): 18-24.

34. Jimenez-Sanchez M., Celiberto L.S., Yang H. et al. The gut-skin axis: a bi-directional, microbiota-driven relationship with therapeutic potential. *Gut Microbes* 2025; 17(1): 2473524.

35. Szántó M., Dózsa A., Antal D. et al. Targeting the gut-skin axis—Probiotics as new tools for skin disorder management?

Experimental Dermatology 2019; (28): 1210-1218.

36. Podder I., Agarwal K., Anurag A. Metabolic status, obesity, and quality of life in patients with acne vulgaris: a cross-sectional case-control study. Indian Journal of Dermatology 2021; (66): 223.

37. Власова С.А., Байтяков В.В., Таратынова А.И. Роль оси соматотропный гормон – инсулиноподобный фактор роста-1 в патогенезе акне. Современные проблемы науки и образования 2022; (2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31501> (дата обращения: 29.03.2025). [Vlasova S.A., Bajtyakov V.V., Taratynova A.I. The role of the somatotrophic hormone – insulin-like growth factor-1 axis in the pathogenesis of acne. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2022; (2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31501> (accessed: 21.04.2025)].

38. Elsaie M.L. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2016; (9): 241-248.

39. Akpinar Kara Y.A., Ozdemir D. Evaluation of food consumption in patients with acne vulgaris and its relationship with acne severity. Journal of Cosmetic Dermatology 2019; 19(8): 2109-2113.

40. Suppiah T.S.S., Sundram T.K.M., Tan E.S.S. et al. Acne vulgaris and its association with dietary intake: a Malaysian perspective. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition 2018; 27(5): 1141-1145.

41. Emiroğlu N., Cengiz F.P., Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. Postepy Dermatologii i Alergologii 2015; 32(4): 281-285.

42. Podgorska A., Puscion-Jakubik A., Markiewicz-Żukowska R. et al. Acne vulgaris and intake of selected dietary nutrients – a summary of information. Healthcare 2021; (9): 668.

43. Siddiqui R., Makhlouf Z., Khan N.A. The increasing importance of the gut microbiome in acne vulgaris. Folia Microbiologica 2022; (67): 825-835.

44. Rahmayani T., Putra I.B., Jusuf N.K. The effect of oral probiotic on the interleukin-

10 serum levels of acne vulgaris. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences 2019; (7): 3249-3252.

45. Fabbrocini G., Bertona M., Picazo Ó. et al. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. Beneficial Microbes 2016; (7): 625-630.

Сведения об авторах:

Зиганшин Олег Раисович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24, ziganshin_oleg@mail.ru

Шишкова Юлия Сергеевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, shishkova_yulia@mail.ru

Воропаева Анна Ивановна – ординатор 2-го года обучения кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, врач-стажер дерматовенеролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24, anna.voropaeva11223@gmail.com. Автор, ответственный за переписку

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

Зиганшин О.Р., Шишкова Ю.С. – разработка концепции и дизайна ста-

ти, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение на представление рукописи.

Воропаева А.И – сбор данных литературы, анализ и интерпретация данных, оформление текста статьи.

Для ссылки: Перламутров Ю.Н., Васильева П.А. Физиотерапевтические методы лечения акне. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 28-39.

УДК 616.5

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

Перламутров Ю.Н., Васильева П.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS OF ACNE TREATMENT

Perlamutrov Yu.N., Vasileva P.A.

Federal state budgetary educational institution of higher education "Russian university of medicine" of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Проблема акне остается актуальной в нашем обществе, поскольку этот дерматоз не только приводит к косметическим недостаткам, таким как воспалительные элементы и постакне, но и негативно сказывается на качестве жизни пациентов. Физиотерапевтические методики могут быть использованы как основная, так и вспомогательная терапия для лечения акне. Создание персонализированных терапевтических планов, учитывающих особенности клинической ситуации, способствует улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: акне, лазеры, фотодинамическая терапия, IPL-терапия, диодный лазер, синий свет, неодимовый лазер, селективный фототермолиз, импульсный лазер на красителях

SUMMARY

The issue of acne remains relevant in our society, as this dermatosis not only leads to cosmetic defects such as inflammatory lesions and post-acne, but also negatively impacts the quality of life of patients. Physiotherapeutic methods can be used as both primary and adjunctive therapy for treating acne. The development of personalized therapeutic plans that take into account the specifics of the clinical situation contributes to improved treatment outcomes.

Keywords: acne, lasers, photodynamic therapy, IPL therapy, Nd:YAG laser, diode laser, blue light, selective photothermolysis, pulsed dye laser

ВВЕДЕНИЕ

Акне — хроническое воспалительное заболевание сальных желез,

которое снижает качество жизни пациентов вследствие преимущественной локализации клинических проявлений

на лице, состояние которого является одним из главных и основных звеньев межличностной и социальной коммуникации. В современной медицине для лечения акне широко используются как наружные, так и системные медикаментозные средства, однако их применение ограничено из-за развития устойчивости к антибактериальным препаратам, наличия противопоказаний к изотретиноину, низкой комплаентности пациентов и длительностью терапии – первый клинический эффект, при большинстве методов терапии, наступает не ранее чем через 1,5-2 месяца терапии [1].

После разрешения воспалительных элементов, главной причиной неудовлетворенности терапией и ухудшения качества жизни у пациентов с акне является наличие симптомокомплекса постаакне, который проявляется устойчивой поствоспалительной эритемой, нарушением пигментации и образованием рубцов. В то время как первые два клинических признака обычно исчезают самостоятельно со временем, сформировавшиеся рубцы требуют длительной коррекции [2].

С целью лечения рубцов и симптомокомплекса постаакне традиционно применяются физиотерапевтические методики, однако в последнее время проводится все больше клинических исследований, которые демонстрируют эффективность данных методов в лечении непосредственно акне [3, 4]. Различные методы светотерапии, известные своим антибактериальным действием в отношении *C. acnes* и способностью уменьшать выработку кожного сала, включают использование лазеров и других источников света, которые работают в диапазоне от инфракрасного до ультрафиолетового электромагнитного спектра [5]. Современные технологии позволили создать физиотерапевти-

ческие методики, которые обладают не только клинической эффективностью, но и патогенетическим действием на акне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данный литературный анализ посвящен изучению научных публикаций об использовании физиотерапевтических методов в лечении акне.

Обзор аппаратных методик представлен в последовательности увеличения длины волны источников света. Литературный поиск проведен с использованием Национальной медицинской библиотеки США (базы данных PubMed, Medline, [UpToDate](#)), интернет-ресурсов E-library, [disserCat.ru](#), [Cochrane Library](#), [Scopus](#).

В поисковых запросах применялись следующие фразы: «акне, фотодинамическая терапия, IPL-терапия, диодный лазер, синий свет, селективный фототермолиз, импульсный лазер на красителях». В исследование включены работы, опубликованные за последние 10 лет посвященные или связанные с оригинальными клиническими исследованиями различных физиотерапевтических методик для лечения акне. Было проанализировано в общей сложности 89 статей.

Фотобиологические эффекты фототерапии и лазеров на кожу

Иницируя возникновение последовательных биологических реакций, фотон света воздействует на кожу. Свет может быть отражен или рассеян в зависимости от его длины волны и оптических свойств кожи. Проникающая способность длинных волн ультрафиолетового излучения (УФИ) и видимого света выше, чем у коротких волн. Например, ультрафиолетовые лучи В спектра (УФВ) воздействуют только на

клетки эпидермиса, в то время как ультрафиолетовые лучи А спектра (УФА) проникают до глубоких слоев дермы. Ультрафиолетовые лучи С спектра (УФС) имеют наименьшую глубину проникновения и воздействуют только на верхние слои эпидермиса [6].

Фотохимическая реакция происходит только при условии поглощения света химическим веществом, которое называется хромофором. Каждый хромофор имеет характерный спектр поглощения электромагнитного излучения с определенной длиной волны, которое приводит его в состояние возбуждения. В коже свойствами хромофоров обладает большой спектр биологических веществ: эндогенные нуклеиновые кислоты, ароматические аминокислоты, урокановая кислота, триптофан, тирозин, NADPH, кофакторы NADH, цитохромы, рибофлавины, порфирины (максимум поглощения между 400 и 410 нм), меланин (максимум поглощения в диапазоне УФС спектра, но также легко возбуждаемый диапазоном излучения УФВ и УФА спектров) и предшественники меланина, протопорфирин IX, билирубин, гемоглобин, β -каротин, а также молекулы воды [7].

Важнейшее значение при фототерапии придается свойствам волн света и их длинам. Цвет, который мы видим, зависит от длины волны и играет ключевую роль в медицинских процедурах, который в спектре света соответствует определенной длине волны, начиная от инфракрасного и видимого света до ультрафиолетового. С научной точки зрения, способность хромофора поглощать свет определенной длины волны выражается с помощью коэффициента поглощения (см^{-1}). Более высокий коэффициент поглощения означает более высокое сродство между длиной волны и хромофором [8].

На данный момент существует два вида излучателей: лазеры и не лазеры, которые широко применяются в терапии различных дерматозов, включая акне и постакне.

Слово лазер – это побуквенный перевод англоязычного термина LASER, сформированного из аббревиатуры от слов Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – усиление света посредством стимулированной эмиссии излучения. Фотобиологические эффекты лазерных аппаратов обусловлены спектром излучения, длиной волны, когерентностью, монохромностью, коллимацией [9].

– Когерентность - пики и спады волн располагаются параллельно и совпадают по фазе во времени и пространстве.

– Монохромность. Световые волны имеют одинаковую длину, что предусмотрено используемой в лазере средой.

– Коллимация. Волны в луче света сохраняют параллельность, не расходятся, и луч переносит энергию практически без потерь [10].

В настоящее время помимо лазеров, все шире привлекаются некогерентные источники различных типов (нелазерные источники света). Их активное применение связано с естественным техническим прогрессом, и в первую очередь с достижениями в области создания мощных полупроводниковых светодиодов. Аппаратура на базе некогерентных источников, как правило, проще по устройству и дешевле лазерной [11].

Биофизические основы лечебного действия поляризованного света обусловлены:

- различной проникающей способностью составляющих полихроматическую светотерапию участков спектра оптического излучения;

- зависимостью фотобиологических реакций от избирательного поглощения энергии квантов оптического излучения различными типами химических связей (закон Гротгуса-Дрейпера);
- специфичностью реакций, определяемых возбужденными биологическими молекулами, при этом каждая длина волны возбуждает и фотохимически модифицирует разные молекулы-акцепторы [12].

Фотодинамическая терапия

Суть технологии фотодинамической терапии (ФДТ) заключается в избирательном воздействии на клетки после использования фотосенсибилизаторов, имеющих способность накапливаться в определенных тканях. Для проведения процедур фотодинамической терапии применяются различные аппараты, генерирующие фотоны синего и красного света длиной волны от 400 до 1000 нм. Для лечения акне чаще используют спектр излучения с длиной волны 409-419 нм [13].

Механизм биологического действия фотодинамической терапии заключается в индукции активных форм кислорода (АФК), которые генерируются фотосенсибилизатором под воздействием видимого спектра. АФК способны вызывать селективную фототоксичность в отношении бактерий и целевых клеток сальных желез [14].

Лечение акне с использованием ФДТ обусловлено разнообразными механизмами, включая доказанное временное антибактериальное действие в отношении *C. acnes*, а также прямое воздействие на себоциты, что приводит к уменьшению выработки кожного сала. Кроме того, процедуры ФДТ стимулируют дифференцировку кератиноцитов и рост волос, что приводит к уменьшению фолликулярного гиперкератоза. Все

эти процессы в итоге способствуют эффективному уменьшению клинических проявлений акне. В многочисленных исследованиях был описан антибактериальный эффект ФДТ, но снижения количества *C. acnes* не наблюдалось. Было выдвинуто предположение, что ФДТ может вызывать функциональное изменение *C. acnes*, а не количественное уменьшение данных бактерий, при этом необратимые повреждения возникают после повторных сеансов ФДТ. Считается, что способность ФДТ снижать активность синтеза кератиноцитов является центральным механизмом воздействия данного вида излучения, позволяющим достичь быстрого устранения явлений акне. [15].

Guo и соавт., (2023) пришли к выводу, что использование ФДТ для лечения тяжелых форм акне (трехкратное применение 5% раствора 5-аминолевулиновой кислоты на 1,5 часа, затем воздействие излучения 630 ± 5 нм.) превосходит системную медикаментозную терапию. Благодаря высокой селективности, быстрым результатам и отсутствию побочных эффектов, ФДТ демонстрирует быстрое купирование проявлений акне [16]. Picone и соавт., (2022) главным преимуществом ФДТ является отсутствие образования рубцов после лечения акне [17, 18].

В РФ разработана методика HELEO4™, которая использует основы традиционной фотодинамической терапии, но превосходит её благодаря уникальной технологии инкапсуляции молекул Сферометаллохлорина™ в липосомы, формируя таким образом гель. Этот гель обладает выдающейся способностью глубоко проникать через кожный барьер без необходимости длительного нахождения под воздействием и под влиянием естественного освещения. Преимущества новой мето-

дики HELEO4™ многочисленны: неинвазивная методика, что делает процесс безболезненным для пациентов; риски побочных эффектов и необходимость в восстановительном периоде полностью исключены; метод может быть эффективно применён как самостоятельно, так и в сочетании с другими лечебными практиками. Круглова и соавт., (2021) в нерандомизированном контролируемом клиническом исследовании, где изучалась ФДТ с длиной волны 660 нм., показали отсутствие патологических изменений в коже и безопасность процедуры. Сферометаллохлорин™ в качестве фотосенсибилизатора можно рекомендовать для использования в практическом здравоохранении [19].

Синий свет

Синий свет имеет длину волны равную 400-500нм., максимальное проникновение составляет 0,07-1мм. Основными и наиболее важными фотоакцепторами для синего спектра света являются опсины, флавины, порфирины и нитрозированные белки (например, S-нитроальбумин). Другой потенциальный механизм действия синего света включает активацию флавинов и флавопротеинов. Флавинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид, подвергнутые облучению, увеличивают образование активных форм кислорода в два раза. Порфирины являются наиболее изученными хромофорами, а облучение синим светом путем возбуждения порфиринов приводит к образованию АФК и подавлению воспалительных реакций [20].

Синий свет вызывает противовоспалительный ответ за счет снижения активации и созревания дендритных клеток, уменьшения их влияния на секрецию цитокинов Т-клетками, которые вырабатывают пониженное количество IFN- γ , IL-2, IL-10, IL-12p70, IL-1 β и TNF- α

(помимо IL-4) и антипролиферативный эффект за счет инициации дифференцировки кератиноцитов. Установлено влияние синего света на выработку себума, что предполагает положительный потенциал в лечении акне [21].

В начале 2000 годов результаты ряда исследований показали, что синий свет, в диапазоне 405-470нм., оказывает выраженный антимикробный эффект в отношении *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Cutibacterium acnes* [22].

Однако Scott и соавт., (2019) в систематическом обзоре и мета-анализе включили восемнадцать ссылок (14 исследований), с описанием результатов применения синего света у 698 человек, и выводы об эффективности синего света при акне были отрицательными. Применение данного спектра света при лечении акне на сегодняшний день не считается клинически оправданным [23].

Импульсный лазер на красителях

Импульсный лазер на красителях (ИЛК) работает в диапазоне коротких длин волн (585-595 нм), излучающих желтый спектр света с использованием родаминового красителя в качестве среды генерации и является одним из первых представителей своего класса. Этот лазер первоначально был использован в медицинской сфере для лечения сосудистых образований. Сегодня исследователи активно изучают возможности применения ИЛК в лечении различных патологий, включая акне, контагиозный моллюск, псориаз и другие [24].

Известно, что уменьшение воспалительных элементов с помощью импульсного лазера на красителе достигается за счет воздействия на кровеносные сосуды кожи и повышения уровня трансформирующего фактора роста

(TGF- β), который, подавляет пролиферацию кератиноцитов и уменьшает воспалительный процесс при акне [25].

ИЛК способствует стимуляции выработки коллагена, что является механизмом, предотвращающим формирование постакне [26].

Доктор Yang Ting-Hua и соавт., (2022) провели систематический обзор и мета-анализ исследований, где оценивались изменения тяжести акне у пациентов, получавших ИЛК, по сравнению с контролем, а также изменения показателей тяжести акне и количества комедонов до и после применения лазерного излучения. Было обнаружено, что лечение импульсным лазером на красителе не превосходит контрольную группу в лечении акне. Однако исследования, проведенные в одной группе, выявили значительное улучшение показателей тяжести угревой сыпи и комедонов после терапии ИЛК, особенно при проведении нескольких сеансов лечения и более длительном импульсном воздействии [27].

Chalerm suwattanan и соавт., (2020) в сравнительном исследовании эффективности Nd: YAG-лазера с длиной волны 1064 нм и импульсного лазера на красителях с длиной волны 595 нм для лечения акне проведенного, продемонстрировано значительное снижение среднего количества воспалительных поражений и поствоспалительной эритемы при акне. Участники были удовлетворены обоими лазерными процедурами, но предпочтение отдали неодимовому лазеру, за счет меньших побочных эффектов [28].

К неблагоприятным последствиям после применения импульсного лазера на красителях относилась эритема, отек, гипер- и гипопигментация [29].

Неодимовый лазер

Неодимовый лазер – наиболее распространенный вид твердотельного

лазерного излучателя на основе кристалла алюмоиттриевого граната с ионами неодима. Его отличие от прочих видов лазера, в первую очередь, мощность воздействия и большая длина волны 1064 нм. Положительные терапевтические эффекты неодима обусловлены возникновением гомогенного фототермолиза на глубине до 4 мм и поглощением энергии белковыми структурами оболочки микроорганизмов, в связи с чем достигается прямая стерилизация очагов воспаления [30].

Неодимовый лазер действует путем разрушения сальных желез, уменьшения фолликулярного гиперкератоза и подавления выработки воспалительных цитокинов, таких как IL-8, матриксная металлопротеиназа-9, толл-подобный рецептор (TLR)-2, ядерный фактор каппа-B, ФНО- α [31].

Многочисленные исследования описывают, что неодимовый лазер с длиной волны 1064 нм обеспечивал эффективное лечение акне с коротким периодом восстановления и незначительным количеством нежелательных реакций. Отмечалось, что сама процедура достаточно болезненная, отек, покраснение и незначительный зуд появляются сразу после процедуры и могут сохраняться не более нескольких дней [32].

Диодный лазер

Лечение акне с помощью диодного лазера с длиной волны 1450 нм – один из наиболее распространенных и изучаемых методов, в том числе в терапии акне. Эффект лазера заключается в термической коагуляции ткани на глубине 500 мкм в средней трети дермы. Клинические исследования подтверждают эффективность 1450-нм диодного лазера в уменьшении воспалительных процессов при акне [33].

Chu и соавт., (2023) в ходе исследования выявили значительное снижение воспалительных проявлений акне и уменьшение плотности порфирина у пациентов после применения 1450-нм диодного лазера. Кроме этого, была выявлена потенциальная взаимосвязь между лечением 1450нм диодным лазером и снижением количества С. аспе. Как и другие виды лазеров, диодный лазер обладал рядом нежелательных эффектов, таких как отечность, жжение, зуд, покраснение [34].

Селективный фототермолиз (1726нм)

Принципы селективного фототермолиза были использованы для разработки ультрасовременного лазерного устройства, которое излучает энергию при длине волны 1726нм, что делает его безопасным и эффективным при лечении акне за счет избирательного воздействия на сальные железы – мишень для С.аспес. Согласно теории селективного фототермолиза, для эффективной терапии необходимы три параметра: точный выбор длины волны (в нм), достаточный поток (энергия на единицу площади в Дж/см²) и длительность импульса (в мс) на основе времени тепловой релаксации (рассеивания тепла) [35].

Этот современный подход стал возможным благодаря использованию кожного сала в качестве потенциально эндогенного хромофора, который сильно поглощает свет при $\lambda = 1726\text{нм}$. Избирательное влияние на сальные железы уменьшает выделение кожного сала и размножение С.аспес, при этом сохраняет целостность окружающих тканей, снижая вероятность формирования рубцов [36].

Процедура селективного фототермолиза достаточно болезненная, помимо этого дорогостоящая и на дан-

ный момент еще не зарегистрирована в РФ [37].

IPL-терапия (Intensive Pulsed Light)

Интенсивный импульсный свет (IPL) не является лазером, поскольку он полихроматичен (спектр длин волн от 400нм.-1200нм.) и некогерентен. Воздействие IPL-терапии на биоткани основано на способности проникать в структуры: сальные железы, волосяные фолликулы, пигментные образования, патологически измененные сосуды и стимулирование ремоделирования волокон коллагена. При этом поверхность кожи остается неповрежденной. Использование различных длин волн света может приводить к уменьшению количества С.аспес или разрушать сальные железы избирательно.

Интенсивная импульсная терапия (IPL) оказывает двойное воздействие на акне: снижает активность сальных желез, а также вызывает фотовозбуждение порфиринов, что приводит к образованию активных форм кислорода и элиминации бактерии С.аспес [38].

Наилучшие результаты терапии акне IPL демонстрирует при комбинации с другими видами лечения (адапален 0,1%, бензоил пероксид 5,0%). Например, в исследованиях 2017 и 2019 годов на фоне наружной терапии применялся импульсный свет 1 раз в месяц, после чего в обеих группах отмечался выраженный клинический эффект и отсутствие побочных эффектов. Наблюдалась достоверная разница в показателях индекса тяжести акне (ASI), глобальной шкалы тяжести акне (AGSS), общего подсчета поражений до и после лечения (TLC) [39].

Liu и соавт. (2021) провели исследование о влиянии IPL терапии на микробиоту кожи и эпидермальный ба-

рьер у пациентов с акне легкой и средней степенью тяжести. Показатели глобальной системы оценки акне (GAGS), кожное сало, склереритрин и покраснение кожи пациентов были значительно снижены благодаря IPL-терапии ($P < 0,05$). Более того, было обнаружено что численность *Staphylococcus epidermidis* значительно увеличилась, а количество *C.acnes* уменьшилось после IPL-обработки [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1903 году Нобелевскую премию по медицине получил ученый Н.Р. Финсен за свои уникальные достижения в области фототерапии. Создав первое устройство для генерации солнечного света, он добился впечатляющих результатов в лечении пациентов с редким видом туберкулеза кожи и на основе этого изобретения появился аппарат против выпадения волос. Исследования ученых постепенно выявили положительное воздействие определенных длин волн на человеческий организм.

На протяжении последних десятилетий в дерматологии активно развивались световые и лазерные методы лечения большинства дерматозов и сегодня мы имеем большой спектр различных физиотерапевтических аппаратов и процедур, которые активно и успешно применяются в комплексной терапии акне и постакне.

Импульсный лазер на красителях – это одна из широко применяемых лазерных методик в терапии акне, за счет воздействия на кровеносные сосуды и подавления пролиферации кератиноцитов уменьшает воспалительный процесс в зоне облучения. Многие исследования показывают значительное уменьшение высыпаний после терапии ИЛК, особенно при проведении нескольких сеансов

лечения и более длительном импульсном воздействии. Однако, сами процедуры вызывают дискомфорт и временные побочные реакции, из-за чего многие пациенты испытывают неудовлетворенность терапевтическим воздействием.

Хорошо зарекомендовавший себя в терапии акне неодимовый лазер сочетает прямое бактерицидное, противовоспалительное, иммуномодулирующее и себостатическое действия. За счет чего достигается выраженный клинический эффект. Сама манипуляция сопровождается дискомфортом и болезненными ощущениями, а отечность, гиперемия и зуд могут сохраняться в течение нескольких дней после процедуры.

Одной из новейших физиотерапевтических методик в терапии акне является фотодинамическая терапия, имеющая длину волны $\sim 400\text{нм}$. Последние исследования демонстрируют высокую результативность фотодинамической терапии в лечении акне. Эта физиотерапевтическая процедура, зарекомендовала себя как эффективное дополнение к традиционным методам лечения. Научные работы, опубликованные за последние два года, рекомендуют применение различных фотосенсибилизаторов в сочетании с ФДТ. Данный метод отличается избирательным воздействием, минимальным риском возникновения рецидивов и полным отсутствием системных побочных эффектов, что выгодно отличает его от стандартной медикаментозной терапии. К тому же, у пациентов не развивается привыкание к процедуре, а положительный эффект наступает в короткие сроки. Однако необходимо провести дополнительные исследования для установления долгосрочной эффективности ФДТ при акне в комбинации с использованием средств для наружной и системной терапии.

Свою эффективность показал современный и широко изучаемый с недавних пор селективный фототермолиз с длиной волны 1726 нм. Данный метод показал свою безопасность и был одобрен FDA. Однако сами процедуры пока не зарегистрированы в РФ.

Фототерапия IPL – это активно изучаемая физиотерапевтическая методика терапии акне, которая доказала свою безопасность и эффективность, за счет снижения активности сальных желез и уничтожения бактерии *C. acnes*. Данный метод показал выраженный клинический эффект и удовлетворенность пациентов, как в монотерапии акне, так и в сочетании с наружными лекарственными средствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение акне остается актуальной проблемой современности. Наряду с косметическим дефектом, оно также существенно снижает качество жизни пациента и может привести к развитию симптомокомплекса постакне, что диктует необходимость поиска наиболее эффективных методов терапии. В некоторых случаях физиотерапевтические методы могут быть использованы как дополнительное лечение, а во многих – быть основным видом терапии для лечения акне. Разработка и использование дополнительных стратегий терапии, а также понимание особенностей их применения, позволяют создавать индивидуальные планы лечения для пациентов в зависимости от клинической картины.

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

Источник финансирования

Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин. Русский медицинский журнал 2012; (22): 1153. [Goryachkina M.V., Belousova T.A. Modern concepts of the pathogenesis, clinic and therapy of acne in women. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2012; (22):1153-1157].
2. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и симптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2018; (1): 21-26. [Kruglova L., Talibova A.M., Gluzmina M.M. Genetic study of the gene polymorphism distribution frequency in atrophic postacne scars. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik 2018; (1): 21-26].
3. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology 2016; 74(5): 945-973. e33.
4. Клинические рекомендации. Акне вульгарные. 2020. URL: https://doc.lifeclinichv.ru/service/recomend/Акне_вульгарные_Клинические_рекомендации.pdf (дата обращения: 22.05.2025) [Clinical recommendations. Acne vulgar. 2020. URL: https://doc.lifeclinichv.ru/service/recomend/Акне_вульгарные_Клинические_рекомендации.pdf (accessed: 22.05.2025)].
5. Грязева Н.В., Тамразова А.В., Суркичин С.И., Холупова Л.С. Применение физиотерапевтических методов в терапии вульгарных угрей. Медицинский алфавит 2022; (27): 11-13. [Gryazeva N.V., Tamrazova A.V., Surkichin S.S., Kholupova L.S. Use of physiotherapeutic methods in treatment of acne vulgaris. Meditsinskiy alfavit 2022; (27):11-13].
6. Асхаков М.С., Чеботарёв В.В. Ультрафиолетовое облучение кожи и фотопротекция в косметологии. Научное обо-

зрение. Медицинские науки 2017; (6): 5-13. [Askhakov M.S., Chebotarev V.V. Ultraviolet irradiation of the skin and photoprotective in cosmetology. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki 2017; (6): 5-13].

7. Kochevar I.E., Taylor C.R., Krutmann J. Fundamental of Cutaneous Photobiology and Photoimmunology. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: The McGraw Hill Companies; 2012. p. 1031-1048.

8. Москвин С.В. Можно ли для лазерной терапии применять светоизлучающие диоды? Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2017; (2). URL : <http://vnmt.ru/Bulletin/E2017-2/3-2.pdf> (дата обращения : 22.05.2025) [Moskvin S.V. Is it possible to use the light-emitting diodes for low level laser therapy? Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye 2017; (2). URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2017-2/3-2.pdf> (accessed: 22.05.2025)].

9. Young A. Chromophores in human skin. Physics in medicine and biology 1997; 42(5): 789-802.

10. Шептий О.В., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. и др. Механизмы действия различных лазеров и дифференцированные показания к их применению (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2014; (1). URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2014-1/4891.pdf> (дата обращения: 22.05.2025). [Sheptiy O.V., Kruglova L.S., Korchazhkina N.B. et al. Action mechanisms of various lasers and the differentiated indications to their application (review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye 2014; (1). URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2014-1/4891.pdf> (accessed : 22.05.2025)].

11. Круглова Л.С., Суркичин С.И., Грязева Н.В., Холупова Л.С. Фотодинамическая терапия в дерматологии и косметологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Kruglova L.S., Surkichin S.I., Gryazeva N.V., Kholupova L.S. Photodynamic therapy in dermatology and cosmetology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020].

12. Иванов О.Л., Халдин А.А., Ко-чергин Н.Г., Монахов С.А. Применение полихроматического некогерентного поляри-

зованного света в дерматологии, косметологии и эстетической медицине. Методические рекомендации. М.: [б.и.]; 2008. [Ivanov O.L., Khaldin A.A., Kochergin N.G., Monakhov S.A. Application of polychromatic incoherent polarized light in dermatology, cosmetology and aesthetic medicine. Methodological recommendations. Moscow: [S.I.]; 2008].

13. Владимиров В.В., Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю. и др. Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей. Российский журнал кожных и венерических болезней 2014; (5): 54-58. [Vladimirov V.V., Olisova O.Yu., Vertieva E.Yu. et al. Photodynamic therapy for acne vulgaris. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2014; (5): 54-58].

14. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Ермолаева Т.Н. и др. Фотодинамическая терапия – актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне. Вестник дерматологии и венерологии 2019; 95(6): 44-54. [Andreev D.A., Zavyalov A.A., Ermolaeva T.N. et al. Photodynamic therapy as an up-to-date medical technology for the treatment of vulgar acne. Vestnik dermatologii i venerologii 2019; 95(6): 44-54].

15. Li Pomi F., Vaccaro M., Peterle L., Borgia F. Photodynamic therapy for severe acne. Photodiagnosis Photodyn Ther 2024; 45:103893.

16. Guo Y., Zeng M., Yuan Y. et al. Photodynamic therapy treats acne by altering the composition of the skin microbiota. Skin research and technology 2023; 29(1): e13269.

17. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия при акне. Biomedical Photonics 2023; 12(2): 48-56. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy for acne. Biomedical Photonics 2023; 12(2): 48-56].

18. Picone V., Potestio L., Fabbrocini G. et al. A case of acne fulminans successfully treated with photodynamic therapy. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine 2022; 38(4): 401-403.

19. Круглова Л.С., Суркичин С.И., Грязева Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности фотодинамической терапии кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней 2021; 24(2): 187-195.

[Kruglova L.S., Surkichin S.I., Griazeva N.V. et al. Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic skin therapy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2021; 24(2): 187-195].

20. Романенко Н.В., Тарасенко С.В. Свойства света длиной волны 400-500 nm. *Российская стоматология* 2022; 15(4): 24-30. [Romanenko N.V., Tarasenko S.V. Properties of light with a wavelength of 400-500 nm. *Rossiyskaya stomatologiya* 2022; 15(4): 24-30].

21. Sadowska M., Narbutt J., Lesiak A. Blue Light in Dermatology. *Life (Basel)* 2021; 11(7): 670.

22. Утц С.Р., Галкина Е.М., Райгородский Ю.М. Синий и красный свет в терапии акне (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013; 9(3): 577-582. [Utz S.R., Galkina E.M., Raigorodskiy Y.M. Blue and red light acne in acne therapy (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2013; 9(3): 577-582].

23. Scott A.M., Stehlik P., Clark J. et al. Blue-Light Therapy for Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2019; 17(6): 545-553.

24. Forbat E., Al-Niaimi F. Nonvascular uses of pulsed dye laser in clinical dermatology. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(5): 1186-1201.

25. Austin E., Geisler A.N., Nguyen J. et al. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021; 84(5):1219-1231.

26. Мантурова Н.Е., Грязева Н.В., Круглова Л.С. Комбинированные методы лечения позднего акне с использованием импульсного лазера на красителях и стандартной терапии. *Курортная медицина* 2024; (2): 80-83. [Manturova N.E., Gryazeva N.V., Kruglova L.S. Combination treatment method of age-related acne with pulsed dye laser and standard therapy. *Kurortnaya meditsina* 2024; (2): 80-83].

27. Yang T.H., Li C.N., Huang Y.C. The Efficacy of Pulsed Dye Laser Treatment for Acne Vulgaris: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg* 2022; 48(2): 209-213.

28. Chalermasuwiwattanakan N., Rojhirunsakool S., Kamanamool N. et al. The comparative study of efficacy between 1064-nm long-pulsed Nd: YAG laser and 595-nm pulsed dye laser for the treatment of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20(7): 2108-2115.

29. Wlotzke U., Hohenleutner U., Abd-El-Raheem T.A. et al. Side-effects and complications of flashlamp-pumped pulsed dye laser therapy of port-wine stains. A prospective study. *Br J Dermatol* 1996; 134(3): 475-480.

30. Тлиш М.М., Сашко М.И., Шавилова М.Е., Псавок Ф.А. Возможности комбинированного калий-титанилфосфатного и неодимового (КТР 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) лазерного излучения в комплексной терапии акне. *Лечащий врач* 2022; 25(11): 11-15. [Tlish M.M., Sashko M.I., Shavilova M.E., Psavok F.A. Possibilities of combined (КТР 532 nm and Nd: YAG 1064 nm) laser radiation in complex acne therapy. *Lechashchiy vrach* 2022; 25(11): 11-15].

31. Грязева Н.В., Тамразова А.В., Суркичин С.И., Холупова Л.С. Применение физиотерапевтических методов в терапии вульгарных угрей. *Медицинский алфавит* 2022; (27): 11-13. [Gryazeva N.V., Tamrazova A.V., Surkichin S.S., Kholupova L.S. Use of physiotherapeutic methods in treatment of acne vulgaris. *Meditsinskiy alfavit* 2022; (27): 11-13].

32. Hammoda T.M., Ahmed N.A., Hamdino M. Fractional CO2 laser versus 1064-nm long-pulsed Nd: YAG laser for inflammatory acne vulgaris treatment: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2023; 38(1): 187.

33. Jih M.H., Kimyai-Asadi A. Laser treatment of acne vulgaris. *Seminars in plastic surgery*. Thieme Medical Publishers 2007; 21(03): 167-174.

34. Chu G.Y., Huang C.C., Shih N.H. et al. The 1450-nm Diode Laser Reduces Redness and Porphyrin Density: An Image-Based, Patient-Oriented Appraisal. *J Clin Med* 2023; 12(13): 4500.

35. Scopelliti M.G., Hamidi-Sakr A., Möller S. et al. Selective photothermolysis in

acne treatment: The impact of laser power. J Cosmet Dermatol 2024; 23(2): 457-463.

36. Alhallak K., Omran D., Tomi S., Abdulhafid A. Skin, Light and their Interactions, an In-Depth Review for Modern Light-Based Skin Therapies. J Clin Dermatol Ther 2021; 7: 081.

37. Pulumati A., Jaalouk D., Algarin Y.A. et al. Targeting sebaceous glands: a review of selective photothermolysis for Acne Vulgaris treatment. Arch Dermatol Res 2024; 316(7): 356.

38. Круглова Л.С., Матушевская Ю.И., Бридан-Ростовская А.С. Комбинированное применение лекарственной терапии и IPL-технологии у пациентов с розацеа и акне. Медицинский алфавит 2023; (5): 16-21. [Kruglova L.S., Matushevskaya Yu., Bridan-Rostovskaya A.S. Combined use of drug therapy and ipl technology in patients with rosacea and acne. Meditsinskiy alfavit 2023; (5): 16-21].

39. Mokhtari F., Shajari A., Iraj F. et al. The effectiveness of adapalene 0.1% with intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5% with intense pulsed light in the treatment of acne vulgaris: A comparative study. Journal of research in medical sciences 2019; 24: 101.

40. Liu J., Liu L., Zhou L. et al. The Effect of Intense Pulsed Light on the Skin Microbiota and Epidermal Barrier in Patients with Mild to Moderate Acne Vulgaris. Lasers in

Surgery and Medicine 2021; 53(10): 1348-1355.

Сведения об авторах:

Перламутров Юрий Николаевич – профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических заболеваний ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006, г. Москва, улица Долгоруковская, дом 4

Васильева Полина Александровна – аспирант 2 курса кафедры кожных и венерических заболеваний ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, г. Москва, улица Долгоруковская, дом 4. Адрес для переписки: vasilyevapli@yandex.ru

Вклад авторов:

Перламутров Юрий Николаевич – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи

Васильева Полина Александровна – сбор, систематизация и анализ материала, написание текста рукописи

Результаты собственных исследований

Для ссылки: Дольникова О.А.², Петрова С.Ю.^{3,4}, Ноздрин К.В.³, Зиганшин О.Р.^{1,2}, Завьялова С.А.⁵, Фильчекова С.В.³ Ультразвуковое исследование кожи при воздействии на нее препаратов с ретинола пальмитатом Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 40-50.

УДК: 616.5-085.356-073.43

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА НЕЕ ПРЕПАРАТОВ С РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТОМ

Дольникова О.А.², Петрова С.Ю.^{3,4}, Ноздрин К.В.³, Зиганшин О.Р.^{1,2}, Завьялова С.А.⁵, Фильчекова С.В.³

¹ ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 454048, Челябинск, ул. Яблочкина, 24

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

³ АО «Ретиноиды», 143983, Россия, Балашиха, микрорайон Керамик, ул. Свободы, 1А

⁴ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, 105064, Россия, Москва, Малый Казённый переулок, дом 5а

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №5», 454138, г. Челябинск, Комсомольский проспект, 36-а

ULTRASOUND EXAMINATION OF THE SKIN WHEN EXPOSED TO DRUGS WITH RETINOL

Dolnikova O.A.², Petrova S.Yu.^{3,4}, Nozdrin K.V.³, Ziganshin O.R.^{1,2}, Zavyalova S.A.⁵, Filchekova S.V.³

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Chelyabinsk, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Joint-stock company "Retinoids", Balashikha, Russia

⁴ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Polyclinic №5, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Неинвазивность, абсолютная безопасность в сочетании с возможностью построения двух и трехмерных изображений эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клет-

чатки с высокой разрешающей способностью позволяет широко применять метод ультразвуковой диагностики кожи в дерматологии и косметологии.

Целью исследования было выявить возможности применения ультразвукографии в качестве метода объективной оценки применения препаратов с ретинола пальмитатом («Видестим» и «Радевит Актив») в профилактике старения кожи и на основании полученных данных оценить их эффективность.

Материалы и методы. Пациентки были разделены на группы: в 1 группе (n=28) применяли мазь «Видестим» с 5% ретинола пальмитатом (РП), во 2 группе (n=27) – мазь «Радевит Актив» с 1% РП, 0,005% колекальциферолом и 0,5% токоферола ацетатом; 3 группа (n=20) – группа сравнения. Препараты наносили на кожу 2 раза в день 90 дней. Для ультразвукографии использовали ультразвуковой сканер Toshiba aplio XG Skinscanner DUB TPM (Япония) с линейным датчиком с частотой 12 МГц. Динамический контроль включал исходное состояние кожных покровов в средней трети лица, на уровне скуловой дуги и неподвижного верхнего века. Затем измерения проводились через 2 месяца после начала терапии и еще через один месяц после второго контроля. Проводилась качественная оценка ультразвуковых изображений и количественный анализ данных толщины эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки.

Результаты исследования подтвердили высокую клиническую активность исследуемых препаратов, проявившуюся в значимом изменении толщины дермы. Ультрасонография является объективным и достаточно надежным методом детекции результатов косметологических программ с возможностью фотофиксации полученных результатов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, старение кожи, мази с ретинола пальмитатом, колекальциферол, токоферола ацетат.

SUMMARY

Non-invasiveness, absolute safety combined with the possibility of constructing two- and three-dimensional images of the epidermis, dermis, subcutaneous fatty tissue with high resolution allows the method of ultrasonic skin diagnostics to be widely applied in dermatology and cosmetology.

The aim of the study is to identify the possibilities of using ultrasonography as a method of objective assessment of the use of drugs with retinol palmitate ("Videstim" and "Radevit Active") in the prevention of skin aging and to evaluate their effectiveness on the basis of the obtained data.

Materials and methods. The patients were divided into groups: group 1 (n=28) used "Videstim" ointment with 5% retinol palmitate (RP), group 2 (n=27) – "Radevit Active" ointment with 1% RP, 0,005% coлекаliferol and 0,5% tocopherol acetate; group 3 (n=20) – the comparison group. The drugs were applied to the skin 2 times a day for 90 days. Ultrasonography was performed using a Toshiba aplio XG Skinscanner DUB TPM (Japan) ultrasonic scanner with a 12 MHz linear transducer. Dynamic control included the initial skin condition in the middle third of the face, at the level of the zygomatic arch and the fixed upper eyelid. The measurements were then performed 2 months after the start of therapy and one month after the second control. Qualitative evaluation of ultrasound images and a quantitative analysis of the epidermis, dermis and subcutaneous fat thickness were carried out.

The results of the study confirm the high clinical activity of the studied drugs, manifested by a significant change in dermis thickness. Ultrasound examination is an

objective and fairly reliable method of detecting the results of cosmetology programs with the possibility of photographing the obtained results.

Keywords: ultrasound examination, skin aging, ointments with retinol palmitate, cholecalciferol, tocopherol acetate

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время появляется все больше научных статей, подчеркивающих возможности применения метода ультразвуковой диагностики кожи в дерматологии и косметологии. Неинвазивность, абсолютная безопасность в сочетании с возможностью построения двух и трехмерных изображений эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клетчатки с высокой разрешающей способностью позволяет широко применять данный диагностический метод в эстетической косметологии, контролируя эффективность проводимых косметических процедур [1].

Старение представляет собой сложный биологический процесс, характеризующийся обменными, структурными и функциональными изменениями клеточных структур тканей. Механизмы естественного старения кожи и фотостарения во многом дополняют и усиливают друг друга. В результате кожа постепенно теряет свою эластичность, снижается тонус, появляется сероватый оттенок, морщины, дряблость. Механизма, способного эффективно воздействовать на генетические причины старения, пока не найдено, но существуют вещества, которые способны эффективно, влияя на патогенетические механизмы старения, замедлить процесс увядания покровных тканей [2-4].

Клинические эффекты воздействия витамина А на кожу давно привлекают внимание врачей косметологов, так как он обладает уникальной способностью усиливать процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, стимулировать фибробласты

к синтезу компонентов межклеточного матрикса и регулировать меланогенез, что клинически проявляется уменьшением глубины морщин, повышением упругости и эластичности и снижением возрастной пигментации кожи [2, 4, 5, 6].

Качество кожи, в частности ее толщина, является значимым критерием в оценке эстетического результата, полученного после проведения косметических процедур [7, 8]. Эффективность применения препаратов, содержащих ретинола пальмитат, не вызывает сомнений и используется для коррекции многих дерматологических и косметических проблем пациентов [4-6]. Тем не менее, дозировку, длительность и химическую форму витамина А нужно подбирать индивидуально в зависимости от поставленной в каждом конкретном случае задачи [9]. Так исследования Enes Yigit, и соавторов (2022) выявили не только не увеличение, но даже уменьшение толщины дермы и подкожных мягких тканей после 2 месяцев применения изотретиноина (наиболее активной формы витамина А) [10].

Современные высокочастотные датчики аппаратов ультразвуковой диагностики позволяют не только визуализировать слои кожи, но и детально изучить волосяные фолликулы и мелкие сосуды кожи [1]. Ультразвуковой контроль может использоваться не только для выявления признаков старения кожи, но и для измерения толщины ее слоев до и после проведения методов косметологической коррекции для составления индивидуальной «ультразвуковой анатомии кожи» [8], что делает

изучение кожи с помощью ультразвука одним из важнейших диагностических методов.

Целью исследования было выявить возможности применения ультразвукографии в качестве метода объективной оценки применения препаратов с ретинола пальмитатом («Видестим» и «РадевитАктив») в профилактике старения кожи и на основании полученных данных оценить их эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 75 здоровых женщин в возрасте от 40 до 55 лет, направленных на коррекцию возрастных изменений кожи.

Критерии включения: женщины с признаками возрастных изменений кожи в возрастном интервале 40-55 лет, 2, 3 фототип кожи, отсутствие острых заболеваний и обострения хронической соматической патологии, информированное согласие пациента на участие в исследовании, отсутствие на момент исследования системного приёма высоких доз витамина А, глюкокортикостероидов и цитостатиков, а также витаминов D3 и E.

Критерии исключения из исследования: беременность, декомпенсация соматической патологии, аллергические реакции или индивидуальная непереносимость к компонентам препаратов.

Пациентки были разделены на 3 группы:

I группа – 28 женщин от 40 до 55 лет – применяли мазь Видестим (0,5% ретинола пальмитат) 2 раза в день на кожу лица. II группа – 27 женщин от 40 до 55 лет – применяли мазь Радевит Актив (1% ретинола пальмитат, колекальциферол и токоферола ацетат) 2 раза в день на кожу лица. III группа (контроль) – 20 женщин от 40 до 55 лет. В контрольной группе предусмотрено отсутствие

ухода за кожей лица (отказ от систематического применения наружных увлажняющих и смягчающих кремов и мазей с активными веществами) в течение всего периода наблюдения. В течение всего времени исследования пациентки 3 группы использовали для ухода за кожей только мягкие очищающие средства. Группы пациенток были равномерно распределены по наличию или отсутствию гормональной менопаузальной терапии.

Всем пациенткам трехкратно проходили ультрасонографию кожи до исследования, в конце второго и третьего месяца исследования. Для ультрасонографии использовали ультразвуковой сканер Toshiba aplio XG Skinscanner DUB TPM (Япония) с линейным датчиком с частотой 12 МГц. Глубина сканирования составляла 20 мм, разрешающая способность достигала 72 мкм. Визуализировали эпидермис, дерму и подкожную жировую клетчатку. Исследование проводилось в двух точках: в средней трети лица, в проекции скуловой дуги и под бровью в области неподвижного века.

Статистические исследования.

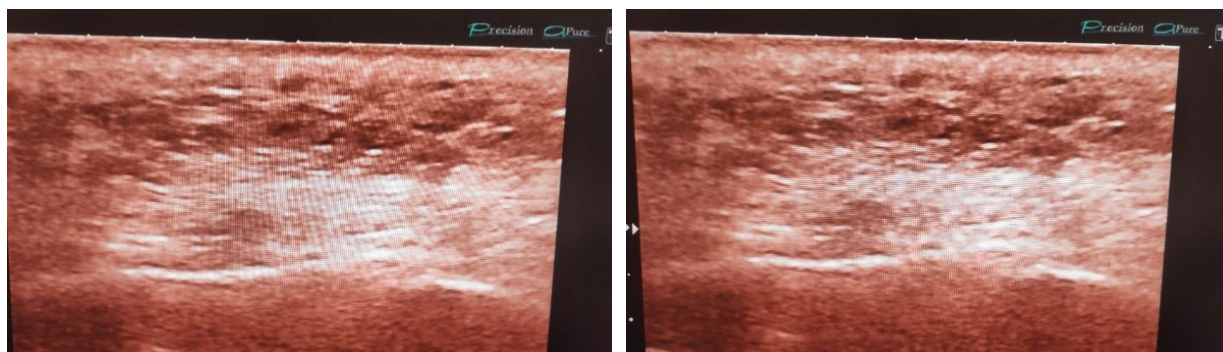
Результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel» версия 2010 с анализом количественных признаков. Вычисляли следующие величины: выборочное среднее ($\bar{x}$) и разность выборочных средних ($\bar{x}_2 - \bar{x}_1$), выборочное стандартное отклонение (s), стандартную ошибку среднего ($s_{\bar{x}}$) и стандартную ошибку разности выборочных средних ($s_{\text{разность}}$). Достоверность различий между более чем двумя группами изучали с помощью 95% доверительного интервала для среднего и для разности средних (95% ДИ). Критической величиной уровня значимости считали $\alpha = 0,05$ [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным осмотра и анкетирования, до применения средств пациентки изучаемых групп, предъявляли типичные жалобы на сухость и повышенную чувствительность кожи, снижение эластичности кожи, появление морщин и пигментации, характерные для жен-

щин выбранной возрастной категории. Ультрасонографию проводили до начала, через 2 и через 3 месяца после начала терапии.

Результаты ультразвукографии пациентки II группы представлены в Рисунке 1.



Ультрасонография
до начала исследования

Ультрасонография
через 3 месяца после начала терапии

Рисунок 1. Изменение толщины эпидермиса и дермы до и после применения мази «Радевит Актив»

Эпидермис визуализируется в виде узкой гиперэхогенной полоски, иногда прерывистой, с несколько неровным наружным контуром толщиной в норме от 0,03 до 1,0 мм; дерма – в виде полоски повышенной или средней эхогенности однородной структуры толщиной от 0,5 до 4,0 мм (размеры слоев кожи варьируют в зависимости от зоны исследования). Эхогенность дермы обусловлена наличием коллагеновых и эластических волокон. Подкожно-жировая клетчатка (ПЖК) представлена на эхограмме как зона пониженной эхогенности с наличием тонких гиперэхогенных перегородок, являющихся отражением пучков соединительной ткани, переплетающихся и образующих крупнопетлистую сеть, в ячейках которой находится жировая ткань в виде долек. В динамике – ярко выражен полу-

ченный результат в виде утолщения дермы, изменения её структуры, в сторону упорядоченности слоёв и однородности.

Сравнительная оценка толщины эпидермиса и дермы у женщин 40-55 лет до и после применения мази «Видестим» при ультразвуковом исследовании

Толщина эпидермиса у данной группы женщин в области века до аппликаций мази с 0,5% РП («Видестим») варьировала от 0,2 до 0,8 мм и составила в среднем $0,43 \pm 0,03$ мм. После 8 недель применения препарата толщина эпидермиса составила $0,56 \pm 0,08$ мм, а через 12 недель – $0,54 \pm 0,05$ мм. Все изменения между толщиной эпидермиса до, через 8 и через 12 недель наблюдения статистически не значимы ($p > 0,05$).

Толщина дермы в области века до аппликаций мази варьировала от 0,9 до 4,0 мм и составила в среднем $2,23 \pm 0,33$ мм. После 8 недель применения препарата толщина дермы увеличилась и была $2,98 \pm 0,39$ мм, а через 12 недель – $3,05 \pm 0,36$ мм. Изменения толщины дермы области века статистически значимы между наблюдением до аппликаций мази и через 8 недель и между наблюдением до аппликаций мази и через 12 недель ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между 8 и 12 неделями наблюдения не выявлено ($p > 0,05$).

В скуловой области у женщин 1 группы отмечены схожие изменения при ультразвуковом исследовании.

До аппликаций мази с 0,5% РП толщина эпидермиса в скуловой области колебалась от 0,2 до 0,8 мм и имела среднее значение $0,46 \pm 0,03$ мм. После 8 недель применения препарата толщина эпидермиса составила

$0,56 \pm 0,04$ мм, а через 12 недель – $0,59 \pm 0,06$ мм. Не обнаружено статистически значимых различий между толщиной эпидермиса до, через 8 и через 12 недель ($p > 0,05$).

Толщина дермы в скуловой области в начале наблюдения находилась в интервале от 0,7 до 3,6 мм и составила в среднем $2,23 \pm 0,33$ мм. Под влиянием 0,5% РП толщина дермы увеличилась до $3,14 \pm 0,16$ мм, а через 12 недель – до $3,29 \pm 0,17$ мм. В скуловой области изменения толщины дермы между наблюдением до аппликаций мази и через 8 недель и между наблюдением до аппликаций мази и через 12 недель статистически значимы ($p < 0,05$). Нет статистически значимых различий между 8 и 12 неделями наблюдения ($p > 0,05$) (Таблица 2).

Толщина гиподермы до и после применения мази «Видестим» статистически значимо не менялась.

Таблица 2. Изменение толщины эпидермиса и дермы до и после применения мази «Видестим» в 1 группе женщин (n=28)

Структура кожи	95% ДИ (мм) 1 день	95% ДИ (мм) 8 недель	95% ДИ (мм) 12 недель (мм)
область века			
эпидермис	от 0,38 до 0,489	от 0,478 до 0,64	от 0,488 до 0,59
дерма	от 1,9 до 2,56	от 2,59 до 3,36	от 2,69 до 3,41
скуловая область			
эпидермис	от 0,4 до 0,53	от 0,47 до 0,65	от 0,47 до 0,7
дерма	от 2,08 до 2,72	от 2,81 до 3,48	от 2,94 до 3,64

Сравнительная оценка толщины эпидермиса и дермы у женщин 40-55 лет до и после применения мази «Радевит Актив» при ультразвуковом исследовании

Эпидермис в области века у женщин, входящих во вторую группу, при ультразвуковом исследовании до использования мази имел толщину от 0,2 до 0,8 мм, в среднем $0,47 \pm 0,04$ мм.

За период в 8 недель наружного применения препарата, в состав композиции которого входит с 1% РП, колекальциферол и токоферола ацетат («Радевит Актив»), толщина эпидермиса возросла до $0,6 \pm 0,04$ мм, а через 12 недель составила $0,59 \pm 0,03$ мм. Все изменения статистически не значимы ($p > 0,05$).

Толщина дермы в области века до аппликаций мази варьировала от

0,7 до 4,1 мм и составила в среднем $1,96 \pm 0,13$ мм. После 8 недель использования мази толщина дермы достигла $2,74 \pm 0,19$ мм, а через 12 недель – $2,72 \pm 0,16$ мм. Изменения толщины дермы области века до аппликаций мази и через 8 недель и между наблюдением до аппликаций мази и через 12 недель статистически значимы ($p < 0,05$). Статистически значимых различий толщины дермы между 8 и 12 неделями не выявлено ($p > 0,05$).

До аппликаций мази, в состав композиции которой входит с 1% РП, колекальциферол и токоферола ацетат, толщина эпидермиса в скуловой области колебалась от 0,2 до 1,0 мм и имела среднее значение $0,51 \pm 0,05$ мм. После 8 недель применения препарата толщина эпидермиса составила $0,6 \pm 0,03$ мм, а через 12 недель – $0,6 \pm 0,03$ мм. Все изменения статистически не значимы ($p > 0,05$).

Толщина дермы в скуловой области в начале наблюдения находилась в интервале от 1,4 до 3,4 мм и составила в среднем $2,07 \pm 0,1$ мм. Под влиянием лечебных компонентов мази толщина дермы увеличилась до $2,98 \pm 0,18$ мм, а через 12 недель – до

$2,99 \pm 0,15$ мм. В скуловой области изменения толщины дермы между наблюдением до аппликаций мази и через 8 недель и между наблюдением до аппликаций мази и через 12 недель статистически значимы ($p < 0,05$). Нет статистически значимых различий между 8 и 12 неделями наблюдения ($p > 0,05$) (Таблица 3).

Толщина гиподермы до и после применения мази «Радевит Актив» статистически значимо не менялась.

Также не было обнаружено статистически значимой разницы между влияниями на толщину дермы мази «РадевитАктив» и мази «Видестим».

После применения препаратов антивозрастной коррекции, содержащих ретинола пальмитат так же было отмечено снижение дискомфортных для пациенток ощущений, связанных с возрастными изменениями кожи: уменьшение сухости, уменьшения глубины мелких морщин. Пациентки отметили повышение эластичности кожи и улучшение цвета лица, что способствовало формированию желания использовать препараты и после завершения исследования.

Таблица 3. Изменение толщины эпидермиса и дермы до и после применения мази «Радевит Актив» во 2 группе женщин (n=27)

Структура кожи	95% ДИ (мм) 1 день	95% ДИ (мм) 8 недель	95% ДИ (мм) 12 недель (мм)
область века			
эпидермис	от 0,4 до 0,54	от 0,52 до 0,68	от 0,52 до 0,65
дерма	от 1,7 до 2,22	от 2,35 до 3,13	от 2,39 до 3,06
скуловая область			
эпидермис	от 0,42 до 0,61	от 0,54 до 0,67	от 0,54 до 0,65
дерма	от 1,86 до 2,27	от 2,61 до 3,35	от 2,68 до 3,29

Контрольная группа

Согласно результатам ультразвукового исследования кожи толщина эпидермиса и дермы как в области века, так и в скуловой области в начале наблюдения в третьей (контрольной)

группе не отличалась от тех же параметров, выявленных в 1 и 2 группах женщин. Толщина эпидермиса, дермы и гиподермы до и после 8 и 12 недель исследования статистически значимо не менялась (Таблица 4).

Таблица 4. Изменение толщины эпидермиса и дермы в 3 (контрольной) группе женщин (n=20).

Структура кожи	95% ДИ (мм) 1 день	95% ДИ (мм) 8 недель	95% ДИ (мм) 12 недель (мм)
область века			
эпидермис	от 0,37 до 0,54	от 0,42 до 0,55	от 0,44 до 0,57
дерма	от 1,97 до 2,8	от 2,23 до 2,99	от 2,23 до 2,98
скуловая область			
эпидермис	от 0,4 до 0,59	от 0,46 до 0,66	от 0,49 до 0,69
дерма	от 2,06 до 2,77	от 2,45 до 3,09	от 2,4 до 3,09

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковое исследование изменения кожи под действием препаратов с ретинола пальмитатом является лишь частью большого исследования, проведённого в рамках изучения anti-age эффектов витамина А. Результаты исследования, опираясь на полученные объективные и субъективные данные, выявили значимые для пациенток изменения кожи под действием препаратов с ретинола пальмитатом. Выявлено уменьшение её чувствительности, что свидетельствует о восстановлении защитного кожного барьера, эффективность которого ожидаемо уменьшается с возрастом. Доказано снижение глубины мелких морщин, уменьшение очагов гиперпигментации и выравнивание рельефа кожи [5, 6].

Важно отметить, что предложенный состав мазей хорошо переносится, быстро впитывается и не оставляет ощущения жирности на коже, что под-

тверждается лояльностью пациенток к исследованию и желанием продолжать использование средств и после завершения периода наблюдения [6].

Ультразвуковой контроль, проводимый в течении исследования, позволил выявить достоверное изменение толщины дермы, что косвенным образом свидетельствует об усилении в ней продукции фибробластами компонентов внеклеточного матрикса. Тем самым ультразвук подтвердил данные, полученные нами при гистологическом и морфометрическом изучении биоптатов кожи у этих же групп пациенток, где также было отмечено достоверное увеличение толщины дермы [4].

Следует отметить, что гистологическое исследование было ограничено только 6 пациентками из каждой группы из-за инвазивности и травматичности метода. Помимо утолщения дермы при морфометрии были получены данные по достоверному изме-

нению структур и толщины эпидермиса. Первое характеризовало увеличение: количества митозов в базальном слое; количества рядов клеток в шиповатом слое и кератогиалиновых гранул в зернистом. Второе – достоверным увеличением эпидермиса [4]. При ультразвуковом исследовании кожи достоверное увеличение толщины эпидермиса отмечено не было, хотя данная тенденция прослеживается и на ультросонографии. Однако, при морфометрическом измерении учитывается толщина эпидермиса от базального до зернистого слоя (без учёта рогового), тогда как ультразвуком измеряют все слои (включая роговой), что и делает параметры не совсем сопоставимыми. Как известно из литературных данных роговой слой эпидермиса становится тоньше под действием витамина А, чем можно объяснить несоответствие данных. Хотя следует отметить, что толщина рогового слоя слишком мала, чтобы принять это во внимание. Возможности ультросонографии более ограничены, чем гистологического исследования, но позволяют выявить клинические изменения, не доступные при визуальном осмотре, не прибегая к инвазивным методам диагностики.

Оба препарата доказали свою высокую эффективность в восстановлении кожи. Получены убедительные результаты клинической эффективности ретинола пальмитата в косметологии.

ВЫВОДЫ

Ультразвуковое исследование является объективным и достаточно надежным методом фиксации результатов косметологических программ с возможностью фотофиксации полученных результатов. Ультразвуковое исследование

кожных покровов все чаще находит применение в диагностике кожных изменений.

Ретинола пальмитат в дозировке 0,5% и 1% позволяет достичь значимых результатов в коррекции антивозрастных изменений. Многогранность клинических эффектов ретинола, вероятно, зависит от используемых дозировок и требует разработки дополнительных критериев дозирования с целью получения необходимого результата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Безуглый А.П., Бикбулатова Н.Н., Шугинина Е.А. и др. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога. Вестник дерматологии и венерологии 2011; (3): 142-152. [Bezuglyi A.P., Bikbulatova N.N., Shuginina Ye.A. et al. Skin ultrasound examination in the cosmetologists practice. Vestnik dermatologii i venerologii 2011; (3): 142-152].
2. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell 2023; 186(2): 243-278.
3. Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. Вестник дерматологии и венерологии 2021; 97(4): 60-70. [Albanova V.I. The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging. Vestnik dermatologii i venerologii 2021; 97(4): 60-70].
4. Костяева М.Г., Дольникова О.А., Петрова С.Ю. и др. Сравнительная гистологическая оценка воздействия препаратов с ретинола пальмитатом на стареющую кожу. Российский журнал кожных и венерических болезней 2024; 27(5): 566-574. [Kostyaeva M.G., Dolnikova O.A., Petrova S.Y. et al. Comparative histological assessment of the effect of retinol palmitate preparations on aging skin. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2024; 27(5): 566-574].
5. Дольникова О.А., Петрова С.Ю., Ноздрин К.В. и др. Эффекты топических препаратов с ретинола пальмитатом, направленные на профилактику старения

кожи. Косметика и медицина 2024; (3): 34-40. [Dolnikova O.A., Petrova S.Yu., Nozdrin K.V. et al. Effects of topical preparations with retinol palmitate aimed at preventing skin aging. Kosmetika i meditsina 2024; (3): 34-40].

6. Дольникова О.А., Петрова С.Ю., Ноздрин К.В. и др. Дерматоскопическая картина восстановления кожи с помощью ретинола пальмитата. Южно-Уральский медицинский журнал 2024; (3): 13-20. [Dolnikova O.A., Petrova S.Yu., Nozdrin K.V. et al. Dermatoscopic presentation of skin repair using retinol palmitate. Yuzhno-ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2024; (3): 13-20].

7. Пиголкин Ю.И., Ткаченко С.Б., Золотенкова Г.В. и др. Комплексная оценка возрастных изменений кожи. Судебно-медицинская экспертиза 2018; 61(3): 15-18. [Pigolkin Yu.I., Tkachenko S.B., Zolotenkova G.V. et al. The comprehensive evaluation of the age-specific changes in the skin. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza 2018; 61(3): 15-18].

8. Омурзакова А.Т., Изранов В.А. Ультразвук как полезный инструмент оценки возрастных изменений и патологических поражений кожи лица. Евразийский Союз Ученых 2020; 8-1(77): 55-60. [Omurzakova A.T., Izranov V.A. Ultrasound as useful tool for evaluation age-related changes and pathological lesions of the face skin. Yevraziyskiy Soyuz Uchenykh 2020; 8-1(77): 55-60].

9. Herpt M.V., Kirchberger M., Ruzicka T. et al. Indications and Use of Isotretinoin in Facial Plastic Surgery. Facial Plastic Surgery 2018; 34(01): 075-081.

10. Enes Yigit, Ibrahim Taskim Rakici, Nihal Seden et al. The Impact of Isotretinoin Therapy on the Nasal Skin Thickness and Elasticity: An Ultrasonography and Elastography Based Assessment in Relation to Dose and Duration of Therapy. Aesth Plast Surg (2022) 46:1760–1770

Сведения об авторах:

Дольникова Ольга Александровна – старший преподаватель кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный

медицинский университет», 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Автор ответственный за переписку, dolnmoa74@mail.ru

Петрова Станислава Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Россия, г. Москва, Малый Казённый переулоч, дом 5а; лидер мнения АО «Ретиноиды», 43983, Россия, Балашиха, микрорайон Керамик, ул. Свободы, 1А

Ноздрин Константин Владимирович – к.ф.н., директор АО «Ретиноиды», 43983, Россия, Балашиха, микрорайон Керамик, ул. Свободы, 1А

Зиганшин Олег Раисович – заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24; д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Завьялова Светлана Александровна – врач ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №5», 454138, г. Челябинск, Комсомольский проспект, 36-а

Фильчекова Светлана Владимировна – врач дерматовенеролог, медицинский представитель АО «Ретиноиды», 43983, Россия, Балашиха, микрорайон Керамик, ул. Свободы, 1А

Вклад авторов:

Научное руководство, концепция исследования, методология, итоговые выводы: Дольникова О.А., Петрова С.Ю., Ноздрин К.В.

Сбор и обработка материала, написание статьи: Дольникова О.А., Завьялова С.А., Петрова С.Ю., Фильчекова С.В.

Редактирование: Дольникова О.А., Петрова С.Ю.

Научное руководство, доработка текста, итоговые выводы: Зиганшин О.Р., Ноздрин К.В., Дольникова О.А., Петрова С.Ю.

Для ссылки: Абдрахманов А.Р.^{1,2}, Тазиева Л.В.², Абдрахманов Р.М.^{2,3} Совершенствование алгоритмов ведения пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 51-60.

УДК 579.887:616.9-08

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМОВ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Абдрахманов А.Р.^{1,2}, Тазиева Л.В.², Абдрахманов Р.М.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия

³Академия наук Республики Татарстан, г. Казань, Россия

IMPROVEMENT OF ALGORITHMS FOR CARE OF PATIENTS WITH UROGENITAL MYCOPLASMA INFECTION

Abdrakhmanov A.R.^{1,2}, Tazieva L.V.², Abdrakhmanov R.M.^{2,3}

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³Science Academy of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Инфекции, передаваемые половым путем, являются значительной проблемой не только в медицинском, но и в социальном и психологическом аспектах современного общества. В настоящее время урогенитальные инфекции часто протекают бессимптомно или имеют слабо выраженные формы, однако это не уменьшает их опасности, учитывая способность приводить к серьезным осложнениям.

Цель исследования: оценка эффективности применения дополнительных методов терапии пациенток с микоплазменной инфекцией урогенитального тракта.

Материалы и методы: В исследование были включены 83 пациентки с поражениями шейки матки и цервикального канала, ассоциированными с микоплазменной инфекцией. Пациентки были разделены на 2 группы: основную (45 человек) и контрольную (38). Пациентки контрольной группы получали этиотропную терапию, основной - этиотропное лечение в комбинации с дополнительными методами. Диагностику и лечение данной категории пациентов проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2016 года. С целью выявления микоплазменной инфекции применялась ПЦР соскоба с шейки матки и цервикального канала. Пациентам обеих групп была проведена оценка степени чистоты и диагностика патологических изменений области шейки матки и цервикального канала с использованием ультразвуковых мето-

дов. В основной группе пациентам были также проведены эндоскопические методы диагностики и применены дополнительные методы терапии.

Основные результаты: у 83 пациенток из 193 обследованных были выявлены воспалительные процессы в области шейки матки и цервикального канала. В обеих группах среди всех видов микоплазменной инфекций доминировали *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Оценка биологического материала с влажной части шейки матки на степень чистоты после проведенной терапии показала увеличение количества пациенток основной группы с I степенью чистоты, характеризующейся наилучшими показателями, по сравнению с пациентами контрольной группы. По результатам проведенной комплексной терапии наблюдалось увеличение на 35,5% числа пациенток, у которых отсутствовали изменения в структуре обследуемых тканей. В то время как аналогичный показатель у пациенток контрольной группы показал улучшение лишь на 13,1%, что на 22,4% меньше, чем в основной группе. Проведенные эндоскопические методы диагностики шейки матки и цервикального канала у пациенток основной группы показали: только в 8 случаях до лечения не было диагностировано никаких патологических процессов. После проведенной комплексной терапии данный показатель заметно повысился до 32 случаев, т.е. на 55,1%.

Заключение: после проведенной комплексной терапии отмечается более значимое улучшение состояния шейки матки по многим параметрам по сравнению со стандартной терапией.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, воспалительные заболевания органов малого таза

SUMMARY

Relevance. Sexually transmitted infections are a significant problem not only in the medical, but also in the social and psychological aspects of modern society. Currently, urogenital infections are often asymptomatic or have mild forms, but this does not reduce their danger, given the ability to lead to serious complications.

Objective of the study: to evaluate the effectiveness of additional methods of therapy for patients with mycoplasma infection of the urogenital tract.

Materials and methods: The study included 83 patients with lesions of the cervix and cervical canal associated with mycoplasma infection. The patients were divided into 2 groups: the main group (45 people) and the control group (38). Patients in the control group received etiotropic therapy, the main group - etiotropic treatment in combination with

additional methods. Diagnostics and treatment of this category of patients were carried out according to the Federal Clinical Guidelines of 2016. In order to detect mycoplasma infection, PCR of scrapings from the cervix and cervical canal was used. Patients of both groups underwent an assessment of the degree of purity and diagnostics of pathological changes in the cervix and cervical canal using ultrasound methods. In the main group, patients also underwent endoscopic diagnostic methods and additional methods of therapy.

Main results: Inflammatory processes in the cervix and cervical canal were detected in 83 patients out of 193 examined. In both groups, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* dominated among all types of mycoplasma infections. Evaluation of biological material from the vaginal part of the cervix for the degree of purity after

the therapy showed an increase in the number of patients in the main group with the first degree of purity, characterized by the best indicators, compared with patients in the control group. According to the results of the complex therapy, an increase of 35.5% was observed in the number of patients who did not have changes in the structure of the examined tissues. While a similar indicator in patients in the control group showed an improvement of only 13.1%, which is 22.4% less than in the main group. Endoscopic diagnostic methods of the cervix and cervical canal in patients of the main group showed that no pathological processes were diagnosed before treatment only in 8 cases. After the complex therapy, this indicator increased significantly to 32 cases, i.e. by 55.1%.

Conclusion: after the complex therapy, a more significant improvement in the condition of the cervix is noted in many parameters compared to standard therapy.

Keywords: mycoplasma infection, inflammatory diseases of the pelvic organs.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большое количество диагностических и терапевтических подходов в ведении пациентов, уровень воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе в области шейки матки, остается на очень высоком уровне. Основным фактором, вызывающим и ухудшающим течение уже имеющейся воспалительной реакции в тканях шейки матки, являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Более того, предположения, что ИППП оказывают наибольшее антигенное влияние на эпителий шейки матки, находят все больше подтверждений. Большая часть изменений шейки матки

с нарушением пролиферации и дифференцировки клеток возникает именно на фоне генитальных инфекций, причем воспаление становится хроническим и часто рецидивирующим [1, 2].

Многочисленные исследователи, как из России, так и из других стран, обращают внимание на то, что для воспалительных заболеваний органов малого таза характерны не только специфические возбудители, такие как «классические» инфекции, передаваемые половым путем, но также и участие условно-патогенной микробиоты, например, микоплазменной инфекции [3, 4, 5].

Особо неблагоприятным клиническим аспектом является то, что воспалительные заболевания шейки матки, связанные с микоплазменной инфекцией, приводят не только к серьезным осложнениям в органах, но и вызывают различные повреждения на уровне тканей и клеток [6, 7]. Формирование грубой волокнистой ткани, различные повреждения клеточного матрикса и, как следствие, изменение нормальной структуры тканей требуют проведения специализированного лечения [8].

Выявлено, что при длительном воспалении в репродуктивной системе происходят значительные дистрофические и склеротические изменения, которые влияют на функции микроциркуляции в тканях и клетках. Это приводит к нарушению питания поврежденных и соседних тканей, а также к изменениям в процессах клеточной пролиферации, апоптоза и дифференцировки [9, 10].

Микоплазменная инфекция способна приводить к развитию хронического воспалительного процесса, клинические проявления которого выражены слабо, и даже более того, в большинстве случаев пациенты не испытывают никаких субъективных жалоб [11, 12].

Поражение шейки матки, вызванное микоплазменной инфекцией, отличается высокой устойчивостью к антибактериальной терапии. В результате острое воспаление становится хроническим и приводит к развитию множественных очагов поражения в мочеполовой системе. В связи с этим совершенствование методов ведения данной категории пациентов является чрезвычайно актуальным.

Цель исследования – совершенствование алгоритмов ведения пациентов с микоплазменной инфекцией урогенитального тракта.

Материалы и методы. Диагностические мероприятия, направленные на выявление ИППП, проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям, принятым Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (2016 г.) [13]. Соответственно, идентификацию микоплазм осуществляли с помощью ПЦР-диагностики биоматериала, полученного с шейки матки и канала шейки матки.

После обследования 193 пациенток у 87 (45,1%) пациенток была диагностирована микоплазменная инфекция. В исследование были включены 83 пациентки с выявленными воспалительными процессами в области влагалищной части шейки матки и цервикального канала. Данные пациентки были разделены на две группы: основную, где вместе со стандартным лечением проводили дополнительные методы терапии; и контрольную, в которой ведение пациенток базировалось только на стандартных методиках.

Оценка степени воспалительного процесса проводилась с применением микроскопического метода диагностики биологического материала, полученного путем соскоба эпителиальных клеток

влагалищной части шейки матки и канала шейки матки.

Для определения распространенности воспалительного процесса, обнаружения структурных изменений в области шейки матки и цервикального канала было проведено ультразвуковое исследование с применением японского аппарата «ALOKA» с использованием вагинального датчика.

С целью подробной визуализации пораженных зон в области шейки матки и цервикального канала использовали эндоскопические методы с применением видеокольпоскопа «SLV-101». Данный аппарат обладает «зеленым» фильтром, позволяющим улучшить детализацию рассматриваемых тканей. Также дополнительно по показаниям применяли пробу Шиллера и пробу с 5% уксусной кислотой, позволяющие выявить патологические ткани.

При терапии микоплазменной инфекции применяли такие антибактериальные препараты, как доксициклина моногидрат, назначавшийся по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней, или джозамицин – по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

В основной группе помимо вышеуказанного стандартного лечения применяли дополнительные методы лечения данной категории пациентов:

- ежедневное однократное нанесение водных растворов антисептиков (бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат или 0,05% раствор хлоргексидина биглюконат) на зону воспалительных процессов в области шейки матки и цервикального канала, открытые шеечные железы, истинной эрозии в области шейки матки и цервикального канала;

- нанесение средств, обладающих эпителизирующими свойствами

(гель на основе депротеинизированного диализата из крови здоровых молочных телят 4,15мг/1г, 10% мазь с содержанием диоксометилтетрагидропиримидина), в зоны наличия открытых шеечных желез, ретенционных кист, воспалительных процессов в области шейки матки и цервикального канала, истинных эрозий шейки матки и цервикального канала;

– десквамация очагов измененного эпителия с использованием раствора со следующим составом «Азотная кислота+Уксусная кислота+Щавелевой кислоты дигидрат+Цинка нитрата гексагидрат», наносимого на области наличия ретенционных кист, лейкоплакии, остроконечных кондилом шейки матки и цервикального канала.

Таким образом, пациенткам основной группы, в зависимости от наличия вышеуказанных клинических проявле-

ний, назначалось индивидуальное местное лечение в комбинации двух, а в некоторых случаях и всех трех методов.

Применявшаяся в исследовании статистическая обработка включала методы вариационной статистики, такие как расчет средних значений (M), их ошибок (m) и отклонений. Достоверность оценивалась с использованием критерия Стьюдента (t). Для статистического анализа данных использовалось программное обеспечение SAS версии 9.3, разработанное компанией SAS Institute, Inc., Северная Каролина, США.

Результаты и их обсуждение.

Актуальность изучаемой проблемы подчеркивает тот факт, что высокая заболеваемость данной патологией выявлялась у пациенток наиболее активного репродуктивного возраста. (Рис. 1).

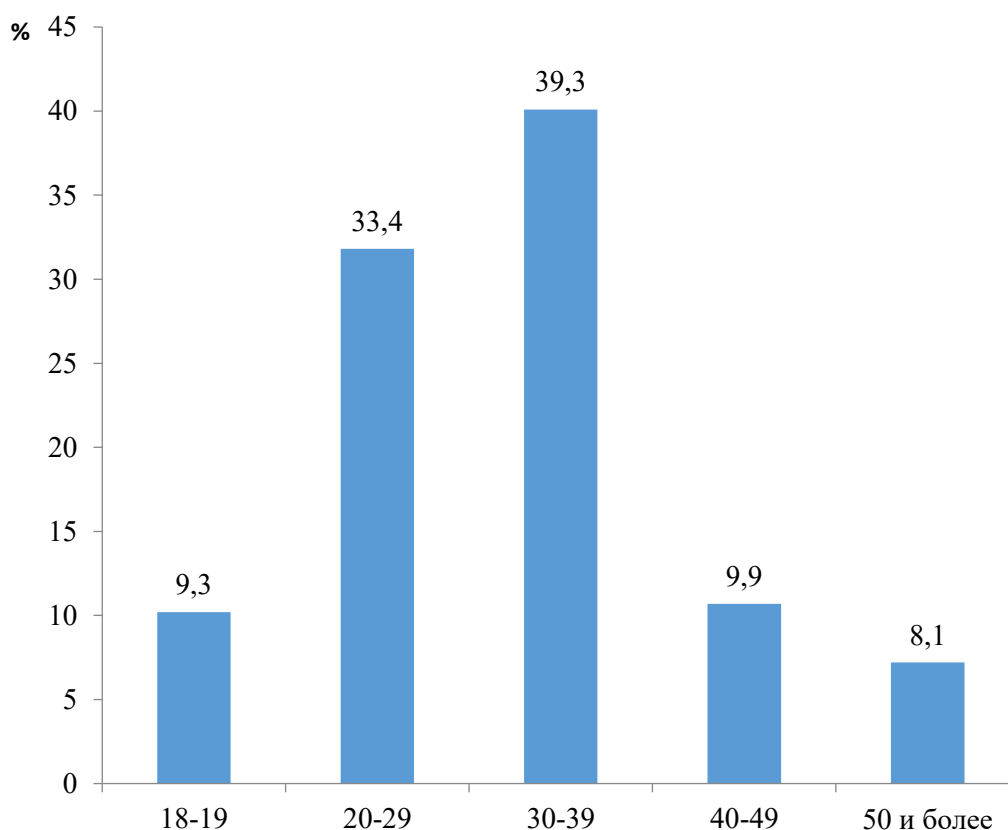


Рис. 1. Распределение пациенток с микоплазменной инфекцией по возрасту

Среди 83 пациенток, включенных в данную исследовательскую работу,

были выявлены следующие виды микоплазменной инфекции (таблица 1).

Таблица 1 Выявленные виды микоплазменной инфекции у пациенток обеих групп и элиминация микроорганизмов после лечения

Вид микоплазменной инфекции	Группа (n=83)							
	основная (n=45)				контрольная (n=38)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	18	40,0	-	-	14	36,8	2	5,3
<i>Mycoplasma hominis</i>	15	33,3	-	-	13	34,2	2	5,3
<i>Ureaplasma parvum</i>	7	15,6	1	-	8	21,1	-	-
Микст-инфекции	5	11,1	1	-	3	7,9	1	-
Всего	45	100	2	4,4	38	100	5	13,2

Необходимо заметить, что в обеих группах среди всех видов микоплазм доминировали *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Важно подчеркнуть, что данные инфекции после проведенной комплексной терапии в основной группе не определялись, в то время как в контрольной группе они выявлялись суммарно в 4 случаях. Согласно полученным данным, можно заключить следующее: лечение, проведенное пациенткам основной группы, в

общем оказалось на 8,8% более эффективным, чем в контрольной группе.

Важное значение для дальнейшего ведения пациенток с данной патологией имеет определение структурных изменений в области шейки матки и канала шейки матки. Это позволило сделать проведенное трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки и цервикального канала, выявившее следующие структурные изменения, представленные в таблице 2.

Таблица 2 Изменения в структуре шейки матки и канала шейки матки, связанные с воспалительным процессом, в динамике лечения

№ п/п	Структурные изменения шейки матки и канала шейки матки	Группа (n=83)							
		основная				контрольная			
		До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	Зоны повышенной эхогенности	10	22,1	5	11,1	9	23,7	9	23,7
2	Зоны пониженной эхогенности	8	17,8	4	8,9	6	15,8	4	10,5
3	Изоэхогенные зоны	7	15,6	4	8,9	3	7,9	3	7,9
4	Анэхогенные зоны	5	11,1	3	6,7	1	-	1	-
5	Смешанные изменения	8	17,8	6	13,3	10	26,3	7	18,4
6	Изменений нет	7	15,6	23	51,1	9	23,7	14	36,8

При проведении ультразвукового исследования с использованием вагинального датчика из 45 обследованных женщин основной группы у 38 (84,4%) были выявлены структурные изменения тканей шейки матки и канала шейки матки, а у 7 (15,6%) таких изменений не было.

После проведенного лечения количество пациенток основной группы с зонами повышенной экзогенности различных размеров, характеризующиеся наличием фиброзного процесса и формированием соединительной ткани, уменьшилось на 10,0%; с зонами пониженной экзогенности, которые представлены инфильтрацией, отеком, экссудативной стадией воспаления – на 8,9%. Вместе с тем, нормализация структуры тканей с изоэхогенными зонами, т.е. зонами, которые по плотности сопоставимы с плотностью здоровой ткани и характеризуют в большинстве случаев формирование альтеративной стадии

воспаления, произошла на 6,7%, с зонами с отсутствием отражения звука, т.е. анэхогенными зонами, структуры которых составляют различные полости, кисты или расширенные сосуды – на 4,4%, в то время как со смешанными изменениями – на 4,5%.

Важно заметить, что наблюдалось увеличение на 35,5% числа пациенток, у которых отсутствовали изменения в структуре обследуемых тканей. В то время как, аналогичный показатель у пациенток контрольной группы показал улучшение лишь на 13,1%, что на 22,4% меньше, чем в основной группе. Это в очередной раз подчеркивает эффективность проведения комплексной терапии.

Оценка биологического материала с поверхности влажной части шейки матки на степень чистоты, свидетельствующая о выраженности воспалительного процесса и обсемененности бактериальной микрофлорой, выявила следующие результаты (таблица 3):

Таблица 3 Анализ результатов исследования биологических проб шейки матки на степень чистоты

Степень чистоты	Баллы	Группа (n=83)							
		основная				контрольная			
		До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I степень	3	6	13,3	19	40,4	2	5,3	4	10,6
II степень	2	7	15,6	15	33,3	4	10,6	6	15,8
III степень	1	18	40,0	6	13,3	21	55,3	18	47,4
IV степень	0	14	31,1	5	11,1	11	28,9	10	26,2
Всего		45	100	45	100	38	100,0	38	100,0

В основной группе увеличение пациенток с I степенью чистоты, характеризующейся кислой реакцией, наличием только палочек Додерлейна и клеток плоского эпителия произошло с 13,3% до 40,4%. Вместе с тем, количество пациенток с IV степенью чистоты, при которой определяется щелочная среда, отсутствие палочек Додерлейна, большое количество лейкоцитов, клеток плоского эпителия и кокковой микрофлоры снизилось с 31,1% до 11,1%. Поэтому здесь можно выявить выраженную положительную динамику после проведенной комплексной терапии.

При этом, в контрольной группе наблюдались незначительные изменения по этому показателю. Так, например, количество пациенток с I степенью чистоты повысилось на 5,3%, а с IV степенью чистоты снизилось лишь на 2,7%.

Важным моментом в диагностике пациенток явилось проведение видеокольпоскопии. Проведенные эндоскопические методы диагностики шейки матки и цервикального канала у пациенток основной группы выявили следующее (таблица 4):

Таблица 4 Анализ результатов видеокольпоскопии шейки матки и цервикального канала у пациенток основной группы

Эндоскопические находки	Основная группа (n=45)			
	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Не выявлены	8	17,8	32	72,9
Цервицит	7	15,5	1	-
Эндоцервицит	6	13,3	-	-
Ретенционные кисты	2	4,4	1	-
Открытые шейные железы	2	4,4	-	-
Остроконечные кондиломы	1	-	-	-
Истинная эрозия	2	4,4	1	-
Атипичные сосуды	1	-	1	-
Лейкоплакия	2	4,4	2	4,4
Сочетанная патология*	4	8,8	3	6,6
Всего	45	100	45	100

*Примечание: Сочетанная патология – наличие у пациента нескольких эндоскопических находок.

В результате проведенной кольпоскопии в большинстве случаев определялся цервицит (у 7 пациенток) и эндоцервицит (у 6 пациенток). Ретенционные кисты представляют собой железы канала шейки матки, выводные протоки которых закупорены эпителиальными клетками вследствие метапластических процессов. Это ведет к скоплению секрета внутри желез и формированию перифокального воспаления. Данная патология была выявлена у 2 пациентов (4,4%). После проведенной комплексной терапии явления цервицита и ретенционных кист определялись только по 1 случаю, в то время как, эндоцервицит уже не выявлялся.

В то же время в 1 случае были выявлены атипичные сосуды, являющиеся следствием пролиферативных и

злокачественных процессов. Данная пациентка была направлена на консультацию к онкологам.

Более того, только в 8 случаях (17,8%) до лечения не было диагностировано никаких патологических процессов в шейке матки. Вследствие проведенной комплексной терапии данный показатель заметно повысился до 32 случаев, т.е. на 55,1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать заметное улучшение состояния шейки матки по многим параметрам после проведенной комплексной терапии с применением дополнительных методов по сравнению со стандартными методами ведения данной категории пациенток. Результаты про-

веденной исследовательской работы показывают роль микоплазменной инфекции в развитии воспалительных процессов в области шейки матки и цервикального канала, которые, как правило, сопровождаются малосимптомным или асимптомным течением. Это дает основания для совершенствования алгоритмов ведения пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Одыванова А.А., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Донников А.Е., Уруймагова А.Т., Абакарова П.Р., Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р., Гусаков К.И., Кепша М.А. Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического неспецифического цервицита. Медицинский совет. 2022;16(14):178–184. [Odyvanova A.A., Mezhevitinova E.A., Prilepskaya V.N., Donnikov A.E., Uruymagova A.T., Abakarova P.R., Nazarova N.M., Dovletkhanova E.R., Gusakov K.I., Kepsha M.A. Modern ideas about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic nonspecific cervicitis. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(14):178–184].
2. Новиков Е.И., Фредерикс Е.В., Гринь Е.А., Винникова С.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с неразвивающейся беременностью и хроническим цервицитом в анамнезе. Вятский медицинский вестник. 2022; 3(75): 24-28. [Novikov E.I., Frederiks E.V., Grin' E.A., Vinnikova S.V. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshin s nerazvivajushhejsja beremennost'ju i hronicheskim cervicitom v anamneze. Vjatskij medicinskij vestnik. 2022; 3(75): 24-28].
3. Лызикова Ю.А. Микробиоценоз половых путей у пациенток с хроническим эндометритом. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2018; (4): 545-550. [Lyzikova Yu. The microbiocenosis of the genital tract in female patients with chronic endometritis. Reproktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa 2018; (4): 545-550].
4. Полянская И.Б., Савельева И.В., Кошкина О.Н., Павилова И.Н., Гимп М.В., Потякина С.С., Григорян Р.А. Оптимизация терапии хронического цервицита, ассоциированного с условно-патогенной флорой. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(4): 22–27. [Polyanskaya I.B., Savelyeva I.V., Kochkina O.N., Pavilova I.N., Gimp M.V., Potyakina C.C., Grigorian R.A. Therapy optimization for chronic cervicitis associated with opportunistic pathogens. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(4): 22–27].
5. Nenoff P., Manos A., Ehrhard I. et al. Non-viral sexually transmitted infections - Epidemiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy: Part 2: Chlamydia and mycoplasma. Hautarzt 2017; 68(1): 50-58.
6. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И. Урогенитальные инфекции и заболевания мочеполовой системы. М.: Е-нот; 2017. [Kondratieva Yu.S., Neymark A.I. Urogenital infections and diseases of the genitourinary system. Moscow: E-noto; 2017].
7. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, ассоциированных с микоплазменной инфекцией. Вестник дерматологии и венерологии 2011; (4): 102-106. [Perlamutrov Yu.N., Chernova N.I. Methods to improve the efficacy of treatment of inflammatory diseases of small pelvic organs associated with a mycoplasma infection. Vestnik dermatologii i venerologii 2011; (4): 102-106].
8. Сухих Р.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Sukhov R.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2013].
9. Абдрахманов А.Р., Абдрахманов Р.М. Влияние условно-патогенной микрофлоры на репродуктивное здоровье. Современные проблемы науки и образования 2018; (2): URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27447> (дата обращения: 12.05.2025). [Abdrakhmanov A.R., Abdrakhmanov R.M. The impact of

conditionally pathogenic microflora on reproductive health. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2018; (2): URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27447> (accessed: 12.05.2025)].

10. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Kulakov V.I., Savelyeva G.M., Manukhin I.B. Gynecology. National Leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2009].

11. Абдрахманов А.Р., Файзуллина Е.В., Абдрахманов Р.М., Нуртдинова А.И., Халиуллин Р.Р. Возможности цифровой оптиковолоконной видеоскопии в диагностике и лечении урогенитальной микоплазменной инфекции. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 1: 73. DOI 10.17513/spno.31458. [Abdrakhmanov A.R., Faizullina E.V., Abdrakhmanov R.M., Nurtdinova A.I., Khaliullin R.R. Possibilities of digital optical-fiber videocolposcopy in the diagnosis and treatment of urogenital mycoplasma infection. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 1: 73. DOI 10.17513/spno.31458].

12. Пострелко М.Д., Воронина Л.Г., Плакатина Н.В., Кузнецова Е.К. Особенности урогенитальных жалоб у больных с ИППП. *Проблемы науки* 2016; (6): 96-97. [Postrelko M.D., Voronina L.G., Plakatina N.V., Kuznetsova E.K. Features of urogenital complaints in patients with STIS. *Problemy nauki* 2016; (6): 96-97].

13. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologija 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoj jekspress, 2016. 768 s.].

Сведения об авторах:

Абдрахманов Азат Расимович – д.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань; доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань. Автор, ответственный за переписку. Адрес: Республика Татарстан, г. Казань, ул. Толстого, д.4. тел.: +79033140372. Эл. почта: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

Тазиева Лениза Владимировна – аспирант кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Абдрахманов Расим Миндрахманович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань; действительный член Академии наук Республики Татарстан, г. Казань.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Абдрахманов А.Р., Абдрахманов Р.М.

Сбор и обработка материала: Тазиева Л.В., Абдрахманов А.Р., Абдрахманов Р.М.

Написание текста: Тазиева Л.В.

Редактирование: Абдрахманов А.Р.

Для ссылки: Часнык А.С.¹, Ершова Н.А.¹, Портнягина Н.Е.¹, Крылышкина Е.С.², Сергеева И.Г.¹ Анализ самостоятельного применения пациентами системных антимикотических препаратов. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 61-73.

УДК 616.5-002.828

АНАЛИЗ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Часнык А.С.¹, Ершова Н.А.¹, Портнягина Н.Е.¹, Крылышкина Е.С.², Сергеева И.Г.¹

¹ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1, Россия

² ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», г. Новосибирск, ул. Объединения 35, Россия

ANALYSIS OF SELF-USE OF SYSTEMIC ANTIMYCOTIC DRUGS BY PATIENTS

Chasnyk A.S.¹, Ershova N.A.¹, Portnyagina N.E.¹, Krylyshkina E.S.², Sergeeva I.G.¹.

¹ Novosibirsk State University, 630090, Pirogova 1, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary, Obedineniia 35, 630027, Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Существует небольшое количество системных противогрибковых препаратов, доступных для терапии микозов [1]. За последние два десятилетия не появилось новых антимикотических препаратов, кроме изавуконазола [2]. При этом самостоятельное использование системных антимикотиков способствует росту устойчивости к противогрибковым препаратам. Отсутствие рецептурного контроля за продажей противогрибковых препаратов со стороны аптек, а также неизбирательное использование антимикотиков без назначения врача, увеличивает резистентность к антимикотическим лекарственным средствам [3].

Цель исследования: проанализировать ситуации, приводящие к самостоятельному применению пациентами системных антимикотиков.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов мужского и женского пола от 18 до 88 лет самостоятельно принимавших системные антимикотические препараты, которые обратились на прием к дерматовенерологу. Наличие микотического поражения, подтверждали прямым микроскопическим анализом биологического материала с кожи и ногтей, а также микроскопией нативного и окрашенного мазка из урогенитального тракта, культуральным исследованием для идентификации *Trichomonas vaginalis* и исследованием методом ПЦР для идентификации *N.gonorrhoeae*, *M.genitalium*, *M.hominis*, *U.parvum*, *U.urealyticum*, *C.trachomatis*.

Результаты. Наиболее частой ситуацией самостоятельного применения системных антимикотических препаратов являлось подозрение у себя грибкового поражения ногтевых пластин (56,7% случаев), и рецидива урогенитального кандидоза (26,7% больных). Грибковая инфекция лабораторно подтверждена в 43,3% случаев, тогда как в 56,7% случаев диагноз грибковой инфекции был исключен. Чаще прибегали к самолечению системными антимикотическими препаратами пациенты молодого возраста (53,3%). Основным источником информации о лечении стал интернет (для 36,7% пациентов). Наиболее часто используемым препаратом для самолечения был флуконазол (его применяли 56,7% больных). 20% пациентов использовали комбинацию местных и системных антимикотических препаратов.

Заключение: на приеме дерматовенеролога наиболее частой причиной самолечения системными антимикотическими препаратами является изменение ногтей. Однако более чем в 56% случаев лабораторно диагноз грибковой инфекции не подтверждается. Учитывая этот факт, а также то, что пациенты проводят самолечение системными противогрибковыми препаратами, необходимо более тщательно подходить к возможности приобретения данных препаратов без рецепта врача.

Ключевые слова: причины самолечения, системные антимикотические препараты, урогенитальный кандидоз (УГК)

SUMMARY

There are a small number of systemic antifungal drugs available for the treatment of mycoses [1]. Over the past two decades, no new antifungal drugs have emerged other than isavuconazole [2]. At the same time, the independent use of systemic antifungals contributes to the growth of resistance to antifungal drugs. The lack of prescription control over the sale of antifungal drugs by pharmacies, as well as the indiscriminate use of antifungal drugs without a doctor's prescription, increases resistance to antifungal drugs [3].

Purpose of the study: to analyze situations leading to patients' self-use of systemic antimycotics.

Materials and methods. The study included 30 male and female patients from 18 to 88 years old who were independently taking systemic antimycotic drugs and who applied for an appointment with a dermatovenerologist. The presence of a mycotic lesion was confirmed by direct microscopic analysis of biological material from the skin and nails, as well as microscopy of a native and stained smear from the urogenital tract, a cultural study to identify *Trichomonas vaginalis* and a PCR study to identify *N.gonorrhoeae*, *M.genitalium*, *M.hominis*, *U.parvum*, *U.urealyticum*, *C.trachomatis*.

Results. The most common situation for self-use of systemic antimycotic drugs was the suspicion of fungal infection of the nail plates (56,7% of cases) and relapse of urogenital candidiasis (26,7% of patients). Fungal infection was laboratory confirmed in 43,3% of cases, while in 56,7% of cases the diagnosis of fungal infection was excluded. Young patients more often resorted to self-medication with systemic antimycotic drugs (53,3%). The main source of information about treatment was the Internet (for 36,7% of patients). The most frequently used drug for self-medication was fluconazole (56,7% of patients used it). 20% of patients used a combination of local and systemic antimycotic drugs.

Findings: When visiting a dermatovenerologist, the most common reason for self-medication with systemic antifungal drugs is changes in the nails. However, in more than 56% of cases, the laboratory diagnosis of a fungal infection is not confirmed. Considering this

fact, as well as the fact that patients self-medicate with systemic antifungal drugs, it is necessary to take a more careful approach to the possibility of purchasing these drugs without a doctor's prescription.

Keywords: reasons for self-medication, systemic antimycotic drugs, urogenital candidiasis (UGC)

ВВЕДЕНИЕ

Нерациональное использование лекарств для самолечения является глобальной проблемой общественного здравоохранения, приводящей к неэффективности лечения, экономическим потерям и увеличению тяжести заболевания и смертности [4]. Вопрос устойчивости к противомикробным препаратам вызывает особую озабоченность в отношении грибковых инфекций, учитывая дефицит отдельных классов противогрибковых препаратов для лечения инвазивных инфекций, а также появление и распространение грибковых патогенов с множественной лекарственной устойчивостью [2]. За последние три десятилетия частота заболевания инвазивными угрожающими жизни оппортунистическими грибковыми инфекциями заметно увеличилась с 18% до более чем 60% из-за злоупотребления антибиотиками, широкого использования противоопухолевой терапии и высокой распространенности иммуносупрессивных состояний, что, в свою очередь, привело к частому применению противогрибковых средств [6]. Переход к безрецептурным препаратам способствовал неправильному использованию противогрибковых средств и появлению устойчивых к ним штаммов [4].

Понимание целей и намерений пациентов, связанных с самолечением, имеет решающее значение в планировании мер для повышения осведомленности населения в области здравоохранения и разработки подходов терапии у таких больных [4].

Целью данного исследования был анализ ситуаций самостоятельного

применения пациентами, обратившимися на амбулаторный прием к дерматовенерологу, системных противогрибковых препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной последовательной выборки было отобрано 30 пациентов в возрасте от 18 до 88 лет (средний возраст $48,1 \pm 3,1$ лет), которые самостоятельно принимали системные противогрибковые препараты: 5 мужчин и 25 женщин, обратившихся на амбулаторный прием в ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер" к дерматовенерологу. У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, самостоятельный прием системных антимикотических препаратов до первого обращения к дерматовенерологу.

Критериями исключения: прием системных антимикотических препаратов, назначенных врачом в течение 12 месяцев предшествующих приему, при лабораторном подтверждении микоза.

При проведении исследования использовали клинические анамнестические данные, которые позволили выявить причины самостоятельного применения антимикотических препаратов. Наличие микотического поражения подтверждали на основании прямого микроскопического анализа биологического материала с кожи и ногтей, а также микроскопического исследования

нативного и окрашенного мазка из урогенитального тракта, культурального исследования для идентификации *Trichomonas vaginalis* и исследования методом ПЦР для идентификации *N.gonorrhoeae*, *M.genitalium*, *M.hominis*, *U.parvum*, *U.urealyticum*, *C.trachomatis*.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГУ (протокол №1 от 02.02.2023) и этическим комитетом ГБУЗ НСО "НОККВД" (протокол №1 от 25.11.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов 16 (53,3%) были в возрасте 18-44 лет, 6 (20%) в возрасте 60-75, 5 (16,7%) в возрасте 45-59 лет и 3 (10%) пациента – 76-90 лет.

По данным анамнеза основными причинами самостоятельного использования системных антимикотических препаратов среди пациентов было подозрение у себя грибкового поражения ногтевых пластин – 17 (56,7%) пациентов, и рецидива урогенитального кандидоза – у 8 (26,7%), реже грибкового поражения гладкой кожи – у 3 (10%) пациентов, волосистой части головы – у 1 (3,3%) пациента и желудочно-кишечного тракта – у 1 (3,3%) пациента.

После обращения пациентов к дерматовенерологу грибковая инфекция лабораторно была подтверждена у 13 (43,3%) пациентов. У 17 (56,7%) пациентов диагноз грибковой инфекции был исключен.

Из 17 пациентов с подозрением на микоз ногтей у 10 (58,2%) диагноз подтвердился, тогда как у 7 (41,2%) онихомироз не диагностирован. У 3 пациентов с предполагаемым поражением гладкой кожи грибковая инфекция была исключена во всех 3 случаях, данным пациентам были диагностированы такие заболевания, как варикозная экзема голени, аллергический контактный

дерматит и пустулезный псориаз ладоней и подошв.

Среди пациентов на приеме у венеролога самостоятельное лечение системными антимикотиками наблюдали у 8 женщин, которые подозревали рецидив УГК, из них у 5 (62,5%) УГК лабораторно был исключен. Данные пациентки предъявляли жалобы на зуд и жжение в области вульвы в 2 случаях, грязно белые выделения с неприятным запахом – в 3 и отсутствие жалоб – в 1. На основе клинико-лабораторных данных им были поставлены следующие диагнозы: урогенитальный трихомониаз – 1, генитальный герпес – 1 и у 3 пациенток не были выявлены ИППП.

По результатам лабораторных данных дрожжеподобные грибы рода *Candida* были обнаружены у 3 (37,5%) пациенток и находились в сочетании с другими ИППП. Урогенитальный кандидоз (УГК) встречался в следующих комбинациях: УГК + урогенитальное заболевание ассоциированное с ИППП (*Ureaplasma parvum*) – в 1 случае, УГК + урогенитальный трихомониаз – в 1 и УГК + аногенитальные бородавки – в 1. Эти пациентки предъявляли жалобы на вязкие грязно-желтые выделения с неприятным запахом – 1, жжение в области наружных половых органов – 1 и отсутствие жалоб на момент осмотра – 1.

При анализе источников информации, которыми пользовались пациенты для выбора системного препарата, доз и схем применения, были выявлены пять основных групп:

- интернет, которым воспользовались 11 (36,7 %) пациентов;
- обращение к врачу в прошлом и повтор ранее выписанного лечения 6 (20%) пациентов;
- рекомендации знакомых, которым последовали 5 (16,7%) пациентов;

- провизоры аптек, ставшие инициаторами рекомендаций по применению системных противогрибковых препаратов у 5 (16,7%) пациентов;

- наличие медицинского образования у 3 (10%) пациентов.

Самым частым системным противогрибковым препаратом был флуконазол, его использовали 17 (56,7%) пациентов, тербинафин – 8 (26,7%) пациентов и итраконазол – 5 (16,7%). В свою очередь к комбинации местных и системных антимикотических препаратов прибегали 6 из 30 пациентов.

Учитывая, что в 43% грибковая инфекция была подтверждена, несмотр

я на проводимую системную терапию, необходимо обратить внимание на подобные случаи для оценки причин подобной неэффективности.

Представляем клинический случай, демонстрирующий пример отсутствия эффекта на фоне самолечения системным противогрибковым препаратом онихомикоза кистей и стоп в течение 6 месяцев.

Пациентка А., 39 лет обратилась на прием к дерматовенерологу в ГБУЗ НСО “НОККВД” 04.04.2023 с жалобами на изменение ногтей кистей и стоп (Рис. 1). Изменения на ногтях беспокоили несколько лет.



Рис. 1. Пациентка А., 39 лет. Клинические проявления поражения ногтевых пластинок кистей и стоп.

Анамнез. Пациентка уже обращалась на прием в ГБУЗ НСО “НОККВД” в 2022 году с жалобами на изменения ногтей кистей и стоп. Впервые был найден мицелий гриба 28.01.2022. Назначено местное лечение аморолфином и проведение биохимического исследования крови для планирования лечения системным антимикотическим препаратом (Итраконазол 100мг по 2к 2р/д 7 дней, перерыв 21 день – 3 курса).

Биохимический анализ крови показал отклонение аланинаминотрансферазы (АлТ) – 54,3 ед/л (норма до 31,0 ед/л). В связи с чем пациентка отказалась от системной противогрибковой терапии и обратилась к терапевту, получала лечение по поводу неалкогольной жировой болезни печени. Далее она самостоятельно начала системную терапию онихомикоза, так как решила, что обладает необходимыми знаниями, имея высшее

медицинское образование. Принимала Итраконазол 100мг по 2т 2р/д периодически в течение 6 месяцев подряд.

Объективные данные на момент поступления. Ногтевые пластинки стоп деформированы, поражены тотально, грязно-желтого цвета с явлениями под-ногтевого гиперкератоза. На ногтевых пластинках кистей дистальный и краевой онихолизис, поперечная исчерченность и осколочные кровоизлияния (эритроники).

Данные лабораторных исследований: первые две прямые микроскопии с ногтевых пластин кистей и стоп – отрицательные (от 04.04.23 и 06.04.23). На повторном приеме была назначена третья прямая микроскопия с дополнительным культуральным исследованием на грибы дерматофиты (*dermatophytes*).

Третья прямая микроскопия оказалась положительная с ногтевых пластин кистей (Рис. 2) и с ногтевых пластин стоп (Рис. 3) от 10.05.2023.



Рис. 2. Пациентка А., 39 лет. Мицелий гриба при прямой микроскопии ногтевых пластинок кистей рук.

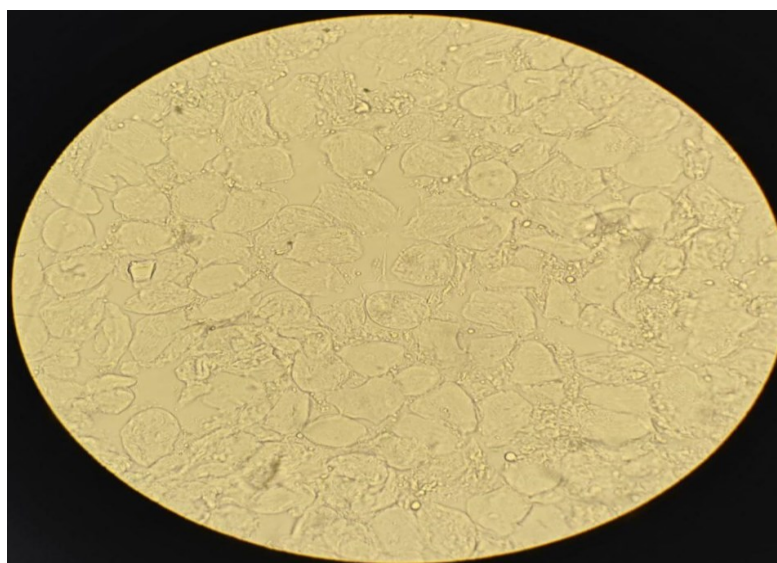


Рис. 3. Пациентка А., 39 лет. Мицелий гриба при прямой микроскопии ногтевых пластинок стоп.

Также результат подтвердился положительным культуральным иссле-

дованием, где выросла колония *Candida lipolytica* (Рис. 4, 5) от 02.06.23.



Рис. 4. Пациентка А., 39 лет. Фото колонии *Candida lipolytica*.

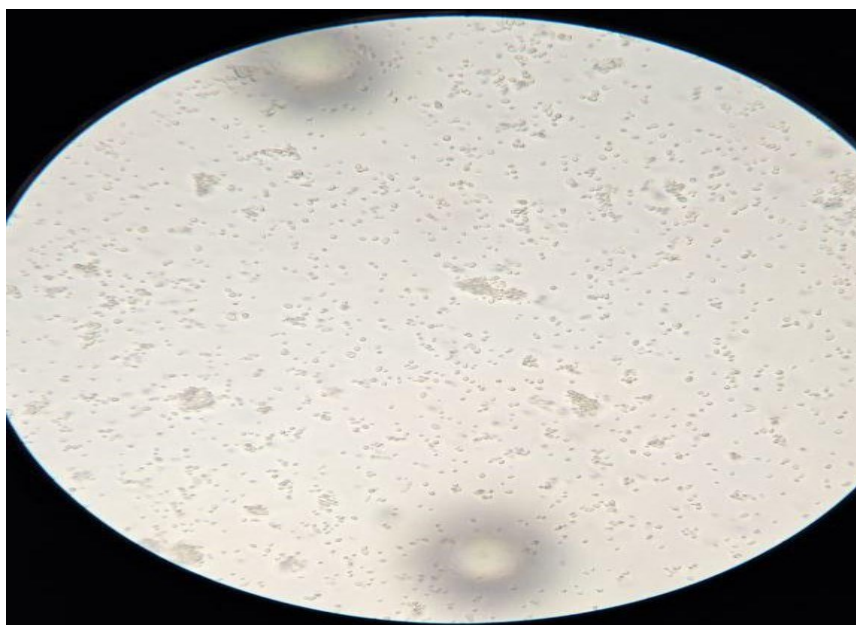


Рис. 5. Пациентка А., 39 лет. Фото колонии *Candida lipolytica* при микроскопии.

С учетом клинико-лабораторных данных больной установлен диагноз: (B37.2) Кандидоз ногтей кистей и стоп.

Пациентке проведен курс медикаментозной терапии согласно клини-

ческим рекомендациям, включавший лак Аморолфин 5% 2 раза в неделю до 9 мес, Итраконазол 100 мг 2 капсулы 2 раза в день во время еды 7 дней с последующим перерывом 21 день (4 кур-

са), содово-мыльные ванночки 1 раз в неделю, дезинфекция обуви 1 раз в месяц. Лечение продолжается до сих пор.

Приведенный клинический случай представляет интерес в связи с длительным и неэффективным самолечением тяжелого течения онихомикоза, вызванным *Candida lipolytica*.

Представляем клинический случай, демонстрирующий пример само-

лечения системным антимикотическим препаратом при псориазе.

Пациент Б., 59 лет обратился на прием к дерматовенерологу в ГБУЗ НСО "НОККВД" 04.09.2023 с жалобами на изменение кожи ладоней (Рис. 6), беспокоящих его, в течение нескольких месяцев.



Рис. 6. Пациент Б., 59 лет. Клинические проявления поражения кожи ладонной поверхности кистей рук

Анамнез. Пациент проживает в Новосибирской области, имеет среднее образование и работает разнорабочим, в том числе с продуктами нефтепереработки. Хронические заболевания отрицает. За медицинской помощью ранее не обращался в связи с недостатком времени. Самолечение начал с местных препаратов по совету провизора аптеки, использовал крем в комбинации бетаметазона дипропионата, клотримазола и гентамицина около 2-х месяцев. Из-за

отсутствия ожидаемого эффекта решил искать свой диагноз через систему интернет, и выяснил, что это присоединение грибковой инфекции и необходимо добавить системный антимикотический препарат. Принимал Флуконазол 150 мг по 1 капсуле 3 дня. В связи с отсутствием положительной динамики обратился на прием в ГБУЗ НСО "НОККВД" к дерматовенерологу.

Объективные данные на момент осмотра. На коже ладонной поверхно-

сти кистей наблюдается выраженный гиперкератоз, глубокие трещины, сопровождающиеся болезненностью.

Предварительный диагноз: тилотическая (гиперкератотическая) экзема.

Данные лабораторных исследований: 04.09.23 выполнен соскоб на грибы – отрицательно. 08.09.23 проведена инцизионная биопсия. Заключение протокола прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала от 02.10.23 Пустулезный псориаз (L40.3).

С учетом клинико-лабораторных данных установлен диагноз: Пустулезный псориаз ладоней и подошв (L40.3).

Приведенный клинический случай представляет интерес в связи с необоснованным самолечением системным противогрибковым препаратом, что привело к увеличению времени до верной постановки диагноза и получения соответствующего лечения.

Представляем клинический случай, демонстрирующий отсутствие типичной клинической картины урогенитального кандидоза, протекающего вместе с урогенитальным трихомониазом, на фоне самолечения системным противогрибковым препаратом.

Пациентка В. 33 лет, обратилась на прием к венерологу в ГБУЗ НСО “НОК-КВД” 07.12.2022 с жалобами на вязкие грязно-желтые выделения с неприятным запахом в течение 3-х месяцев.

Анамнез. Более двух лет назад пациентке гинекологом был установлен диагноз урогенитальный кандидоз, получено лечение. Возникшие симптомы пациентка расценила как рецидив УГК и повторила ранее назначенное лечение: Флуконазол 150 мг по 1 капсуле 1 раз в день 3 дня и Натамицин 100 мг по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 6 дней. В

связи с сохраняющимися симптомами обратилась на прием к венерологу.

Объективные данные: незначительная гиперемия и отечность слизистой оболочки влагалища; серо-желтые, жидкие пенистые вагинальные выделения с неприятным запахом.

Данные лабораторных исследований: исследование нативного и окрашенного мазка из уретры, боковых и заднего сводов влагалища и цервикального канала от 07.12.22: U: эпителий 8-10; L 10-15; слизь +. V: эпителий пласт; L 25-30; слизь+. С: эпителий пласт; L 10-12, слизь+. Наличие мицелия и почкующихся клеток.

Культуральное исследование *Trichomonas vaginalis* от 10.12.2022 – положительно.

ПЦР для идентификации *N.gonorrhoeae*, *M.genitalium*, *M.hominis*, *U.parvum*, *U.urealyticum*, *C.trachomatis* от 10.12.2022 – отрицательно.

С учетом клинико-лабораторных данных больной установлен диагноз: Урогенитальный трихомониаз (A59.0), Урогенитальный кандидоз (B 37.3).

Приведенный клинический случай демонстрирует ассоциацию урогенитального трихомониаза и УГК при полном отсутствии типичной клинической картины УГК, а также ложную интерпретацию пациентом симптомов урогенитального трихомониаза за проявления рецидива УГК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Самостоятельное лечение безрецептурными антимикотическими препаратами увеличивает развитие устойчивости к ним грибов [1, 6].

По данным литературы наиболее распространенными причинами самолечения являются неудовлетворенность качеством медицинских услуг, безрецептурная продажа лекарственных

средств, нехватка времени на обращение к врачу и низкая осведомленность о последствиях самолечения [7]. Согласно результатам исследования причин самолечения в Республике Татарстан, 24% пациентов называли причиной нежелание обращаться в лечебное учреждение из-за очередей, по 14% пациентов – недостаток времени, неуважительное отношение медицинских работников и невозможность вовремя записаться к врачу, в 11% случаев – отсутствие нужного врача, в 6% – цену, назначенных препаратов, в 5% – собственную неорганизованность [7].

Наиболее часто причинами самостоятельного лечения при приеме противогрибковых препаратов были восприятие проблемы со здоровьем как незначительной, затем следовал страх посещения врача (54,5% и 37% соответственно), реже – желание сэкономить время и финансы (по 3,2%) [4]. Такие работы единичны, и данное направление требует дальнейшего изучения.

В нашем исследовании были выявлены ситуации, приводящие к самолечению. Самые распространенные случаи по применению системных противогрибковых препаратов у пациентов были подозрения грибкового поражения ногтевых пластин – 56,7% случаев и в 26,7% случаев – урогенитального кандидоза. Подобная публикация по урогенитальному кандидозу, данные которой согласуются с нашим исследованием, проводилась в США, где было опрошено 284 небеременных женщин за период с февраля 2016 г. по май 2018 г. В 27% случаев зарегистрированных эпизодов кандидозного вульвовагинита сообщали о самодиагностике и лечении безрецептурными препаратами [9].

В 1990-е годы изучали вопрос использования женщинами безрецептурных противогрибковых препаратов

при симптомах поражения половых органов. Данные научные работы проводили из-за значительного подъема продаж системных противогрибковых препаратов в эти годы [10, 11]. Тогда же проводили исследования направленные на изучение резистентности к безрецептурным препаратам, используемым для лечения урогенитального кандидоза (УГК) [10, 12, 13].

В Финляндии в 1997 году было проведено анонимное анкетирование женщин, купивших безрецептурные вагинальные противогрибковые препараты, которые ранее использовали почти все женщины [15]. В нашем исследовании все женщины с урогенитальным кандидозом использовали те же препараты, которые были ранее выписанные врачом. При этом у половины женщин из публикации были симптомы, которые, скорее всего, были связаны с другими инфекциями. Чаще всего сообщали об использовании противогрибковых препаратов по неправильным показаниям [15]. Это соотносится с полученными нами данными – у 5 из 8 женщин УГК лабораторно не подтвердился.

По литературным данным причинами и факторами самолечения было использование собственного опыта – 25% респондентов, 24% использовали ранние рекомендации врача, 17% узнавали способ лечения через интернет, 16% – через знакомых, 8% – в аптеке, 7% – использовали в качестве источника информации специализированную литературу (книги, научные статьи), 3% – обращались к онлайн-консультации врача, 2% – к телевизионным программам [7].

Ведущим источником информации для пациентов, принимавших системные противогрибковые препараты, стал интернет – 36,7% случаев. Что соотносится с данными литературы, которые говорят о том, что если у пациентов

есть возможность в любой момент посмотреть симптомы заболевания и методы лечения в интернете, то это способствует росту уверенности в достаточности информации. Поиск информации в интернете также и наименее энергозатратный для пациента, поэтому при наличии различных симптомов люди пытаются самостоятельно поставить себе диагноз и назначить лечение, опираясь на информационный материал в сети Интернет [16].

В большинстве случаев пациенты встречали безрецептурный отпуск системных антимикотических препаратов в аптеках. Это соотносится с данными проведенного рандомизированного контролируемого исследования в Австралии, в ходе которого два симулированных пациента посетили 100 случайно выбранных общественных аптек в столичном регионе. В большинстве посещений сотрудники аптеки беспрепятственно отпускали симулированному пациенту противогрибковые препараты [14].

Самостоятельно получали системные антимикотики чаще лица молодого возраста (53,3%), пожилые пациенты составляли 20%. Тогда как по данным литературы, напротив, пожилой возраст наиболее часто использует противогрибковые препараты для самолечения [4].

Согласно информации из литературы наиболее часто используемый системный противогрибковый препарат это флуконазол. Он применяется как для самолечения, так и назначается врачами вне зависимости от результатов теста на чувствительность к противогрибковым препаратам. Эти ситуации привели к появлению устойчивых штаммов *Candida albicans* [7]. В нашем исследовании флуконазол также был самым частым препаратом, использовавшимся для самолечения (56,7% слу-

чаев). Комбинацию местных и системных антимикотических препаратов применяли 6 из 30 пациентов. Это не противоречит исследованию, проведенному в Танзании, которое выявило, что четверо из десяти пациентов, получавших безрецептурные противогрибковые препараты, получали комбинацию местных и системных противогрибковых средств [18].

Таким образом, полученные данные позволяют акцентировать внимание на клинические ситуации, связанные с самолечением противогрибковыми препаратами.

1. В 56% случаев при обследовании кожи, ногтей и урогенитального тракта лабораторно диагноз грибковой инфекции не подтверждается, что ставит под вопрос целесообразность и обоснованность системной медикаментозной нагрузки на организм, особенно при подозрении на урогенитальный кандидоз.

2. Наиболее частым системным противогрибковым препаратом, применявшимся для самолечения является флуконазол. Учитывая, что это один из самых обсуждаемых препаратов с точки зрения развития устойчивости грибов, в частности *Candida*, подобная ситуация требует тщательного контроля как за пациентами, так и за отпуском лекарственных средств.

3. Более подверженной возрастной группой использующей самолечение системными антимикотиками являются люди в возрасте 18-44 лет. Учитывая, что ведущим источником информации стал интернет, можно предположить, что именно привычка находить любую информацию в интернете и следовать этим рекомендациям типична для молодого возраста. Таким образом, на сегодняшний день среди пациентов, использующих самолечение,

прослеживается тенденция перехода от пожилого возраста к более молодому.

Выявленные проблемы необходимо учитывать при планировании профилактики как грибковых заболеваний, так и самолечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Seyedmousavi S., Rafati H., Ilkit M. et al. Systemic Antifungal Agents: Current Status and Projected Future Developments. *Methods Mol Biol* 2017; 1508: 107-139.
2. Jenks J.D., Salzer H.J., Prattes J. et al. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 1033-1044.
3. Lírio J., Giraldo P.C., Amaral R.L. et al. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2019; 9(5): e027489.
4. Khairy W.A., Nasser H.A., Sarhan M.D., El Shamy A.A., Galal Y.S. Prevalence and Predictors of Self-Medication with Antifungal Drugs and Herbal Products Among University Students: A Cross-Sectional Study from Egypt. *Risk Manag Healthc Policy* 2021; 14: 2191-2200.
5. Lee Y., Puumala E., Robbins N., Cowen L.E. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev* 2021; 121(6): 3390-3411.
6. Revie N.M., Iyer K.R., Robbins N., Cowen L.E. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. *Curr Opin Microbiol* 2018; 45: 70-76.
7. Гафурова Ч.Р. Причины и факторы распространенности самолечения среди населения Республики Татарстан. *Молодежный инновационный вестник* 2021; 10(S1): 291-293. [Gafurova C.R. Reasons and factors of the prevalence of self-medication among the population of the Republic of Tatarstan. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik* 2021; 10(S1): 291-293].
8. Cross E.W., Park S., Perlin D.S. Cross-Resistance of clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis. *Microb Drug Resist* 2000; 6(2): 155-161.
9. Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P. et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health* 2019; 19(1): 48.
10. Sihvo S., Ahonen R., Mikander H., Hemminki E. Self-medication with vaginal antifungal drugs: physicians' experiences and women's utilization patterns. *Fam Pract* 2000; 17(2): 145-149.
11. Ferris D.G., Dekle C., Litaker M.S. Women's use of over-the-counter antifungal medications for gynecologic symptoms. *J Fam Pract* 1996; 42(6): 595-600.
12. Mårdh P.A., Wågström J., Landgren M., Holmén J. Usage of antifungal drugs for therapy of genital *Candida* infections, purchased as over-the-counter products or by prescription: I. Analyses of a unique database. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; 12(2): 91-97.
13. Mathema B., Cross E., Dun E. et al. Prevalence of vaginal colonization by drug-resistant *Candida* species in college-age women with previous exposure to over-the-counter azole antifungals. *Clin Infect Dis* 2001; 33(5): E23-27.
14. Schneider C.R., Emery L., Brostek R., Clifford R.M. Evaluation of the supply of antifungal medication for the treatment of vaginal thrush in the community pharmacy setting: a randomized controlled trial. *Pharm Pract (Granada)* 2013; 11(3): 132-137.
15. Sihvo S., Ahonen R., Mikander H., Hemminki E. Self-medication with vaginal antifungal drugs: physicians' experiences and women's utilization patterns. *Fam Pract* 2000; 17(2): 145-149.
16. Герасимова О.Ю., Семченко Л.Н. Особенности медицинской активности граждан в период болезни. *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)* 2016; 2-2(23): 40-42. [Gerasimova O.Yu., Semchenko L.N. Features of the medical activity of citizens during the illness. *Evrasiiskii Soyuz Uchenykh (ESU)* 2016; 2-2(23): 40-42].
17. Sawadogo P.M., Zida A., Soulama I. et al. Genotype Analysis of Clinical *Candida*

albicans Isolates Using PCRs Targeting 25S rDNA and ALT Repeat Sequences of the RPS and Antifungal Susceptibility in Ouagadougou (Burkina Faso). Infect Drug Resist 2019; 12: 3859-3866.

18. Mushi M.F., Masewa B., Jande M., Mirambo M.M., Mshana S.E. Prevalence and factors associated with over-the-counter use of antifungal agents in Mwanza City, Tanzania. Tanzan J Health Res 2017; 19(1).

Сведения об авторах:

Ершова Надежда Андреевна – ординатор 2 года обучения по направлению дерматовенерология Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID:0009-0004-1026-0479. Автор ответственный за переписку: n.ershova@g.nsu.ru

Портнягина Наталья Евгеньевна – ординатор 2 года обучения по направлению дерматовенерология Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID:0000-0003-2539-7713

Крылышкина Елена Сергеевна – врач дерматовенеролог в амбулаторном отделении №1 ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер" г. Ново-

сибирска, ORCID:0009-0003-3546-143X

Сергеева Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины института медицины и психологии В. Зельмана, директор Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID:0000-0003-1748-8957

Часнык Анна Сергеевна ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия orcid.org/0009-0002-3663-1827

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.Г. Сергеева

Сбор и обработка материала – А.С. Часнык, Н.А. Ершова, Н.Е. Портнягина, Е.С. Крылышкина

Написание текста – А.С. Часнык, Н.А. Ершова, И.Г. Сергеева

Редактирование – И.Г. Сергеева

В помощь практическому врачу (результаты наблюдений)

Для ссылки: Пахомова В.В.¹, Криницына Ю.М.², Сенчукова С.Р.² Нетакимаб (Эфлейра) в лечении пациентов с вульгарным псориазом в сочетании с метаболическим синдромом. Клинический случай. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 74-83.

УДК 616.5

НЕТАКИМАБ (ЭФЛЕЙРА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пахомова В.В.¹, Криницына Ю.М.², Сенчукова С.Р.²

¹ ГБУЗ НСО “Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер”, 630027, г. Новосибирск, Россия

² Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия

Контакты: Светлана Робертовна Сенчукова senchukovas55@gmail.com

Резюме

Введение. Псориаз и метаболический синдром отягощают друг друга. Нужны новые подходы к лечению сложных коморбидностей. Считается, что наиболее эффективной в лечении псориаза является генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ). Изучают возможности ГИБТ в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, протекающего на фоне сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, ожирения или метаболического синдрома (МС). Но замечено, что при повышенной массе тела пациентов снижается эффективность ГИБТ, ухудшается долгосрочный прогноз риск/польза от лечения.

Цель наблюдения – анализ сложного клинического случая (вульгарный псориаз, распространённая форма, прогрессивное течение, с поражением ногтевых пластин в сочетании с МС) на фоне ГИБТ (ингибитор эффекта IL17A, Российский препарат эфлейра (нетакимаб)).

Материалы и методы. Пациент Г., 57 лет, с диагнозом вульгарный псориаз, распространенная форма, прогрессивная стадия. Псориаз ногтевых пластин. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c — 6,5 %, диабетическая полинейропатия, макро/микроангиопатия, ожирение 2 степени. Гипертоническая болезнь 3 стадии, АГ 2

степени, риск 4, ХСН 1-2, ФК 2. Дислипидемия. Стеатогепатоз. Возрастной андрогенный дефицит. План лечения: нетакимаб (эфлейра) 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) 1 раз в неделю на 0, 1, 2 неделях, затем 120 мг 1 раз в 4 недели; терапия метаболического синдрома.

Результаты исследования. Позитивная динамика основных индексов тяжести псориаза: перед лечением PASI 35, BSA 10, DLQI 12 баллов. sPGA -3, NAPSI-11, через 11 (PASI-12, BSA-3, DLQI-2, sPGA -3, NAPSI-5 баллов) и 23 (PASI-0, BSA-0, DLQI-0, sPGA -0, NAPSI-0 баллов) инъекции нетакимаба соответственно.

Заключение. Препарат Эфлейра (нетакимаб) продемонстрировал хорошую переносимость, высокую терапевтическую эффективность (быстрое наступление клинического улучшения, ремиссии без потери эффективности лечения), отсутствие прогрессии коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, метаболический синдром, нетакимаб (эфлейра)

ETAKIMAB (EFLEIRA) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VULGAR PSORIASIS IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME. A CLINICAL CASE

Pakhomova V.V.¹, Krinitsyna Y.M.², Senchukova S.R.²

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region " Novosibirsk Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary», 630027, Novosibirsk Region, Russian Federation

² Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, 630117, Novosibirsk Region, Russian, St. Timakova, 2.

Resume

Introduction. Psoriasis and metabolic syndrome burden each other. New approaches to the treatment of complex comorbidities are needed. It is believed that the most effective treatment for psoriasis is genetically engineered biological therapy (GIBT). The possibilities of GIBT in the treatment of moderate to severe psoriasis occurring against the background of diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hypertension, obesity or metabolic syndrome (MS) are being studied. However, it has been observed that with increased body weight of patients, the effectiveness of GIBT decreases, and the long-term prognosis of the risk/benefit of treatment worsens.

The purpose of the observation was to analyze a complex clinical case (vulgar psoriasis, a common form, progressive course, with nail plate damage in combination with MS) on the background of GIBT (IL17A inhibitor, Russian drug efleira (netakimab)).

Materials and methods. Patient G., 57 years old, diagnosed with vulgar psoriasis, a common form, progressive stage. Psoriasis of the nail plates. Type 2 diabetes mellitus, the HbA1c target level is 6.5%, diabetic polyneuropathy, macro/microangiopathy, grade 2 obesity. Hypertension of the 3rd stage, hypertension of the 2nd degree, risk of 4, CHF 1-2, FC 2. Dyslipidemia. Steatohepatosis. Age-related androgen deficiency. Treatment plan:

netakimab (efleira) 120 mg in the form of two subcutaneous injections of 1 ml (60 mg) once a week for 0, 1, 2 weeks, then 120 mg once every 4 weeks; therapy of metabolic syndrome.

Results. Positive dynamics of the main psoriasis severity indices: before treatment, PASI 35, BSA 10, DLQI 12 points. sPGA - 3, NAPS-11, after 11 (PASI-12, BSA-3, DLQI-2, sPGA - 3, NAPS-5 points) and 23 (PASI-0, BSA-0, DLQI-0, sPGA-0, NAPS-0 points) injections of netakimab, respectively.

Conclusion. Efleira (netakimab) demonstrated good tolerability, high therapeutic efficacy (rapid onset of clinical improvement, remission without loss of treatment effectiveness), and no progression of comorbid diseases.

Contacts: Svetlana R Senchukova senchukovas55@gmail.com

Keywords: vulgar psoriasis, metabolic syndrome, netakimab (efleira)

Псориаз - хроническое иммуно-ассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. По данным Международной федерации ассоциаций псориаза (IFPA), из более 7 млрд. человек, населяющих Землю. Более 125 млн. людей болеют псориазом.

В последние годы всё большую силу набирает мнение, что заболевание не ограничивается формирований поражений кожи и её придатков, а приводит к нарушению функций разных органов [1]. Предполагают, что развитие коморбидностей кроется в общих патогенетических механизмах сочетанных заболеваний. Так, например, псориаз имеет схожие иммунологические признаки, также гены с такими заболеваниями, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, воспалительные заболевания кишечника и суставов [2, 3, 4].

Появились исследования, которые подчеркивают, что у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени

тяжести более часто встречается метаболический синдром, который характеризуется висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и артериальной гипертонией [5]. При этом тяжесть течения псориаза увеличивает риск развития метаболического синдрома [6, 7]. Некоторые авторы отмечают увеличение размера частиц липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с псориазом, которые характерны для больных сахарным диабетом [8]. Другие отмечают увеличение риска развития ожирения с увеличением тяжести вульгарного псориаза [9]. Исследователи объясняют это развитием системного воспалительного процесса, общего для этих заболеваний, так как провоспалительные цитокины, инициирующие и поддерживающие воспалительный процесс в коже и суставах при псориазе, не являются специфическими. Многие из них участвуют в патогенезе заболеваний, формирующих метаболический синдром [10]. Системное субклиническое воспаление у пациентов с метаболическим синдромом назвали метаболическим воспалением [11]. Таким образом, псориаз и метаболический синдром отягощают друг друга. Вместе с тем ясно, что нужны новые подходы к лечению сложных коморбидностей. Возникают вопросы о месте новых методов терапии, таких как

генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ), в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, протекающего на фоне сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, ожирения или метаболического синдрома.

В основе ГИБТ лежит использование моноклональных антител, полученных путём генной инженерии и клеточных технологий, к определённым цитокинам или их рецепторам, играющих значительную роль в развитии заболевания. Связывание антитела с молекулой-мишенью приводит к её инактивации и подавлению патологического процесса [12]. Считается, что наиболее эффективными в лечении псориаза являются ГИБТ. Но при повышенной массе тела пациентов снижается эффективность терапии ГИБТ, ухудшается долгосрочный прогноз риск/польза от лечения [13].

Среди ГИБТ, ингибирующих эффекты IL17A есть Российский препарат наталиумаб (эфлейра). Это гуманизированное моноклональное антитело (IgG1). Создана новая молекула, обладающая минимальной иммуногенностью с сохранением высокой аффинности (константа диссоциации составила $<1 \times 10^{-12} \text{M}$). Препарат демонстрирует выраженную противовоспалительную активность и отсутствие значимого количества агрегатов, примесей ДНК, белков продуцента, бактериальных эндотоксинов [14, 15, 16, 17, 18].

Приводим клинический пример

Пациент Г, 57 лет, в январе 2023 года обратился в ГБУЗ НСО «НОККВД», представлен на консультацию с целью определения тактики дальнейшего лечения. Осмотрен главным внештатным специалистом по дерматовенерологии и косметологии, рекомендовано до-

полнительное обследование для назначения ГИБТ.

Жалобы: высыпания на коже, изменения ногтевых пластин.

История заболевания: болен около 20 лет. Начало заболевания связывает со стрессом. В первое время лечился самостоятельно, так как высыпания были минимальны, хорошо поддавались мазевой терапии (названия лекарственных средств не помнит) и УФО. В 2019 году в связи с обострением обратился к дерматологу по месту жительства. Был госпитализирован в кожно-венерологическое отделение. Получал антигистаминную терапию, гепатопротекторы, топические глюкокортикостероиды, кератопластические и кератолитические средства. Был выписан с улучшением. Далее 2 раза в год получал подобную терапию в дневном стационаре. Ногтевые пластины изменились в 2022 году. Занимался самолечением: обрабатывал противогрибковыми средствами без эффекта. В январе 2023 года обратился в ГБУЗ НСО «НОККВД», осмотрен главным внештатным специалистом по дерматовенерологии и косметологии, рекомендовано дополнительное обследование для назначения ГИБТ.

Результаты проведенных лабораторных и инструментальных исследований: Общий анализ крови от 22.03.2023: гемоглобин – 158 г/л, лейкоциты – $10.05 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5.48 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $307 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ -31 Биохимическое исследование крови от 22.03.2023: АЛТ – 26 ед/л, АСТ – 18 ед/л, общий белок – 79,20 г/л, креатинин – 100 мкмоль/л, глюкоза – 6.40 ммоль/л, билирубин общий – 8.10 мкмоль/л, щелочная фосфатаза - 213 мкмоль/л, С-реактивный белок - 3. ИФА на наличие антител к ВИЧ от 22.03.2023 отрицательный, суммарные антитела к бледной спирохете от 22.03.2023 – ре-

зультат отрицательный. Исследование крови в ИФА на гепатиты от 22.03.2023: HBs антиген не обнаружен, anti-HCV IgG не обнаружен. Общий анализ мочи от 22.03.2023: цветовой показатель - св. желтый, удельный вес- 1030 г/мл, лейкоциты - 0 в поле зрения, глюкоза - 0, pH- 5.0. ФЛГ от: 25.01.2023 без патологии. ЭКГ от 26.01.2023: ритм синусовый, ЧСС 88 уд\мин, электрическая ось отклонена влево. Умеренные изменения миокарда. УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза от 01.02.2023: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени (по типу жирового гепатоза), поджелудочной железы (по типу липоматоза), ЭХО признаки утолщения стенок желчного пузыря.

Заключение эндокринолога от 24.12.2022: СД 2 типа, целевой уровень HbA1c 6.5%; диабетическая полинейропатия, макро\микроангиопатия; ожирение 2 степени, артериальная гипертензия, стеатогепатоз; возрастной андрогенный дефицит; дислипидемия.

Заключение фтизиатра от 30.01.2023 данных за туберкулез легких и латентную туб\инфекцию в настоящее время нет. ДСТ от 27.01.2023 отрицательный.

Заключение терапевта от 15.02.2023 противопоказаний для ГИБТ нет.

История жизни: рос и развивался нормально. В детстве перенёс ветряную оспу. ОРВИ 1-2 раза в год. Вредные привычки: курит, алкоголь употребляет умеренно. Лекарственной непереноси-

мости нет. Наследственность не отягощена. Условия быта удовлетворительные, не работает (военная пенсия).

Объективный статус: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное, речь не затруднена. Положение активное. Телосложение правильное. Питание повышено. Индекс массы тела 38,1. Склеры чистые, нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Лёгкие: носовое дыхание свободное. Перкуторно легочный звук. Границы легких в пределах возрастной нормы. Аускультативно - дыхание везикулярное, выслушивается во всех отделах. ЧДД 16 в мин. Сердечно-сосудистая система: грудная клетка правильной формы. Границы сердца в пределах нормы. Верхушечный толчок пальпируется в 5 межреберья, на 1.5 см кнаружи от среднеключичной линии. Аускультация: тоны сердца ясные, звучные, ритмичные. А/Д 120/90 мм рт столба, пульс ритмичный, совпадает с ЧСС 78 ударов в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Живот симметричный, активно участвует в дыхании. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю рёберной дуги. Симптом Ортнера отрицательный. Селезёнка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Область ануса свободна. Физиологические отправления в норме. Температура тела - 36,6, SpO2 = 99%

Локальный статус (рис.1): поражена кожа волосистой части головы, туловища, конечностей.



Рис. 1 Фото пациента Г., до лечения

На коже волосистой части головы в области лба по краю роста волос яркая эритема, обильные серебристые чешуйки с эритематозным венчиком. В теменной и затылочной областях сливные бляшки ярко красного цвета с умеренной инфильтрацией в основании и серебристыми чешуйками по поверхности, ярким ободком по периферии. В области груди, живота, спины множественные красные бляшки до 3 см в диаметре, склонные к слиянию, инфильтрацией в основании, серебристыми

чешуйками по поверхности, ярким ободком по периферии.

На коже разгибательных поверхностей предплечий, локтевых суставов, передней и задней поверхностей бедер, голеней, коленных суставов множественные ярко-красные бляшки до 4 см в диаметре, склонные к слиянию, инфильтрацией в основании, серебристыми чешуйками по поверхности. Видны симптомы поражения ногтевого матрикса и ногтевого ложа: положительные симптомы «напёрстка»,

«масляного пятна», подногтевые геморрагии, подногтевой гиперкератоз. Кожа над суставами не изменена, обычной температуры. Суставы не де-

формированы, при пальпации безболезненны. Объем движений сохранен. PASI 35, BSA 10, DLQI 12 баллов. sPGA3, NAPSI 10 (таблица №1).

Таблица №1. Динамика основных индексов тяжести псориаза у пациента Г, на фоне проводимой терапии нетакимабом (эфлейра).

Индекс	До терапии	После индукции (4я неделя)	После 11 инъекций	После 23 инъекций
BSA	10	10	3	0
PASI	35	12	3	0
sPGA	3	1	1	0
NAPSI	11	11	5	0
DLQI	12	2	0	0

Диагноз: Вульгарный псориаз, распространенная форма, прогрессивная стадия. Псориаз ногтевых пластин. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c — 6,5 %, диабетическая полинейропатия, макро/микроангиопатия, ожирение 2 степени. Гипертоническая болезнь 3 стадии, АГ 2 степени, риск 4, ХСН 1-2, ФК 2. Дислипидемия. Стеатогепатоз. Возрастной андрогенный дефицит. (По МКБ-10: L40.0 Псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный)/

План лечения

Нетакимаб (эфлейра) 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) 1 раз в неделю на 0, 1, 2 неделях, затем 120 мг 1 раз в 4 недели. Первая инъекция в условиях круглосуточного, далее в условиях дневного стационара. Диета стол №9 по Певзнеру. Таблетки кандесартана цилексетила 16 мг – по 1 таблетке в день; таблетки метопролола 25 мг 1\2 таблетки 2 раза в день; таблетки метформина 1000 мг – 1 таблетка в день, вечером; таблетки ситаглиптина 100 мг -1 таблетка 1 раз в день таблетки урсодезоксихолиевой кислоты 250 мг в обед и 500 мг на ночь, в течение 3х месяцев.

Результаты

Индукция проведена успешно. Уже через неделю после первой инъекции пациент отмечает отсутствие свежих высыпаний.

На четвертой неделе (после индукции) на коже волосистой части головы бляшки регрессировали, по краю роста волос сохранялась поствоспалительная гиперпигментация, сохранялись единичные серебристые чешуйки на поверхности. На коже верхних и нижних конечностей, спины, живота единичные бляшки застойного характера без значительной инфильтрации, на поверхности единичные серебристые чешуйки. Новых высыпаний не было. Ногтевые пластины кистей, стоп желтого цвета, симптом «наперстка», симптом «масляного пятна», подногтевые геморрагии, подногтевой гиперкератоз. Динамика основных индексов тяжести псориаза указана в таблице №1. Отрицательной динамики лабораторных показателей не было.

После 11-й инъекции пациент чувствовал себя хорошо. Жалоб не предъявлял. Новых высыпаний не было. На коже волосистой части головы, по краю роста волос сохранялись поствоспалительная гиперпигментация, еди-

ничные серебристые чешуйки. На коже верхних, нижних конечностей, спины, живота единичные бляшки застойного характера, без инфильтрации, на поверхности единичные серебристые чешуйки, пятна поствоспалительной ги-

перпигментации. Ногтевые пластины кистей, стоп желтого цвета. Сохраняются подногтевой гиперкератоз, симптом «наперстка», симптом «масляного пятна», явления онихолизиса дистально (рис 2).



Рисунок №2 Фото пациента Г., через 11 месяцев лечения препаратом Эфлейра

Динамика основных индексов тяжести псориаза указана в №1. Отрицательных изменений лабораторных показателей не было.

После 23-й инъекции жалоб не предъявлял, самочувствие хорошее, новых высыпаний не было, прежние ре-

грессировали. На коже локтевых суставов, голеней сохранились единичные участки поствоспалительной гиперпигментации. Ногтевые пластинки кистей и стоп чистые, розовые, блестящие. Достигнута клиническая ремиссия (рис. №3).



Рисунок №3 Фото пациента Г., через 23 месяца лечения препаратом Эфлейра.

Основные индексы тяжести псориаза показали нулевые значения (таблица №1). Лабораторные показатели без отрицательной динамики.

Таким образом, нетакимаб (эфлейра) показал хорошую переносимость, высокую терапевтическую эффективность (быстрое наступление клинического улучшения, ремиссия без потери эффективности лечения), отсутствие прогрессии коморбидных заболеваний.

Список литературы.

1. Дегтярёв О.В. Меснянкина О.А. Патогенетическая роль нарушений липидного профиля при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;8(1):30-Degtyarev O.V., Mesnyankina O.A. Pathogenetic role of lipid profile disorders in psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2015; 18(1): 30–3. (in Russian)
2. Li K., Armstrong A.W. A review of health outcomes in patients with psoriasis. Dermatol. Clin. 2012; 30(1): 61–72. doi:10.1016/j.det.2011.08.012.
3. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Потекаев Н.Н., Билалова У.Г. Псориаз: коморбидности и комедикации. Врач. 2009; (5):15–20. 3. Kochergin N. G., Smirnova L. M., Potekaev N. N., Bilalova U. G. Psoriasis: comorbidities and komedikacii. A witch doctor. 2009; (5):15–20. (in Russian)
4. Vertkin A.L., Rummyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. Clinical Medicine. Russian Journal (Klinicheskaya meditsina). 2012; (10): 4–11. (in Russian)
5. Armstrong E.J., Harskamp C.T., Armstrong A.W. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J. Am. Heart Assoc. 2013; 2(2): e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062.
6. Lykova S.G. Some aspects of a relationship of psoriasis and metabolic syndrome. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2003; 6(4): 34–8. (in Russian)
7. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B., Troxel A.B., Kimmel S.E., Mehta N.N., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. J. Invest. Dermatol. 2012; 132(3): 556–62.
8. Mehta N.N., Li R., Krishnamoorthy P., Yu Y., Farver W., Rodrigues A. et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. Atherosclerosis. 2012; 224(1): 218–21.
9. Holzer M., Wolf P., Inzinger M., Trieb M., Curcic S., Pasterk L., et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. J. Invest. Dermatol. 2014; 134(3): 635–42.
10. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M. et al. Psoriasis et comorbid diseases: epidemiology//J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76. №3. P. 377-390.
11. Mozos I., Malainer C., Horbaczuk J. et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases// Front. Immunol. Vol.8. P. 1058.
12. Псориаз. Современное представление о дерматозе: руководство для врачей/ В.П. Хайрутдинов, А.В. Самцов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 260с.: ил. – DOI: 10.33029/9704-6384-0-PSO-2021-1-260.
13. Singh S., Facciorusso A., Singh A.G. et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis//PLOS One. 2018. Vol.13, №5.
14. Chernyaeva E., Ereemeeva A., Galustyan A. et al. Pharmacokinetics, safety and tolerance of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor, based on the results of phase1 clinical study in healthy volunteers//Ann.Rheum.Dis.2016.Voll. 75, suppl.2. P. 415-422/
15. Самцов А.В., Хайрутдинов В.П., Бакулев А.Л., и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со сред-

нетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты второй фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования// Вестник дерматологии и венерологии. 2017 №5. С.52-63. Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Bakulev A.L., and others. Efficacy and safety of BCD-085, an original monoclonal antibody against interleukin-17 in patients with moderate to severe psoriasis vulgaris. Results of the second phase of an international multicenter comparative randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial// Bulletin of Dermatology and Venereology. 2017 No.5. pp.52-63. (in Russian)

16. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб – Новый ингибитор ИЛ 17 α : результаты 12 нед клинического исследования 111 фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом//Вестник дерматологии и венерологии. 2019.Т.95. №2. С.15-28. Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samtsov A.V. Netakimab is a new IL-17 α inhibitor: results of a 12-week clinical trial of phase 111 BCD-085-7/ PLANETA in patients with moderate to severe vulgar psoriasis//Bulletin of Dermatology and Venereology. 2019.T.95. No. 2. pp.15-28. (in Russian).

Участие авторов

Все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования – Ю.М. Криницына, С.Р. Сенчукова; сбор и обработка материала – В.В. Пахомова; написание текста – С.Р. Сенчукова, Ю.М. Криницына; редактирование – С.Р. Сенчукова.

Источник финансирования

Рукопись подготовлена на средства АО «БИОКАД»

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Автор, ответственный за переписку:

Сенчукова Светлана Робертовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов неопластических процессов Института молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации адрес: Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; телефон: +79139473373; ORCID: 0000-0002-4637-1865; eLibrary SPIN: 2191-8473; e-mail: Senchukovas55@gmail.com

Соавторы:

Криницына Юлия Михайловна, д.м.н., профессор [Julia M. Krinitsyna, MD, Professor]; e-mail: Juliya407@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9383-0745; eLibrary SPIN: 5925-9031.

Пахомова Вера Владимировна, заместитель главного врача НОКВД по лечебной части [Vera V. Pakhomova]; e-mail: nokvd@nso.ru; ORCID: 0009-0003-3197-334X

Для ссылки: Бойко А.А.^{1,2}, Носков А.Д.¹, Холодова Е.Д.¹ Лимфангиоматоз клетчатки малого таза – клинический случай. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 84-92.

УДК: 616.423-006.314

ЛИМФАНГИОМАТОЗ КЛЕТЧАТКИ МАЛОГО ТАЗА – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Бойко А.А.^{1,2}, Носков А.Д.¹, Холодова Е.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, 454092

²ГБУЗ Челябинское областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия, 454021

LYMPHANGIOMATOSIS OF THE PELVIC TISSUE – A CLINICAL CASE

Boyko A.A.^{1,2}, Noskov A.D.¹, Kholodova E.D.¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk regional pathological anatomical bureau, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Опухоли лимфатических сосудов довольно редки (в США данные новообразования занимают лишь 4% от всех сосудистых опухолей) и встречаются в подавляющем случае в детском возрасте. Чаще всего данные новообразования ассоциированы с генетическими и хромосомными аномалиями и могут быть также рассмотрены как врождённый порок развития лимфатической системы.

Лимфангиома – доброкачественная (чаще существующая с рождения) опухоль, состоящая из многочисленных резко расширенных лимфатических сосудов, выстланных зрелым эндотелием. При наличии мультицентрического или инфильтративного роста данная опухоль классифицируется как лимфангиоматоз, который, не смотря на морфологически доброкачественный характер, имеет экспансивный, а иногда и инфильтративный рост со сдавлением окружающих органов и тканей.

В данной работе приводится описание клинического случая, демонстрирующего сложность клинической и морфологической диагностики при наличии лимфангиоматоза клетчатки малого таза, имитирующего злокачественную опухоль кишечника.

Ключевые слова: лимфангиома, лимфангиоматоз, морфологическая диагностика

SUMMARY

Tumors of the lymphatic vessels are quite rare and occur in the overwhelming majority of cases in childhood. Most often, these neoplasms are associated with genetic and chromosomal abnormalities and can also be considered as a congenital malformation of the lymphatic system.

Lymphangioma is a benign (usually present from birth) tumor consisting of numerous sharply dilated lymphatic vessels lined with mature endothelium. In the presence of multicentric or infiltrative growth, this tumor is classified as lymphangiomatosis, which, despite its morphologically benign nature, is characterized by expansive and sometimes infiltrative growth with compression of surrounding organs and tissues.

This paper describes a clinical case demonstrating the complexity of clinical and morphological diagnostics in the presence of lymphangiomatosis of the pelvic tissue, imitating a malignant tumor of the intestine.

Keywords: lymphangioma, lymphangiomatosis, morphological diagnostics

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из актуальнейших проблем медицины. Однако, в ряде случаев причиной смерти может стать и доброкачественная опухоль, или же вообще опухолеподобный процесс. По данным Росстата в 2021 году первоначальной причиной смерти 4148 пациентов стали доброкачественные опухоли, новообразования пограничной степени злокачественности, а также злокачественные новообразования *insitu* [1].

После макроскопического исследования, а иногда и после проведения гистологического исследования, бывает сложно достоверно определить степень дифференцировки новообразования. Иногда возникает вопрос, является ли вообще данное образование опухолью – существует широкий спектр неопухолевой патологии, имитирующей злокачественные новообразования – воспалительные заболевания, паразитарные инфекции, пороки развития и т.д. [2-7].

Опухоли лимфатических сосудов довольно редки (так например, в США данные новообразования занимают лишь 4% от всех сосудистых опухолей) и встречаются в подавляющем случае в детском возрасте. Чаще всего данные новообразования ассоциированы с генетическими и хромосомными аномалиями (мутации в гене *PIK3CA*, ассоциация с трисомией по 13,18,21 хромосомам, синдромами Тёрнера и Дауна) и

могут быть также рассмотрены как врождённый порок развития лимфатической системы.

Лимфангиома – доброкачественная опухоль, состоящая из многочисленных резко расширенных лимфатических сосудов, выстланных зрелым эндотелием. Чаще всего данные опухоли локализируются поверхностно в области шеи и поясе верхней конечности (95%), гораздо реже (около 2% случаев) поражают брюшную полость и забрюшинное пространство, а также, кости и мягкие ткани конечностей; крайне редко – средостение (1% случаев) [10,11].

При наличии мультицентрического или инфильтративного роста данная опухоль классифицируется как лимфангиоматоз, который, не смотря на морфологически доброкачественный характер, имеет экспансивный, а иногда и инфильтративный рост со сдавлением окружающих органов и тканей, что делает данное образование злокачественным клинически и значительно ухудшает прогноз для пациента [12,13].

Приведенный нами случай ставит целью, показать, с какими сложностями может столкнуться как лечащий врач, так и врач-патологоанатом при проведении дифференциальной диагностики в случае наличия данного новообразования.

Клинический случай:

Пациент Л., 62 года. Обратился в поликлинику с жалобами на боль в нижних отделах живота, снижение массы тела (10 кг за 3 месяца). На амбулаторном этапе проведено колоноскопическое исследование – сдавление ректо-сигмоидного отдела толстого кишечника извне.

Направлен в стационар с диагнозом толстокишечной непроходимости, принято решение провести лапаротомию – при обследовании в брюшной полости выявлены признаки толстокишечной непроходимости, в ректо-сигмоидном отделе толстого кишечника выявлена неподвижная опухоль до 6 см в диаметре, прорастающая в забрюшинное пространство, малый таз. Заподозрена злокачественная опухоль, учитывая невозможность проведения радикального хирургического вмешательства, принято решение провести паллиативное хирургическое пособие с наложением трансверзостомы.

В послеоперационном периоде развился панкреонекроз с деструкцией хвоста поджелудочной железы, выполнялись многочисленные санационные релапаротомии, однако, не смотря на проводимое лечение, через 10 дней пациент скончался.

С учётом наличия морфологически неverified новообразования брюшной полости труп умершего направлен на патологоанатомическое исследование.

При патологоанатомическом исследовании в области ректо-сигмоидного отдела на протяжении 6 см стенка толстой кишки резко утолщена, хрящевидной плотности, просвет кишки здесь резко сужен, пропускает лишь браншу анатомического пинцета. Какого-либо образования макроскопически не обнаружено – отмечалось

лишь выраженное полнокровие сосудистых стенок толстого кишечника. При проведении поперечного среза отмечалось значительное, до 2 см утолщение стенки, поверхность среза была бледно-серой, ткани здесь также хрящевидной плотности, однородные, волокнистые; описанные изменения стенки наблюдались на всём протяжении изменённого участка (рис.1).

Окружающая клетчатка была более плотной, нежели клетчатка других отделов брюшной полости, однако, при исследовании нефиксированного в формалине материала, достоверно каких-либо изменений в ней не определялось.

После гистологического исследования признаков роста злокачественного новообразования выявлено не было. Гистоархитектоника стенки толстого кишечника в проекции изменённой области была сохранна, однако, отмечалась резкая гипертрофия мышечной оболочки (стратификация слоёв мышечной оболочки сохранена, сами волокна типичного строения, мономорфны), отмечается резко выраженное расширение сосудов стенки, создаётся впечатление о пролабировании их со стороны жировой клетчатки (рис.2).

Решено провести дополнительное макроскопическое исследование секционного материала после фиксации в формалине. При внешнем осмотре самого кишечника каких-либо новых находок не обнаружено.

Однако, при исследовании окружающей кишечника и парапростатической клетчатки, мы обратили внимание на пористую структуру её – фрагменты взяты на гистологическое исследование.

При микроскопическом исследовании фрагментов жировой клетчатки в толще её отмечается значительное рас-

ширение лимфатических сосудов, окружённых разрастаниями плотной волокнистой соединительной ткани (рис.3). Сам эндотелий сосудов зрелый, с мономорфными ядрами (рис.4).

Дополнительно взяты фрагменты предстательной железы и семенных пузырьков. В парапростатической клетчатке изменения аналогичны описанным в параректальной, также отмечается пролабирование лимфатических сосудов в толщу семенного пузырька (рис.5).

Учитывая диффузное поражение жировой клетчатки малого таза без признаков злокачественной трансформации эндотелия описанных сосудов, а также отсутствие какой-либо патологии, которая могла бы привести к столь выраженному лимфостазу (в том числе иных новообразований), основным заболеванием в данном случае явился лимфангиоматоз жировой клетчатки малого таза, приведший к развитию каскада фатальных осложнений.

Обсуждение

В данном случае мы столкнулись с рядом диагностических сложностей.

Во-первых, данная опухоль крайне редко [14,15] встречается среди взрослых пациентов, а также не имеет достоверных клинико-инструментальных критериев [16], что ставит её далеко не на первые позиции в кругу патологий для дифференциальной диагностики и требует исключения довольно большого количества заболеваний.

Во-вторых, в виду инфильтративного, более характерного для злокачественных новообразований, характера роста данная опухоль была изначально воспринята как злокачественное новообразование брюшной полости.

Действительно, среди всех образований брюшины, лидирует канцероматоз [17] и столкнувшись с инфильтра-

тивно растущей опухолью, мы должны в первую очередь исключить её злокачественный (в том числе и метастатический) характер. Проведение биопсии новообразования зачастую позволяет достоверно установить характер его, а в случае вторичного поражения брюшной полости значительно сократить область поиска первичной опухоли (если данных о ней на момент проведения исследования нет).

Однако, в данном случае, забранные тканевые образцы, содержащие паретически расширенные лимфатические сосуды, высланные зрелым эндотелием, позволяют лишь косвенно исключить злокачественный характер опухоли, что подводит нас к третьей диагностической проблеме.

В-третьих, даже при исключении злокачественного характера данного процесса, мы должны выявить суть его – является ли данное новообразование опухолью или же это вовсе опухолеподобный процесс?

Брюшная полость, являясьместилищем для большого количества органов и структур, может страдать от огромнейшего количества патологий – воспалительных (в частности туберкулёза [18,19]), а также иной патологии (перитониальные кисты, гематомы и, паразитарные заболевания (в частности, эхинококкоз и альвеококкоз) и т.д.).

И опять же, учитывая крайнюю редкость лимфангиоматоза у взрослых, а также схожести изменений при данной патологии (клинических, ультрасонографических, рентгенологических и т.д.[20]) с изменениями при множестве различных заболеваний, лечащему врачу перед постановкой диагноза, вероятно, придётся исключить столь большое количество патологий, что проведение дифференциальной диагностики может стать неразрешимой

задачей, особенно, если пациент находится в тяжёлом состоянии, обусловленном как самим новообразованием, так и коморбидной патологией.

Выводы

Лимфангиоматоз брюшной полости является крайне редкой патологией и исключительно сложен в диагностике.

Несмотря на то, что мы имеем широкий арсенал диагностических методов, крайне малое число наблюдений и отсутствие патогномоничных изменений не позволяет нам определить клинические критерии, необходимые для постановки верного диагноза.

Единственным достоверным методом постановки диагноза в данном случае является гистологическое исследование удалённого новообразования.

При невозможности проведения патолого-анатомического исследования лечащему врачу предстоит по истине титанический труд по исключению всей возможной патологии брюшной полости, для постановки данного диагноза-исключения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. Заболеваемость населения по основным классам болезней за 2000-2023 гг. Число умерших по причинам смерти за 2021 год. М.; 2023. [Federal State Statistics Service of the Russian Federation. Morbidity of the population by major classes of diseases for 2000-2023. Number of deaths due to causes of death for 2021. Moscow; 2023]. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

2. Kaur H., Mishra D., Roychoudhury A., Kakkar A., Mridha A.R., Sharma M.C. Malignancy mimics- Diagnostic perplexities for oral and maxillofacial pathologists. *J Oral Maxillofac Pathol* 2022;26(3):423.

3. Karaosmanoglu A.D., Uysal A., Karcaaltincaba M. et al. Non-

neoplastichepatopancreatobiliary lesions simulating malignancy: can we differentiate? *Insights Imaging* 2020;11(1):21.

4. Guirguis M.S., Adrada B., Santiago L. et al. Mimickers of breast malignancy: imaging findings, pathologic concordance and clinical management. *Insights Imaging* 2021;12(1):53.

5. Spruill, L. Benign mimickers of malignant breast lesions. *Semin Diagn Pathol* 2016;33(1):2-12.

6. Zhang T., Feng L., Lian J., Ren R.L. Giant benign phyllodes breast tumor with pulmonary nodule mimicking malignancy: A case report. *World J Clin Cases* 2020;8(12):2565-2573.

7. Davis D.L., Morrison J.J. Hip arthroplasty pseudotumors: pathogenesis, imaging, and clinical decision-making. *J Clin Imaging Sci* 2016;6:17.

8. Yamamura K., Beppu T., Oda E. et al. Hepatic inflammatory pseudotumor mimicking malignant tumor with rare onset of intra-abdominal hemorrhage. *Anticancer Res* 2021;41(5):2727-2732.

9. Mohtarim R.E., Derqaoui S., Sassi S. et al. Inflammatory pseudotumor: big similarities and diagnostic challenges. *J Surg Case Rep* 2024;2024(9):rjae562.

10. Аксенова О.А., Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А. и др. Первичная лимфангиома, лимфедема нижней конечности плода в практике УЗИ. *Медицинский вестник Юга России* 2022;13(3):188-192. [Aksenova O.A., Chaplygina E.V., Kaplunova O.A. et al. Primary lymphangioma, lymphedema of the lower limb of the fetus in the practice of ultrasound. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii* 2022; 13(3): 188-192].

11. Miceli A., Stewart K.M. Lymphangioma. In :StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261940/> (accessed 15.05.2024).

12. Soft tissue and bone tumours : WHO Classification of Tumours Editorial Board. Volume 3.5th edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.

13. El Ezzi O., Saliou G., Gengler C., de Buys Roessingh A. Congenital lymphangioma-

tosis: Multidisciplinary approach. *J Pediatr Surg Case Rep* 2020;71:101621.

14. Liu KR, Zhang S, Chen WR, Huang YX, Li XG. Intermittent melena and refractory anemia due to jejunal cavernous lymphangioma: A case report. *World J Gastrointest Surg.* 2024 Apr 27;16(4):1208-1214. doi: 10.4240/wjgs.v16.i4.1208. PMID: 38690049; PMCID: PMC11056656.

15. Kohga A, Kawabe A, Hasegawa Y, Yajima K, Okumura T, Yamashita K, Isogaki J, Suzuki K, Komiyama A. Ileo-ileal intussusception caused by lymphangioma of the small bowel treated by single-incision laparoscopic-assisted ileal resection. *World J Gastroenterol.* 2017;23:167–172. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.167.

16. Improta L, Tzanis D, Bouhadiba T, Abdelhafidh K, Bonvalot S. Overview of primary adult retroperitoneal tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46:1573–1579. doi:

17. Szadkowska MA, Pałucki J, Cieszanowski A. Diagnosis and treatment of

peritoneal carcinomatosis - a comprehensive overview. *Pol J Radiol.* 2023 Feb 9;88:e89-e97. doi: 10.5114/pjr.2023.125027. PMID: 36910885; PMCID: PMC9995246.

18. Abdominal lymphangioma mimicking peritoneal tuberculosis *V P Sinhabahu1 , K S H de Silva2 , M Samarasinghe3 , C S Perera4 Sri Lanka Journal of Child Health, 2017; 46(3): 291-292 DOI: <http://dx.doi.org/10.4038/slch.v46i3.8337>

19. Karhan AN, Soyer T, Gunes A, Talim B, Karnak I, Oguz B, Saltik Temizel IN. Giant Omental Cyst (Lymphangioma) Mimicking Ascites and Tuberculosis. *Iran J Radiol.* 2016 May 24;13(3):e31943. doi: 10.5812/iranradiol.31943. PMID: 27853495; PMCID: PMC5107244.

20. Levy AD, Cantisani V, Miettinen M. Abdominal lymphangiomas: imaging features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jun;182(6):1485-91. doi: 10.2214/ajr.182.6.1821485. PMID: 15149994.



Рисунок 1. Ректо-сигмоидный отдел толстого кишечника (поперечный разрез стенки). Стенка резко утолщена, плотная. На разрезе в толще её отмечается разрастание белесоватой однородной ткани. Резко выраженное полнокровие сосудов слизистой оболочки.

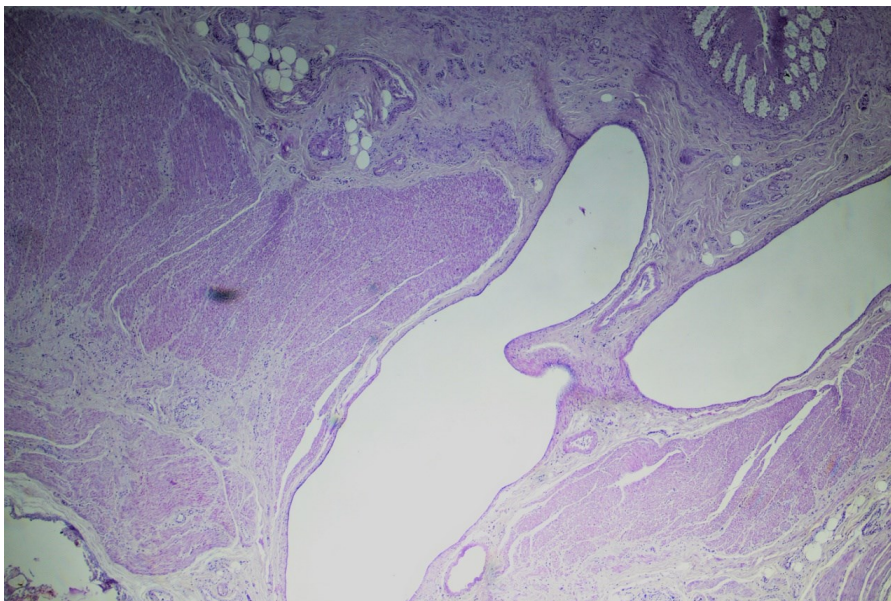
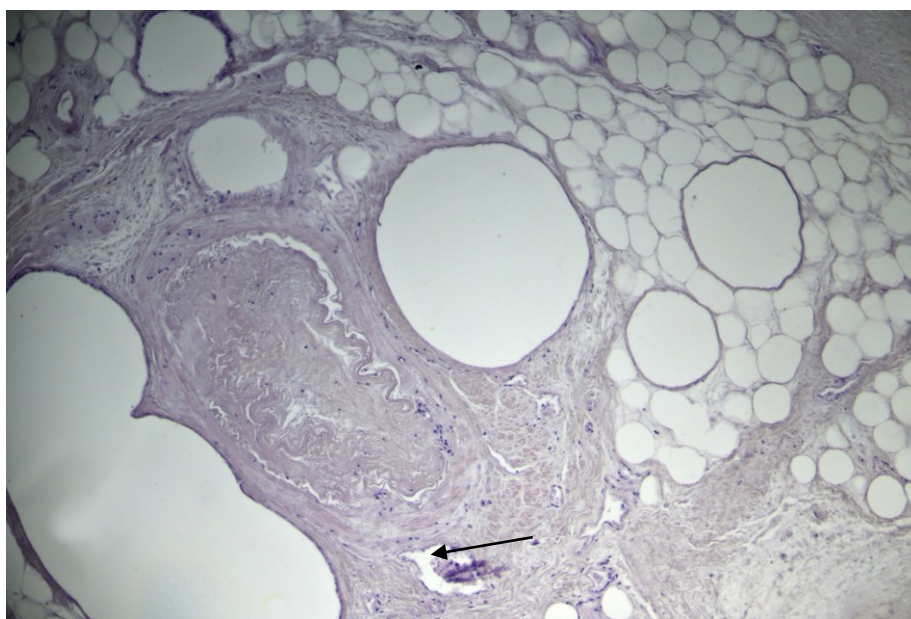


Рисунок 2. Изменённый участок толстого кишечника.

Мышечные волокна здесь типичного строения, чётко заметно разделение мышечной оболочки на циркулярный и продольный слои.

В толще стенки видны резко расширенные сосуды, создаётся впечатление о проникновении их в толщу стенки со стороны окружающей клетчатки.

Окраска гематоксилином и эозином, x40.



В жировой клетчатке видны многочисленные разновеликие лимфатические сосуды, вмурованные в разрастания плотной волокнистой соединительной ткани. В толщу соединительной ткани виден сосуд с почти полной облитерацией просвета (стрелка)

Окраска гематоксилином и эозином, x100.

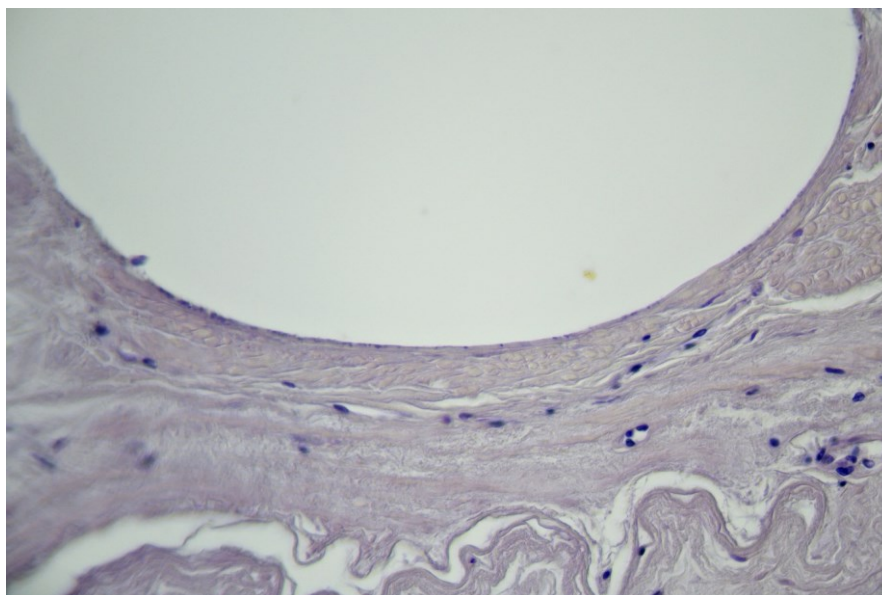


Рисунок 4. Фрагменты клетчатки малого таза (этот же участок на большем увеличении).

Эндотелий сосуда зрелый, представлен слоем клеток с мономорфными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, x400.

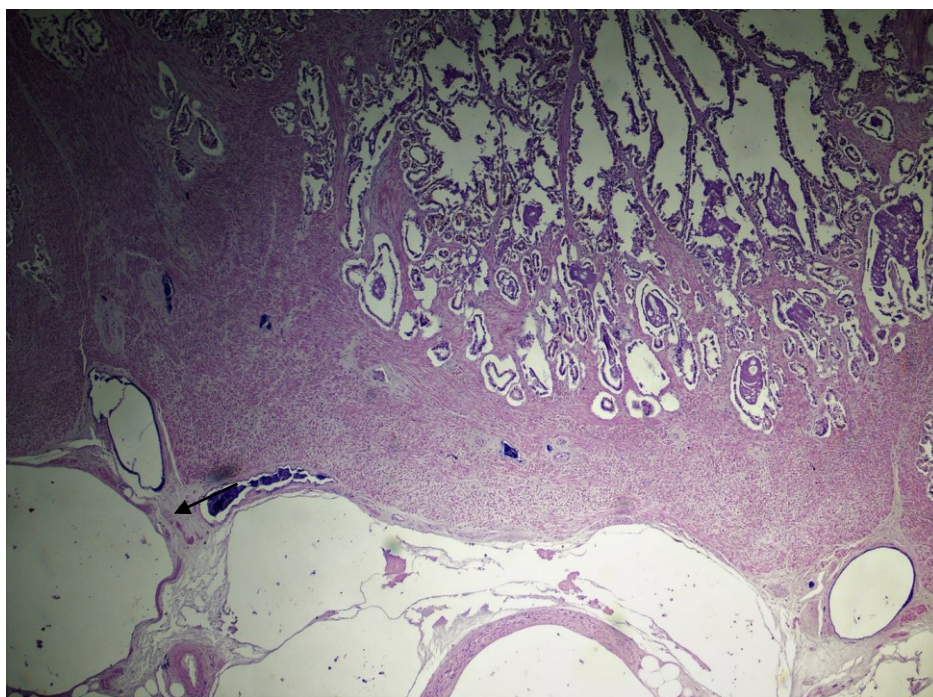


Рисунок 5. Фрагменты клетчатки малого таза с семенным пузырьком. В клетчатке также видны группы паретически расширенных сосудов, аналогичных описанным в параректальной клетчатке. Видны участки пролабирования лимфатических сосудов в толщу стенки семенного пузырька (стрелки).

Скопления синих масс в просветах сосудов представлены колониями микроорганизмов (постмортальные изменения).

Окраска гематоксилином и эозином, x40.

Сведения об авторах

Антон Анатольевич Бойко – ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Врач-патологоанатом Челябинского областного патологоанатомического бюро.

Номер телефона: 89120845375

E-mail: aaboyko2019@mail.ru

ORCID: 0009-0009-2575-8292

Носков Александр Дмитриевич – Студент 3 курса, лечебного факультета. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

E-mail: tina.super.dog@gmail.com

Номер телефона: 89000215507

Холодова Екатерина Дмитриевна – Студент 3 курса, лечебного факультета. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

E-mail: holodova.kate@gmail.com

Номер телефона: 89995845312

Для ссылки: Заяц Т.А., Казачков Е.Л., Кудревич Ю.В., Зиганшин О.Р., Сычугов Г.В. Структурные особенности ремоделирования внеклеточного матрикса после терапевтической коррекции инволютивных изменений кожи лица. Южно-Уральский медицинский журнал. 2025; (2). С. 93-106.

УДК 616.5-076

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПОСЛЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ЛИЦА

Заяц Т.А., Казачков Е.Л., Кудревич Ю.В., Зиганшин О.Р., Сычугов Г.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64

STRUCTURAL FEATURES OF EXTRACELLULAR MATRIX REMODELING AFTER THERAPEUTIC CORRECTION OF FACIAL SKIN INVOLUTIONAL CHANGES

Zayats T.A., Kazachkov E.L., Kudrevich Y.V., Ziganshin O.R., Sychugov G.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Возрастные изменения сопровождаются различными повреждениями волокнистых и межклеточных компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к ремоделированию матрикса с разрастанием зрелой соединительной ткани и фибротизации.

Цель исследования – дать сравнительную морфологическую характеристику отдельных компонентов внеклеточного матрикса, местного клеточного и гуморального иммунитета в коже до и после воздействия терапевтических средств.

Методы: В исследовании принимали участие 80 пациенток с возрастными инволютивными изменениями кожи лица, отобранных согласно критериям включения и исключения, которые были разделены на две группы в зависимости от метода проведения антивозрастной терапии. У всех женщин до и после процедуры проведено изучение биоптатов кожи с проведением иммуногистохимического исследования.

Результаты: Морфологические проявления воздействия на сенесцентную кожу препаратов гиалуроновой кислоты и гидролизата плаценты человека проявляются в повышении толщины эпидермального покрова, при снижении толщины сосочкового и сетчатого слоев дермы. Также отмечались значительные изменения архитектоники волокнистого компонента внеклеточного матрикса, в частности увеличение плотности

содержания в дерме коллагеновых волокон I, III и VII типа, при синхронном повышении уровня содержания фактора роста фибробластов.

Заключение: При проведении коррекции инволютивных изменений кожи лица морфологические признаки ремоделирования внеклеточного матрикса отличаются в зависимости от типа используемых препаратов. Предложенная математическая модель регрессии по показателю толщины сетчатого слоя позволяет прогнозировать результаты процедуры антивозрастной терапии препаратом гиалуроновой кислоты

Ключевые слова: старение кожи, внеклеточный матрикс, коллаген I типа, коллаген III типа, коллаген VII типа, местный иммунитет.

SUMMARY

Age-related changes are accompanied by various damages of fibrous and interstitial components of the extracellular matrix, which leads to matrix remodeling with mature connective tissue overgrowth and fibrotization.

The aim of the study was to give a comparative morphological characterization of individual components of the extracellular matrix, local cellular and humoral immunity in the skin before and after exposure to therapeutic agents.

Methods: The study involved 80 female patients with age-related involutional changes of the facial skin, selected according to the inclusion and exclusion criteria, who were divided into two groups depending on the method of anti-aging therapy. In all women before and after the procedure, skin biopsy specimens were studied with immunohistochemical examination.

Results: Morphological manifestations of the effects of exposure of senescent skin to preparations of hyaluronic acid and human placenta hydrolysate are manifested in an increase in the thickness of the epidermal cover, with a decrease in the thickness of the papillary and reticular layers of the dermis. Significant changes in the architectonics of the fibrous component of the extracellular matrix were also observed, in particular, an increase in the density of collagen fibers of I, III and VII types in the dermis, with a synchronous increase in the level of fibroblast growth factor.

Conclusions: Morphological signs of extracellular matrix remodeling differ depending on the type of preparations used during correction of involutional changes in facial skin. The proposed mathematical model of regression on the indicator of reticular layer thickness allows to predict the results of anti-aging therapy procedure with hyaluronic acid preparation

Keywords: skin aging, extracellular matrix, collagen type I, collagen type III, collagen type VII, local immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является естественным барьером против различных внешних патогенов и вредного воздействия окружающей среды, при этом общая площадь поверхности прямого контакта с факторами внешней среды составляет около 1,8 м² [1]. Сохранение здорового состояния кожи в последнее время выступает как общесоциальная проблема,

побуждающая представителей разнообразных слоев общества затрачивать большие средства для сохранения и улучшение внешнего вида кожи. С возрастом развиваются различные инволютивные процессы в коже человека, такие как нарушение гидратации, истончение дермы, изменения и нарушения пигментации, снижение эластичности и формирование морщин. Данные про-

цессы происходят из взаимодействия между внутренними (генетическими, хронологическими) и внешними (экологическими) факторами старения, в первую очередь ультрафиолетового излучения, промышленного загрязнения воздуха и воздействия табачного дыма [2,3].

López-Otín C. с соавт. [4] предложили двенадцать молекулярных, клеточных и системных признаков старения: 1) нестабильность ДНК, 2) укорочение концевых участков хромосом, 3) нарушения экспрессии генов, 4) нестабильность белков, 5) нарушение метаболизма питательных веществ, 6) нарушение функционирования митохондрий, 7) старение клеток, 8) уменьшение количества стволовых клеток, 9) нарушение межклеточных взаимодействий, 10) нарушенная макроаутофагия, 11) хроническое воспаление, 12) дисбактериоз. Все эти признаки старения тесно переплетены и взаимосвязаны. Такое многообразие факторов говорит о том, что старение — сложный процесс, при этом его следует оценивать как единое целое. При этом каждый из указанных процессов необходимо рассматривать как фокус изучения возрастных инволютивных процессов, в том числе определения воздействия антивозрастных лекарств.

Возрастные изменения сопровождаются различными повреждениями волокнистых и межклеточных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к ремоделированию ВКМ с разрастанием зрелой соединительной ткани и фибротизации [5]. Состояние ВКМ также влияет на функцию стареющих клеток, в результате повышается синтез матриксных металлопротеиназ, что приводит к развитию порочного круга повреждения ВКМ [6]. Кожа постоянно подвергается воздействию

окружающей среды и загрязняющих веществ, причем наиболее значительным является ультрафиолетовое излучение (УФИ) солнца. Фотоповреждение проявляется дезорганизацией ВКМ кожи со снижением содержания коллагена, степень которого коррелирует с тяжестью фотоповреждения; а также солнечным эластолизом [7].

Увеличение продолжительности активной жизни населения в сочетании с социальным запросом на молодую кожу увеличивает спрос на эффективные косметические процедуры для лица, особенно на неинвазивные, нехирургические процедуры омоложения кожи с минимальным риском и временем на реабилитацию. Сегодня для коррекции сенесцентных процессов кожных покровов предлагается большой спектр лечебных приемов. [8].

Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой линейный гликозаминогликан, в состав которого входит N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. ГК значительно представлена во ВКМ соединительной ткани. При этом, ГК кожи составляет 50% или более от общего количества ГК в организме [9,10]. Вследствие своих характерных свойств, таких как вязкость, упругость, биосовместимость, биоразлагаемость, неиммуногенность, ГК широко применяется для достижения антисенесцентных эффектов, таких как замедление старения кожи, уменьшение морщин, носогубных складок, увлажнения кожи [11,12]. Чаще всего ГК применяют местно или подкожно / внутрикожно. Современные исследования сообщают о том, что глубокое введение филлеров ГК для коррекции объема может улучшить плотность, толщину и упругость кожи и что эти улучшения могут сохраняться в течение 12 месяцев. При этом сообщается, что необходимы

крупномасштабные, хорошо контролируемые исследования для обоснования эффектов воздействия ГК на кожу при антивозрастной терапии [13].

В медицинской практике гидролизаты плаценты человека (ГПЧ) начали использовать с начала XX века. Считается, что многочисленные биологические эффекты ГПЧ — это следствие их сложного молекулярного состава. Так в ГПЧ обнаружено более 4 000 белков, включая различные ростовые факторы, гормоны, цитохромы, ферменты энергетического метаболизма. Из ГПЧ выделяли эстрадиол, простагландины, энкефалины, множество микроэлементов. Исследователи ГПЧ считают, что эффекты компонентов ГПЧ проявляются в стимуляции процессов репарации, противовоспалительном и иммуномодулирующем эффектах [14]. Ранее сообщалось, что после курсового применения ГПЧ выявляется увеличение в дермальном компартменте гликопротеинов и белков. Также в коже отмечалось увеличение представительства различных ростовых факторов (роста фибробластов, роста эндотелия сосудов, трансформирующего β). Отмечалось снижение содержания интерлейкина 8 и при одновременном повышении интерлейкинов 1 α , 6, 20. Также отмечалось повышение бактерицидной активности кожи [15].

В доступной нам научной литературе недостаточно данных доказательной медицины, объясняющих механизмы развития регенеративных функций кожи при воздействии различных стимулирующих факторов на основании сравнительной характеристики изменений внеклеточного матрикса. При этом, при применении комбинированных методик воздействия крайне сложно определить вклад каждого метода в антивозрастные механизмы по отдельности [16].

Цель исследования — дать сравнительную морфологическую характеристику отдельных компонентов внеклеточного матрикса, местного клеточного и гуморального иммунитета в коже до и после воздействия терапевтических средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 80 условно соматически здоровых пациенток с возрастными изменениями кожи лица, отобранных согласно критериям включения и невключения, которые были разделены на две группы в зависимости от метода терапевтической коррекции инволютивных процессов кожи. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11 от 05.10.2020). Исследование проводилось при наличии предварительного информированного согласия пациенток и публикацию полученных данных в открытой печати.

Критерии включения в исследование: возраст 35-65 лет; отсутствие беременности и лактации; отсутствие зависимостей (алкоголь, наркотические вещества); наличие информированного согласия на участие в исследовании; I-III фототип кожи по Фитцпатрику; II-III стадии фотостарения по Глогау.

Критерии невключения: доброкачественные или злокачественные новообразования в анамнезе или на момент курации; инфекционные заболевания на момент курации; хронические соматические заболевания в стадии обострения / декомпенсации; аллергические заболевания; заболевания кожи лица; прием заместительной гормональной терапии; применение инъекционных и аппаратных косметологических методик в последние 6 месяцев;

наличие небиodeградируемых филлеров и нитей.

Пациенток разделили на две группы в зависимости от используемого препарата. 1 группа (n=40) представлена пациентками, которым (по личным предпочтениям женщин) проводили процедуру биоревитализации препаратом Revi: гиалуроновая кислота 10 мг/мл, трегалоза 0,2 мг/мл. 2-ю группу (n=40) составили пациентки, которым по их личным предпочтениям проведен курс внутримышечных инъекций препаратом Лаеннек: гидролизат плаценты человека 112 мг.

У всех женщин 1-ой и 2-ой групп до и на 45 день после процедуры проведено изучение punch-биоптатов кожи. При исследовании биоптатов учитывалась средняя толщина эпидермиса, средний диаметр концевых отделов потовых желез, средний диаметр клубочков потовых желез, средняя толщина сосочкового и сетчатого слоев. Для определения объемной плотности «зрелого» и «молодого» коллагена применяли гистохимическую окраску по Геровичи, для определения плотности эластических волокон – по Вейгерту, для определения плотности ретикулиновых волокон – по Гомори.

Во всех случаях выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с помощью моноклональных и поликлональных антител против коллагенов I, III, VII типов, фактора роста фибробластов (FGF2), рецепторов CD3, CD4, CD8, CD20, иммуноглобулинов G, M, A (IgG, IgM, IgA). Количественное исследование проводили с помощью лицензированной программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» (ВидеоТест, Россия). При этом рассчитывали относительную плотность (об%) изучаемых структур по отношению к общей площади исследуемого кадра.

Статистический анализ осуществлён с помощью лицензионной программы Statsoft Statistica 10. Методы описательной статистики включали расчёт медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). При сравнении двух групп по количественным признакам проводили сравнение с помощью критерия Манна-Уитни, при сравнении показателей до и после процедуры применяли критерий Уилкоксона. Для оценки корреляционных связей рассчитывались коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент корреляции Спирмена в зависимости от типа распределения показателя. Для построения математических моделей прогноза эффективности исследованных методов использовался множественный регрессионный анализ с расчетом множественной линейной регрессии в обеих исследованных группах. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил 46 и 49 лет соответственно в 1-й и 2-й группах. Место жительства, образование, занятость, семейное положение, состав семьи не имели значимых отличий в группах ($p > 0,05$).

На первом этапе исследования punch-биоптатов кожи, взятых на 45 сутки после проведения процедуры введения препарата ГК, изучали изменения анатомо-гистологического строения кожи. Отмечено статистически значимое увеличение толщины эпидермиса (на 10%) при уменьшении толщины сосочкового (на 37%) и сетчатого (на 68%) слоев дермы. Диаметр концевых отделов потовых желез не подвергался значительным изменениям, однако значимо уменьшался диаметр клубочков потовых желез. Результаты морфометрических измерений представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели описательной статистики морфометрии отдельных морфологических структур кожи пациенток 1 группы после процедуры антивозрастной терапии.

Исследуемый признак	Показатель описательной статистики	До процедуры (n=40)	После процедуры (n=40)	Критерий Уилкоксона
Толщина эпидермиса, мкм	Медиана	66,235	73,190	p=0,008
	Q1; Q3 квартили	58,265; 75,795	68,855; 85,970	
Диаметр концевых отделов потовых желез, мкм	Медиана	37,400	37,335	p=0,455
	Q1; Q3 квартили	30,550; 41,125	30,785; 44,220	
Диаметр клубочков потовых желез, мкм	Медиана	137,740	103,990	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	124,100; 149,655	91,170; 114,545	
Толщина сосочкового слоя дермы, мкм	Медиана	88,315	64,095	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	77,975; 97,940	57,050; 75,620	
Толщина сетчатого слоя дермы, мкм	Медиана	664,805	447,135	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	573,760; 770,230	341,305; 526,270	
Q1 – нижний квартиль. Q2 – верхний квартиль.				

При анализе содержания волокнистых структур в дерме, отмечено значимое увеличение волокон ретикулярного каркаса (в 5 раз от исходного). При этом содержание эластических волокон не претерпевало значительных изменений. Значительное изменение отмечалось в содержании и структуре коллагеновых волокон. Общее содержание коллагеновых волокон возрастало на 40% от исходного. При этом, данное увеличение происходило за счет молодых коллагеновых волокон, удельный вес которых возрастал в 2 раза.

При анализе результатов ИГХ-исследования субтипов коллагеновых волокон после процедуры у пациенток 1-й группы отмечено увеличение объемной плотности коллагена I типа на 48%, III типа на 40%. Значительно (на 85%) увеличилось содержание коллагеновых волокон VII типа. При этом более чем на 44% возросло содержание FGF2 во внеклеточном матриксе дермы. Результаты гистохимического и ИГХ определения объемной плотности компонентов ВКМ у пациенток этой группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели описательной статистики морфометрии компонентов ВКМ кожи пациенток 1 группы после процедуры антивозрастной терапии (гистохимическое и иммуногистохимическое исследование)

Исследуемый признак	Показатель описательной статистики	До проце-дуры (n=40)	После процедуры (n=40)	Критерий Уилкоксона
Объемная плотность эла-стических волокон, об%	Медиана	4,145	4,452	p=0,649
	Q1; Q3 квартили	3,112; 5,371	3,302; 5,492	
Объемная плотность рети-кулиновых волокон, об%	Медиана	0,275	1,416	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	0,198; 0,402	1,302; 1,570	
Объемная плотность кол-лагеновых волокон, об%	Медиана	59,825	84,900	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	58,648; 61,241	80,130; 87,655	
Объемная плотность зре-лых коллагеновых волокон, об%	Медиана	76,535	41,800	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	69,305; 82,535	39,900; 50,850	
Объемная плотность мо-лодых коллагеновых воло-кон, об%	Медиана	23,380	56,350	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	19,565; 32,325	46,100; 60,100	
Объемная плотность кол-лагена I типа, об%	Медиана	25,632	38,078	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	23,793; 28,718	36,305; 39,863	
Объемная плотность кол-лагена III типа, об%	Медиана	32,285	45,115	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	29,550; 37,422	43,114; 46,878	
Объемная плотность кол-лагена VII типа, об%	Медиана	0,499	0,911	p=0,004
	Q1; Q3 квартили	0,260; 0,907	0,448; 1,919	
Объемная плотность FGF2, об%	Медиана	0,474	0,680	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	0,344; 0,568	0,608; 0,808	
Q1 – нижний квартиль. Q2 – верхний квартиль.				

На заключительном этапе изучения гистопрепаратов punch-биопсий кожи пациенток 1 группы были исследованы компоненты клеточного и гуморального иммунитета кожи. На 45 сутки после процедуры отмечено статистически значимое повышение содержания CD3+ Т-лимфоцитов в дерме на 80%.

При этом количество CD4+ клеток возросло в 2 раза, а CD8+ - в 3 раза. Среди компонентов гуморального иммунитета отмечался прирост объемной плотности в дерме IgG на 30% при снижении содержания IgM на 18%, однако эти различия не имели статистической значимости. Результаты подсчета количе-

ства клеток инфильтрата и объемной плотности распределения исследован-

ных компонентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели описательной статистики морфометрии компонентов местного иммунитета кожи пациенток 1 группы после процедуры антивозрастной терапии (иммуногистохимическое исследование)

Исследуемый признак	Показатель описательной статистики	До проце-дуры (n=40)	После процедуры (n=40)	Критерий Уилкоксона
Количество CD3+ лимфоци-тов на 1 мм ²	Медиана	254	457	p<0,001
	Q1; Q3	192; 377	390; 497	
Количество CD4+ лимфоци-тов на 1 мм ²	Медиана	125	274	p<0,001
	Q1; Q3	78; 164	236; 298	
Количество CD8+ лимфоци-тов на 1 мм ²	Медиана	34	107	p<0,001
	Q1; Q3	24;73	70; 144	
Количество CD20+ лимфо-цитов на 1 мм ²	Медиана	7	5	p=0,140
	Q1; Q3	4; 8	4; 7	
Объемная плотность IgG, об%	Медиана	1,334	1,742	p=0,476
	Q1; Q3	0,997; 1,532	0,808; 2,522	
Объемная плотность IgM, об%	Медиана	4,877	4,117	p=0,061
	Q1; Q3	3,807; 6,071	3,451; 5,279	
Объемная плотность IgA, об%	Медиана	5,087	5,098	p=0,838
	Q1; Q3	4,363; 5,819	4,175; 6,105	

Q1 – нижний квартиль. Q3 – верхний квартиль.

Во 2-й группе биоптатов кожи отмечено статистически значимое увеличение толщины эпидермиса (на 8%), при уменьшении толщины сосочкового (14%) и сетчатого (13%) слоев дермы. Однако данный эффект был выражен значительно слабее, чем в 1-й группе.

Диаметр концевых отделов потовых желез, как и диаметр клубочков потовых желез не подвергался статистически значимым изменениям после процедуры. Результаты морфометрических измерений в биоптатах этой группы представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели описательной статистики морфометрии отдельных морфологических структур кожи пациенток 2 группы после процедуры антивозрастной терапии

Исследуемый признак	Показатель описательной статистики	До проце- дуры (n=40)	После процедуры (n=40)	Критерий Уилкоксона
Толщина эпидермиса, мкм	Медиана	68,145	73,560	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	59,905; 74,365	71,600; 76,275	
Диаметр концевых отделов потовых желез, мкм	Медиана	36,089	35,160	p=0,798
	Q1; Q3 квартили	30,776; 43,520	32,460; 41,725	
Диаметр клубочков пото- вых желез, мкм	Медиана	136,065	123,265	p=0,484
	Q1; Q3 квартили	107,780; 148,945	109,455; 148,485	
Толщина сосочкового слоя дермы, мкм	Медиана	87,450	76,765	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	77,500; 93,405	70,340; 80,680	
Толщина сетчатого слоя дермы, мкм	Медиана	661,115	584,405	p=0,024
	Q1; Q3 квартили	544,940; 727,590	552,580; 624,700	
Q1 – нижний квартиль. Q2 – верхний квартиль.				

При морфологическом исследовании волокнистых компонентов ВКМ кожи, как и в 1 группе отмечено значимое увеличение волокон ретикулярного каркаса (в 5,9 раза от исходного). Объемная плотность эластических волокон не претерпевала значительных изменений. Значительное изменение отмечалось в содержании и структуре коллагеновых волокон. Общее содержание коллагеновых волокон возрастало на 13,5% от исходного. однако, главным образом, за счет «молодых» коллагеновых волокон, удельный вес которых

возрастал в 2 раза. ИГХ исследование субтипов коллагеновых волокон выявило статистически значимое увеличение после процедуры объемной плотности коллагена I типа на 17%, III типа на 15%. Объемная плотность коллагеновых волокон VII типа не подвергалась изменению. Содержание FGF2 во внеклеточном матриксе дермы возросло на 14,5%. Результаты определения объемной плотности компонентов ВКМ у пациенток 2-й группы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели описательной статистики морфометрии компонентов ВКМ кожи пациенток 2 группы после процедуры антивозрастной терапии (гистохимическое и иммуногистохимическое исследование)

Исследуемый признак	Показатель описательной статистики	До проце-дуры (n=40)	После процедуры (n=40)	Критерий Уилкоксона
Объемная плотность эла-стических волокон, об%	Медиана	4,243	4,405	p=0,249
	Q1; Q3 квартили	3,725; 4,878	4,089; 4,758	
Объемная плотность рети-кулиновых волокон, об%	Медиана	0,260	1,540	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	0,180; 0,592	1,176; 1,815	
Объемная плотность кол-лагеновых волокон, об%	Медиана	59,146	67,197	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	58,083; 60,250	65,213; 68,544	
Объемная плотность зре-лых коллагеновых воло-кон, об%	Медиана	74,940	47,605	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	72,865; 77,545	42,725; 52,715	
Объемная плотность мо-лодых коллагеновых воло-кон, об%	Медиана	25,060	52,395	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	22,455; 27,135	47,285; 57,275	
Объемная плотность кол-лагена I типа, об%	Медиана	25,401	29,692	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	24,737; 26,301	28,352; 30,646	
Объемная плотность кол-лагена III типа, об%	Медиана	32,628	37,605	p<0,001
	Q1; Q3 квартили	31,825; 33,389	36,496; 38,906	
Q1 – нижний квартиль. Q2 – верхний квартиль.				

При исследовании компонентов клеточного и гуморального иммунитета кожи на 45 сутки после процедуры отмечено статистически значимое повышение содержания CD3+ Т-лимфоцитов в дерме в 2,4 раза. При этом количество CD4+ клеток возросло всего на 11%, а CD8+ - на 31%. Среди компонентов гуморального иммунитета отмечался

прирост объемной плотности в дерме IgG на 16% при снижении содержания IgM на 5%, однако эти различия не имели статистической значимости. Результаты подсчета количества клеток инфильтрата и объемной плотности распределения исследованных компонентов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели описательной статистики морфометрии компонентов местного иммунитета кожи пациенток 2 группы после процедуры антивозрастной терапии (иммуногистохимическое исследование)

Исследуемый признак	Показатель описательной статистики	До проце- дуры (n=40)	После процедуры (n=40)	Критерий Уилкоксона
Количество CD3+ лимфоци- тов на 1 мм2	Медиана	146	355	p<0,001
	Q1; Q3	121; 202	286; 461	
Количество CD4+ лимфоци- тов на 1 мм2	Медиана	215	238	p<0,001
	Q1; Q3	191;254	194; 287	
Количество CD8+ лимфоци- тов на 1 мм2	Медиана	58	76	p<0,001
	Q1; Q3	43; 75	65; 99	
Количество CD20+ лимфо- цитов на 1 мм2	Медиана	6	5	p=0,648
	Q1; Q3	4; 7	4; 7	
Объемная плотность IgG, об%	Медиана	1,350	1,570	p=0,053
	Q1; Q3	1,145; 1,659	1,277; 1,891	
Объемная плотность IgM, об%	Медиана	4,767	4,542	p=0,486
	Q1; Q3	3,922; 5,351	3,679; 5,351	
Объемная плотность IgA, об%	Медиана	5,125	5,217	p=0,813
	Q1; Q3	4,478; 5,962	4,522; 6,042	
Q1 – нижний квартиль. Q3 – верхний квартиль.				

Нами выполнен множественный регрессионный анализ с расчетом коэффициентов линейной регрессии в обеих исследованных группах. В качестве зависимой переменной был выбран показатель толщины сетчатого слоя дермы, как наиболее значимый в формировании толщины кожи и отека дермы. В качестве входных параметров (независимые переменные) модели (X) были представлены следующие факторы: X1 - Объемная плотность эластических волокон, об%; X2 - Объемная плотность ретикулиновых волокон, об%; X3 - Объемная плотность коллагеновых волокон, об%; X4 - Объемная плотность зрелых коллагеновых волокон, об%; X5 - Объемная плотность молодых коллагеновых волокон, об%; X6 - Объемная плотность коллагена I типа, об%; X7 - Объемная плотность коллагена III типа,

об%; X8 - Объемная плотность коллагена VII типа, об%; X9 - Объемная плотность FGF2, об%; X10 - Количество CD3+ лимфоцитов на 1 мм²; X11 - Количество CD4+ лимфоцитов на 1 мм²; X12 - Количество CD8+ лимфоцитов на 1 мм²; X13 - Количество CD20+ лимфоцитов на 1 мм²; X14 - Объемная плотность IgG, об%; X15 - Объемная плотность IgM, об%; X16 - Объемная плотность IgA, об%.

При использовании метода пошаговой регрессии в 1 группе наблюдений, получена регрессионная модель: $Y = 653,75 - 80,2 \cdot X8 + 38,93 \cdot X14$. Коэффициент детерминации модели R^2 составил 0,243; критерий Фишера $F(2,37) = 5,9271$, $p=0,00585$, модель статистически значима. Статистические показатели модели показаны в таблице 7.

Таблица 7. Статистические показатели регрессионной модели по показателю – толщина сетчатого слоя дермы

	b*	Std.Err. b*	b	Std.Err. b	t(38)	p-value
Константа			653,75	47,11	13,88	<0,0001
Collagen VII (X8)	-0,33	0,14	-80,20	35,56	-2,26	0,0301
IgG (X14)	0,33	0,14	38,93	16,96	2,30	0,0275

Построенная статистическая модель, описывающая зависимость толщины сетчатого слоя дермы после процедуры антивозрастной терапии препаратом ГК имеет достаточную внутреннюю валидность. Следовательно, данную модель можно применять для прогнозирования результатов применения препарата ГК в качестве антивозрастной терапии кожи.

При этом нам не удалось определить достаточно валидную модель для прогнозирования результатов применения препарата ГПЧ в качестве антивозрастной терапии кожи модели по показателю – толщина сетчатого слоя дермы. Аналогичная картина наблюдалась при расчетах математических моделей по показателям толщины эпидермиса и сосочкового слоя кожи.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение кожи, приводящее к кумулятивным изменениям в структуре, функциях и внешнем виде кожи, является сложным процессом, на который влияют как внутренние, так и внешние факторы. Старение кожи является не только физиологическим явлением, но и риском для здоровья, приводящим к повышенной хрупкости кожи, замедленному и ухудшенному заживлению ран, а также увеличению случаев инфекций и новообразований кожи [17].

Как правило, изменения структуры, функции и внешнего вида кожи более выражены у фотостареющей, чем у хро-

нологически состарившейся кожи. Однако эти два типа старения порой трудно разделить. В коже, подвергающейся инсоляции, они зачастую накладываются друг на друга, поскольку имеют общие клинические признаки, связанные с изменениями дермального матрикса, ведущими к образованию морщин, дряблости и хрупкости кожи. Здоровая дерма содержит белки ВКМ, такие как коллаген, эластин и протеогликаны, которые придают коже прочность и упругость. Старение кожи, связанное с изменениями дермального матрикса и атрофией, может быть вызвано старением дермальных клеток, в частности, фибробластов, а также снижением синтеза и ускоренным распадом дермальных коллагеновых волокон [18].

Нами установлено, что морфологические проявления воздействия на сенесцентную кожу препарата ГК проявляются в повышении толщины эпидермального покрова (на 10%) при снижении толщины сосочкового (на 37%) и сетчатого (на 68%) слоев дермы. При этом отмечены значительные изменения архитектоники волокнистого компонента ВКМ: увеличение плотности тонких аригирофильных ретикулярных волокон (в 5 раз от исходного), изменение соотношения между «зрелыми» и «молодыми» коллагеновыми волокнами до 2:3. Показано, что применение препарата ГК обуславливает увеличение плотности содержания в дерме коллагеновых волокон I (на 48%), III (на 40%) и VII (на 85%) типов при синхронном повышении уровня содержания

фактора роста фибробластов (на 44%). Местное иммуномодулирующее воздействие препарата ГК проявляется в повышении количества CD4+ (в 2 раза) и CD8+ (в 3 раза) лимфоцитов. При этом соотношение CD4+ / CD8+ изменяется с 3,7 до 2,5.

После воздействия на кожу препарата ГПЧ вектор структурных изменений соответствовал направленности ремоделирования компонентов кожи у пациенток 1-й группы, однако морфометрические показатели морфологических перестроек в биоптатах 2-й группы оказались менее выражены и статистически значимы, чем после воздействия препарата ГК. Так, толщина эпидермиса увеличивалась на 8%, при уменьшении толщины сосочкового (на 14%) и сетчатого (на 13%) слоев дермы. В строении волокнистого компонента внеклеточного матрикса отмечено увеличение плотности содержания коллагеновых волокон I типа на 17%, III типа – на 15%, а уровня представительства FGF2 – на 14%. При этом содержание коллагена якорных фибрилл эпидермально-дермального перехода VII типа не изменялось, а содержание ретикулиновых волокон и соотношение «зрелых» и «молодых» коллагеновых волокон существенно не отличалось от одноимённых показателей в биоптатах 1-й группы. Местное иммуномодулирующее воздействие препарата ГПЧ проявлялось в повышении количества CD4+ (на 11%) и CD8+ (31%) Т-лимфоцитов. При этом соотношение CD4+ / CD8+ уменьшилось с 3,7 до 3,0, однако данные параметры оказались менее выраженными, чем после воздействия препарата ГК.

Предложенная математическая модель регрессии по показателю толщины сетчатого слоя позволяет прогнозировать результаты процедуры анти-возрастной терапии препаратом гиалуроновой кислоты (гиалуроновая кислота 10 мг/мл, трегалоза 0,2 мг/мл) на основании определения объемной плотно-

сти коллагена VII типа и иммуноглобулина G в дерме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Zhang Y., Liu L., Yue L. et al. Uncovering key mechanisms and intervention therapies in aging skin. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024 Oct; 79: 66-80.
2. Varela-Eirín M., Demaria M. Cellular senescence. *Curr Biol.* 2022 May 23;32(10):R448-R452.
3. Baechle J.J., Chen N., Makhijani P. et al. Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Mol Metab.* 2023 Aug; 74:101755.
4. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell.* 2023 Jan 19; 186(2):243-278.
5. Fedintsev A., Moskalev A. Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules - A missing hallmark of aging. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62: 101097.
6. Levi N., Papismadov N., Solomonov I. et al. The ECM path of senescence in aging: components and modifiers. *FEBS J.* 2020 Jul; 287(13): 2636-2646.
7. Quan T., Fisher G.J. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: a mini-review. *Gerontology.* 2015; 61(5):427-34.
8. Владимиров В.В., Карагедян А. Д., Санчес Е.А. Коррекция возрастных изменений кожи лица методом воздействия электромагнитного излучения полихроматического красного света в диапазоне 618—633 нм (промежуточные результаты). *Клиническая дерматология и венерология.* – 2015; 14(3): 22-28 [Vladimirov V.V., Karagedyan A.D., Sanches E.A. Correction of age-related changes in the facial skin by electromagnetic radiation of polychromatic red light in the range of 618—633 nm (intermediate outcomes). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2015;14(3): 22-28].
9. Di Mola A., Landi M.R., Massa A. et al. Hyaluronic acid in biomedical fields: new trends from chemistry to biomaterial applications. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 19;23(22): 14372.
10. Liang J., Jiang D., Noble P.W. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Feb 1;97: 186-203.

11. Tokudome Y, Komi T, Omata A, Sekita M. A new strategy for the passive skin delivery of nanoparticulate, high molecular weight hyaluronic acid prepared by a complex polyion method. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1): 2336.
12. Bukhari S.N.A., Roswandi N.L., Waqas M. et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol.* 2018 Dec;120 (Pt B): 1682-1695.
13. Ghatge A.S., Ghatge S.B. The effectiveness of injectable hyaluronic acid in the improvement of the facial skin quality: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 Apr 4;16: 891-899.
14. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells Int.* 2018 Jan 18;2018: 4837930.
15. Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В. и др. Комплексная оценка эффективности курсового применения гидролизата плаценты человека с целью коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 6–15 [Kuznetsova E.K., Mezentsseva E.A., Kudrevich Y.V. et al. Complex assessment of the effectiveness of human placenta hydrolyzate injection course in order to correct age-associated changes in the face skin. *Effective Pharmacotherapy* 2022; 18 (31): 6–15].
16. Ali S.M. In vivo confocal Raman spectroscopic imaging of the human skin extracellular matrix degradation due to accumulated intrinsic and extrinsic aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2021 Mar;37(2): 140-152.
17. Lee H., Hong Y., Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 19;22(22):12489.
18. Stanley J.R. Synergy of understanding dermatologic disease and epidermal biology. *J Clin Invest.* 2012 Feb;122(2): 436-9.

Конфликт интересов: Конфликт интересов отсутствует.

Сведения об авторах:

Заяц Татьяна Александровна – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 90583399@mail.ru

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, doctorkel@yandex.ru

Кудревич Юлия Валерьевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, cyton@mail.ru

Зиганшин Олег Раисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ziganshin_oleg@mail.ru

Сычугов Глеб Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, docsgv@yandex.ru

Вклад авторов:

Научное руководство, концепция исследования, методология, итоговые выводы: Казачков Е.Л., Зиганшин О.Р.

Сбор и обработка материала, написание статьи: Заяц Т.А., Кудревич Ю.В., Сычугов Г.В.

Научное руководство, доработка текста, итоговые выводы: Казачков Е.Л., Зиганшин О.Р.

ОМОЛОЖЕНИЕ КОЖИ

с витаминами



УЛУЧШАЕТ
ВНЕШНИЙ ВИД КОЖИ,
ПРЕДУПРЕЖДАЕТ
И ЗАДЕРЖИВАЕТ
ЕЁ СТАРЕНИЕ

ВИТАМИН А

- Активизирует процесс образования и роста новых клеток
- Способствует регенерации кожи
- При ежедневном применении оказывает эффект филлера — заметно разглаживает мелкие морщинки
- Стимулирует выработку коллагена и эластина
- Повышает упругость и усиливает здоровое сияние кожи

ВИТАМИН D

- Защищает клеточные мембраны от разрушения
- Уменьшает фотостарение кожи

ВИТАМИН E

- Природный антиоксидант, замедляющий процессы старения
- Предупреждает многие возрастные изменения кожи
- Тонизирует кожу и повышает её эластичность



Регистрационное удостоверение
№ Р N000330/01
АО «РЕТИНОИДЫ» / РЕКЛАМА
ПРОДАЕТСЯ ТОЛЬКО В АПТЕКЕ
WWW.RADEVIT.RU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

