

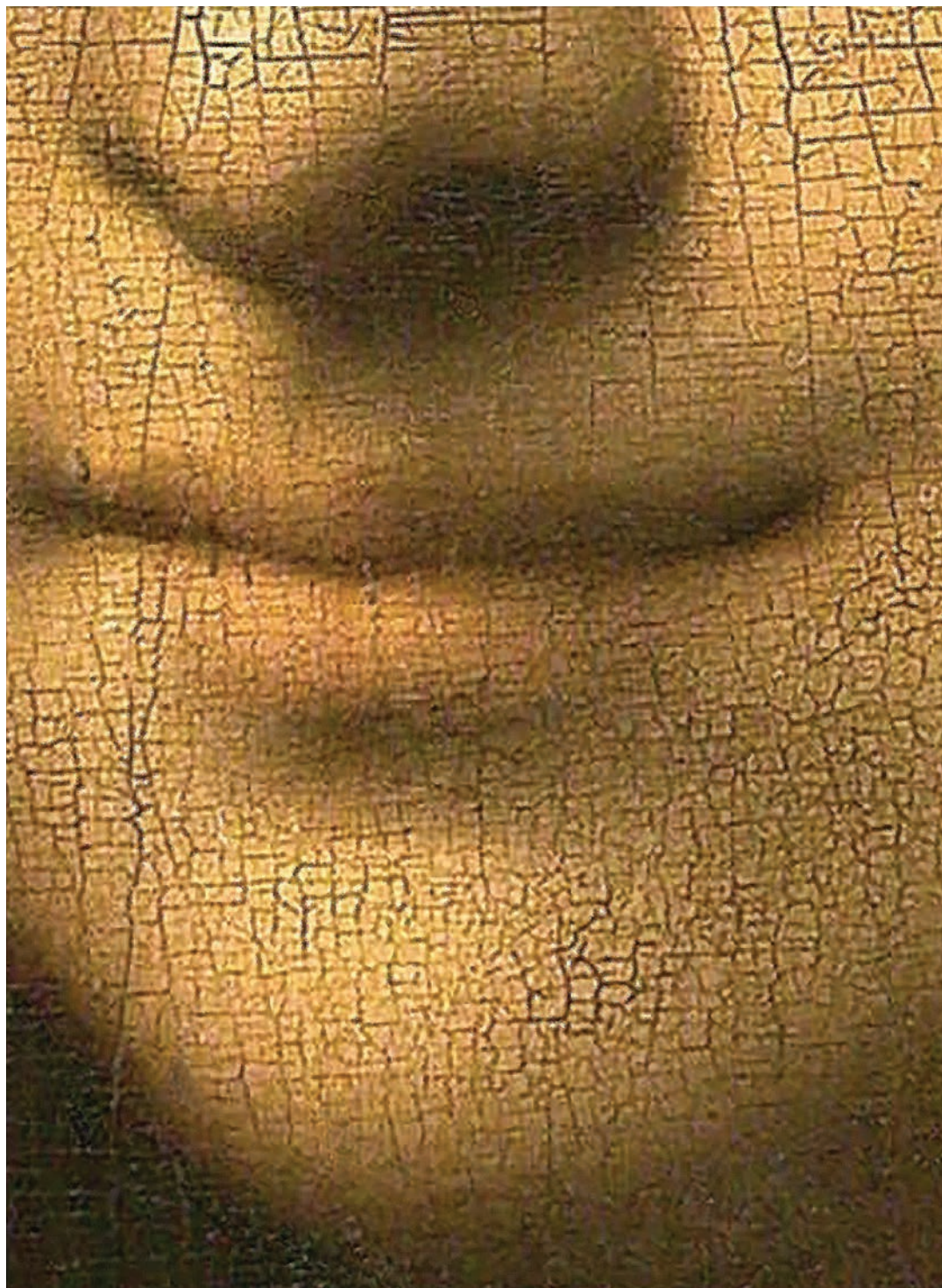


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | №8

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ДЕРМАТОЛОГИЯ / КОСМЕТОЛОГИЯ

DERMATOLOGY / COSMETOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 31 мая 2021 г.

Тираж 6 500 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2021
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2021
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2021
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.04.2021
№8	Дерматология/косметология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.05.2021
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2021
№11	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2021
№12	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2021
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2021
№16	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2021
№17	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2021
№18	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2021
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2021



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova, Yulia
Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription

index 88144.

Russian Post Catalog – subscription

index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on May 31, 2021.

The circulation is 6,500 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2021

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	
№8	Dermatology/Cosmetology	31.05.2021
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№9	Oncology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
	<i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№10	Neurology/Rheumatology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№11	Pediatrics	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№12	Polyclinic	31.07.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Pulmonology	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№17	Pediatrics	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№18	Otorhinolaryngology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
	<i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№21	Polyclinic	30.12.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялюкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Суких Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svislushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

События

Блицкриг в терапии псориаза: эксперты обсудили выбор первого биологического препарата7

Заболевания кожи

Е.В. Матушевская, Е.В. Владимирова, Ю.И. Матушевская, Е.А. Авербух, А.Ю. Шаталова
Топическая терапия псориаза. Разбор клинических случаев 13

А.В. Миченко, О.В. Жукова, М.Н. Острцова, О.Л. Новожилова
Ведение пациентов с высоким риском развития меланомы кожи: организационные
и клинические аспекты 21

Ю.С. Ковалева, Н.К. Зяблицкая, М.В. Оробей, Н.К. Бишевская
Комбинированная патогенетическая терапия аллергических дерматозов у детей 28

О.В. Жукова, Е.И. Касихина, М.Н. Острцова, Н.Н. Потекаев
Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором
ИЛ23p19 ризанкизумабом 40

М.Н. Острцова, А. Корневская, Е.И. Касихина, О.В. Жукова
Опыт применения многокомпонентного геля на основе троксерутина, гепарина и декспантенола
в реабилитации пациентов после косметологических вмешательств 53

А.Л. Пирузян, З.А. Невозинская, И.М. Корсунская
Кожные бактериальные инфекции – всегда актуальная проблема 63

Е.В. Дворянкова
Флутиказона пропионат для наружного применения: фармакологические свойства и клиническая
эффективность 68

Е.И. Касихина, М.Н. Острцова, Г.П. Терещенко
Ретроспективный анализ клинического течения и сроков регресса солитарной мастоцитомы у детей72

Трихология

Л.Р. Сакания, О.О. Мельниченко, И.М. Корсунская
Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению77

Диссертант

В.В. Соболев, А.Г. Соболева, Н.Н. Потекаев, О.О. Мельниченко, И.М. Корсунская, С.И. Артемьева
Анализ экспрессии гена *PPAR γ* при лечении псориаза 82

Content

Events

Blitzkrieg in psoriasis therapy: experts discussed the choice of the first biological drug 7

Dermal diseases

E.V. Matushevskaya, E.V. Vladimirova, Yu.I. Matushevskaya, E.A. Averbukh, A.Yu. Shatalova
 Topical psoriasis therapy. Review of clinical cases 13

A.V. Michenko, O.V. Zhukova, M.N. Ostretsova, O.L. Novozhilova
 Management of patients at high risk of developing skin melanoma: organizational and clinical aspects 21

Ju.S. Kovaleva, N.K. Zyablitskaya, M.V. Orobei, N.K. Bishevskaya
 Combined pathogenetic therapy of allergic dermatoses in children 28

O.V. Zhukova, E.I. Kasikhina, M.N. Ostretsova, N.N. Potekaev
 New possibilities of systemic therapy of plaque psoriasis with the IL23p19 inhibitor risankizumab 40

M.N. Ostretsova, A. Korenevskaya, E.I. Kasikhina, O.V. Zhukova
 Experience of applying a multi-component gel based on troxerutin, heparin sodium and dexpanthenol
 in the rehabilitation of patients after cosmetic procedures. 53

A.L. Piruzyan, Z.A. Niewozinska, I.M. Korsunskaya
 Skin bacterial infections – always a topical problem 63

E.V. Dvoriankova
 Fluticasone propionate for external use: pharmacological properties and clinical effectiveness 68

E.I. Kasikhina, M.N. Ostretsova, G.P. Tereshchenko
 Solitary mastocytoma in children: a retrospective analysis of the clinical course and timing of regression 72

Trichology

L.R. Sakaniya, O.O. Melnichenko, I.M. Korsunskaya
 Hair loss due to a new coronavirus infection: treatment approaches. 77

Dissertant

V.V. Sobolev, A.G. Soboleva, N.N. Potekaev, O.O. Melnichenko, I.M. Korsunskaya, S.I. Artemyeva
 PPAR γ gene expression analysis in psoriasis treatment 82

Блицкриг в терапии псориаза: эксперты обсудили выбор первого биологического препарата

Blitzkrieg in psoriasis therapy: experts discussed the choice of the first biological drug

17 марта в рамках 14-го Международного форума дерматовенерологов и косметологов IFDC 2021 прошел сателлитный симпозиум на тему «Выбор первого биологического препарата в терапии псориаза». Эксперты в сфере здравоохранения и экономики обсудили критерии назначения генно-инженерных препаратов, а также фармакоэкономические и социальные проблемы терапии заболевания в современной России.

Модератором круглого стола выступила Лариса Сергеевна Круглова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ. Во вступительном слове она отметила важность междисциплинарного подхода в терапии псориаза, а также необходимость участия в обсуждении проблематики экономических экспертов, поскольку критериями выбора первого биологического препарата терапии заболевания сегодня выступают не только эффективность и безопасность, но и экономические факторы.

По словам Ларисы Сергеевны, именно генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) зачастую рассматривают как препараты выбора до назначения системных базисных противовоспалительных средств. Особенно это касается тяжелых случаев заболевания, когда индекс PASI превосходит 20 баллов или площадь поражения превышает 50%. Поскольку именно пациенты с тяжелым псориазом входят в группу риска по развитию и коморбидной патологии, и псориатического артрита, раннее вмешательство в этот системный воспалительный процесс позволяет в ряде случаев остановить прогрессию более тяжелых системных проявлений псориаза и сопутствующих заболеваний. «В отношении псориатического артрита есть уже публикации по вторичной профилактике с применением биологических препаратов», – подчеркнула эксперт.

Еще одно показание для раннего назначения ГИБП – невозможность достижения стойкой ремиссии другими средствами. При торпидном течении псориатического процесса пациент непрерывно проходит стационарное лечение, что снижает его качество жизни и определяет необходимость изменения стратегии лечения.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА: ОТ МЕДИЦИНЫ ДО ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

Предваряя последующие выступления спикеров, Лариса Сергеевна подчеркнула, что дискуссия будет посвящена не только медицинскому, но и социально-экономическому обоснованию выбора первого биологического препарата.

Сегодня арсенал средств ГИБП, которые показаны для лечения псориаза гладкой кожи и вульгарного псориаза, насчитывает 10 препаратов. Один из последних сетевых метаанализов результатов клинических испытаний различных биологических препаратов, включивший данные 12 132 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, продемонстрировал превосходство по эффективности трех препаратов: наталиумаб, иксекизумаб и гуселкумаб. Результаты непрямого сравнения данных по эффективности препаратов через год применения подтверждают данные метаанализа (рис. 1) [1–6]. При выборе первого ГИБП важно учесть множество нюансов, с тем чтобы исключить ситуации вторичной неэффективности, ускользания эффекта и, как следствие, необходимости смены препарата.

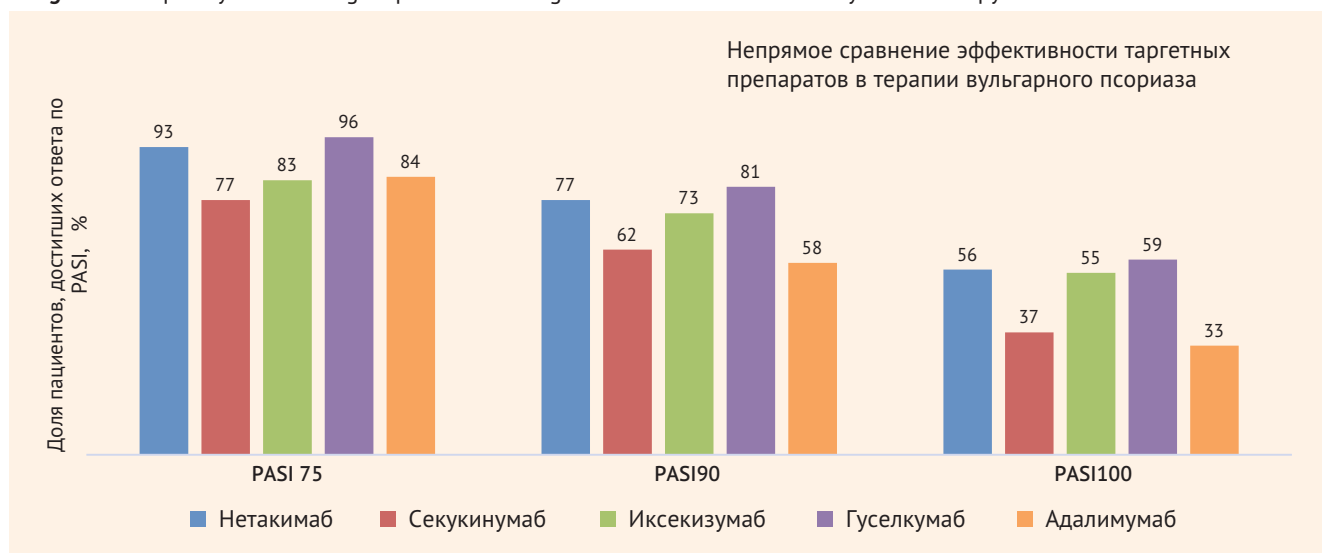
Эксперт в сфере организации здравоохранения и лекарственного обеспечения, специалист в области анализа структуры международных рынков директор «Центра социальной экономики» Руслан Орестович Древалъ подчеркнул, что при выборе первого препарата в последнее время все большее значение приобретает экономическая составляющая в силу того, что потребность пациентов в биологической терапии в значительной мере превышает текущие возможности системы здравоохранения. При прочих равных условиях возможность обеспечения большего количества пациентов препаратом биологической терапии является очень важным фактором организации медицинской помощи больным псориазом. При этом одной из целей терапии становится предотвращение развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений.

Поскольку псориатический артрит дебютирует в молодом трудоспособном возрасте, он ложится тяжелым бременем на экономику здравоохранения. «Важно понимать, какое количество пациентов нуждается в этой терапии и какое количество средств выделяется на закупку лекарственных препаратов», – отметил Руслан Орестович, подчеркнув, что доступность ГИБП для больных псориазом, которые нуждаются в таком виде терапии, в разы ниже, чем реальная потребность (рис. 2) [7].

«Сегодня охват пациентов, которые получают такую терапию, – от 0,5 до 2%, тем не менее необходимость в такой терапии оценивается от 3 до 5%. То есть у нас есть

● **Рисунок 1.** Частота достижения ответа по индексу PASI через год терапии

● **Figure 1.** Frequency of achieving response according to the PASI index after one year of therapy



достаточно пациентов, которые не могут получить необходимую помощь».

В этой связи вопрос рационального распределения финансовых ресурсов для терапии псориаза встает особенно остро. По оценкам эксперта, дефицит финансирования обеспечения пациентов с псориазом биологическими препаратами составляет от 3,3 до 3,8 млрд руб. в год.

При этом стоимость годового курса терапии нетакимабом наиболее выгодна с экономической точки зрения. «Мы видим, что многие препараты имеют сходную эффективность при применении, и когда мы здесь начинаем обсуждать минимизацию затрат на терапию первого, второго года и последующих лет, то, конечно же, при сравнении со сходными по эффективности препара-

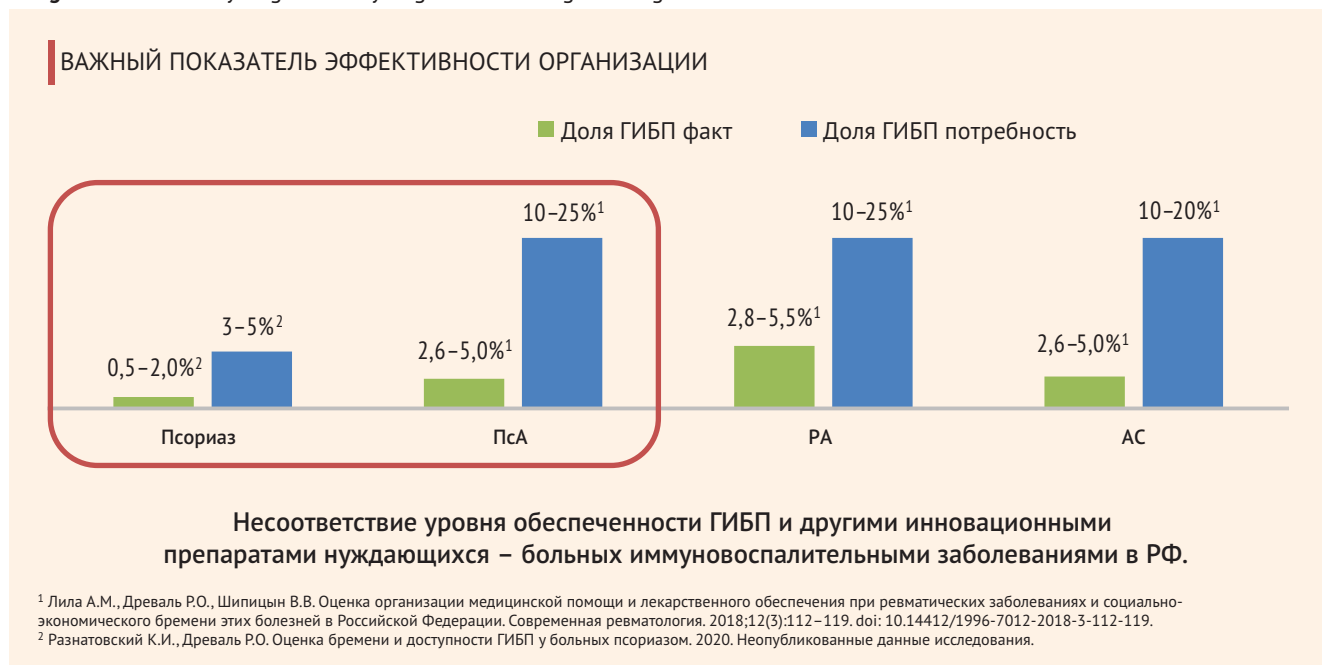
тами мы видим значительное экономическое превосходство отечественного препарата нетакимаб над аналогичными по эффективности генно-инженерными биологическими препаратами».

ПСОРИАЗ КАК РЕВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Продолжил дискуссию Илья Олегович Смитиенко, кандидат медицинских наук, врач-ревматолог, заведующий отделением терапии Медицинского центра К31 «Петровские ворота». Он рассмотрел течение псориатического артрита в разрезе проблемы периферического артрита, энтезитов, воспаления в крестцово-подвздошных сочленениях (сакроилиитов), позвоночника

● **Рисунок 2.** Доступность генно-инженерных биологических препаратов

● **Figure 2.** Availability of genetically engineered biological drugs



(спондилитов). Вектор терапии врач-ревматолог определяет по доминирующему домену – группе наиболее ярких симптомов псориатического артрита.

При дактилитах, псориатическом артрите с аксиальными проявлениями в ревматологической практике назначают НПВП курсом от 1 до 3 мес. в зависимости от тяжести процесса и в дальнейшем обсуждают необходимость назначения биологических препаратов (рис. 3) [8]. При значимых поражениях кожи препаратами выбора становятся ингибиторы интерлейкина-17, а при увеитах – ингибиторы ФНО.

Эти же группы препаратов, наряду с устекинумабом, рассматриваются в качестве терапии первой линии при лечении энтезитов, при выраженном воспалительном процессе.

Отечественный препарат нетакимаб (Эфлейра®) компании «Биокад», относящийся к фармакологической группе ингибиторов интерлейкина-17, зарегистрирован для лечения по трем показаниям – анкилозирующий спондилит, псориатический артрит (как в монотерапии, так и комбинации с метотрексатом) и псориаз. Последние данные об эффективности и безопасности препарата в терапии псориатического артрита были представлены на Конгрессе EULAR-2020.

В клинических исследованиях продемонстрировано, что эффективность нетакимаба в терапии псориатического артрита такова: в 83% случаев пациенты к 24-й нед. лечения нетакимабом достигают ответа PASI75 со стороны кожных проявлений псориаза и минимально значимого ответа ACR20 со стороны периферических суставов. «Помимо улучшения клинических и лабораторных показателей мы тормозим рентгенологическую прогрессию. Мы видим, что если у пациентов не было исходно узураций, то почти в 95% случаев за год они сохраняют свои суставы. При наличии эрозий до старта лечения мы получаем торможение процесса у 80%», – отметил эксперт.

В терапии энтезитов, дактилитов, поражений ногтевых пластинок применение нетакимаба достигает успеха в 70–90%. В этом случае, подчеркнул Илья Олегович, речь идет

14-й Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2021 прошел 17–19 марта 2021 г. в Москве.

Организаторами мероприятия выступили Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов» (НАДК), Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД), Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (ЮСТИ.РУ), и Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии (МНПЦДК). Мероприятие прошло при участии: Национальной ассоциации дерматологов и онкологов (НАДО), Профессионального общества трихологов, Российской парфюмерно-косметической ассоциации.

о количестве пациентов, которые получают решение этой проблемы, – не просто уменьшение патологического процесса, а снижение активности до показателей, близких к нулю.

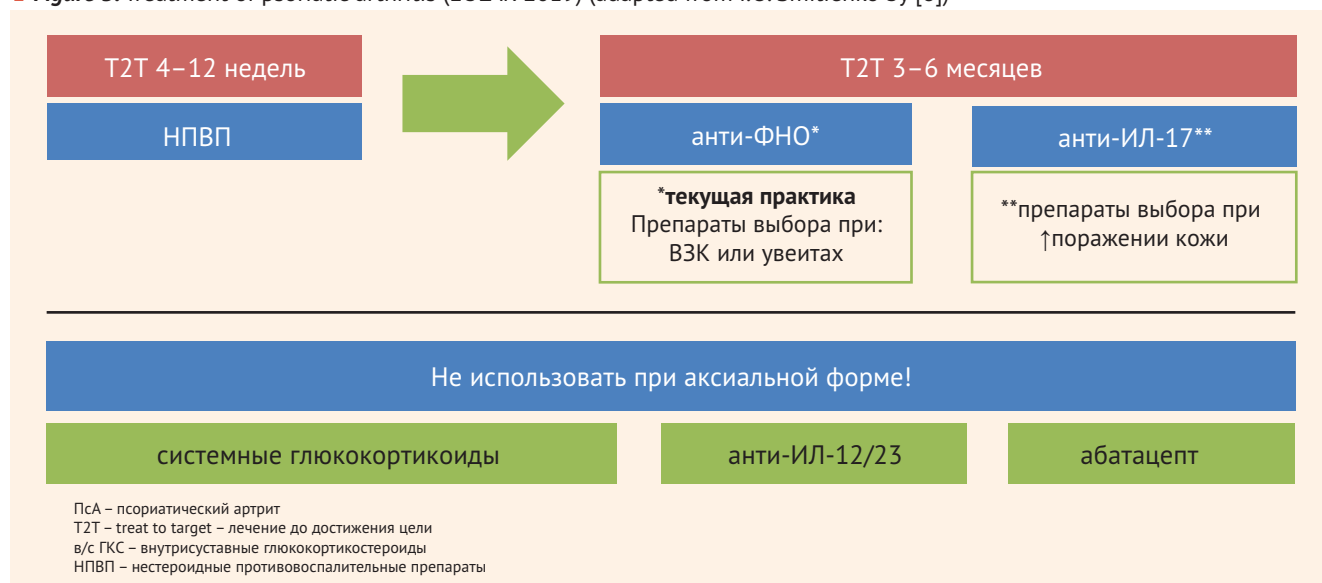
При этом Эфлейра® отличается высоким профилем безопасности, особенно в случае длительной терапии: при применении препарата дольше года количество инфекционных осложнений значительно меньше, чем при использовании других препаратов, применяемых для лечения тех же нозологий. Назначение Эфлейра® оправдано и в терапии пациентов с коморбидной патологией.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТА

В продолжение круглого стола о своем опыте применения нетакимаба рассказал дерматовенеролог кандидат медицинских наук Булат Васильевич Халилов. Он подчеркнул, что в его практике препарат продемонстрировал оптимальный профиль безопасности и эффективности

● **Рисунок 3.** Лечение псориатического артрита (EULAR 2019) (адапт. И.О. Смитиенко по [8])

● **Figure 3.** Treatment of psoriatic arthritis (EULAR 2019) (adapted from I.O. Smitienko by [8])



в терапии как кожного синдрома, так и поражений суставов. Булат Васильевич на сегодня ведет уже более 100 пациентов, которые получают терапию препаратом Эфлейра®. Его опыт показывает, что лекарственное средство обеспечивает быстрый ответ на терапию, что чрезвычайно важно для пациентов, впервые обратившихся к врачу с симптомами псориаза. Задача врача в таком случае – выбрать такую стратегию, которая покажет результативность на ранних этапах терапии и обеспечит высокую приверженность пациента лечению.

В современной терапии заболевания немаловажным фактором становится удобство применения и доступность препарата. «Пациенты могут делать инъекцию препарата сами раз в месяц при условии посещения врача для контрольного динамического наблюдения. Препарат Эфлейра® доступен пациентам для самостоятельной покупки благодаря специальной программе „Курс на выздоровление“. Она направлена на то, чтобы каждый пациент получил доступ к современным препаратам со скидками от производителя. Ну и, если мы проанализируем наш ушедший 2020 год, препарат доказал свою безопасность в свете тяжелой ситуации с COVID», – подчеркнул спикер.

Булат Васильевич отметил, что очень часто молодые пациенты с псориазом пропускают признаки манифестации заболевания и обращаются к врачу на выраженной стадии заболевания, ставя его перед необходимостью «блицкрига», когда нужно быстро и комплексно купировать патологический процесс (рис. 4).

При сочетании псориаза кожи с псориатическим артритом, при быстро прогрессирующем псориазе промедление в назначении активной терапии может привести к развитию необратимых изменений кожи и суставов, к ухудшению качества жизни пациента, к необходимости назначения множества препаратов и, как следствие, значительной фармакоэкономической нагрузке на пациента. Активная терапия в начале быстро прогрессирующего патологического процесса позволяет добиться длительной ремиссии. По опыту эксперта, в терапии псориаза препаратом Эфлейра® в достаточно короткие сроки удается добиться ответа PASI75, а зачастую уже на 12-й нед. монотерапии – и ответа PASI100.

● **Рисунок 4.** Дебют псориаза
● **Figure 4.** Debut of psoriasis



- Пациентка 32 года.
- Дебют псориаза, давность высыпаний 3 мес.
- Связывает с перенесенной инфекцией COVID-19 вскоре после выписки из стационара.
- Диагноз поставлен впервые.

На данный момент проводится обследование для определения дальнейшей тактики.

При этом, как отметил эксперт, своевременный успех терапии псориаза чрезвычайно благоприятно влияет на психологический профиль пациентов, которые зачастую при первом столкновении с симптомами болезни испытывают склонность к депрессии. В этом случае активная терапия позволяет им не только избавиться от физического дискомфорта, но и сохранить социальный статус, а значит, и высокое качество жизни. MC

Подготовила Наталья Шпынова

Список литературы / References

1. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K. et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326–338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
2. Blauvelt A., Gooderham M., Iversen L., Ball S., Zhang L., Agada N.O., Reich K. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):855–862. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.153.
3. Al-Salama Z.T., Scott L.J. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):907–918. doi: 10.1007/s40257-018-0406-1.
4. Machado A., Torres T. Spotlight on risankizumab and its potential in the treatment of plaque psoriasis: evidence to date. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:83–92. doi: 10.2147/PTT.S165943.
5. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675–1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
6. Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C., Toth D., Menter M.A., Kang S. et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598–606. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.027.
7. Лила А.М., Древал П.О., Шипицын В.В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология.* 2018;12(3): 112–119. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119. Lila A.M., Dreval P.O., Shipitsyn V.V. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):112–119. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
8. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., de Wit M., McInnes I., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700–712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.

Топическая терапия псориаза. Разбор клинических случаев

Е.В. Матушевская^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4583-0617, matushevskaya@mail.ru

Е.В. Владимиров¹, ORCID: 0000-0002-4123-4204, wellena@list.ru

Ю.И. Матушевская², ORCID: 0000-0001-5995-6689, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Е.А. Авербух², ORCID: 0000-0003-4024-1135, averbukh_lkvd@mail.ru

А.Ю. Шаталова², ORCID: 0000-0002-7714-3902, doc.shatalova@mail.ru

¹ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

² Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15

Резюме

В статье представлены данные по изучению эффективности и безопасности препаратов группы топических кортикостероидов (ТГКС) при лечении псориаза в практике врача-дерматовенеролога. Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза псориаза, в развитии которого центральную роль занимает нарушение активации врожденного и адаптивного иммунитета. Выделены основные направления в лечении псориаза, основанные на международных и российских клинических рекомендациях. Определено место ТГКС в терапии псориаза. Даны рекомендации по ведению больных с псориазом и выбору метода терапии в зависимости от формы и тяжести патологического процесса с применением ТГКС в качестве первой линии терапии псориаза легкой и средней степени заболевания на основании современных отечественных и зарубежных рекомендаций. Представлены данные собственных клинических наблюдений применения микронизированного препарата Акридерм СК для лечения разных форм псориаза. Представлено подробное описание тактики ведения и результатов терапии двух пациентов с псориазом. Показана высокая эффективность топического препарата Акридерм СК в моно- и комбинированной терапии в сочетании с фототерапией у больных псориазом средней и тяжелой степени заболевания. На основании проанализированных данных зарубежных и отечественных исследований, а также собственного опыта авторов показано, что применение препарата Акридерм СК в терапии псориаза является эффективным и безопасным и соответствует требованиям современных принципов и стандартов лечения. Опыт его использования для лечения больных псориазом продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность и низкий риск формирования нежелательных явлений.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, терапия, топические кортикостероиды, салициловая кислота, комбинированная терапия

Для цитирования: Матушевская Е.В., Владимиров Е.В., Матушевская Ю.И., Авербух Е.А., Шаталова А.Ю. Топическая терапия псориаза. Разбор клинических случаев. *Медицинский совет*. 2021;(8):13–18. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-13-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical psoriasis therapy. Review of clinical cases

Elena V. Matushevskaya^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4583-0617, matushevskaya@mail.ru

Elena V. Vladimirova¹, ORCID: 0000-0002-4123-4204, wellena@list.ru

Yuliya I. Matushevskaya², ORCID: 0000-0001-5995-6689, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Elena A. Averbukh², ORCID: 0000-0003-4024-1135, averbukh_lkvd@mail.ru

Anna Yu. Shatalova², ORCID: 0000-0002-7714-3902, doc.shatalova@mail.ru

¹ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

² Luberetskiy Dermatovenerologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Moscow 140013, Russia

Abstract

The article presents the data concerning the efficacy and safety of topical corticosteroids (TCS) in psoriasis treatment in the practice of dermatovenerologist. The questions of etiology and pathogenesis of psoriasis are considered; violation of activation of innate and adaptive immunity plays the key role in its development. The basic approaches in psoriasis treatment, based on the international and Russian clinical guidelines, are distinguished. The place of TCS in psoriasis therapy is determined. The authors give the recommendations for the management of patients with psoriasis and the choice of therapy depending on the form and severity of the pathological process with the use of TCS as the first-line therapy of mild and moderate psoriasis on the basis of the modern Russian and foreign recommendations. The article presents the data of own clinical observations of Akriderm SK micronized drug application for treatment of different forms of psoriasis. A detailed description of management tactics and results of therapy in two patients with psoriasis is presented. The high efficacy of topical Akriderm SK drug in mono- and combined therapy in combination with phototherapy in patients with moderate to severe psoriasis has been shown.

Based on the analyzed data of foreign and domestic studies, as well as the authors' own experience, it is shown that the use of Acriderm SK in psoriasis therapy is effective and safe and meets the requirements of modern treatment principles and standards. The experience of its use for treatment of psoriasis patients demonstrated high therapeutic efficacy and low risk of adverse events.

Keywords: psoriasis, pathogenesis, therapy, topical corticosteroids, salicylic acid, combination therapy

For citation: Matushevskaya E.V., Vladimirova E.V., Matushevskaya Yu.I., Averbukh E.A., Shatalova A.Yu. Topical psoriasis therapy. Review of clinical cases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):13–18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-13-18.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это распространенное иммуноопосредованное заболевание кожи, поражающее примерно 2–3% населения во всем мире [1, 2]. Распространенность заболевания варьируется в зависимости от регионов [3]. Этот показатель в кавказских и скандинавских популяциях достигает 11%, в азиатских и некоторых африканских популяциях распространенность заболевания более низкая [4–7]. Распространенность псориаза в РФ в 2018 г. составляла 242,4 заболевания на 100 тыс. населения; заболеваемость – 66,5 на 100 тыс. населения [8].

В развитии псориаза выявлено доминирующее значение генетических факторов. Основной фактор риска, до 50% наследуемости заболевания, связан с хромосомным локусом PSORS1 (Psoriasis Susceptibility) [9]. Отмечается высокая ассоциация псориаза с различными коморбидными заболеваниями. Псориаз связан с рядом сопутствующих заболеваний, включая воспалительные артриты, кардиометаболические заболевания и депрессию. У больных псориазом наблюдается повышенная гиперлипидемия, гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа и повышенный индекс массы тела [10, 11]. При псориазе выявлено существенное снижение качества жизни пациентов. Нарушение психологического качества жизни при псориазе сравнимо с раком, инфарктом миокарда и депрессией [12].

В настоящее время в связи с новыми данными в изучении патогенеза заболевания появляются инновационные методы лечения, каждый из которых потенциально может дать пациентам улучшение качества жизни и контроль над течением псориаза.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА

Патологический процесс может быть запущен в фазу инициации псориаза, возможно, вызванной травмой (феномен Кебнера), инфекцией или лекарственными препаратами [13]. Основные клинические проявления при псориазе локализуются в наружном слое кожи. Гистологическое исследование псориазных высыпаний показывает патоморфологические признаки акантоза (эпидермальная гиперплазия), паракератоза и неоваскуляризации. Однако развитие псориазного процесса не ограничивается воспалением в эпидермальном слое, а формируется взаимодействием кератиноцитов с различными типами клеток (врожденными и адаптивными иммунными клетками, клетками сосудистой

системы), находящимися в дерме. Воспалительные инфильтраты состоят из дендритных клеток кожи, макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов. Характерной особенностью патогенеза псориаза является длительное воспаление, которое приводит к неконтролируемой пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов [13, 14].

Нарушения врожденных и адаптивных кожных иммунных реакций ответственны за развитие и поддержание псориазного воспаления [13, 15]. Активация врожденной иммунной системы, обусловленная эндогенными сигналами при повреждении кератиноцитов и цитокинами, существует одновременно с аутовоспалительными процессами у одних пациентов и Т-клеточными аутоиммунными реакциями у других, причем оба механизма потенцируют друг друга [16].

В начальных стадиях заболевания важную роль играют дендритные клетки (ДК). Одним из возможных механизмов активации ДК является распознавание антимикробных пептидов (АМП). АМП секретируются кератиноцитами в ответ на повреждение клетки и экспрессируются в коже. Хорошо изучена патогенетическая роль LL37 кателицидинов в процессе активации ДК [17]. Активированные ДК играют ключевую роль в начале развития псориазного процесса и характеризуются выработкой IFN I типа (IFN-α и IFN-β). Сигнализация IFN I типа участвует в дифференцировке и функционировании Th1 и Th17, включая продукцию IFN-γ и интерлейкина (IL)-17 соответственно [18–20]. Активация адаптивного иммунного ответа через различные подмножества Т-клеток приводит в действие поддерживающую фазу псориазного воспаления [21]. Цитокины Th17, а именно IL-17, IL-21 и IL-22, активируют пролиферацию кератиноцитов в эпидермисе. Кератиноциты также активируются LL37 и значительно увеличивают выработку IFN I типа [22]. Кроме того, кератиноциты активно участвуют в воспалительном каскаде через секрецию цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF-α), хемокинов и АМП. Активированные ДК мигрируют в дренирующие лимфатические узлы и секретируют фактор некроза опухоли (TNF)-α, IL-23 и IL-12, причем последние два модулируют дифференцировку и пролиферацию клеточных подмножеств Th17 и Th1 соответственно. Показано, что в коже при псориазе процесс начинается с повышения экспрессии фактора некроза опухоли альфа TNF-α и постепенно приводит к продукции IL-23. Далее уже IL-23 вызывает дифференцировку Т-клеток в Th17. В настоящее время центральным сигнальным путем при псориазе является формирование Th17, выброс цитокинов и хемокинов, что приводит к активации TNF-α/IL-23/IL-17/IL-22- каскада [23, 24].

ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА

Пациенты с псориазом за счет хронического рецидивирующего течения заболевания часто требуют длительной, иногда пожизненной терапии. Выбор метода терапии определяется тяжестью псориаза, сопутствующими заболеваниями и приверженностью к лечению. Клиническая тяжесть заболевания и ответ на лечение могут быть оценены с помощью нескольких индексов, которые определяют площадь, тяжесть поражения поверхностных отделов тела и качество жизни пациента: PASI, BSA, DLQI. В зависимости от клинической тяжести поражения пациенты подразделяются на несколько групп: легкая, средняя и тяжелая форма псориаза (BSA < 5% – легкая форма, ≥5% – средняя, ≥10% – тяжелая) [25].

В настоящее время определяющей целью терапии псориаза является достижение полного очищения кожи и полного купирования симптомов: PASI 90/100 (полное или почти полное очищение кожи). Выбранный метод терапии должен обеспечивать долгосрочную ремиссию, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, снижение риска коморбидных заболеваний [26].

Псориаз среднетяжелой и тяжелой степени (BSA > 10, PASI > 10, DLQI > 10) требует системного лечения [27]. Наличие сопутствующих заболеваний, псориатического артрита, значительное снижение качества жизни пациента (например, вовлечение ладоней или подошв) или недостаточный ответ на местное лечение и фототерапию также влияют на выбор лечения [28].

Наружная терапия применяется как монотерапия для лечения псориаза легкой и средней степени тяжести, а также используется в сочетании с системными методами терапии при тяжелых формах заболевания. Около 80% больных псориазом страдают легкой или средней степенью тяжести дерматоза. Большинство этих больных получают только наружную терапию. Для пациентов с легким псориазом местные средства остаются основой лечения, и они включают местные кортикостероиды, аналоги витамина D, ингибиторы кальциневрина и кератолитики [29].

Топические кортикостероиды (ТГКС) приняты в качестве первой линии наружной терапии при легкой и средней степени псориаза. В ряде исследований показана высокая эффективность высокопотенциальных ТГКС при лечении псориаза, т. к. при двукратном ежедневном применении бетаметазона дипропионата 46–56% пациентов достигали ремиссии или значительного улучшения и 68–89% – при использовании клобетазола пропионата [30].

При тяжелых формах псориаза для повышения эффективности лечения ТГКС используются как дополнение к системной терапии или фототерапии при локализации высыпаний в проблемных областях: ладони, подошвы, волосистая часть головы, складки, гениталии и лицо [31].

Выбор ТГКС для лечения псориаза зависит от анатомического расположения высыпаний, толщины инфильтрации бляшки и возраста пациента. При инфильтрированных высыпаниях на туловище и/или конечностях, ладонно-подошвенной локализации рекомендовано применять ТГКС средней и высокой степени активности до 4 нед. ежедневного лечения [28].

Детский возраст и локализация высыпаний в области складок и лица являются показанием для использования ТГКС низкой и средней степени активности 1–2 раза в день в течение 2–4 нед., а затем один-два раза в неделю для поддерживающей терапии.

У четверти пациентов с псориазом наблюдается поражение ногтей, у половины пациентов отмечается поражение волосистой части головы [32]. При такой локализации псориатического процесса эффективна комбинация системной терапии и местное применение ТГКС. Так, при поражении околоногтевого валика возможно применение сильных и очень сильных ТГКС. При выборе ТГКС для лечения волосистой части головы предпочтительнее являются такие наружные формы ТГКС, как лосьоны и гели [28, 33].

При длительном существовании высыпаний может наступить их резкое утолщение, иногда с папилломатозными, бородавчатыми разрастаниями. При инфильтрированных бляшках (клиническая толщина > 0,75 мм) рекомендовано применение кератолитических средств, включая салициловую кислоту или мочевины, сильных местных кортикостероидов или их комбинации [34]. Эффективность салициловой кислоты для уменьшения гиперкератоза подтверждается наибольшим количеством доказательств [35]. Наружные средства, содержащие салициловую кислоту 2–5%, применяются у больных псориазом при гиперкератотических поражениях, при этом отмечается уменьшение эритемы, десквамации и зуда. Еще одним преимуществом салициловой кислоты является связанное с ее кератолитическим действием повышенное проникновение других активных местных агентов. Салициловая кислота также рекомендуется в сочетании с местными стероидами для повышения эффективности ТГКС при лечении псориаза [28, 34–36].

В последние годы для повышения эффективности и снижения частоты возникновения нежелательных эффектов при применении ТГКС стали применяться новые технологии для создания ЛС. Микронизация частиц некоторых гормональных препаратов позволяет увеличить площадь всасывания, степень проникновения препарата в сосудистое русло в десятки раз, что позволяет повысить эффективность, безопасность, комплаентность лечения псориаза с применением ТГКС [37].

В РФ зарегистрирован комбинированный топический препарат Акридерм СК, в состав которого входит микронизированный бетаметазон (БД) (размер частиц БД составляет менее 50 мкм), микронизированный бетаметазон 0,05% и салициловая кислота 3%.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Всем больным с псориазом была проведена терапия с применением наружного комбинированного препарата Акридерм СК® АО «Акрихин». Акридерм СК® выпускается в топической форме мази, содержит микронизированный бетаметазон 0,05% + салициловую кислоту 3%. Схема назначения два раза в день в течение 3–4 нед.

Приводим несколько собственных клинических наблюдений применения препарата Акридерм СК® у больных с псориазом.

Пациентка 44 лет обратилась к дерматологу ГБУЗ МО «ЛКВД» с жалобами на наличие высыпаний на коже ладоней и стоп, сопровождающихся периодически возникающим незначительным зудом.

Впервые высыпания появились на коже стоп 1 год назад, на коже ладоней – 2 мес. назад, периодические обострения 1 раз в 2–3 мес., связывает с воздействием стрессовых факторов. Сезонность: не отмечает. К специалистам ранее не обращалась.

Из анамнеза жизни: считает себя соматически здоровой (не обследовалась). Перенесенные травмы, оперативные вмешательства отрицает. ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В, С, туберкулез, ИППП отрицает. Аллергоанамнез не отягощен. Из вредных привычек – курение. Лекарственные средства на постоянной основе не принимает. Наследственность отягощена (у матери и дедушки по материнской линии – бляшечный псориаз).

Status localis: кожный процесс носит ограниченный, подостровоспалительный, симметричный характер, локализован на всей ладонной поверхности кистей, подошвенной поверхности стоп. Представлен эритематозно-сквамозными бляшками неправильной формы с нечеткими границами на коже ладоней, четкими – на коже стоп, с умеренной инфильтрацией, серозно-гнойными корочками, местами на поверхности очагов среднепластинчатое шелушение (рис. 1). Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Видимые слизистые оболочки нормальной окраски, свободные от высыпаний. Индекс PASI 9,6.

Для исключения микотической инфекции было проведено микроскопическое исследование соскоба с очагов кистей и стоп. По результатам исследования мицелия патогенных грибов в патологических очагах выявлено не было. Таким образом, по результатам клинко-лабораторного обследования был диагностирован ладонно-подошвенный псориаз. Назначена наружная терапия: мазь Акридерм СК® (бетаметазон 0,05% + салициловая кислота 3%) 2 раза в день – 10 дней.

При повторном осмотре через 9 дней отмечалась положительная динамика в виде уменьшения высыпаний,

инфильтрации, гиперемии, корочки частично отторглись. Появления новых элементов не отмечалось (рис. 2). На 9-й день лечения индекс PASI 6,0. Лечение было продолжено.

Пациент П. 55 лет обратился к дерматологу ФГУЗ ЦСМЧ №119 ФМБА России с жалобами на наличие множественных высыпаний на коже, сопровождающихся зудом.

Впервые высыпания появились на коже 18 лет назад. Периодические обострения 1 раз в месяц, связывает с воздействием стрессовых факторов, периодическим приемом алкоголя. Сезонность: не отмечает. К специалистам ранее не обращался. Самостоятельно использовал ТГКС без системы.

Из анамнеза жизни: считает себя соматически здоровым (не обследовался). Перенесенные травмы, оперативные вмешательства отрицает. ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В, С, туберкулез, ИППП отрицает. Аллергоанамнез не отягощен. Из вредных привычек – курение до 20 сигарет в день, 1 раз в месяц прием алкоголя. Лекарственные средства на постоянной основе не принимает. Наследственность по псориазу не отягощена.

Status localis: кожный процесс носит распространенный, хронический, воспалительный, симметричный характер: локализован на коже туловища (в основном спины), верхних и нижних конечностях, преимущественно на разгибательных поверхностях, тыльной поверхности кистей и стоп. Представлен обширными (диаметр от 10 до 30 см) эритематозно-сквамозными бляшками неправильной формы с четкими границами, с выраженной инфильтрацией, красного цвета, на поверхности очагов среднепластинчатое шелушение (рис. 3). Псориатическая триада положительная, феномен Кебнера отрицательный. Ногтевые пластины кистей и стоп – онихолиз.

На голове по краю роста волос папулезные и бляшечные высыпания умеренной инфильтрации красного цвета с серебристыми чешуйками. Видимые слизистые оболочки нормальной окраски, свободные от высыпаний. Индекс PASI 18,1.

По результатам первичного клинического обследования был диагностирован распространенный вульгарный псориаз и назначена наружная терапия: мазь Акридерм СК®

● Рисунок 1. Пациентка А. до лечения

● Figure 1. Patient A. before treatment



● Рисунок 2. Пациентка А. через 9 дней после наружного

лечения Акридерм СК® мазь

● Figure 2. Patient A. 9 days after topical treatment with Akri-
derm SK® ointment



● **Рисунок 3.** Пациент П. до лечения
● **Figure 3.** Patient P. before treatment



(бетаметазон 0,05% + салициловая кислота 3%) 2 раза в день – 10 дней. Далее пациент был отправлен на дополнительное клинико-лабораторное обследование для решения вопроса о системном комбинированном лечении с использованием методов фототерапии.

При повторном осмотре через 10 дней отмечалась положительная динамика в виде уменьшения высыпаний, инфильтрации, гиперемии. На 10-й день лечения индекс PASI 14,5 (рис. 4). Пациенту назначена терапия: комбинация фототерапии и наружного лечения с применением Акридерм СК® мазь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ТГКС в терапии псориаза является эффективным и безопасным и соответствует требованиям современных принципов лечения. Наружная терапия применяется как монотерапия для лечения псориаза легкой и средней

● **Рисунок 4.** Пациент П. через 10 дней после наружного лечения Акридерм СК® мазь

● **Figure 4.** Patient P. 10 days after topical treatment with Akriderm SK® ointment



степени тяжести, а также используется в сочетании с системными методами терапии при тяжелых формах заболевания. На российском фармацевтическом рынке зарегистрирован препарат Акридерм СК® (АО «Акрихин»), который производится в соответствии со стандартами общепризнанной в мире надлежащей производственной практики (GMP).

Опыт клинического применения препарата Акридерм СК® для лечения больных псориазом продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность и низкий риск нежелательных явлений, что обуславливает целесообразность его активного применения с целью повышения качества оказания медицинской помощи для лечения псориаза. Высокая эффективность, безопасность и оптимальный фармакоэкономический индекс повышают приверженность пациентов.



Поступила / Received 22.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2021

Принята в печать / Accepted 20.04.2021

Список литературы / References

- Kurd S.K., Gelfand J.M. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):218–224. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.022.
- Augustin M., Reich K., Glaeske G., Schaefer I., Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):147–151. doi: 10.2340/00015555-0770.
- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314–320. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x.
- Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
- Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol.* 1996;35(9):633–639. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03687.x.
- Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512–516. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
- Danielsen K., Olsen A.O., Wilsgaard T., Furberg A.S. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1303–1310. doi: 10.1111/bjd.12230.
- Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Притуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф. и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.; 2020. 66 с. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df3899140167777092d.pdf>.
Kubanov A.A., Bakulev A.L., Karamova A.E., Pritulo O.A., Arshinskiy M.I., Znamenskaya L.F. et al. *Psoriasis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 66 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df3899140167777092d.pdf>.
- Trembath R.C., Clough R.L., Rosbotham J.L., Jones A.B., Camp R.D., Frodsham A. et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):813–820. doi: 10.1093/hmg/6.5.813.
- Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321–328. doi: 10.1007/s00403-006-0703-z.
- Gerdes S., Mrowietz U., Boehncke W.H. Komorbidität bei Psoriasis vulgaris. *Hautarzt (German).* 2016;67(6):438–444. doi: 10.1007/s00105-016-3805-3.
- Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L., Fleischer A.B. Jr, Reboussin D.M. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):401–407. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70112-x.
- Di Meglio P., Villanova F., Nestle F.O. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(8):a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354.
- Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
- Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008.
- Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
- Morizane S., Gallo R.L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39(3):225–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x.

18. Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., Homey B., Gombert M., Boyman O. et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med*. 2005;202(1):135–143. doi: 10.1084/jem.20050500.
19. Gregorio J., Meller S., Conrad C., Di Nardo A., Homey B., Lauerma A. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med*. 2010;207(13):2921–2930. doi: 10.1084/jem.20101102.
20. Santini S.M., Lapenta C., Donati S., Spadaro F., Belardelli F., Ferrantini M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12. *PLoS One*. 2011;6(2):e17364. doi: 10.1371/journal.pone.0017364.
21. Hänsel A., Günther C., Ingwersen J., Starke J., Schmitz M., Bachmann M. et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong Th17/TH1 T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):787–794.e1–9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.009.
22. Morizane S., Yamasaki K., Mühleisen B., Kotol P.F., Murakami M., Aoyama Y. et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):135–143. doi: 10.1038/jid.2011.259.
23. Perera G.K., Di Meglio P., Nestle F.O. Psoriasis. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:385–422. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132448.
24. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
25. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C.E., Nast A. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1–10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1.
26. Strober B.E., van der Walt J.M., Armstrong A.W., Bourcier M., Carvalho A.V.E., Chouela E. et al. Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):5–18. doi: 10.1007/s13555-018-0279-5.
27. Nast A., Smith C., Spuls P., Avila Valle G., Bata-Csörgő Z., Boonen H. et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461–2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
28. Ladizinski B., Lee K.C., Wilmer E., Alavi A., Mistry N., Sibbald R.G. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26(6):271–284. doi: 10.1097/01.ASW.0000429778.10020.67.
29. Hoegler K.M., John A.M., Handler M.Z., Schwartz R.A. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1645–1651. doi: 10.1111/jdv.14949.
30. Zweegers J., de Jong E.M., Nijsten T.E., de Bes J., te Booy M., Borgonjen R. et al. Summary of the Dutch S3-guidelines on the treatment of psoriasis 2011. *Dermatol Online J*. 2014;20(3). Available at: <https://escholarship.org/uc/item/93n3j5s9>.
31. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):375–431. doi: 10.1177/1203475416655705.
32. Merola J.F., Li T., Li W.Q., Cho E., Qureshi A.A. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):486–489. doi: 10.1111/ced.12805.
33. Merola J.F., Qureshi A., Husni M.E. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*. 2018;31(3):e12589. doi: 10.1111/dth.12589.
34. Jacobi A., Mayer A., Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(1):1–18. doi: 10.1007/s13555-015-0068-3.
35. Chiricozzi A., Pimpinelli N., Ricceri F., Bagnoni G., Bartoli L., Bellini M. et al. Treatment of psoriasis with topical agents: Recommendations from a Tuscany Consensus. *Dermatol Ther*. 2017;30(6). doi: 10.1111/dth.12549.
36. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K. et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res*. 2012;304(2):87–113. doi: 10.1007/s00403-012-1214-8.
37. Rogers T.L., Nelsen A.C., Hu J., Brown J.N., Sarkari M., Young T.J. et al. A novel particle engineering technology to enhance dissolution of poorly water soluble drugs: spray-freezing into liquid. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;54(3):271–280. doi: 10.1016/s0939-6411(02)00063-2.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Матушевская Е.В.

Написание текста – Матушевская Ю.И., Владимировна Е.В.

Сбор и обработка материала – Матушевская Е.В., Владимировна Е.В., Авербух Е.В., Шаталова А.Ю.

Редактирование – Матушевская Е.В., Владимировна Е.В.

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Elena V. Matushevskaya, Elena V. Vladimirova

Text development – Yuliya I. Matushevskaya, Elena V. Vladimirova

Collection and processing of material – Elena V. Matushevskaya, Elena V. Vladimirova, Elena A. Averbukh, Anna Yu. Shatalova

Editing – Elena V. Matushevskaya, Elena V. Vladimirova

Информация об авторах:

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; matushevskaya@mail.ru

Владимировна Елена Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; welena@list.ru

Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., главный врач, Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15; yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Авербух Елена Александровна, к.м.н., заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением, Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15; averbukh_lkvd@mail.ru

Шаталова Анна Юрьевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15; doc.shatalova@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Matushevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; matushevskaya@mail.ru

Elena V. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Dermatovenereology and Cosmetology Department, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; welena@list.ru

Yuliya I. Matushevskaya, Cand. Sci. (Med.), the Chief Doctor, Luberetskiy Dermatovenereologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Moscow 140013, Russia; yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Elena A. Averbukh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Polyclinic Department, Luberetskiy Dermatovenereologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Moscow 140013, Russia; averbukh_lkvd@mail.ru

Anna Yu. Shatalova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Luberetskiy Dermatovenereologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Moscow 140013, Russia; doc.shatalova@mail.ru

Ведение пациентов с высоким риском развития меланомы кожи: организационные и клинические аспекты

А.В. Миченко^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2985-5729, amichenko@mail.ru

О.В. Жукова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

М.Н. Острецова², ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

О.Л. Новожилова¹, ORCID: 0000-0003-2897-3798

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Несмотря на относительную редкость меланомы, в структуре смертности от злокачественных новообразований кожи она удерживает ведущие позиции. При этом на протяжении многих лет в ряде стран наблюдается рост числа заболевших при относительно высоком сохранении уровня смертности. Изученные данные позволяют предположить, что рост заболеваемости может быть объяснен «гипердиагностикой» и ростом настороженности медицинского персонала и населения по отношению к пигментным новообразованиям кожи, когда удаляются новообразования без тенденции к переходу в злокачественные и неотличимые от образований, потенциально способных прогрессировать. И такую тактику нельзя считать ошибочной, поскольку она позволяет предотвращать пролиферацию образований и удалять их на ранней, потенциально излечимой стадии.

Ранняя диагностика меланомы кожи – один из надежных путей улучшения прогноза жизни пациентов с этой опухолью. Организация оказания медицинской помощи пациентам с высоким риском развития меланомы кожи вместе с применением методов неинвазивной диагностики и обучением пациента принципам профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований кожи призваны улучшить показатели выживаемости пациентов с меланомой кожи. В статье рассматривается опыт внедрения организационной модели оказания медицинской помощи пациентам с новообразованиями кожи в г. Москве, а также ключевые правила ведения пациентов из группы риска развития меланомы кожи. Особое значение авторы придают рекомендациям пациентам по регулярному проведению самостоятельного обследования кожи, коррекции образа жизни и применению фотозащитных средств.

Ключевые слова: меланома, ранняя диагностика, профилактика, скрининг, фотозащитные средства

Для цитирования: Миченко А.В., Жукова О.В., Острецова М.Н., Новожилова О.Л. Ведение пациентов с высоким риском развития меланомы кожи: организационные и клинические аспекты. *Медицинский совет.* 2021;(8):21–26. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-21-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients at high risk of developing skin melanoma: organizational and clinical aspects

Anna V. Michenko^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2985-5729, amichenko@mail.ru

Olga V. Zhukova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova², ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Olga L. Novozhilova¹, ORCID: 0000-0003-2897-3798

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospekt, Moscow, 119071, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Early diagnosis of skin melanoma is one of the most reliable ways to improve the prognosis for the life of patients with this tumor. Organization of medical care for patients with a high risk of developing melanoma, together with the use of non-invasive diagnostic methods and teaching the patient the principles of prevention and early diagnosis of skin malignancies should improve the survival rates of patients with melanoma. The article discusses the experience of implementing the Organizational model of medical care for patients with skin neoplasms in Moscow, as well as the key rules for managing patients at risk of developing skin melanoma with special emphasis on recommendations to patients for regular self-examination of the skin, lifestyle correction and the use of photoprotective agents.

Keywords: melanoma, early diagnosis, prevention, screening, photoprotective agents

For citation: Michenko A.V., Zhukova O.V., Ostretsova M.N., Novozhilova O.L. Management of patients at high risk of developing skin melanoma: organizational and clinical aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):21–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-21-26.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди злокачественных новообразований кожи особого внимания заслуживает меланома. Несмотря на относительно редкость данной патологии в структуре злокачественных новообразований кожи, она служит причиной летального исхода большинства пациентов. Однако даже на фоне значительного прогресса в создании новых лекарственных препаратов для лечения меланомы с повышенной эффективностью показатели заболеваемости продолжают увеличиваться. Так, прирост заболеваемости населения России меланомой кожи в 2008–2018 гг. составил 43,51% («грубые» показатели на 100 тыс. населения) при среднегодовом темпе прироста 3,51%, или 28,72% (стандартизованные показатели на 100 тыс. населения, мировой стандарт) при среднегодовом темпе прироста 2,48% [1]. Поэтому диагностика меланомы на ранних стадиях и профилактика остаются приоритетными направлениями работы по снижению смертности от меланомы кожи и расходов на лечение запущенных форм заболевания.

Но на таком фоне заболеваемости темпы прироста смертности не столь высоки: абсолютное число умерших от меланомы в 2008 г. составило 1441, а в 2018 г. – 1747 [1]. Такие показатели находятся в контексте общемировой тенденции и могут быть результатом внедрения в практику новых лекарственных препаратов и активного выявления и удаления подозрительных на меланому новообразований.

Вполне логично, что рост заболеваемости в ряде стран может быть объяснен в рамках концепции «гипердиагностики» и роста осторожности медицинского персонала и населения по отношению к пигментным новообразованиям кожи, когда удаляются новообразования без тенденции к переходу в злокачественные и неотличимые от потенциально способных прогрессировать новообразований [2]. И такую тактику нельзя назвать ошибочной, поскольку она позволяет удалять образования на ранней, потенциально излечимой стадии.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Стоит отметить, что внедренные препараты для иммунотерапии больных обладают желаемой универсальностью и даже обеспечивают выживание до 40–50% пациентов с нерезектабельной меланомой 3–4 стадии через 45 мес., однако оставляют пожизненные осложнения, в том числе требующие проведения заместительной гормональной терапии, и также полностью не решают проблему излечения от меланомы [3].

В этой связи в решении проблемы заболеваемости и смертности от меланомы кожи приоритет сохраняют мероприятия по профилактике и ранней диагностике меланомы кожи: так, при выявлении опухоли на стадии, когда толщина не превышает 1 мм, 20-летняя выживаемость пациентов достигает 96% [4].

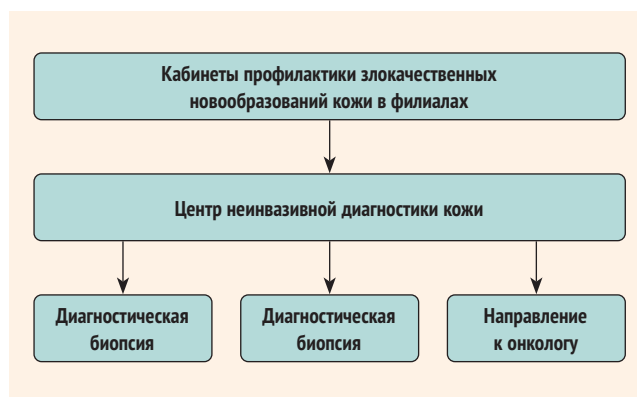
Важно подчеркнуть, что успех реализации ранней диагностики меланомы кожи зависит не только от клинических знаний врачей-специалистов, но и от организации условий для максимально эффективного их применения.

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ «РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ»

Рассмотрим опыт организации оказания медицинской помощи пациентам из группы риска развития меланомы кожи на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», где с 2018 г. в рамках осуществления задач по борьбе с онкологическими заболеваниями реализуется программа «Ранняя диагностика и профилактика меланомы кожи в городе Москве». На сегодняшний день на основании разработанной нормативно-правовой документации организована работа кабинетов профилактики злокачественных новообразований кожи и Центра неинвазивной диагностики кожи, активно внедряется система дистанционного консультирования пациентов во всех филиалах ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», создана организационная модель оказания медицинской помощи пациентам с новообразованиями кожи в г. Москве [5]. Актуальная схема маршрутизации пациентов с новообразованиями кожи в г. Москве представлена на рис.

● **Рисунок.** Схема маршрутизации пациентов с новообразованиями кожи в г. Москве

● **Figure.** Scheme of routing of patients with skin neoplasms in Moscow



Порядок действий всех структурных звеньев, задействованных в реализации программы, определяет регламент оказания медицинской помощи пациентам с новообразованиями кожи. Кабинеты профилактики злокачественных новообразований кожи (далее – кабинет/кабинеты) были организованы приказом директора на функциональной основе во всех филиалах и подразделениях ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях во всех административных округах г. Москвы.

Регламент оказания медицинской помощи пациентам с новообразованиями кожи определяет порядок действий всех структурных звеньев, задействованных в реализации программы. Кабинеты профилактики злокачественных новообразований кожи расположены во всех административных округах г. Москвы и оказывают высококвалифицированную лечебно-диагностическую помощь пациентам с новообразованиями кожи с применением современного диагностического оборудования и телемедицинских технологий, что позволяет сократить сроки установления диагноза, определить тактику ведения пациентов и проведения лечебных мероприятий.

В структуру кабинета входит манипуляционный кабинет для выполнения терапевтических мероприятий. Оборудование кабинета соответствует приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 924н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю „дерматовенерология“». Дополнительно кабинет оснащен оборудованием для фиксации дерматоскопических изображений.

Врач-дерматовенеролог кабинета осуществляет прием пациентов, проведение клинко-диагностических мероприятий, по результатам которых определяется тактика дальнейшего ведения пациента; выполнение фотодерматоскопии с документированием, архивированием дерматоскопических изображений (по показаниям); передачу фотоматериалов дерматоскопических изображений в Центр неинвазивной диагностики кожи для дистанционного консультирования; направление пациентов в Центр неинвазивной диагностики кожи в сложных случаях для установления диагноза и определения тактики ведения. В случае получения по результатам удаленного консультирования врача-дерматовенеролога Центра неинвазивной диагностики кожи заключения о наличии убедительных данных, свидетельствующих о злокачественном новообразовании, врач-дерматовенеролог кабинета осуществляет маршрутизацию пациента по профилю «онкология» в соответствии с требованиями приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 15.01.2020 № 16 «Об оказании медицинской помощи по профилю „онкология“ в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы».

Также врач-дерматовенеролог кабинета осуществляет динамическое наблюдение пациентов с новообразованиями кожи (кратность осмотров определяется врачом-дерматовенерологом индивидуально, но не реже 1 раза

в год), ведение «Регистра пациентов с диагнозом меланодарный невус», подготовку аналитических материалов и отчетных форм по заболеваемости новообразованиями кожи прикрепленного к филиалу населения.

На уровне ЦНДК осуществляется мониторинг пациентов с факторами высокого и очень высокого риска развития меланомы кожи, направляемых врачами кабинетов профилактики злокачественных новообразований кожи филиалов ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ».

Клинико-дерматоскопический мониторинг осуществляется при помощи систематизированного фотографирования всего кожного покрова с фиксацией дерматоскопических изображений новообразований, имеющих на коже. При повторных визитах с определенным интервалом (продолжительность которого определяет врач) сравнение клинических фотографий позволяет выявить новые образования, а сопоставление дерматоскопических изображений в динамике позволяет оценить наличие и характер изменений в новообразованиях фактически на микроскопическом уровне (с 10–100-кратным увеличением). Такой клинико-дерматоскопический мониторинг решает две задачи: раннее выявление первичных меланом и других злокачественных новообразований кожи и обнаружение дерматологических проявлений прогрессирования заболевания у пациентов с меланомой в анамнезе [6, с. 31].

В настоящее время считается целесообразным проведение селективного скринингового обследования пациентов с факторами высокого и очень высокого риска либо с множеством факторов риска, например с отягощенным по меланоме семейным или личным анамнезом, множественными невусами, диспластическими невусами и др. [6, с. 31]. Скрининговое обследование включает опрос, осмотр пациента, проведение неинвазивных исследований (дерматоскопии), на основании которых составляется план обследования и при необходимости – лечения пациента.

Активный опрос пациента направлен на выявление факторов риска развития меланомы (отягощенный семейный или личный анамнез, солнечные ожоги в анамнезе и др.). Отдельная группа факторов риска выявляется при осмотре пациента. Полный осмотр кожного покрова играет ключевую роль в диагностике злокачественных новообразований кожи. Полный осмотр кожного покрова пациента должен быть систематизированным, воспроизводимым, обеспечивающим эффективность и достаточность процедуры, минимизирующим вероятность пропуска новообразования кожи, и должен занимать не более 3–5 мин. Уже при клиническом осмотре возможно выявление меланомы кожи, клиническими критериями диагностики являются признаки по правилу ABCDE [7, с. 20–25]: асимметрия, нечеткие границы, многоцветность, диаметр более 5 мм, наличие изменений.

Далее проводится дерматоскопическое исследование новообразований кожи, при котором оценивается наличие дерматоскопических признаков меланомы, а также выявляются образования без отчетливо доброкачественного строения. Наблюдению в динамике с применением

клинико-дерматоскопического мониторинга подлежат пациенты с факторами высокого и очень высокого риска (табл. 1).

Скрининговые обследования могут проводиться с участием дерматовенерологов либо смежных специалистов, в том числе с привлечением среднего медицинского персонала. При этом возможно использование скрининговых клинико-дерматоскопических алгоритмов, направленных на выявление различных злокачественных опухолей (табл. 2) [9].

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

При динамическом наблюдении пациента из группы высокого и очень высокого риска при контрольных визитах оценивают наличие основных клинических критериев диагностики меланомы кожи, суммированных в правиле ABCDE [13, 14]. Также очень важен симптом «гадкого утенка», согласно которому одно образование (пигментное или беспигментное) при осмотре невооруженным глазом отличается от всех остальных подобных ему образований [15, 16].

Кроме того, большое значение имеет обучение пациентов коррекции образа жизни, направленное в том числе на повышение комплаентности при выполнении рекомендаций врача: явка для контрольного осмотра, самостоятельное обследование кожного покрова и применение фотопротективных средств.

Самостоятельное обследование кожного покрова пациентом направлено на более раннее обращение к врачу и доказанно способствует снижению риска выявления «толстых» меланом. Но диагностические навыки пациентов порой ограничены, а частота проведения

самостоятельного обследования новообразований кожи не должна превышать 1 раза в месяц, поскольку при более частых осмотрах кожи есть риск пропустить медленно изменяющиеся образования.

Инсоляция является одним из факторов высокого риска развития злокачественных новообразований кожи, но в то же время это единственная установленная причина меланомы, которую потенциально можно избежать. Поэтому применение пациентом профилактических фотозащитных средств заслуживает отдельного обсуждения.

Необходимость применения солнцезащитных средств с высоким показателем солнцезащитного фактора очень наглядно продемонстрирована в исследовании злокачественных новообразований у женщин. На выборке из 143 844 женщин в возрасте от 40 до 75 лет, в том числе 722 с меланомой кожи [17], было доказано, что использование солнцезащитных средств с SPF≥15 действительно уменьшает риск развития меланомы кожи в отличие от средств с SPF<15, и использование солнцезащитных средств с SPF≥15 женщинами в возрасте от 40 до 75 лет уменьшает заболеваемость меланомой на 18% [17]. Поэтому применение солнцезащитных средств является важной частью первичной профилактики меланомы кожи, направленной на минимизацию воздействия ключевого провоцирующего меланому фактора – ультрафиолетового излучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое значение при этом имеют эффективность и безопасность солнцезащитного средства, наносимого на кожу, доказанная в правильно организованных исследованиях. К средствам с доказанной эффективностью

● **Таблица 1.** Факторы высокого и очень высокого риска (показание к обязательному наблюдению) [8]

● **Table 1.** High and very high risk factors (indication for obligatory monitoring) [8]

Факторы риска	Высокий риск	Очень высокий риск
Характеристики невусов	Более 50 невусов (или более 20 невусов на коже рук) диаметром более 2 мм	Более 100 невусов. Крупный врожденный невус более 20 см в диаметре или более 5% поверхности тела
Характеристики атипичных невусов	Один или более атипичный (диспластический) невус	4 или больше атипичных невусов. Синдром атипичных невусов. Семейный синдром атипичных невусов и меланомы
Личный анамнез	Меланома в анамнезе. Немеланомный рак кожи в анамнезе	Избыточная инсоляция или рак кожи в анамнезе у самого пациента
Семейный анамнез	Меланома у одного родственника 1-й степени родства. Рак кожи в анамнезе у родственников	Два или более случаев меланомы у родственников 1-й степени родства. В анамнезе множественная меланома или рак поджелудочной железы
Генотип	–	Носители мутации CDKN2A и родственники 1-й степени родства. Родственники 2-й степени родства с мутацией в гене CDKN2A
Фенотип	1 или 2-й фототип по Фитцпатрику. Веснушки. Естественный рыжий или белокурый цвет волос	–
Наличие иммуносупрессии	Иммуносупрессия	Иммуносупрессивная терапия по поводу трансплантации органов
Инсоляция в анамнезе и другие факторы	Фотоповреждение кожи. Актиническое лентиго. Длительная инсоляция в анамнезе	Более 250 сеансов приема псоралена и ультрафиолетового облучения (ПУВА-терапии) по поводу псориаза. Проведение лучевой терапии в детстве

● **Таблица 2.** Скрининговые клинические и дерматоскопические алгоритмы диагностики злокачественных новообразований кожи
 ● **Table 2.** Screening clinical and dermoscopic algorithms for diagnosis of malignant skin neoplasms

Название алгоритма (расшифровка)	Принцип	Кем может применяться (после обучения)
АС-правило (А – асимметрия, С – варибельность цвета) [10]	1. Оценка асимметрии. 2. Оценка варибельности цвета	1. Неспециалистами. 2. Специалистами как при клиническом, так и при дерматоскопическом обследовании
«Хаос и признаки» [11]	1. Отбор для анализа образований, имеющих «хаос», т.е. асимметрию цветов и структур (за некоторыми исключениями). 2. Оценка наличия как минимум одного из восьми признаков, являющихся показанием к удалению	Специалистами, использующими дерматоскопию
TADA-алгоритм (triage amalgamated dermoscopic algorithm) – объединенный алгоритм сортировки больных с применением дерматоскопии [10]	Новообразования с признаками ангиомы, дерматофибromы, себорейной кератомы не требуют вмешательства. Остальные образования требуют диагностической эксцизионной биопсии либо консультации онколога в одном из двух случаев: 1) при дезорганизации строения; 2) при наличии одного из следующих признаков: • лучистая модель строения, • сине-черный или серый цвет, • белые полосы, • негативная сеть, • эрозии/язвы, • сосуды	Специалистами, использующими дерматоскопию
Алгоритм из трех признаков [12]	Необходимо исключать меланому кожи при наличии двух и более из трех следующих признаков: 1) асимметрия цветов и/или структур; 2) синий и/или белый цвет; 3) атипичная пигментная сеть	1) средний медицинский персонал; 2) начинающие специалисты

и безопасностью относится Anthelios невидимый флюид SPF 50+, разработанный дерматологической лабораторией La Roche-Posay, который стал наиболее универсальным и востребованным средством в линейке Anthelios. Использование Anthelios невидимый флюид SPF 50+ обеспечивает очень высокий уровень защиты от УФ-лучей спектра А и В благодаря оптимально подобранному солнцезащитному фильтру с PPD 46, а защиту от инфракрасного излучения обеспечивают входящие в состав специально подобранные антиоксиданты: байкалин, карнозин,

витамин Е и термальная вода La Roche-Posay. Anthelios невидимый флюид SPF 50+ обладает легкой, невидимой, не оставляющей жирных следов текстурой, высокой фотостабильностью и пролонгированным защитным действием до 6 ч, что позволяет уменьшить кратность нанесения средства на кожу и таким образом усиливает приверженность пациентов культуре фотопroteкции. 

Поступила / Received 19.04.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 03.05.2021
 Принята в печать / Accepted 05.05.2021

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>.
- Elwood J.M., Gallagher R.P., Worth A.J., Wood W.S., Pearson J.C. Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(1):37–44. doi: 10.1093/jnci/78.1.37.
- Warner A.B., Postow M.A. Combination Controversies: Checkpoint Inhibition Alone or in Combination for the Treatment of Melanoma? *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(5):228–234. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29847853>.
- Green A.C., Baade P., Coory M., Aitken J.F., Smithers M. Population-Based 20-Year Survival Among People Diagnosed With Thin Melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1462–1467. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8561.
- Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Новожилова О.Л., Мельниченко О.О., Кочетков М.А., Миченко А.В. и др. Опыт ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» по созданию и реализации программы «Ранняя диагностика и профилактика меланомы кожи в городе Москве». *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(1):53–63. doi: 10.17116/klinderma20201901153.
- Потекаев Н.Н., Миченко А.В., Львов А.Н., Жукова О.В., Кочетков М.А., Титов К.С. и др. *Тактика ведения пациентов с факторами риска развития злокачественных новообразований кожи в практике дерматолога*. М.; 2018. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/457.html>.
- Романова О.А. *Ранняя диагностика и профилактика меланомы кожи: Руководство-атлас*. М.: МИА; 2012. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=231216828>.
- Watts C.G., Dieng M., Morton R.L., Mann G.J., Menzies S.W., Cust A.E. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):33–47. doi: 10.1111/bjd.13403.
- Потекаев Н.Н., Миченко А.В., Львов А.Н. Первичная и вторичная профилактика меланомы кожи: аналитический обзор. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):136–143. doi: 10.17116/profmed201821051136.
- Rogers T., Marino M., Dusza S.W., Bajaj S., Marchetti M.A., Marghoob A. Triage amalgamated dermoscopic algorithm (TADA) for skin cancer screening. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7(2):39–46. doi: 10.5826/dpc.0702a09.
- Rosendahl C., Cameron A., McColl I., Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice: 'chaos and clues'. *Aust Fam Physician.* 2012;41(7):482–487. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762066>.
- Soyer H.P., Argenziano G., Zalaudek I., Corona R., Sera F., Talamini R. et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology.* 2004;208(1):27–31. doi: 10.1159/000075042.
- Psaty E.L., Scope A., Halpern A.C., Marghoob A.A. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol.* 2010;49(4):362–376. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04381.x.

14. Жигулина А.Г., Ключарева С.В., Новицкая Т.А. Меланома кожи в практике врача-дерматолога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(3): 113–117. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20130877>.
15. Grob J.J., Bonerandi J.J. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):103–104. doi: 10.1001/archderm.134.1.103-a.
16. Ахматова А.М., Потекаев Н.Н., Решетов И.В., Ткаченко С.Б., Миченко А.В., Львов А.Н. Ранняя диагностика меланомы в практике дерматолога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(2):32–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18022343>.
17. Marks R. Campaigning for melanoma prevention: a model for a health education program. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(1):44–47. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00802.x.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>.
2. Elwood J.M., Gallagher R.P., Worth A.J., Wood W.S., Pearson J.C. Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst*. 1987;78(1):37–44. doi: 10.1093/jnci/78.1.37.
3. Warner A.B., Postow M.A. Combination Controversies: Checkpoint Inhibition Alone or in Combination for the Treatment of Melanoma? *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(5):228–234. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29847853>.
4. Green A.C., Baade P., Coory M., Aitken J.F., Smithers M. Population-Based 20-Year Survival Among People Diagnosed With Thin Melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1462–1467. doi: 10.1200/jco.2011.38.8561.
5. Potekaev N.N., Zhukova O.V., Novozhilova O.L., Mel'nichenko O.O., Kochetkov M.A., Michenko A.V. et al. Experience of the Moscow Center of Dermato-venereology and Cosmetology of the Moscow Department of Health in the creation and implementation of the program 'Early diagnosis and prevention of skin melanoma in Moscow'. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(1): 53–63. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma.20201901153.
6. Potekaev N.N., Michenko A.V., Lvov A.N., Zhukova O.V., Kochetkov M.A., Titov K.S. et al. *Management tactics for patients with risk factors for malignant skin neoplasms in the practice of dermatologist*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/457.html>.
7. Romanova O.A. *Early Detection and Prevention of Skin Melanoma: Atlas Guide*. Moscow: MIA; 2012. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=251216828>.
8. Watts C.G., Dieng M., Morton R.L., Mann G.J., Menzies S.W., Cust A.E. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma a systematic review. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):33–47. doi: 10.1111/bjd.13403.
9. Potekaev N.N., Michenko A.V., Lvov A.N. Primary and secondary prevention of melanoma of the skin: an analytical review. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):136–143. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed201821051136.
10. Rogers T., Marino M., Dusza S.W., Bajaj S., Marchetti M.A., Marghoob A. Triage amalgamated dermoscopic algorithm (TADA) for skin cancer screening. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):39–46. doi: 10.5826/dpc.0702a09.
11. Rosendahl C., Cameron A., McColl I., Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice: chaos and clues. *Aust Fam Physician*. 2012;41(7):482–487. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762066>.
12. Soyer H.P., Argenziano G., Zalaudek I., Corona R., Sera F., Talamini R. et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology*. 2004;208(1):27–31. doi: 10.1159/000075042.
13. Psaty E.L., Scope A., Halpern A.C., Marghoob A.A. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):362–376. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04381.x.
14. Zhigulina A.G., Kliuchareva S.V., Novitskaia T.A. Cutaneous melanoma in a dermatologist's practice. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2013;11(3):113–117. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20130877>.
15. Grob J.J., Bonerandi J.J. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):103–104. doi: 10.1001/archderm.134.1.103-a.
16. Akhmatova A.M., Potekaev N.N., Reshetov I.V., Tkachenko S.B., Michenko A.V., Lvov A.N. Early diagnostics of melanoma in dermatological practice. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(2):32–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18022343>.
17. Marks R. Campaigning for melanoma prevention: a model for a health education program. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(1):44–47. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00802.x.

Информация об авторах:

Миченко Анна Валентиновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; amichenko@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; klinderma@inbox.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Новожилова Ольга Леонидовна, врач-дерматовенеролог, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Information about the authors:

Anna V. Michenko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermato-venereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermato-venereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of the Department of Dermato-venereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermato-venereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Olga L. Novozhilova, Dermatovenereologist, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Moscow Scientific and Practical Center of Dermato-venereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Комбинированная патогенетическая терапия аллергических дерматозов у детей

Ю.С. Ковалева[✉], ORCID: 0000-0002-4401-3722, julia_jsk@mail.ru

Н.К. Зяблицкая, ORCID: 0000-0002-1774-0334, oceann7@yandex.ru

М.В. Оробей, ORCID: 0000-0003-0665-709X, orobei77@mail.ru

Н.К. Бишевская, ORCID: 0000-0002-5170-3852, bish_natasha@list.ru

Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Резюме

Аллергодерматозы составляют большую часть аллергических заболеваний кожи в детском возрасте, имеют рецидивирующее течение и существенно нарушают качество жизни пациентов и членов их семей. Дефекты барьерной функции кожи определяют постоянное использование увлажняющих средств, позволяющих удлинить периоды ремиссии и уменьшить потребность в топических лекарственных препаратах. Лечение топическими глюкокортикостероидами (ТГКС) и топическим ингибиторами кальциневрина (ТИК), являющихся основой фармакотерапии, должно проводиться дифференцированно с учетом локализации, стадии и активности воспалительного процесса, площади поражения, возраста ребенка и мультифакторного генеза заболевания. Базовые принципы рациональной местной терапии включают адекватный выбор лекарственного препарата, его концентрации, лекарственной формы, кратности дозирования, длительности применения для получения терапевтического эффекта и минимизации побочных действий. При тяжелом обострении и локализации воспалительных элементов на туловище и конечностях у детей необходимо начинать лечение с ТГКС 2–3-х классов. При локализации процесса на лице и других чувствительных участках кожи (шея и крупные складки) рекомендуется использовать ТГКС 7-го класса или отдавать предпочтение ТИК. Продолжительность непрерывного курса терапии ТГКС у детей зависит от тяжести обострения и не должна превышать 2 нед. Наиболее эффективным способом снизить курсовую стероидную нагрузку и избежать побочных эффектов является раннее и правильное использование ТГКС во время обострения. Преимуществом ТИК по сравнению с ТГКС является низкая частота развития побочных эффектов, отсутствие противопоказания для использования на чувствительных участках кожи, возможность более длительного применения. В статье содержатся отечественные и зарубежные литературные данные об использовании ТГКС и ТИК в лечении аллергодерматозов у детей и собственные клинические наблюдения эффективности использования комбинированной терапии: крема Комфодерм К (метилпреднизолон ацепонат с керамидами в основе, далее – МПА), 0,03%-ной мази такролимус и эмолентного средства – специального крема Сенсадерм с физиологическими липидами омега 3–6–9.

Ключевые слова: atopический дерматит, контактный аллергический дерматит, топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, эмоленты

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Зяблицкая Н.К., Оробей М.В., Бишевская Н.К. Комбинированная патогенетическая терапия аллергических дерматозов у детей. *Медицинский совет.* 2021;(8):28–38. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-28-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined pathogenetic therapy of allergic dermatoses in children

Julia S. Kovaleva[✉], ORCID: 0000-0002-4401-3722, julia_jsk@mail.ru

Nadezhda K. Zyblytskaya, ORCID: 0000-0002-1774-0334, oceann7@yandex.ru

Mariia V. Orobei, ORCID: 0000-0003-0665-709X, orobei77@mail.ru

Natalya K. Bishevskaya, ORCID: 0000-0002-5170-3852, bish_natasha@list.ru

Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

Abstract

Allergodermatoses make up the majority of allergic skin diseases in childhood, have a recurrent course and significantly disrupt the quality of life of patients and their families. The constant use of emollients, allowing to lengthen periods of remission and reduce the need for topical drugs, is associated with defects in the skin barrier function. Treatment with topical glucocorticosteroids (TCS) and topical calcineurin inhibitors (TCI), which are the basis of pharmacotherapy, should be carried out differentially, taking into account the localization, stage and activity of the inflammatory process, the area of the lesion, the age of the child and the multifactorial genesis of the disease. The basic principles of rational local therapy include the choice of the degree of activity of the drug, its concentration, dosage form, dosage frequency, duration of use to obtain a therapeutic effect and minimize side effects. In case of severe exacerbation and localization of inflammatory elements on the body and limbs in children, it is necessary to start treatment with class 2–3 THCS. When the process is localized on the face and other sensitive areas of the skin (neck and large folds), it is recommended to use class 7 TCS or give preference to TCI. The duration of a continuous course of TCS therapy in children depends on the severity of the exacerbation and should not exceed 2 weeks. The most effective

way to reduce the course steroid load and avoid side effects is the early and correct use of TCS during an exacerbation. The advantages of TCI in comparison with TCS are the low incidence of side effects, the absence of contraindications for use on sensitive skin areas, and the possibility of longer use. The article contains Russian and foreign literature data on the use of THCS and TEC in the treatment of atopic dermatitis in children and our own clinical observations of the effectiveness of the use of combination therapy: Comfoderm K cream (methylprednisolone aceponate with ceramides in the base), 0.03% tacrolimus ointment and emollient means - special cream Sensoderm with physiological lipids omega 3–6–9.

Keywords: atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, topical glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors, emollients

For citation: Kovaleva J.S., Zyablitskaya N.K., Orobei M.V., Bishevskaya N.K. Combined pathogenetic therapy of allergic dermatoses in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):28–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-28-38.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергодерматозы – неоднородная по составу группа заболеваний кожи, в патогенезе которых ведущее значение имеют аллергические реакции немедленного или замедленного типа. К самым распространенным аллергическим заболеваниям кожи детского возраста относят atopический дерматит (АД) и аллергический контактный дерматит (АКД).

АД обычно начинается в раннем возрасте (от 2 до 6 мес. – у 45% пациентов, в течение первого года жизни – у 60% пациентов), встречается у детей обоего пола и значительно нарушает качество жизни пациента и членов его семьи. К генетическим факторам развития АД относят наличие мутации гена филагрина в нарушении функции эпидермального барьера, а также семейный анамнез аллергических заболеваний. Распространенность АД среди детского населения составляет до 20%, в то время как у взрослых встречается лишь в 2–8% случаев. Частота АД значительно выше у жителей экономически развитых стран, заболеваемость АД существенно повышается у мигрантов из неблагополучных территорий. Распространенность симптомов АД в различных регионах Российской Федерации (РФ), по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей), составила от 6,2 до 15,5%. Повторные (через 5 лет) исследования распространенности симптоматики АД продемонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ, что отражает прогрессивный рост распространенности аллергических заболеваний в целом [1, 2].

Другим иммуноопосредованным заболеванием кожи (реакция гиперчувствительности замедленного типа), которое, вероятно, недооценивается у детей, является АКД. Раньше АКД считался редкостью в педиатрической практике, однако в исследованиях последних лет было установлено, что только в США он поражает 4,4 млн детей, при этом наблюдается заметный рост исследовательских работ в педиатрической популяции. Согласно результатам итальянских исследователей, на долю АКД приходится до 20% всех детских дерматитов. По данным метаанализа 2019 г., распространенность АКД среди детей и подростков, прошедших патч-тестирование, также оказалась неожиданно

высокой и составила 16,5%. Наиболее частыми аллергенами у детей с АКД являются металлы, топические лекарственные препараты, ароматизаторы и консерванты. Косметика и средства по уходу за кожей новорожденных и младенцев традиционно считаются «гипоаллергенными», «испытанными» или «безопасными». Тем не менее 85% продуктов для детей, отмеченных как гипоаллергенные/протестированные дерматологами/безопасные для детей, содержат гаптены, что вызывает беспокойство, т. к. чрезкожная сенсибилизация к контактным аллергенам начинается уже в младенческом возрасте [3–5].

Высокий уровень заболеваемости, негативное влияние на качество жизни и рецидивирующее течение аллергодерматозов у детей ставит перед врачами и исследователями непростые вопросы поиска новых и модификацию применяемых лекарственных средств, постоянного совершенствования методик и схем применения известных препаратов.

Наружная терапия является обязательной и важной частью лечения АД и АКД и должна проводиться дифференцированно с учетом локализации, стадии и активности воспалительного процесса, площади поражения, возраста ребенка и мультифакторного генеза заболеваний [6].

Проведение топической терапии невозможно без учета анатомо-физиологических особенностей детской кожи, которая является более проницаемой для аллергенов, чувствительной к микробным инфекциям и повреждениям, а также имеет многочисленные различия в кожном и системном метаболизме лекарственных средств для наружного применения по сравнению со взрослыми. Препараты для наружной терапии значительно легче проникают через тонкий роговой слой у младенцев, чем через кожу детей подросткового возраста, кроме того, высокий коэффициент соотношения площади поверхности тела к массе тела у детей способствует повышенной абсорбции применяемых топических препаратов [7].

Базовые принципы рациональной местной терапии включают также адекватный выбор лекарственного препарата, его концентрации, лекарственной формы, кратности дозирования, длительности применения для получения терапевтического эффекта и минимизации побочных действий. Стадия воспалительного процесса является определяющей в выборе лекарственной формы местных противовоспалительных препаратов. Так, на участки острого воспаления с мокнутием рекомендовано приме-

нять лекарственные средства в форме лосьона или аэрозоля, на участки острого и подострого процесса без мокнутия – в форме крема или липокрема, на участки хронического воспаления – в форме мази. Мазевая основа препарата обычно улучшает абсорбцию действующего вещества и, следовательно, обладает более мощным действием, чем кремы и лосьоны.

Эффективность наружной терапии зависит от правильного дозирования, количество топического препарата для наружного применения измеряется согласно правилу «длины кончика пальца» (FTU, Finger Tip Unit), при этом 1 FTU соответствует столбику мази диаметром 5 мм и длиной, равной дистальной фаланге указательного пальца. Этой дозы топического средства достаточно для нанесения на кожу двух ладоней взрослого человека, что составляет около 2% всей площади поверхности тела. Наружные противовоспалительные лекарственные средства необходимо наносить на увлажненную кожу, тонким слоем, непосредственно на очаги поражения кожи. Следует учитывать также, что степень проникновения топических лекарств варьирует в зависимости от толщины рогового слоя кожи в разных анатомических зонах и является максимальной в области лица, шеи, половых органов, крупных складок и минимальной на стопах и подошвах. Важно учитывать изменение барьерных свойств кожи при активном воспалении и более активной пенетрации местных препаратов на участках экзематизации, шелушения и местах расчесов [8, 9].

Целью наружной терапии аллергодерматозов является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей. Основой фармакотерапии атопического дерматита и аллергического контактного дерматита у детей остаются топические противовоспалительные препараты (глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина) в сочетании со смягчающими наружными средствами.

ЭМОЛЕНТЫ

Кожа больных АД характеризуется повышенной сухостью и чувствительностью к раздражающим факторам, что связано с дефектом защитного липидного слоя кожи. Нарушение кожного барьера способствует повышению проницаемости эпидермиса, облегчает транскутанное проникновение аллергенов, нарушает микробиом кожи за счет колонизации патогенными микроорганизмами *S. Aureus* и грибами *Malassezia spp.*, *Candida spp.* и др., которые вызывают и поддерживают персистирующее воспаление. Поэтому основой базовой терапии АД является постоянное использование увлажняющих и смягчающих средств (эмоленов), позволяющих восстановить барьерную функцию кожи, удлинить периоды ремиссии и уменьшить потребность в топических кортикостероидах [10, 11].

В состав эмоленов входят окклюзионные агенты, увлажнители и липиды. Окклюзионные агенты (вазелин, минеральное масло) образуют пленку на поверхности кожи и препятствуют испарению воды, увлажнители, такие как глицерин, молочная кислота, мочевины, привле-

кают и удерживают воду, а липидные смеси (церамиды, ненасыщенные жирные кислоты, холестерол) восстанавливают дефекты липидного состава кожи [12].

Выпускаются увлажняющие и смягчающие средства в форме мази, крема, эмульсии, молочка, средств для купания, шампуней. Эмоленты на жирной основе применяются в холодное время года у детей старше 1 года, особенно с выраженным ксерозом, а в летний период используются увлажняющие средства в виде кремов и эмульсии с высоким содержанием влагоудерживающих компонентов (глицерина, мочевины). Выбор увлажняющего (смягчающего) средства для конкретного пациента основывается только на клиническом опыте врача и доступности на рынке, т. к. к настоящему времени не проводилось сравнительных клинических испытаний различных эмоленов [13].

Эмоленты должны использоваться регулярно, в т. ч. после мытья или купания (принцип «намочить – намазать»), причем лучше в течение 3 мин после водных процедур, когда кожа еще влажная. Частота нанесения увлажняющих средств определяется индивидуально, но не менее 2 раз в день, учитывая, что максимальная продолжительность их действия составляет около 6 ч. Детям до 2 лет для достаточного увлажнения кожи необходимо не менее 250 мл эмоленов в неделю, взрослым – до 500 мл/нед. Наносятся средства лечебной косметики на чистые сухие участки кожи, также допустимо их применение на пораженные участки при наличии незначительного обострения в виде гиперемии, но при остром воспалении, сопровождающемся мокнутием, и вторичном инфицировании кожи эти средства не наносятся. Каждые 3–4 нед. необходима смена увлажняющего средства для предотвращения тахифилаксии [13].

При совместном использовании эмоленов и противовоспалительных препаратов необходимо соблюдать правила их нанесения. Так, увлажняющие средства в форме крема наносятся за 15 мин до использования противовоспалительного препарата, в случае более жирной основы эмоленов – через 15 мин после него. После нанесения на очаги поражения топических глюкокортикостероидов увлажняющие средства используются не ранее чем через 30 мин, а при использовании топических ингибиторов кальциневрина эмоленты наносятся через 2 ч [14].

Систематическое использование увлажняющих и смягчающих средств с первых дней жизни ребенка вдвое снижает риск развития АД, поэтому они могут применяться в качестве первичной профилактики этого заболевания [15, 16].

ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

С момента внедрения глюкокортикостероидных гормонов в клиническую практику в начале 1950-х гг. прошлого века пройден большой путь от создания первых ТГКС с большим количеством побочных действий до синтеза стероидов с высокой эффективностью и минимальными побочными реакциями. Эффективность ТГКС при иммуноопосредованных заболеваниях кожи связана с их выраженным противовоспалительным, сосудосуживаю-

щим, антиаллергическим и антипролиферативным действием. На сегодняшний день ТГКС являются препаратами первой линии в лечении аллергодерматозов, обеспечивают высокую эффективность лечения, уменьшают частоту рецидивирования при низкой частоте развития локальных и системных побочных эффектов.

Множественные эффекты глюкокортикостероидов реализуются за счет нескольких механизмов: уменьшения синтеза провоспалительных медиаторов и цитокинов, уменьшения количества антигенпрезентирующих и тучных клеток, активации гистаминазы и снижения содержания гистамина в очаге воспаления, снижения активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, уменьшения образования свободных кислородных радикалов, угнетения синтеза мукополисахаридов и нуклеиновых кислот [17].

В зависимости от способности ТГКС связываться с цитозольными рецепторами, блокировать активность фосфолипазы А2 и уменьшать образование воспалительных медиаторов, с учетом концентрации действующего вещества и формы выпуска ТГКС по силе действия принято делить на 7 классов активности: от 1-го (препараты максимальной силы действия) до 7-го (препараты минимальной силы действия). Практикующие врачи должны знать эту классификацию, т. к. эффективность и безопасность лечения во многом зависит от правильного выбора класса препарата [18].

Наиболее эффективным способом снизить курсовую стероидную нагрузку и избежать побочных эффектов является раннее и правильное использование ТГКС во время обострения. Лечение обострений аллергодерматозов целесообразно начинать с применения ТГКС еще и по той причине, что альтернативное использование ТИК при выраженном воспалении оказывается затруднительным в силу такого частого побочного действия, как жжение кожи. Для лечения детей предпочтительными являются лекарственные формы в виде крема и монокомпонентные наружные средства. Комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и/или антимикотические компоненты, показаны только при клиническом и/или лабораторном подтверждении бактериальной и/или грибковой инфекции. Необоснованное применение многокомпонентных наружных средств может способствовать развитию у детей дополнительной сенсибилизации к компонентам топического лекарственного средства [19, 20].

Кратность нанесения ТГКС определяется особенностями его фармакокинетики: так, например, метилпреднизолон ацепонат и мометазон фураат следует применять 1 раз в сутки, флутиказон – 1–2 раза в сутки, бетаметазон, преднизолон и гидрокортизон 17-бутират – 1–3 раза в сутки, гидрокортизон – 2–3 раза в сутки. Не рекомендуется изменять рекомендованную частоту нанесения, поскольку отсутствуют клинические преимущества нанесения ТГКС 2 раза в сутки по сравнению с однократным нанесением. Врачу необходимо тщательно разъяснить родителям пациента недопустимость разведения официальных ТГКС индифферентными мазями, поскольку такое разведение не снижает частоту появления побочных

эффектов, но сопровождается значительным снижением их терапевтической эффективности [21].

Продолжительность непрерывного курса терапии ТГКС у детей зависит от тяжести обострения, индивидуального ответа на лечение и не должна превышать 2 нед., а в случае потребности более длительного лечения следует прибегать к интермиттирующим курсам (например, двухнедельный перерыв после 2 нед. терапии) или отдавать предпочтение топическим ингибиторам кальциневрина [6].

Зуд кожи является ключевым симптомом для оценки ответа на лечение. Уменьшение объема терапии не рекомендовано до купирования зуда и существенного улучшения кожного процесса. Во избежание резкого обострения заболевания дозу ТГКС следует снижать постепенно. Это возможно путем перехода к ТГКС меньшей степени активности с сохранением ежедневного использования или путем продолжения использования сильного ТГКС, но со снижением частоты аппликаций (интермиттирующий режим) при постоянном проведении увлажняющей терапии [9].

Для пациентов с обострениями АД более 4 раз в год предпочтительной является проактивная концепция лечения, которая не предполагает полной отмены ТГКС после индукции ремиссии и характеризуется как длительная (до 20 нед.) низкодозовая противовоспалительная терапия, предполагающая аппликацию ТГКС на ранее поврежденные кожные покровы 2 раза в неделю в сочетании с постоянным применением эмоленов на всю поверхность тела и установленным порядком визитов к лечащему врачу для проведения контрольных клинических осмотров [20].

Общие принципы использования кортикостероидов в равной степени применимы к их использованию в лечении детей с АКД. Выбор степени активности ТГКС должен производиться на основе локализации кожных поражений, а также степени тяжести и характере аллергического процесса. При необходимости долгосрочной терапии следует отдавать предпочтение препаратам с низким риском атрофии (например, мометазон фураат, метилпреднизолон ацепонат, бутират гидрокортизона) [22].

Применение ТГКС всегда строится на балансе эффективности и безопасности и при правильном применении позволяет своевременно купировать острый процесс и избежать развития местных и системных побочных реакций. Использование сильнодействующих местных кортикостероидов на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки и особенно под подгузники) следует исключить или максимально ограничивать по времени (риск развития атрофии, телеангиоэктазии, розацеа-подобного синдрома). Очень важным является контроль врача и регулярный осмотр кожных покровов ребенка на предмет возможного развития местных побочных эффектов при длительном применении сильнодействующих местных кортикостероидов [23].

Несмотря на огромный объем исследований, касающихся безопасности современных ТГКС, серьезной проблемой остается стероидофобия у пациентов с АД, являясь не только дополнительной психологической проблемой у пациентов, но и существенно снижая привержен-

ность к терапии и ее эффективность. От 80 до 96% родителей обеспокоены побочными эффектами ТГКС у детей и либо не применяют их (30–40% родителей), либо используют курсами по 1–3 дня (13%). К сожалению, информацию о возможной опасности применения топических стероидов пациенты зачастую получают из средств массовой информации, интернета, от членов семьи или друзей. Согласно опросникам, пациенты не всегда обучены правильному нанесению ТГКС и боятся нанести слишком много крема. Крайне важной задачей врача является обучение пациентов, получающих ТГКС, разъяснительная работа о безопасности лечения при правильном выборе степени терапевтической активности и лекарственной формы топического стероида, корректном дозировании, соблюдении кратности нанесения препарата и продолжительности лечения [24–26].

ТОПИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА

Альтернативным классом нестероидных, противовоспалительных препаратов являются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). Эта группа включает два препарата – пимекролимус в форме 1%-ного крема и такролимус в форме 0,03%-ной и 0,1%-ной мази. Применение пимекролимуса и такролимуса для лечения АД было одобрено в США в 2000 и 2001 гг. соответственно, в 2002 г. – в странах Евросоюза. В Российской Федерации на фармацевтическом рынке первым в 2003 г. появился пимекролимус, а в 2010 г. – такролимус. Преимуществом ТИК по сравнению с ТГКС является низкая частота развития побочных эффектов и возможность более длительного их использования [27].

Основной механизм противовоспалительного действия ТИК обусловлен ингибированием фосфатазной активности кальциневрина, что делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток и инициации транскрипции генов, кодирующих образование провоспалительных цитокинов (IL 2, INF γ , IL 4, IL 5, IL 10, TNF α , GM-KCF) обуславливающих иммунное воспаление.

ТИК избирательно действуют на Т-лимфоциты, тучные клетки и базофилы, снижают экспрессию высокоаффинных рецепторов для иммуноглобулина Е на клетках Лангерганса, оказывают противогрибковый эффект в отношении большинства разновидностей грибов *Malassezia*, а также воздействуют на экспрессию генов, участвующих в восстановлении эпидермального барьера. Эти препараты не изменяют функцию фибробластов и синтез коллагена, что предотвращает развитие побочных эффектов, таких как атрофия кожи, телеангиэктазии, характерных для ТГКС, поэтому считаются препаратами первой линии при лечении воспаления на чувствительных участках кожи, таких как лицо, веки, периоральная и генитальная области, шея, подмышечные впадины и паховые складки [28, 29].

Клинический эффект ТИК развивается медленнее в сравнении с ТГКС, но противовоспалительный эффект этих групп препаратов является сопоставимым. Так, эффективность пимекролимуса соответствует глюкокортикоидам слабой и средней силы, а такролимуса – силь-

ным глюкокортикостероидам. Поэтому ТИК в лечении аллергических дерматозов могут дополнять ТГКС или использоваться в качестве монотерапии [30].

Пимекролимус применяется как препарат второй линии при лечении больных с atopическим дерматитом легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей с 3 мес. Назначается на смену ТГКС после снятия острого воспаления АД, чтобы избежать побочных эффектов ТГКС или самостоятельно, при наличии противопоказаний для назначения ТГКС. Наносится препарат на пораженные участки кожи 2 раза в день до полного очищения кожи, терапевтический эффект наступает, как правило, к концу первой недели лечения.

Эффективность мази такролимуса значительно превосходит эффективность крема пимекролимуса, поэтому используется при среднетяжелом и тяжелом течении АД. У детей старше 2 лет применяется 0,03%-ная мазь, которая наносится 2 раза в сутки не более 3 нед. с последующим уменьшением частоты применения до одного раза в сутки. У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1%-ная мазь такролимуса, которая наносится также два раза в сутки и по мере стихания воспалительного процесса частота нанесения может снижаться или возможен переход на 0,03%-ную мазь [31, 32].

В соответствии с зарубежным практическим опытом и клиническими рекомендациями Американской Академии дерматологов такролимус может применяться совместно с ТГКС в период обострения АД, а вне обострения в качестве проактивной терапии у больных с обострениями чаще 4 раз в год с целью продления ремиссии и предупреждения обострений. С этой целью после достижения клинической ремиссии препарат наносится 2–3 раза в неделю тем пациентам, у которых предшествующее лечение по стандартной схеме 2 раза в неделю было эффективным [6, 33, 34].

Несмотря на хорошую переносимость ТИК, частым побочным эффектом этих препаратов является ощущение жжения, покалывания и зуда кожи в месте нанесения лекарственного средства, как правило, эти симптомы выражены незначительно и проходят в течение нескольких дней от начала лечения. Эти побочные эффекты чаще наблюдаются при применении мази такролимуса и реже при использовании крема пимекролимуса. Противопоказаны ТИК пациентам с первичными и вторичными иммунодефицитами, с генетическими дефектами эпидермального барьера из-за риска системной абсорбции препарата, при вторичном инфицировании пораженной кожи, а также больным, принимающим иммуносупрессивную терапию [28].

Представляем свой опыт клинических наблюдений использования топической комбинированной терапии в лечении дерматозов у детей: крема Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат с керамидами в основе, далее – МПА), 0,03%-ной мази такролимус и эмолентного средства – специального крема Сенсадерм с физиологическими липидами омега 3–6–9. Керамиды в составе запатентованной основы препарата Комфодерм К способствуют восстановлению эпидермального барьера за счет восполнения липидов и являются проводником активных веществ в дерму.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №1

Мальчик К., 7 лет, житель районного центра Алтайского края, обратился с родителями на прием аллерголога с жалобами на зудящие очаги на теле, преимущественно в подколенных и локтевых ямках. Общие жалобы, со слов мамы, на эмоциональную лабильность, плохой сон, снижение аппетита.

Анамнез болезни: первые проявления заболевания отмечают с 3-месячного возраста, когда впервые появились элементы на коже верхних конечностей, шеи и лица. С 4-месячного возраста педиатром в поликлинике по месту жительства установлен диагноз: *атопический дерматит*. В лечении использовали увлажняющие средства, топические препараты цинка. С взрослением ребенка элементы появились на верхних и нижних конечностях в небольшом количестве, появилась лихенизация, и в лечение добавили периодические курсы антигистаминных препаратов и комбинированные топические препараты. Последнее ухудшение около 3 мес., когда усилился зуд и эритема.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей с преэклампсией в третьем триместре. Роды произошли в срок, путем операции кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 8/9 баллов. Масса тела при рождении – 2700 г, длина – 50 см. Выписан из родильного дома на шестые сутки. На грудном вскармливании находился до 6 мес., затем в связи с гипогалактией у матери переведен на прием адаптированной смеси Малютка 1. Хронических заболеваний не отмечают, на учете у узких специалистов не состоят.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Мальчик нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, сухие, с очаговым шелушением, более выражены в области передней поверхности обеих голеней. Костно-мышечная и мышечная системы без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 14 в мин, хрипов в легких нет; сердечно-сосудистая система: тоны

ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 ударов в минуту. АД 100/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул: периодические запоры по 2–3 суток, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный и симметричный характер, локализуется преимущественно в области подколенных и локтевых ямок (рис. 1, 2).

Необильные эритематозно-сквамозные элементы в виде пятен имеются и на бедрах, туловище. На коже в местах высыпаний линейные эскориации с геморрагическими корочками.

Проведено диагностическое обследование:

Лабораторное исследование. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный.

Общий анализ крови: гемоглобин 123 г/л; лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л; лимфоциты 26,2%, эозинофилы – 6%, тромбоциты 238×10^9 /л; СОЭ 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,7 ммоль/л; общий билирубин 7,69 ммоль/л; АСТ 20 ЕД/л; АЛТ 18 ЕД/л; холестерин 3,2 г/л; общий белок 84 г/л; мочевины 4,4 ммоль/л; креатинин 41 мкмоль/л, общий белок 68 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1020, рН 6, белок и глюкоза отрицательные; лейкоциты 1–2 в поле зрения; эпителий единичный в поле зрения. Общий IgE – 61 МЕ/мл.

Кал на яйца глистов – отрицательно. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – без патологии. Флюорография легких без патологии.

Аллергологом выставлен диагноз: *Атопический дерматит, ограниченная форма, средней степени тяжести, обострение*.

Рекомендовано: на зудящие очаги – крем Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат + керамиды в составе основы) 2 раза в день – 7 дней, затем перейти на однократное нанесение в день и добавить мазь 0,03% такролимуса 1 раз в день еще 7 дней, затем использовать крем Комфодерм К один раз в 3–4 дня и мазь 0,03% такролимуса ежедневно до 14 дней. Эмоленды – специальный

● **Рисунок 1.** Пациент К., 7 лет, атопический дерматит (высыпания в области подколенных ямок) до лечения

● **Figure 1.** Patient K., 7 years old, atopic dermatitis (rash in the area of the popliteal fossae) before treatment



● **Рисунок 2.** Пациент К., 7 лет, атопический дерматит (высыпания в области локтевых сгибов) до лечения

● **Figure 2.** Patient K., 7 years old, atopic dermatitis (rash in the area of the bends of the elbow) before treatment



● **Рисунок 3.** Пациент К., 7 лет, atopический дерматит (высыпания в области подколенных ямок) на 14-й день лечения кремом Комфодерм К, мазью Такролимус 0,03% на элементы высыпания и специальным кремом Сенсодерм на всю кожу

● **Figure 3.** Patient K., 7 y.o., atopic dermatitis (rash in the area of the popliteal fossae) on the 14th day of treatment with Komfoderm K cream, 0.03% Tacrolimus ointment on the rash and Sensaderm special cream on the entire skin



крем Сенсодерм на всю кожу, в т. ч. и в местах отсутствия высыпаний 2 раза в день.

При повторном визите через 14 дней на коже отмечается существенное улучшение (рис. 3, 4) в виде практически полного купирования эритемы, значительного уменьшения зуда, выраженного купирования явлений инфильтрации и лихенизации, эпителизация эскориаций. Тотальное явление ксероза на коже значительно уменьшилось.

Рекомендовано продолжить уход за кожей кремом или эмульсией Сенсодерм и до 1 мес. 0,03%-ной мазью такролимуса 1 раз в день.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №2

Девочка А., 10 лет, жительница г. Барнаула. Обратились на амбулаторный прием к дерматологу с жалобами на высыпания на обеих ушных раковинах.

Анамнез болезни: высыпания, зуд в области правой мочки уха появились около 7 дней назад, связывают с ношением сережек из металла, неизвестного по составу (куплены в киоске). Спустя 2 дня высыпания появились на левой мочке уха, далее гиперемия распространилась за ушную раковину. Последние 3 дня состояние ухудшилось, отмечает усиление зуда, появление мокнутия.

Анамнез жизни: из сопутствующих заболеваний периодические респираторные инфекции (3–4 раза в год).

Объективно. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Костно-мышечная система без патологии. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 15 в мин, хрипов нет; сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не пальпируется. Стул, диурез в норме.

Локальный статус. Процесс носит локализованный симметричный характер, проявление заболевания

● **Рисунок 4.** Пациент К., 7 лет, atopический дерматит (высыпания в области локтевых сгибов) на 14-й день лечения кремом Комфодерм К, мазью Такролимус 0,03% на элементы высыпания и специальным кремом Сенсодерм на всю кожу

● **Figure 4.** Patient K., 7 y.o., atopic dermatitis (rash in the area of the bends of the elbow) on the 14th day of treatment with Komfoderm K cream, Tacrolimus 0.03% ointment on the rash and Sensaderm special cream on the entire skin



в области обеих ушных раковин, больше на левой. Представлен яркой эритемой с четкими границами, особенно выраженной на мочках ушей, вокруг прокола для сережки. В заушной области трещины, мокнутие (рис. 5, 6).

На основании типичной клинической картины и данных анамнеза дерматологом диагностирован аллергический контактный дерматит ушных раковин.

Рекомендовано: на высыпания за ушными раковинами крем Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат + керамида в составе основы) 2 раза в день – 3 дня, затем перейти на однократное нанесение в день еще 5 дней и добавить мазь 0,03% такролимуса 1 раз в день до 14 дней, затем специальный крем Сенсодерм 1 раз в день до купирования всех симптомов.

При повторном визите через 10 дней на коже отмечается значительное улучшение (рис. 7, 8) в виде полного отсутствия воспаления и зуда, эпителизация трещин. Рекомендовано продолжить уход за кожей кремом или эмульсией Сенсодерм 1 раз в день.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №3

Мальчик Я., 5 лет, житель г. Барнаула, обратился с бабушкой на прием аллерголога с жалобами на зудящие высыпания на задней поверхности шеи и в локтевых ямках.

Анамнез болезни: первые проявления заболевания отмечают с 10-месячного возраста, когда впервые появились элементы на шее и лице. С 1 года педиатром в поликлинике по месту жительства установлен диагноз: *атопический дерматит*. В лечении периодически использовали увлажняющие средства, топические глюкокортикоидные препараты. С взрослением ребенка элементы появились и на верхних конечностях в небольшом количестве. Настоящее ухудшение около 2 нед., когда появилась выраженная гиперемия на задней поверхности шеи, зуд и мокнутие.

- **Рисунок 5.** Пациентка А., 10 лет, контактный аллергический дерматит ушных раковин до лечения
- **Figure 5.** Patient A., 10 years old, allergic contact dermatitis of the auricles before treatment



- **Рисунок 7.** Пациентка А., 10 лет, контактный аллергический дерматит ушных раковин на 10-й день лечения кремом Комфодерм К, мазью Такролимус 0,03%
- **Figure 7.** Patient A., 10 years old, allergic contact dermatitis of the auricles on the 10th day of treatment with Comfoderm K cream and Tacrolimus 0.03% ointment



- **Рисунок 6.** Пациентка А., 10 лет, контактный аллергический дерматит ушных раковин до лечения (трещины, мокнутие в заушной области)
- **Figure 6.** Patient A., 10 years old, allergic contact dermatitis of the auricles before treatment (cracks, oozing lesion behind the ear)



- **Рисунок 8.** Пациентка А., 10 лет, контактный аллергический дерматит ушных раковин на 10-й день лечения кремом Комфодерм К, мазью Такролимус 0,03%
- **Figure 8.** Patient A., 10 years old, allergic contact dermatitis of the auricles on the 10th day of treatment with Comfoderm K cream, Tacrolimus 0.03% ointment



Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей без осложнений. Роды произошли в срок, естественным путем. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 8/9 баллов. Масса тела при рождении – 3400 г, длина – 51 см. Выписан из родильного дома на пятые сутки. На грудном вскармливании находился до 1 года. Хронических заболеваний не отмечают, на учете у узких специалистов не состоят.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Мальчик нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, сухие. Костно-мышечная и мышечная системы без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 15 в мин, хрипов в легких нет; сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 удара в минуту. АД 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный и симметричный характер, локализуется преимущественно в области задней поверхности шеи и локтевых ямок (рис. 9, 10). На коже в местах высыпаний экскориации с геморрагическими корочками.

Проведено диагностическое обследование:

Лабораторное исследование. Общий анализ крови: гемоглобин 126 г/л; лейкоциты $5,1 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 24,8%, эозинофилы – 6%, тромбоциты 223×10^9 /л; СОЭ 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,1 ммоль/л; общий билирубин 6,22 ммоль/л; АСТ 21 ЕД/л; АЛТ 19 ЕД/л; холестерин 3,0 г/л; общий белок 82 г/л; мочевины 4,0 ммоль/л; креатинин 39 мкмоль/л, общий белок 61 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1020, рН 6, белок и глюкоза отрицательные; лейкоциты 1–2 в поле зрения; эпителий единицы в поле зрения. Общий IgE – 41 МЕ/мл.

- **Рисунок 9.** Пациент Я., 5 лет, atopический дерматит (высыпания в области локтевых сгибов) до лечения
- **Figure 9.** Patient Y., 5 years old, atopic dermatitis (rash in the area of the bends of the elbow) before treatment



- **Рисунок 11.** Пациент Я., 5 лет, atopический дерматит (высыпания в области локтевых складок) на 7-й день лечения кремом Комфодерм К, мазью Такролимус 0,03% на элементы высыпания и специальным кремом Сенсодерм на всю кожу
- **Figure 11.** Patient Y., 5 years old, atopic dermatitis (rash in the area of the bends of the elbow) on the 7th day of treatment with Comfoderm K cream, Tacrolimus 0.03% ointment on the rash elements and with Sensaderm special cream on the entire skin



- **Рисунок 10.** Пациент Я., 5 лет, atopический дерматит (высыпания в области шеи) до лечения
- **Figure 10.** Patient Y., 5 years old, atopic dermatitis (rash in the neck area) before treatment



- **Рисунок 12.** Пациент Я., 5 лет, atopический дерматит (высыпания в области шеи) на 7-й день лечения кремом Комфодерм К, мазью Такролимус 0,03% на элементы высыпания и специальным кремом Сенсодерм на всю кожу
- **Figure 12.** Patient Y., 5 years old, atopic dermatitis (rash in the neck area) on the 7th day of treatment with Comfoderm K cream, Tacrolimus 0.03% ointment on the rash elements and Sensaderm special cream on the entire skin



Кал на яйца глистов – отрицательно.

Аллергологом выставлен диагноз: *Атопический дерматит, ограниченная форма, средней степени тяжести, обострение.*

Рекомендовано: на зудящие очаги – крем Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат + керамиды в составе основы) 2 раза в день – 5 дней, затем перейти на однократное нанесение в день и добавить мазь 0,03% такролимуса 1 раз в день еще 5 дней, затем использовать крем Комфодерм К один раз в 3–4 дня и мазь 0,03% такролимуса ежедневно до 20 дней. Эмоленты – специальный крем Сенсадерм на всю кожу, в т. ч. и в местах отсутствия высыпаний 2 раза в день.

При повторном визите через 7 дней на коже отмечается существенное улучшение (рис. 11, 12) в виде уменьшения эритемы и зуда, явлений инфильтрации и лихени-

зации в области локализации дерматоза, эпителизация экскориаций. Рекомендовано продолжить уход за кожей кремом или эмульсией Сенсадерм и до 1 мес. 0,03%-ной мазью такролимуса 1 раз в день.

Приведенные клинические случаи демонстрируют высокую клиническую эффективность комбинированной топической терапии с использованием крема метилпреднизолона ацепоната с керамидами в составе основы, 0,03%-ной мази такролимус и увлажняющего специального крема с физиологическими липидами 3–6–9. Предложенная комплексная терапия способствует быстрому уменьшению зуда, интенсивности воспаления, а также сухости кожи.



Поступила / Received 09.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2021
Принята в печать / Accepted 28.04.2021

Список литературы

- Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнёва Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279–294. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Dumycz K., Kunkiel K., Feleszko W. Cosmetics for neonates and infants: hap-tens in products' composition. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:15. doi: 10.1186/s13601-019-0257-8.
- Fontana E., Belloni Fortina A. Allergic contact dermatitis in children. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(6):693–701. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315290/>.
- Alinaghi F., Bennike N.H., Egeberg A., Thyssen J.P., Johansen J.D. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):77–85. doi: 10.1111/cod.13119.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
- Oranges T., Dini V., Romanelli M. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(10):587–595. doi: 10.1089/wound.2015.0642.
- Белоусова Т.А., Каиль М.В. Терапевтические возможности наружных глюко-кортикоستيероидов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(12):36–45. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-36-45.
- Воронина В.Р. Основные подходы к наружной терапии атопического дерматита у детей. *Практика педиатра*. 2016;(1):54–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25448226>.
- Сидорович О.И., Цыпкина А.А., Абдуллаева Г.Д. Эффективность и безопасность местной терапии атопического дерматита у детей дошкольного и школьного возраста. *Медицинский совет*. 2020;(12):54–59. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-54-59.
- Камаев А.В., Трусова О.В., Бутырина У.А., Макарова И.В. Повышение эффективности лечения детей с атопическим дерматитом в результате использования комплекса эмолиентов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):109–117. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-109-117.
- Смолкин Ю.С., Мигачева Н.Б., Смолкина О.Ю. Поддержание ремиссии и профилактика обострений заболевания у детей с атопическим дерматитом. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(2):38–45. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200149.
- Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я. и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 2. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;61(2):4–26. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10004.
- Зайцева С.В. Роль эмолиентов в патогенетической терапии атопического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):45–50. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-45-50.
- Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., Su J.C., Allen K.J. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145–151. doi: 10.1016/j.ana.2017.11.023.
- Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Амбарян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. и др. Роль эмолиентов в предотвращении развития аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(4):334–339. doi: 10.15690/pf.v17i4.2160.
- Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy*. 2001;56(10):928–936. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x.
- Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1–15. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.
- Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729–747. doi: 10.1111/jdv.13599.
- Wollenberg A., Ehmann L.M. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):253–260. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253.
- Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Brasch J., Becker D., Aberer W., Bircher A., Kränke B., Jung K. et al. Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DGK) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J Int*. 2014;23(4):126–138. doi: 10.1007/s40629-014-0013-5.
- Barnes L., Kaya G., Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015;38(5):493–509. doi: 10.1007/s40264-015-0287-7.
- El Hachem M., Gesualdo F., Ricci G., Diociaiuti A., Giraldo L., Ametrano O. et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):22. doi: 10.1186/s13052-017-0330-7.
- Li Y., Han T., Li W., Li Y., Guo X., Zheng L. Awareness of and phobias about topical corticosteroids in parents of infants with eczema in Hangzhou, China. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(4):463–467. doi: 10.1111/pde.13527.
- Дворянкова Е.В. Стероидофобия в дерматологии – современная проблема из прошлого. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;91(3):131–134. Режим доступа: <https://vestnikdv.ru/jour/article/view/151/152>.
- Кондратьева Ю.С., Кокина О.А., Ведлер А.А. 15 лет применения такролимуса в дерматологической практике в России и за рубежом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(5):63–71. Режим доступа: <https://vestnikdv.ru/jour/article/view/272/273>.
- Саверская Е.Н. Современные подходы к наружной терапии чувствительных участков кожи при атопическом дерматите у детей: фокус на топические ингибиторы кальциневрина. *Медицинский совет*. 2019;(17):156–167. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-156-167.
- Ханбабаев А.Б., Каюмова Л.Н., Кочергин Н.Г. Некоторые аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;(2):17–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21481056>.
- Балаболкин И.И. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита у детей. *Педиатрия*. 2015;94(4):177–183. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24237478>.
- Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я. и др. *Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России: атопический дерматит у детей*. Режим доступа: <https://adair.ru/soglasitelnyy-dokument-assotsiatsii/>.
- Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Хисматуллина З.Р. Атопический дерматит у детей: современные принципы противовоспалительной терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019;(2):12–17. doi: 10.24411/2500-1175-2019-00007.
- Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 2: management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
- Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., Cordoro K.M., Berger T.G., Bergman J.N. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1218–1233. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.038.

References

- Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Ilina N.I., Kurbacheva O.M., Visneva E.A. et al. Atopic dermatitis in children: current clinical recommendations for diagnosis and therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Dumycz K., Kunkiel K., Feleszko W. Cosmetics for neonates and infants: hap-tens in products' composition. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:15. doi: 10.1186/s13601-019-0257-8.
- Fontana E., Belloni Fortina A. Allergic contact dermatitis in children. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(6):693–701. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315290/>.
- Alinaghi F., Bennike N.H., Egeberg A., Thyssen J.P., Johansen J.D. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):77–85. doi: 10.1111/cod.13119.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
- Oranges T., Dini V., Romanelli M. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(10):587–595. doi: 10.1089/wound.2015.0642.
- Fontana E., Belloni Fortina A. Allergic contact dermatitis in children. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(6):693–701. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315290/>.
- Alinaghi F., Bennike N.H., Egeberg A., Thyssen J.P., Johansen J.D. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):77–85. doi: 10.1111/cod.13119.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
- Oranges T., Dini V., Romanelli M. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(10):587–595. doi: 10.1089/wound.2015.0642.

8. Belousova T.A., Kail M.V. Therapeutic possibilities of external glucocorticosteroids in modern clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):36–45. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-36-45.
9. Voronina V.R. The main approaches to the external therapy of atopic dermatitis in children. *Praktika pediatria = Paediatric Practice*. 2016;(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25448226>.
10. Sidorovich O.I., Tsyvina A.A., Abdullaeva G.D. The efficacy and safety of local therapy of atopic dermatitis in infants and school-age children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):54–59. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-54-59.
11. Kamaev A.V., Trusova O.V., Butyrina U.A., Makarova I.V. Improving of the efficacy in children with atopic dermatitis due to emollients complex. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):109–117. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-109-117.
12. Smolkin Yu.S., Migacheva N.B., Smolkin O.Yu. Maintenance of remission and prevention of disease flares in children with atopic dermatitis. Position paper of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia. *Pediatr. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(2):38–45. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2020.2.200149.
13. Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Ya. et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version). Part 2. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2020;61(2):4–26. (In Russ.) doi: 10.24411/2500-1175-2020-10004.
14. Zaytseva S.V. The role of emollients in pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):45–50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-45-50.
15. Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., Su J.C., Allen K.J. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145–151. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023.
16. Murashkin N.N., Ivanov R.A., Fedorov D.V., Ambarchyan E.T., Epishev R.V., Materikin A.I. et al. Role of emollients in prevention of the comorbid allergic diseases development in children with atopic dermatitis. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020;17(4): 334–339. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v17i4.2160.
17. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy*. 2001;56(10):928–936. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x.
18. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1–15. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.
19. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30(5):729–747. doi: 10.1111/jdv.13599.
20. Wollenberg A., Ehmann L.M. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):253–260. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253.
21. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
22. Brasch J., Becker D., Aberer W., Bircher A., Kränke B., Jung K. et al. Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J Int*. 2014;23(4):126–138. doi: 10.1007/s40629-014-0013-5.
23. Barnes L., Kaya G., Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015;38(5):493–509. doi: 10.1007/s40264-015-0287-7.
24. El Hachem M., Gesualdo F., Ricci G., Diociaiuti A., Giraldo L., Ametrano O. et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):22. doi: 10.1186/s13052-017-0330-7.
25. Li Y., Han T., Li W., Li Y., Guo X., Zheng L. Awareness of and phobias about topical corticosteroids in parents of infants with eczema in Hangzhou, China. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(4):463–467. doi: 10.1111/pde.13527.
26. Dvoryankova E.V. Steroidophobia in dermatology – contemporary problem of the past. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015;91(3):131–134. (In Russ.) Available at: <https://vestnikdv.ru/jour/article/view/151/152>.
27. Kondratyeva Yu.S., Kokina O.A., Vedler A.A. 15 years experience of tacrolimus application in medical practice. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016;92(5): 63–71. (In Russ.) Available at: <https://vestnikdv.ru/jour/article/view/272/273>.
28. Saverskaya E.N. Modern approaches to external therapy of sensitive skin areas in atopic dermatitis in children: focus on topical calcineurin inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):156–167. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-156-167.
29. Khanbabayan A.B., Kayumova L.N., Kochergin N.G. Some aspects of the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Rossiiskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;(2):17–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21481056>.
30. Balabolkin I.I. Modern aspects of pathogenesis and therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatr. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015;94(4):177–183. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24237478>.
31. Smolkin Yu.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Ya. et al. Consent document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia: Atopic dermatitis in children. (In Russ.) Available at: <https://adair.ru/soglasitelnnyy-dokument-assotsiatsii/>.
32. Zainullina O.N., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., Hismatullina Z.R. Atopic dermatitis in children: modern principles of anti-inflammatory therapy. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2019;(2):12–17. (In Russ.) doi: 10.24411/2500-1175-2019-00007.
33. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 2: management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
34. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., Cordero K.M., Berger T.G., Bergman J.N. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1218–1233. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.038.

Информация об авторах:

Ковалева Юлия Сергеевна, д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru

Зяблицкая Надежда Константиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; oceann7@yandex.ru

Оробей Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; orobei77@mail.ru

Бишевская Наталья Константиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; bish_natasha@list.ru

Information about the authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru

Nadezhda K. Zyblytskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; oceann7@yandex.ru

Mariia V. Orobei, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; orobei77@mail.ru

Natalya K. Bishevskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; bish_natasha@list.ru

Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором ИЛ23p19 рيسانкизумабом

О.В. Жукова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

М.Н. Острецова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Н.Н. Потекаев^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. В Российской Федерации отмечается тенденция к росту заболеваемости псориазом и увеличению частоты встречаемости тяжелых, атипичных и резистентных к терапии клинических форм псориаза. В связи с этим регистрируются случаи ранней инвалидизации пациентов и ухудшения качества их жизни, что определяет медицинскую и социальную значимость данного заболевания. В последние годы достигнуто более глубокое понимание патогенеза псориаза, особенно роли Т-хелперных клеток 17, роли цитокина ИЛ-23 в развитии заболевания, что привело к разработке новых классов биологических препаратов, с появлением которых лечение псориаза претерпело значительные изменения, стало более эффективным, безопасным и удобным для пациентов. С каждым годом проходят клинические испытания и получают одобрение новые биологические препараты, среди которых ингибитор интерлейкина-23 рيسانкизумаб, являющийся безопасным и эффективным препаратом лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени и псориатического артрита у взрослых пациентов. Ингибиторы интерлейкина-23 требуют менее частого приема, чем ингибиторы интерлейкина-17, и могут иметь более благоприятный профиль безопасности без повышенного риска развития кандидоза или воспалительного заболевания кишечника. В целом эти высокоскоростные лекарства вносят свой вклад в повышение долгосрочной эффективности терапии псориаза за счет разрешения кожных поражений и суставных проявлений, а также в улучшение качества жизни пациентов и в удлинение ремиссии.

Цель. Провести анализ ключевой информации о препарате рيسانкизумаб на основании результатов клинических исследований, опубликованных в современной научной литературе.

Материалы и методы. В ходе настоящей работы использовались литературные источники из международных медицинских баз данных: PubMed, Кокрейновской библиотеки, MEDLINE.

Результаты. На сегодняшний день опубликованы результаты ряда регистрационных исследований фазы III, касающихся применения рيسانкизумаба у 2 109 пациентов с бляшечным псориазом: UltiMa-1, UltiMa-2, IMMvent и IMMhance, а также дополнительного прямого сравнительного исследования рيسانкизумаба с секукинумабом (IMMerge) с участием 327 пациентов с бляшечным псориазом. На основании результатов этих исследований 14 сентября 2020 года рيسانкизумаб был одобрен Министерством здравоохранения РФ для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом и псориатическим артритом. Появилось также несколько сообщений о промежуточных результатах открытого расширенного исследования LIMMitless, в которое вошли пациенты из опорных исследований. Согласно имеющимся данным, доля пациентов, получавших рيسانкизумаб в течение 3-х лет (172 нед.) и удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 88 и 63% соответственно, доля удерживающих sPGA 0/1 – 88%.

Заключение. Согласно проанализированным данным, рيسانкизумаб является одним из наиболее эффективных таргетных препаратов для лечения псориаза и псориатического артрита, он обладает благоприятным профилем безопасности и более удобным режимом дозирования в сравнении с другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (рекомендуемая доза препарата Скайризи 150 мг - 2 подкожные инъекции по 75 мг одновременно, вводится на 0-й и 4-й неделях, далее каждые 12 недель).

Ключевые слова: псориаз, бляшечный псориаз, рيسانкизумаб, патогенез, ИЛ-23

Для цитирования: Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Потекаев Н.Н. Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором ИЛ23p19 рيسانкизумабом. *Медицинский совет.* 2021;(8):40–50. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-40-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New possibilities of systemic therapy of plaque psoriasis with the IL23p19 inhibitor risankizumab

Olga V. Zhukova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Nikolay N. Potekhaev^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. There is a trend towards rising incidence of psoriasis and increase in the degree of incidence of severe, atypical and treatment-resistant clinical forms of psoriasis in the Russian Federation. In this regard, cases of early disability of patients and deterioration of their quality of life are recorded, which determines the medical and social significance of this disease. In the last few years, a much deeper understanding of the pathogenesis of psoriasis has been gained. This is especially true of the role of T-helper 17 cells, the role of the IL-23 cytokine in the development of the disease, which has resulted in the development of new classes of biological drugs, which creation introduced significant changes in the treatment of psoriasis that has become more effective, safer and convenient for patients. More new biologics undergo clinical trials and receive approvals with each passing year. Among them is risankizumab, interleukin-23 inhibitor, which is a safe and effective drug for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis in adult patients. Interleukin-23 inhibitors are not required to be administered as often as interleukin-17 inhibitors and may have a more favourable safety profile without an increased risk of candidiasis or inflammatory bowel disease. Overall, these highly effective drugs contribute to the improvement of the long-term efficacy of psoriasis therapy due to relief of skin lesions and joint symptoms, as well as to the enhancement of patients' quality of life and lengthening of remissions.

Purpose. To analyse key information about risankizumab using the results of clinical trials published in the current scientific literature.

Materials and methods. This analysis used literature sources from the international medical databases: PubMed, Cochrane Library, MEDLINE.

Results. Presently, a number of phase III registrational trials of risankizumab in 2,109 patients with plaque psoriasis have been published: UltiMMA-1, UltiMMA-2, IMMvent and IMMhance, as well as an additional side by side comparative study of risankizumab with secukinumab (IMMerge) in 327 patients with plaque psoriasis. The results of these studies were used as the grounds for approval of risankizumab for the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis by the Russian Ministry of Health on September 14, 2020. There have also been several reports of interim results of the open-label enhanced LIMMitless study, which included patients from pivotal studies. Our records show that the percentage of patients receiving risankizumab for 3 years (172 weeks) and maintaining PASI 90 and PASI 100 was 88 and 63%, respectively, and the percentage of those maintaining sPGA 0/1 was 88%.

Conclusion. The analysed data showed that risankizumab is one of the most effective target drugs for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis, it has a favourable safety profile and a more convenient dosage regimen as compared with other genetically engineered biologic drugs (GEBD) (the recommended dose of Skyrizi is 150 mg (two 75 mg injections) administered by subcutaneous injection at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter).

Keywords: psoriasis, plaque psoriasis, risankizumab, pathogenesis, IL-23

For citation: Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Potekaev N.N. New possibilities of systemic therapy of plaque psoriasis with the IL23p19 inhibitor risankizumab. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):40–50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-40-50.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, поражающим кожу, ногти и суставы. По оценкам экспертов разных стран, псориазом страдает 2–3,5% населения земного шара, а 90% из них – бляшечным псориазом. Приблизительно от 10 до 20% людей с упорно протекающим бляшечным псориазом нуждаются в системном лечении [1–4]. Согласно официальным данным государственной статистики, в Российской Федерации распространенность псориаза в 2018 г. составила 242,4 заболевания на 100 тыс. населения, заболеваемость – 66,5 на 100 тыс. населения [5].

Большинство исследователей единодушны во мнении, что среди клинических форм заболевания преобладает бляшечный псориаз с локализацией на туловище и разгибательных поверхностях конечностей [6–8]. Бляшечный псориаз клинически проявляется эритематозно-сквамозными бляшками, покрытыми слюдяными серебристо-белыми чешуйками. Высыпания могут сопровождаться поражением ногтевых пластин (наперстковидными вдавлениями, гиперкератозом, онихолизисом). Псориаз тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, функциональными и органическими нарушениями нервной системы (энцефалопатиями),

психическими расстройствами, злокачественными новообразованиями, заболеваниями почек и печени [9–11]. Кроме того, псориаз отрицательно влияет на качество жизни пациентов, ухудшая их социальную адаптацию и работоспособность [12]. Как следствие, пациенты с псориазом часто имеют более высокие показатели смертности и госпитализации, чем население в целом [13]. Значительное снижение качества жизни пациентов отмечается не только при тяжелых формах псориаза, но и при распространении процесса, например, на волосистую часть головы [14].

В связи с вышеперечисленным становится логичным, что объективными индикаторами оценки эффективности лечения псориаза являются динамика показателей дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) и площади поражения кожи (Body Surface Area – BSA) [15,16]. Показанием для назначения как традиционных, так и биологических системных препаратов является бляшечный псориаз среднетяжелой и тяжелой степени, соответствующий значениям PASI > 10, ДИКЖ > 10 и BSA > 10 [4, 8, 15]. К современным терапевтическим направлениям, обеспечивающим полное или почти полное очищение пораженной кожи при бляшечном псориазе (индекс по статической общей оценке врачом (static Physician Global Assessment) sPGA = 0–1) или улучшение исходного показателя

PASI ≥ 90 с достоверным снижением индекса ДИКЖ, относя биологические препараты, нацеленные на ингибирование интерлейкина-23 (ИЛ-23) [17].

В последние несколько лет в Российской Федерации прошли процедуру регистрации несколько препаратов – ингибиторов ИЛ-23, среди которых Скайризи (МНН: рисанкизумаб). Помимо высокого уровня терапевтического ответа в отношении псориаза, ингибиторы ИЛ-23 показали клиническую эффективность и в отношении коморбидной патологии [18, 19].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА

В основе современной концепции патогенеза псориаза лежат сложные изменения врожденного и адаптивного иммунитета, при котором взаимодействие Т-клеток и кератиноцитов, по-видимому, играет значительную роль: нарушение активности Т-клеток способствует гиперпролиферации и аномальной дифференцировке кератиноцитов в псориатических бляшках; в свою очередь, кератиноциты дополнительно поддерживают иммунные ответы, обеспечивающие рекрутирование дендритных клеток и дальнейшую продукцию цитокинов [20, 21].

ИЛ-23 относится к семейству цитокинов ИЛ-6/ИЛ-12, которое включает также ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-27, ИЛ-35, ИЛ-39 и ИЛ-У. Подобно ИЛ-12 и всем другим членам семейства, ИЛ-23 является гетеродимером, состоящим из двух субъединиц – p19 и p40. Последняя является общей для ИЛ-23 и ИЛ-12, в то время как субъединица p19 представлена только в ИЛ-23 [22].

Продукция ИЛ-23 осуществляется кератиноцитами и антигенпрезентирующими клетками (миелоидными дендритными клетками, макрофагами и клетками Лангерганса) в ответ на выработку цитокинов, комплекса антимикробных полипептидов, которые связываются с Toll-подобными рецепторами [23, 24]. ИЛ-23 проявляет свои эффекты через связывание с рецепторным комплексом ИЛ-23, экспрессируемым на Т-клетках памяти, НК-клетках, нейтрофилах, тучных клетках, врожденных лимфоидных клетках и макрофагах. Этот рецептор состоит из двух разных субъединиц: рецепторов ИЛ-23 и ИЛ12-R β 1, которые являются общими для рецепторного комплекса ИЛ-12 [25]. Активация рецептора ИЛ-23 посредством янус-киназ Jak2 и Tyk2 способствует фосфорилированию внутриклеточных факторов транскрипции STAT3 и STAT4, их димеризации и миграции в ядро с последующей активацией генов NF- κ B и ROR γ t [26]. Итогом активации рецептора ИЛ-23 являются индукция и дифференцировка как Th17, так и трансформирующего фактора роста- β (TGF β), ИЛ-1 β и ИЛ-6 в направлении фенотипа ROR γ t + T17 [27]. Таким образом, ИЛ-23 управляет дифференцировкой CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, $\gamma\delta$ Т-клеток и врожденных лимфоидных клеток 3 (ILC3), индуцируя экспрессию ИЛ-17 [28]. Эффекторные Т-клетки имеют свойство мигрировать обратно в кожу, где они высвобождают цитокины и хемокины, стимулируя пролиферацию кератиноцитов.

Процесс также поддерживается кератиноцитами, которые усиливают воспалительный ответ, продуцируя дополнительные цитокины, приводя к цикличности воспаления [27]. Медиаторы, высвобождаемые эффекторными Т-клетками, включают интерферон (IFN)- γ , ИЛ-21 и TNF- α из клеток Th1 и ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22 из клеток Th17.

ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в воспалительном каскаде иммунных нарушений при псориазе. С учетом вышеизложенного ИЛ-23 может считаться цитокином, который играет ключевую роль в патогенезе псориаза [29]. Высокое содержание ИЛ-23 было подтверждено клиническими исследованиями как в сыворотке крови, так и в коже из очагов поражения больных псориазом [23, 24, 30]. Также было показано, что уровни экспрессии ИЛ-23 в псориатических бляшках снижались после фототерапии и биологической терапии, что коррелировало с видимым клиническим улучшением в очагах поражения [31, 32].

ЛЕЧЕНИЕ БЛЯШЕЧНОГО ПСОРИАЗА

Лечение псориаза длительное время традиционно было сосредоточено на подавлении иммунных реакций и пролиферации кератиноцитов с помощью метотрексата, циклоспорина и ацитретина. В конце 1990-х гг. псориаз был определен как Th1-опосредованная болезнь, а ИЛ-12 идентифицирован в качестве первичного медиатора, что в 2009 г. привело к внедрению в практику таргетного препарата (устекинумаба) – ингибитора ИЛ-12/ИЛ-23 [33, 34].

Клинический успех устекинумаба (достижение значения PASI 75) был признан удовлетворительным результатом, но PASI ≥ 90 в настоящее время считается оптимальным терапевтическим стандартом при псориазе, поднимающим планку терапевтической эффективности недавно разработанных биологических препаратов [35]. Этот стандарт вызвал интерес у фармацевтических компаний, направленный на разработку более эффективных анти-ИЛ-23 таргетных препаратов. Благодаря глубокому изучению иммунологических процессов, лежащих в основе псориаза, генно-инженерная биологическая терапия дополнила список системной терапии. Только за последние пять лет Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило семь таргетных препаратов для лечения бляшечного псориаза, мишенями которых являются TNF- α , ИЛ-17 и ИЛ-23 [36]. Гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб (табл. 1) были зарегистрированы как полностью человеческие моноклональные антитела IgG1 λ , которые блокируют субъединицу p19 ИЛ-23 [37–39].

На основании результатов проведенных клинических исследований 14 сентября 2020 г. препарат Скайризи (МНН: рисанкизумаб) был одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, а также псориатическим артритом¹.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Скайризи (Рисанкизумаб). Регистрационный номер ЛП-006460 от 14.09.2020. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a9ee8866-06e0-4e50-b79e-db0870ecbd26&t=.

● **Таблица 1.** Препараты, блокирующие субъединицу p19 ИЛ-23
 ● **Table 1.** Drugs blocking the p19 subunit of IL-23

Препарат	Форма введения	Показания	Биодоступность	Достижение пика концентрации (дни)	Период полувыведения (дни)
Устекинумаб	ПК или ВВ	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, язвенный колит	57 [34]	13,5 (45 мг), 7 (90 мг)	14,9–45,6
Гуселькумаб	ПК	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз, псориатический артрит	49 [38]	5,5	15–18
Тилдракизумаб	ПК	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз	73–80 [40]	6	23
Рисанкизумаб	ПК	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз, псориатический артрит	89	3–14	28

Примечание. ПК – подкожное введение, ВВ – внутривенное введение.

На сегодняшний день опубликованы результаты ряда клинических исследований фазы III, касающихся применения рисанкизумаба у 2 109 пациентов с бляшечным псориазом (UltiMMA-1, UltiMMA-2, IMMvent и IMMhance), а также дополнительного прямого сравнительного исследования рисанкизумаба с секукинумабом (IMMmerge) с участием 327 пациентов с бляшечным псориазом. В исследования были включены пациенты старше 18 лет с бляшечным псориазом с площадью поражения кожи более 10% кожного покрова (BSA), тяжестью течения по статической общей оценке врачом (sPGA) ≥ 3 по 5-балльной шкале, PASI ≥ 12 баллов, кандидаты на системную терапию или фототерапию. Пациенты с каплевидным, эритродермическим, пустулезным, лекарственно-индуцированным псориазом в исследовании не вошли.

Во всех четырех клинических исследованиях в качестве со-первичных конечных точек были выбраны улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза минимум на 90 % (PASI 90) и достижение полного или почти полного очищения кожи (sPGA 0/1) согласно статической общей оценке врачом через 16 нед. после начала терапии. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0 и sPGA 0/1. Результаты субъективной оценки лечения пациентами основывались на показателях ДИКЖ и шкалы симптомов псориаза (Psoriasis Symptom Scale – PSS) [36, 40–42].

В ходе исследований UltiMMA-1 и UltiMMA-2 проводилось изучение гипотезы превосходства рисанкизумаба над устекинумабом, а также продолжительности ответа на проводимое лечение. В исследования были включены 997 пациентов (598 из них рандомизированы в группу, получавшую рисанкизумаб в дозировке 150 мг, 199 – устекинумаб в дозировке 45 мг (при массе тела ≤ 100 кг) или 90 мг (при массе тела > 100 кг) и 200 пациентов получали плацебо). Подкожное введение препаратов проводилось на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 12 нед.

В ходе исследования IMMhance проводились изучение продолжительности ответа, ответ на терапию после отмены и возобновления терапии. В исследовании уча-

ствовали 507 пациентов (407 из них рандомизированы в группу, получавшую рисанкизумаб в дозировке 150 мг, и 100 – в группу плацебо). Пациенты получали лечение на 0-й и 4-й неделях и затем каждые 12 нед. Пациенты, которые первоначально принимали рисанкизумаб и достигли sPGA 0/1 на 28-й нед., были повторно рандомизированы для продолжения приема препарата каждые 12 нед. или прекратили лечение [42].

В ходе исследования IMMvent проводилось изучение гипотезы превосходства рисанкизумаба над адалимумабом, а также эффективность рисанкизумаба при недостаточном ответе на терапию адалимумабом. В исследование было включено 605 пациентов (301 был рандомизирован в группу, получавшую рисанкизумаб, и 304 – в группу, получавшую адалимумаб). Пациенты первой группы получали лечение рисанкизумабом в дозировке 150 мг на 0-й и 4-й неделях и затем каждые 12 нед. Пациенты второй группы получали 80 мг адалимумаба на 0-й неделе, 40 мг на 1-й и 40 мг каждые 2 недели до 15-й нед. Начиная с 16-й нед. пациенты, получавшие адалимумаб, продолжали или меняли лечение в зависимости от клинического ответа. При PASI < 50 пациентов переводили на прием рисанкизумаба; при улучшении PASI в интервале 50 – < 90 производилась повторная рандомизация в группы получающих адалимумаб или рисанкизумаб; при улучшении индекса PASI на 90% продолжали получать адалимумаб [41].

В ходе исследования IMMmerge проводилось изучение гипотезы не меньшей эффективности рисанкизумаба по сравнению с секукинумабом на 16-й нед. и превосходства рисанкизумаба над секукинумабом на 52-й нед. В исследование было включено 327 пациентов: 164 были рандомизированы в группу, получавшую рисанкизумаб, и 163 – в группу, получавшую секукинумаб. Препарат рисанкизумаб назначался в дозе 150 мг подкожно 0-й и 4-й неделях и далее каждые 12 нед. Препарат секукинумаб назначался в дозе 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделях, далее каждые 4 нед.

Краткая характеристика дизайна исследований и их демографические характеристики представлены в табл. 2. В целом среднее исходное значение PASI составило 17,8,

средний BSA – 20,0%. Исходный показатель sPGA оценивался как тяжелый у 19,3% пациентов. У 9,8% исследуемых пациентов отмечался сопутствующий псориаз артрита в анамнезе. Во всех исследованиях 38,1% пациентов для лечения псориаза получали предшествующую фототерапию, 48,3% – системную терапию небиологическими и 42,1% – биологическими препаратами. Из пациентов, которые ранее получали биологическую терапию, 23,7% получали хотя бы один препарат на основе ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО-α).

В исследованиях UltiMMA-1 и UltiMMA-2 через 16 нед. лечения рисанкизумабом были достигнуты со-первичные конечные точки – показатели sPGA 0/1 и достижение PASI 90 ($p < 0,001$) [36, 40]. После 16 нед. лечения в обоих исследованиях на терапии рисанкизумабом была показана высокая терапевтическая эффективность при лечении больных бляшечным псориазом: большинство пациентов достигли sPGA 0/1 (87,8 и 83,7% соответственно), а PASI 90 в обоих исследованиях достигли 75% пациентов, получавших рисанкизумаб [36, 40]. Кроме того, рисанкизумаб продемонстрировал превосходство по сравнению с устекинумабом на 52-й неделе в достижении PASI 90 (UltiMMA-1: 82% в группе рисанкизумаба против 44% в группе устекинумаба; UltiMMA-2: 80,6% против 50,5% соответственно), PASI 100 (UltiMMA-1: 56,3% в группе рисанкизумаба против 21% в группе устеки-

нумаба; UltiMMA-2: 59,5% против 30,3% соответственно). Смена терапии с устекинумаба на рисанкизумаб на 52-й неделе приводила к повышению доли пациентов, достигавших и поддерживавших PASI 90 и PASI 100 (рис. 1).

Кроме того, в ходе исследований UltiMMA-1 и UltiMMA-2 рисанкизумаб продемонстрировал высокую эффективность в различных подгруппах пациентов с псориазом (псориазической ониходистрофией, псориазом кожи волосистой части головы, ладонно-подошвенным псориазом) независимо от массы тела пациентов, тяжести течения заболевания, ранее проводимой биологической терапии [43] (рис. 2).

По результатам исследования IMMvent рисанкизумаб показал превосходство в сравнении с ингибитором ФНО-α адалимумабом. Так, на 16-й неделе улучшения показателя PASI на 90% достигли 72,4% пациентов, получавших рисанкизумаб, по сравнению с 47,4% пациентов в группе адалимумаба ($p < 0,001$). Уровня sPGA 0/1 достигли 83,7% пациентов из группы рисанкизумаба и 60,2% – из группы адалимумаба ($p < 0,001$). На 44-й неделе 66% пациентов, изначально получавших адалимумаб и после повторной рандомизации на 16-й нед. переведенных на рисанкизумаб, достигли ответа по показателю PASI 90, в то же время только 21% пациентов, продолжавших получать адалимумаб, достигли аналогичного улучшения PASI на 44-й нед. исследования ($p < 0,001$) [41].

● **Таблица 2.** Дизайн исследований и их демографические характеристики

● **Table 2.** Study design and demographic characteristics

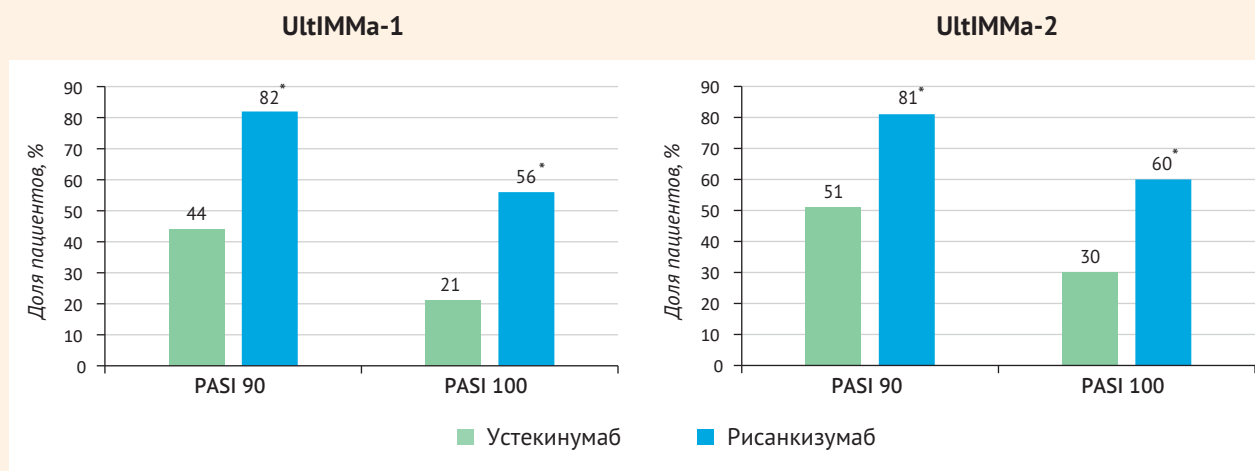
Исследование	Дизайн исследования	Краткое описание	Количество участников	Средний возраст участников	Пол, количество, (%)
UltiMMA-1	Фаза III, рандомизированное, ПБО и активно контролируемое, ДС, с двойным ПБО, в параллельных группах	- РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; - УСТ 45 мг ПК (вес ≤ 100 кг) или 90 мг ПК (вес > 100 кг) затем к12нед, начиная с 16-й нед.; - ПБО ПК на 0-й, 4-й нед., затем РИСА 150 мг к12нед, начиная с 16-й нед.	РИСА – 304 УСТ – 100 ПБО – 102	48,1 (19–85)	Ж – 183 (30,2); М – 361 (71,3)
UltiMMA-2	Фаза III, рандомизированное, ПБО и активно контролируемое, ДС, с двойным ПБО, в параллельных группах	- РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; - УСТ 45 мг ПК (вес ≤ 100 кг) или 90 мг ПК (вес > 100 кг) затем к12нед, начиная с 16-й нед.; - ПБО ПК на 0-й, 4-й нед., затем РИСА 150 мг к12нед, начиная с 16-й нед.	РИСА – 294 УСТ – 99 ПБО – 98	46,7 (19–76)	Ж – 155 (31,6); М – 336 (68,4)
IMMhance	Фаза III, рандомизированное, ПБО-контролируемое с повторной рандомизацией на 28-й нед. на группу РИСА или ПБО в зависимости от клинической динамики	- РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; - ПБО ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.	РИСА – 407 ПБО – 100	49,2 (19–80)	Ж – 151 (29,8); М – 356 (70,2)
IMMvent	Фаза III, рандомизированное, активно контролируемое, ДС, с двойным ПБО, в параллельных группах, с повторной рандомизацией на 16-й нед. на группы РИСА или АДА в зависимости от клинического ответа на АДА	- РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; - АДА 80 мг ПК на 0-й нед., 40 мг ПК на 1-й нед., затем 40 мг ПК к2нед.	РИСА – 301 АДА – 304	46,2 (18–81)	Ж – 183 (30,2); М – 422 (69,8)
IMMmerge	Фаза III b, открытое, маскированное для исследователя, с активным препаратом сравнения	- РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; - СЕК 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й нед., затем к4 нед.	РИСА – 164 СЕК – 163	47,1 ± 14,1	Ж – 114 (34,9); М – 213 (65,1)

Примечание. ПБО – плацебо, ДС – двойное слепое исследование, ПК – подкожное введение, РИСА – рисанкизумаб, УСТ – устекинумаб, АДА – адалимумаб, СЕК – секукинумаб, к12нед – каждые 12 недель, к2нед – каждые 2 недели, к4нед – каждые 4 недели, нед. – неделя, Ж – женщины, М – мужчины.

● **Рисунок 1.** Скайризи способствует устойчивому и полному исчезновению псориазных высыпаний на коже у большинства пациентов в исследованиях UltIMMa-1 и UltIMMa-2 по сравнению с устекинумабом [40]

● **Figure 1.** Skyrizi causes permanent and complete disappearance of psoriasis patches of skin in most patients in the UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies versus ustekinumab [40]

На фоне терапии Скайризи в 2 РАЗА БОЛЬШЕ пациентов достигли ответа по PASI 100 по сравнению с устекинумабом



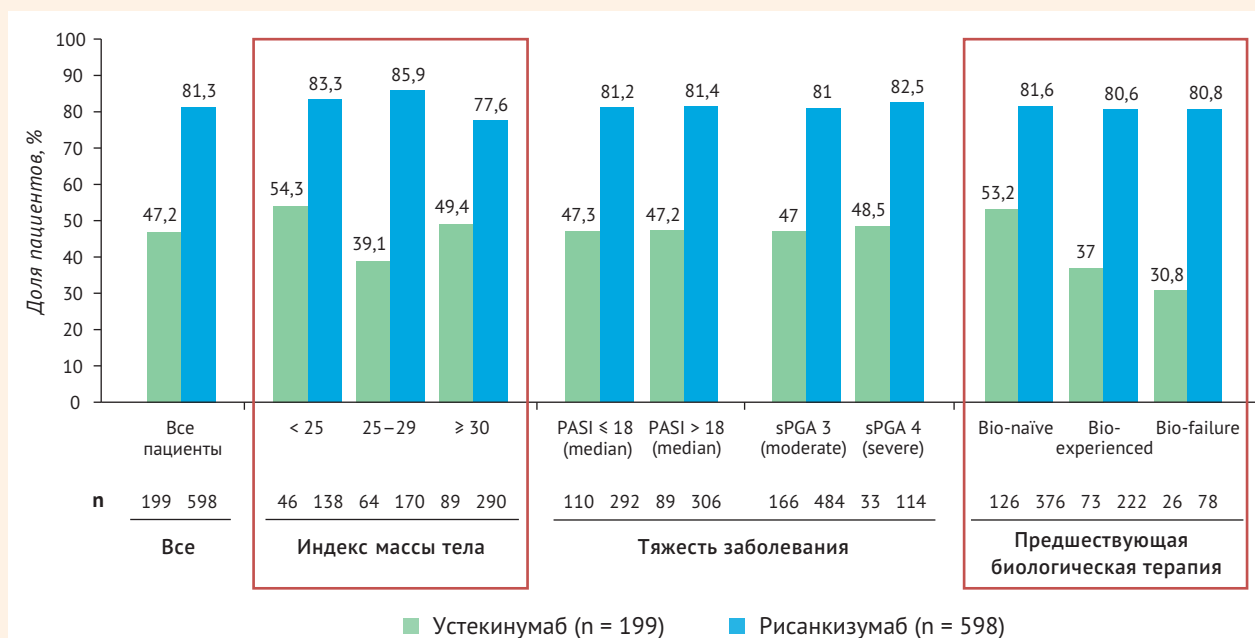
Результаты по эффективности на 52-й нед.

* $p < 0,001$

● **Рисунок 2.** Скайризи продемонстрировал высокое и устойчивое очищение кожи независимо от индекса массы тела, тяжести заболевания и предшествующей терапии по сравнению с устекинумабом [43]

● **Figure 2.** Skyrizi achieves superior rates of complete and sustained skin clearance regardless of BMI, disease severity, and prior therapy versus ustekinumab [43]

UltIMMa-1 и UltIMMa-2, комплексный анализ, NRI



Доля пациентов, достигших индекса PASI 90 на 52-й нед.

NRI, non-responder imputation, замена недостающих пропущенных значений данными об отсутствии ответа на лечение; PASI, Psoriasis Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести псориаза; sPGA, static Physician Global Assessment, статическая общая оценка врача. Moderate – средней тяжести; severe – тяжелое течение. Median – среднее значение.

В исследовании IMMhance к 16-й нед. 73,2% пациентов, получавших рисанкизумаб, и 2,0% пациентов, получавших плацебо, достигли улучшения PASI на 90%. Полного или почти полного очищения кожи (sPGA 0/1) достигли 83,5% пациентов из группы рисанкизумаба и 7,0% из группы плацебо ($p < 0,001$). На 28-й нед. лечения 336 пациентов были ре-рандомизированы в группу, продолжившую лечение рисанкизумабом (111 чел.), и группу плацебо (225 чел.). На 52-й нед. sPGA 0/1 был достигнут у 87,4% пациентов, получавших препарат, и у 61,3%, получавших плацебо ($p < 0,001$) [42].

По результатам прямого сравнительного исследования IMMerge рисанкизумаб продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с секукинумабом по PASI 90 на 16-й нед. (73,8 против 65,6% соответственно) и превосходство по сравнению с секукинумабом по PASI 90 (86,6 против 57,1% соответственно), PASI 100 (65,9 против 39,9% соответственно), sPGA 0/1 (87,8 против 58,3% соответственно) на 52-й нед. (рис. 3) [44].

В настоящий момент есть несколько сообщений о промежуточных результатах открытого расширенного исследования LIMMitless, в которое вошли пациенты из опорных исследований. Согласно имеющимся данным, на фоне непрерывного лечения большой когорты (>800 пациентов) рисанкизумабом на протяжении более 3-х лет терапии отмечаются устойчивые показатели очи-

щения кожи по основным показателям (PASI 90/100, sPGA 0/1), а также улучшения качества жизни по ДИКЖ. Доля пациентов, получавших рисанкизумаб до 3 лет (172 нед.) и удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 88 и 63% соответственно, доля удерживающих sPGA 0/1 – 88,3%, доля пациентов, удерживающих DLQI 0/1, – 82,4% [45, 46].

К 16-й нед. лечения во всех вышеописанных исследованиях пациенты, получавшие рисанкизумаб, указывали на повышение качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, устекинумаб или адалимумаб (табл. 3) [36, 40–47].

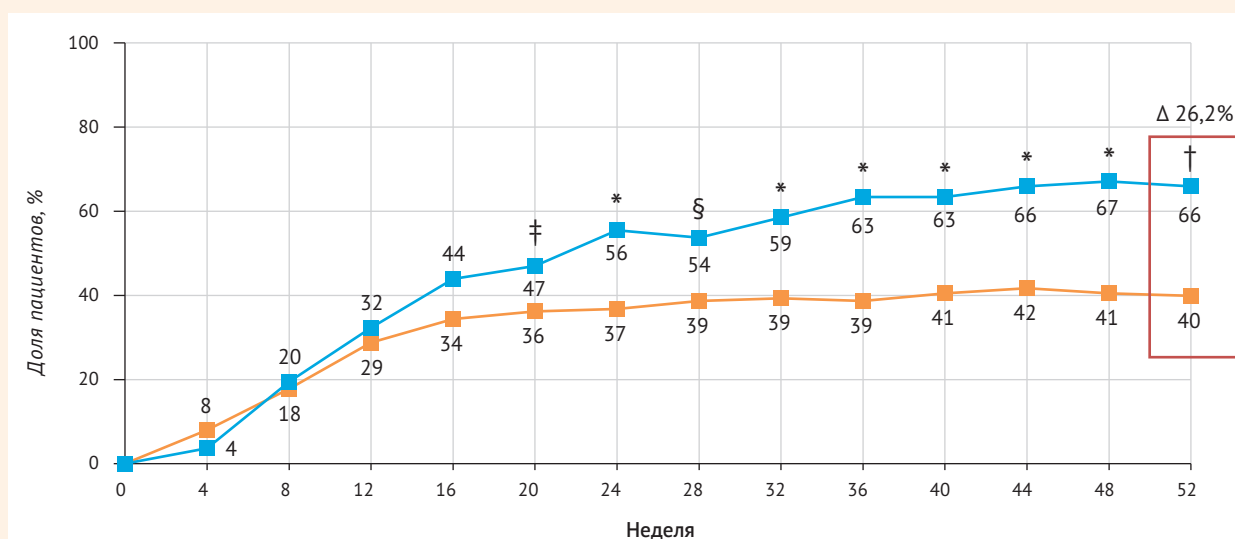
Такие симптомы псориаза, как зуд, болезненность, покраснение и жжение, оценивались с помощью шкалы симптомов псориаза (PSS). В исследованиях UltIMMa-1 и UltIMMa-2 29,3 и 31,3% пациентов соответственно в группах, получавших рисанкизумаб, на 16-й нед. отметили исчезновение названных выше симптомов. В группах плацебо из этих же исследований PSS, равный 0, на 16-й нед. был отмечен у 2,0 и 0% пациентов соответственно (табл. 3) [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор затрагивает важную проблему терапии бляшечного псориаза. Высокая распространенность псори-

- **Рисунок 3.** Скайризи демонстрирует превосходство над секукинумабом на 52-й нед. в исследовании IMMerge [44]
- **Figure 3.** Skyrizi demonstrates superiority to secukinumab at week 52 in the IMMerge study [44]

На 26% больше пациентов достигли ответа по PASI 100 на 52-й неделе терапии препаратом Скайризи по сравнению с секукинумабом



* – $p < 0,001$ номинальные значения

† – $p < 0,001$ контроль на множественные сравнения

‡ – $p = 0,048$

§ – $p = 0,005$

Доля (%) пациентов, достигших ответа по PASI 100

Анализ NRI, non-responder imputation, замена недостающих пропущенных значений данными об отсутствии ответа на лечение; значения P, рассчитанные на основе теста Кохрана – Мантеля – Хензеля, стратифицированного по весу (≤ 100 кг в сравнении с > 100 кг) и по предшествующему применению генно-инженерных препаратов по показанию «псориаз».

● **Таблица 3.** Динамика показателей дерматологического индекса качества жизни и шкалы симптомов псориаза [36, 40-47]
 ● **Table 3.** Changes in Dermatology Life Quality Index scores and the psoriasis symptom scale [36, 40-47]

Название исследования	Полученное лечение (количество пациентов)	ДИКЖ 0 или 1 (доля пациентов, %)	PSS 0 (доля пациентов, %)
UltIMMa-1	РИСА (304)	66*†	29*††
	УСТ (100)	43	15
	ПБО (102)	8	2
UltIMMa-2	РИСА (294)	67*††	31*††
	УСТ (99)	47	15
	ПБО (98)	4	0
IMMvent	РИСА (301)	66‡	
	АДА (304)	49	
IMMhance	РИСА (407)	65**	
	ПБО (100)	3	

Примечание. ПБО – плацебо, РИСА – рисанкизумаб, УСТ – устекинумаб, АДА – адалимумаб, ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни, PSS – шкала симптомов псориаза.

* – $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо, ** – $p < 0,001$, † – $p < 0,0001$ по сравнению с устекинумабом, †† – $p < 0,001$, ‡ – $p < 0,0001$ по сравнению с адалимумабом.

аза (от 2–3,5% населения мира), негативное влияние болезни на качество жизни, наличие коморбидной патологии, при которой выбор соответствующего всем критериям лечения может стать сложной задачей, высокая стоимость новых системных методов лечения создают необходимость и объясняют важность дальнейшего изучения влияния ГИБП, применяемых при терапии псориаза. Масштабные исследования патогенеза псориаза привели к созданию новых классов лекарств, которые по-новому определяют методы лечения псориаза, демонстрируют сочетание высокой терапевтической эффективности и благоприятного профиля безопасности. По мере изучения патогенетической роли оси IL-23/Th17 таргетная терапия ингибиторами ИЛ-23 быстро вышла на передний план, диктуя новый стандарт достижения эффекта чистой кожи. В последние годы в Российской Федерации были зарегистрированы ингибиторы ИЛ-23 (например, Скайризи (МНН: рисанкизумаб)), которые последовательно входят в клиническую практику, демонстрируя превосходную эффективность и приемлемую безопасность. Показано, что Скайризи является одним из наиболее эффективных таргетных препаратов для лечения псориаза, обладает благоприятным профилем безопасности и более удобным режимом дозирова-

ния (короткий индукционный период на 0-й и 4-й неделях и редкое введение поддерживающей дозы – 1 раз в 12 нед.), аналогичным режимом дозирования при бляшечном псориазе и псориазическом артрите, фиксированной дозой независимо от массы тела, возраста предшествующей терапии или других характеристик. В ходе клинических исследований III фазы у пациентов с псориазом и латентной формой туберкулеза, как получавших одновременно профилактическую противотуберкулезную терапию (72 пациента), так и не получавших ее (31 пациент), на протяжении 55–61 нед. наблюдения не развился активный туберкулез. Получены данные пролонгированных исследований Скайризи, демонстрирующих устойчивое отсутствие псориазических высыпаний на коже, которое сохранялось у большинства пациентов через 3 года (172 недели) терапии Скайризи. (даже после прерванного лечения). Этот аспект может иметь большое значение для пациентов, обеспечивая пролонгированный эффект чистой кожи, что может позволить удержать его даже в случае вынужденных пропусков введения препарата.



Поступила / Received 29.04.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2021
 Принята в печать / Accepted 14.05.2021

Список литературы

- Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B., Neimann A.L., Berlin J.A., Margolis D.J. Prevalence and Treatment of Psoriasis in the United Kingdom: A Population-Based Study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537–1541. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis Prevalence among Adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512–516. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
- Egeberg A., Skov L., Gislason G.H., Thyssen J.P., Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):808–812. doi: 10.2340/00015555-2672.
- Sbidian E., Chaimani A., Afach S., Doney L., Dressler C., Hua C. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3.
- Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Притуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф. и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-psoriaz-utv-minzdravom-rossii>.
- Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.

8. Tonini A., Gualtieri B., Panduri S., Romanelli M., Chiricozzi A. A New Class of Biologic Agents Facing the Therapeutic Paradigm in Psoriasis: anti-IL-23 Agents. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(2):135–148. doi: 10.1080/14712598.2018.1398729.
9. Elmetts C.A., Leonardi C.L., Davis D.M.R., Gelfand J.M., Lichten J., Mehta N.N. et al. Joint AAD-NPF Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Awareness and Attention to Comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1073–113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058.5.
10. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И. Псориаз: персонализированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. *Медицинский совет.* 2020;(12):28–34. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.
11. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
12. Korman N.J., Zhao Y., Pike J., Roberts J. Relationship between psoriasis Severity, Clinical Symptoms, Quality of Life and Work Productivity among Patients in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):514–521. doi: 10.1111/ced.12841.
13. Oliveira M. de F., Rocha B. de O., Duarte G.V. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
14. Круглова Л.С., Жукова О.В. Псориаз волосистой части головы: современные методы терапии и возможность длительного контроля за заболеванием. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(1):86–93. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2014/1/031997-28492014115>.
15. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B. et al. Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 1. Overview of Psoriasis and Guidelines of Care for the Treatment of Psoriasis with Biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826–850. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
16. Puig L., Thom H., Mollon P., Tian H., Ramakrishna G.S. et al. Clear or Almost Clear Skin Improves the Quality of Life in Patients with Moderate-To-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):213–220. doi: 10.1111/jdv.14007.
17. Puig L. PASI90 Response: the New Standard in Therapeutic Efficacy for Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):645–64. doi: 10.1111/jdv.1281.
18. Puig L. The Role of IL 23 in the Treatment of Psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(6):525–534. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292137.
19. Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab. *Drugs.* 2017;77(14):1493–1503. doi: 10.1007/s40265-017-0794-1.
20. Gupta R., Debbaneh M.G., Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3(1):61–78. doi: 10.1007/s13671-013-0066-6.
21. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
22. Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B. et al. Novel p19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13:715–725. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00070-4.
23. Tonel G., Conrad C., Laggner U., Di Meglio P., Grys K., McClanahan T.K. et al. Cutting Edge: A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. *J Immunol.* 2010;185(10):5688–5691. doi: 10.4049/jimmunol.1001538.
24. Girolomoni G., Strohal R., Puig L., Bachelez H., Barker J., Boehncke W.H., Prinz J.C. The Role of IL-23 and the IL-23/T(H) 17 Immune Axis in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1616–1626. doi: 10.1111/jdv.14433.
25. Parham C., Chirica M., Timans J., Vaisberg E., Travis M., Cheung J. et al. A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12Rbeta1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R. *J Immunol.* 2002;168(11):5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699.
26. Cho M.L., Kang J.W., Moon Y.M., Nam H.J., Jhun J.Y., Heo S.B. et al. STAT3 and NF-kappaB Signal Pathway Is Required for IL-23-Mediated IL-17 Production in Spontaneous Arthritis Animal Model IL-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice. *J Immunol.* 2006;176(9):5652–5661. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5652.
27. Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupé P., Barillot E. et al. A Critical Function for Transforming Growth Factor-Beta, Interleukin 23 and Proinflammatory Cytokines in Driving and Modulating Human T(H)-17 Responses. *Nat Immunol.* 2008;9(6):650–657. doi: 10.1038/ni.1613.
28. Chiricozzi A., Saraceno R., Chimenti M.S., Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Role of IL-23 in the Pathogenesis of Psoriasis: A Novel Potential Therapeutic Target? *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(5):513–525. doi: 10.1517/14728222.2014.889686.
29. Campa M., Mansouri B., Warren R., Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(1):1–12. doi: 10.1007/s13555-015-0092-3.
30. Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Gerou S., Kyrgidis A., Vakirlis E., Ioannides D. IL-17A, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-Sectional, Hospital-Based Study. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(6):555–560. doi: 10.1177/1203475415584503.
31. Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-Whalen M., Gilleaudeau P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective Narrow-Band UVB Radiation Therapy Suppresses the IL-23/IL-17 Axis in Normalized Psoriasis Plaques. *J Invest Dermatol.* 2010;130(11):2654–2663.46–50. doi: 10.1038/jid.2010.166.
32. Toichi E., Torres G., McCormick T.S., Chang T., Mascelli M.A., Kauffman C.L. et al. An anti-IL-12p40 Antibody Down-Regulates Type 1 Cytokines, Chemokines, and IL-12/IL-23 in Psoriasis. *J Immunol.* 2006;177(7):4917–4926. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4917.
33. Benson J.M., Sachs C.W., Treacy G., Zhou H., Pendley C.E., Brodmerkel C.M. et al. Therapeutic Targeting of the IL-12/23 Pathways: Generation and Characterization of Ustekinumab. *Nat Biotechnol.* 2011;29(7):615–624. doi: 10.1038/nbt.1903.
34. Zhu Y., Hu C., Lu M., Liao S., Marini J.C., Yohrling J. et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Ustekinumab, A Human Monoclonal Antibody Targeting IL-12/23p40, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(2):162–75. doi: 10.1177/0091270008329556.
35. Torres T., Puig L. Treatment Goals for Psoriasis: Should PASI 90 Become the Standard of Care? *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(3):155–157. doi: 10.1016/j.ad.2014.10.001.
36. Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(2):173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.
37. Whitlock S.M., Enos C.W., Armstrong A.W., Gottlieb A., Langley R.G., Lebwohl M.G. et al. Management of Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):383–394. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
38. Tying S.K., Spelman L., Igarashi A., Ohtsuki M., Ciichanowitz N., La Rosa C. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 1. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4 Suppl. 1):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.026.
39. Gooderham M., Papp K.A., Blauvelt A., Thaçi D., Ciichanowitz N., Li Q. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 2. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.027.
40. Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M., Augustin M., Blauvelt A., Poulin Y. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650–661. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31713-6.
41. Reich K., Gooderham M., Thaçi D., Crowley J.J., Ryan C., Krueger J.G. et al. Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMvent): A Randomised, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet.* 2019;394(10198):576–586. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30952-3.
42. Blauvelt A., Leonardi C.L., Gooderham M., Papp K.A., Philipp S., Wu J.J. et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):1–11. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0723.
43. Strober B., Menter A., Leonardi C., Gordon K., Lambert J., Puig L. et al. Efficacy of Risankizumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis by Demographics, Disease Characteristics and Prior Biologic Therapy: An Integrated Analysis of the Phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2830–2838. doi: 10.1111/jdv.16521.
44. Warren R.B., Blauvelt A., Poulin Y., Beeck S., Kelly M., Wu T. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab vs. Secukinumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMerge): Results from a Phase III, Randomized, Open-Label, Efficacy-Assessor-Blinded Clinical Trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):50–59. doi: 10.1111/bjd.19341.
45. Leonardi C., Lebwohl M., Bachelez H., Gordon K., Longcore M., Papp K.A. 13883 Maintenance of Response through 136 Weeks of Long-Term Continuous Risankizumab Treatment: An Analysis of Patients from UltIMMa-1 and UltIMMa-2. *JAAD.* 2020;83(6):AB14. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.143.
46. Papp K., Lebwohl M., Ohtsuki M., Puig L., Zeng J., Rubant S. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results From the Open-Label Extension LIMMitless Trial. *28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, 9–13 October 2019, Madrid, Spain.* Available at: https://www.abbviepro.com/content/dam/abbvie-pro/se/open/dermatology/skyrizi/dokument/Papp_44771-EADV-2019-Continuous-RZB_H-v2.pdf.
47. Blair H.A. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs.* 2020;80(12):1235–1245. doi: 10.1007/s40265-020-01357-1.

References

- Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B., Neimann A.L., Berlin J.A., Margolis D.J. Prevalence and Treatment of Psoriasis in the United Kingdom: A Population-Based Study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–1541. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis Prevalence among Adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):512–516. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
- Egeberg A., Skov L., Gislason G.H., Thyssen J.P., Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):808–812. doi: 10.2340/00015555-2672.
- Sbidian E., Chaimani A., Afach S., Doney L., Dressler C., Hua C. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3.
- Kubanov A.A., Bakulev A.L., Karamova A.E., Pritulo O.A., Arshinsky M.I., Znamenskaya L.F. et al. *Psoriasis: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskije-rekomendatsii-psoriaz-utv-minzdravom-rossii/>.
- Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509. doi: 10.1056/NEJMr0804595.
- Tonini A., Gualtieri B., Panduri S., Romanelli M., Chiricozzi A. A New Class of Biologic Agents Facing the Therapeutic Paradigm in Psoriasis: anti-IL-23 Agents. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):135–148. doi: 10.1080/14712598.2018.1398729.
- Elmets C.A., Leonardi C.L., Davis D.M.R., Gelfand J.M., Lichten J., Mehta N.N. et al. Joint AAD-NPF Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Awareness and Attention to Comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073–113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058.5.
- Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Psoriasis: A Personalized Approach to Therapy. The Preferred Choice of Systemic Agents Considering Comorbid Pathologies. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):28–34. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.
- Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
- Korman N.J., Zhao Y., Pike J., Roberts J. Relationship between psoriasis Severity, Clinical Symptoms, Quality of Life and Work Productivity among Patients in the USA. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):514–521. doi: 10.1111/ced.12841.
- Oliveira M. de F., Rocha B. de O., Duarte G.V. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
- Kruglova L.S., Zhukova O.V. Psoriasis of the Scalp: Modern Methods of Treatment and the Possibility of Long-Term Control of the Disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(1):86–93. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/1/031997-28492014115>.
- Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B. et al. Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 1. Overview of Psoriasis and Guidelines of Care for the Treatment of Psoriasis with Biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826–850. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
- Puig L., Thom H., Mollon P., Tian H., Ramakrishna G.S. et al. Clear or Almost Clear Skin Improves the Quality of Life in Patients with Moderate-To-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):213–220. doi: 10.1111/jdv.14007.
- Puig L. PASI90 Response: the New Standard in Therapeutic Efficacy for Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):645–64. doi: 10.1111/jdv.1281.
- Puig L. The Role of IL 23 in the Treatment of Psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):525–534. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292137.
- Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab. *Drugs*. 2017;77(14):1493–1503. doi: 10.1007/s40265-017-0794-1.
- Gupta R., Debbaneh M.G., Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3(1):61–78. doi: 10.1007/s13671-013-0066-6.
- Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
- Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B. et al. Novel p19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13:715–725. doi: 10.1016/S1074-7613(00)00070-4.
- Tonel G., Conrad C., Laggner U., Di Meglio P., Grys K., McClanahan T.K. et al. Cutting Edge: A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. *J Immunol*. 2010;185(10):5688–5691. doi: 10.4049/jimmunol.1001538.
- Girolomoni G., Strohal R., Puig L., Bachelez H., Barker J., Boehncke W.H., Prinz J.C. The Role of IL-23 and the IL-23/T(H) 17 Immune Axis in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1616–1626. doi: 10.1111/jdv.14433.
- Parham C., Chirica M., Timans J., Vaisberg E., Travis M., Cheung J. et al. A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12Rbeta1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002;168(11):5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699.
- Cho M.L., Kang J.W., Moon Y.M., Nam H.J., Jhun J.Y., Heo S.B. et al. STAT3 and NF-kappaB Signal Pathway Is Required for IL-23-Mediated IL-17 Production in Spontaneous Arthritis Animal Model IL-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice. *J Immunol*. 2006;176(9):5652–5661. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5652.
- Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupé P., Barillot E. et al. A Critical Function for Transforming Growth Factor-Beta, Interleukin 23 and Proinflammatory Cytokines in Driving and Modulating Human T(H)-17 Responses. *Nat Immunol*. 2008;9(6):650–657. doi: 10.1038/ni.1613.
- Chiricozzi A., Saraceno R., Chimenti M.S., Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Role of IL-23 in the Pathogenesis of Psoriasis: A Novel Potential Therapeutic Target? *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(5):513–525. doi: 10.1517/14728222.2014.889686.
- Campa M., Mansouri B., Warren R., Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(1):1–12. doi: 10.1007/s13555-015-0092-3.
- Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Gerou S., Kyrgidis A., Vakirlis E., Ioannides D. IL-17A, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-Sectional, Hospital-Based Study. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(6):555–560. doi: 10.1177/103475415584503.
- Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-Whalen M., Gilleaudeau P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective Narrow-Band UVB Radiation Therapy Suppresses the IL-23/IL-17 Axis in Normalized Psoriasis Plaques. *J Invest Dermatol*. 2010;130(11):2654–2663. doi: 10.1038/jid.2010.166.
- Toichi E., Torres G., McCormick T.S., Chang T., Mascelli M.A., Kauffman C.L. et al. An anti-IL-12p40 Antibody Down-Regulates Type 1 Cytokines, Chemokines, and IL-12/IL-23 in Psoriasis. *J Immunol*. 2006;177(7):4917–4926. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4917.
- Benson J.M., Sachs C.W., Treacy G., Zhou H., Pendley C.E., Brodmerkel C.M. et al. Therapeutic Targeting of the IL-12/23 Pathways: Generation and Characterization of Ustekinumab. *Nat Biotechnol*. 2011;29(7):615–624. doi: 10.1038/nbt.1903.
- Zhu Y., Hu C., Lu M., Liao S., Marini J.C., Yohrling J. et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Ustekinumab, A Human Monoclonal Antibody Targeting IL-12/23p40, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(2):162–75. doi: 10.1177/0091270008329556.
- Torres T., Puig L. Treatment Goals for Psoriasis: Should PASI 90 Become the Standard of Care? *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(3):155–157. doi: 10.1016/j.ad.2014.10.001.
- Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.
- Whitlock S.M., Enos C.W., Armstrong A.W., Gottlieb A., Langley R.G., Lebwohl M.G. et al. Management of Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):383–394. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
- Tyring S.K., Spelman L., Igarashi A., Ohtsuki M., Ciichanowitz N., La Rosa C. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 1. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4 Suppl. 1):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.026.
- Gooderham M., Papp K.A., Blauvelt A., Thaçi D., Ciichanowitz N., Li Q. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 2. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.027.
- Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M., Augustin M., Blauvelt A., Poulin Y. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650–661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6.
- Reich K., Gooderham M., Thaçi D., Crowley J.J., Ryan C., Krueger J.G. et al. Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMvent): A Randomised, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet*. 2019;394(10198):576–586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3.
- Blauvelt A., Leonardi C.L., Gooderham M., Papp K.A., Philipp S., Wu J.J. et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):1–11. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0723.

43. Strober B., Menter A., Leonardi C., Gordon K., Lambert J., Puig L. et al. Efficacy of Risankizumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis by baseline Demographics, Disease Characteristics and Prior Biologic Therapy: An Integrated Analysis of the Phase III UtiMMA-1 and UtiMMA-2 Studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2830–2838. doi: 10.1111/jdv.16521.
44. Warren R.B., Blauvelt A., Poulin Y., Beeck S., Kelly M., Wu T. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab vs. Secukinumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMerge): Results from a Phase III, Randomized, Open-Label, Efficacy-Assessor-Blinded Clinical Trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):50–59. doi: 10.1111/bjd.19341.
45. Leonardi C., Lebwohl M., Bachelez H., Gordon K., Longcore M., Papp K.A. 13883 Maintenance of Response through 136 Weeks of Long-Term Continuous Risankizumab Treatment: An Analysis of Patients from UtiMMA-1 and UtiMMA-2. *JAAD.* 2020;83(6):AB14. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.143.
46. Papp K., Lebwohl M., Ohtshuki M., Puig L., Zeng J., Rubant S. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results From the Open-Label Extension LIMMittless Trial. *28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, 9–13 October 2019, Madrid, Spain.* Available at: https://www.abbviepro.com/content/dam/abbvie-pro/se/open/dermatologi/skyrizi/dokument/Papp_44771-EADV-2019-Continuous-RZB_H-v2.pdf.
47. Blair H.A. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs.* 2020;80(12):1235–1245. doi: 10.1007/s40265-020-01357-1.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@mail.ru

Опыт применения многокомпонентного геля на основе троксерутина, гепарина и декспантенола в реабилитации пациентов после косметологических вмешательств

М.Н. Острецова¹✉, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

А. Корневская¹, ORCID: 0000-0002-8394-2700, aija.korenevskaya@mail.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

О.В. Жукова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

В статье приводятся актуальная классификация осложнений косметологических процедур, а также клинический опыт применения многокомпонентного геля на основе троксерутина, гепарина и декспантенола в реабилитации пациентов после косметологических процедур, осложнившихся экхимозами, гематомами и отеками на примере двух пациенток. В первом случае пациентке, 30 лет, были выполнены аугментация и коррекция асимметрии губ с использованием наполнителя на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты. Процедура осложнилась образованием гематом и отеком. С целью ускорения заживления и минимизации отека, гематом и риска вторичной инфекции пациентке были назначены: обработка инъецированной зоны 0,05%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата 1 р/сут, нанесение многокомпонентного геля на основе троксерутина, гепарина и декспантенола 2 р/сут в течение 10 дней. К 5-му дню были отмечены значительное уменьшение отека области губ, уменьшение гематом. К 8-му дню отмечалось почти полное рассасывание гематом. Во втором случае пациентке, 42 года, была выполнена процедура биоревитализации препаратом на основе нестабилизированной гиалуроновой кислоты, осложнившаяся появлением экхимоза размером до 12 мм в диаметре и отечности в периорбитальной зоне. В качестве постпроцедурной реабилитации был назначен 0,05%-й водный раствор хлоргексидина биглюконата 1 р/сут и многокомпонентный гель на основе троксерутина, гепарина и декспантенола в режиме 2 р/сут на 7 дней. К 4-му дню отмечались клиническое улучшение, исчезновение отечности, изменение цвета и сокращение размера экхимоза до 4 мм, полное исчезновение отмечено к 6-му дню. Кроме того, авторами рассмотрены свойства каждого из основных составляющих, входящих в состав многокомпонентного препарата. Применение многокомпонентного геля на основе троксерутина, гепарина и декспантенола в качестве вспомогательного средства ускорило процесс разрешения сформировавшихся осложнений и позволило значительно сократить реабилитационный период у данных пациенток, что позволяет рекомендовать его в качестве средства постпроцедурной реабилитации.

Ключевые слова: троксерутин, гепарин натрия, декспантенол, осложнения инъекционных процедур, гематомы, экхимозы, косметология

Для цитирования: Острецова М.Н., Корневская А., Касихина Е.И., Жукова О.В. Опыт применения многокомпонентного геля на основе троксерутина, гепарина и декспантенола в реабилитации пациентов после косметологических вмешательств. *Медицинский совет.* 2021;(8):53–60. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-53-60.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of applying a multi-component gel based on troxerutin, heparin sodium and dexpanthenol in the rehabilitation of patients after cosmetic procedures

Maria N. Ostretsova¹✉, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Aija Korenevskaya¹, ORCID: 0000-0002-8394-2700, aija.korenevskaya@mail.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

Olga V. Zhukova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

The article reports an up-to-date classification of complications of cosmetic procedures and two clinical cases where multicomponent gel based on troxerutin, heparin sodium and depantenol was used to rehabilitate patients after cosmetic procedures complicated by ecchymosis, hematomas and edema. In the first case a 30-year-old patient had a procedure to give greater volume to her lips and to correct their asymmetry with hyaluronic acid filler. The procedure was complicated by the formation of hematomas and edema. To minimize the edema and hematomas and to avoid the risk of infection the patient was prescribed 0.05% aqueous solution of chlorhexidine bi-gluconate once per day and taking of multicomponent gel based on troxerutin, heparin sodium and depantenol two times per day for seven days. By the fifth day there was observed a significant decrease in edema of the lip area and almost complete resorption of hematomas. In the second case a 42-year-old patient had a procedure of a biorevitalization with unstabilized hyaluronic acid complicated by the appearance of ecchymosis up to 12 mm in diameter and edema in the periorbital zone. A 0.05% aqueous solution of chlorhexidine bi-gluconate once per day and a multicomponent gel based on troxerutin, heparin sodium and dexpanthenol twice per day for seven days were prescribed as post-procedural rehabilitation. By the fourth day clinical improvement was noted. The edema disappeared, the color changed, the size of the ecchymosis decreased to 4 mm. The ecchymosis disappeared completely on the sixth day. In addition, the main characteristics of troxerutin, heparin sodium and depantenol as components of a multicomponent gel were considered. A multicomponent gel based on troxerutin, heparin sodium and depantenol as supportive aid helped to get complications completely cleaned out and significantly reduced the rehabilitation period for these patients. The authors consider it possible to recommend it as a means of post-procedural rehabilitation.

Keywords: troxerutin, heparin sodium, dexpanthenol, complications of injection procedures, hematomas, ecchymosis

For citation: Ostretsova M.N., Korenevskaya A., Kasikhina E.I., Zhukova O.V. Experience of applying a multi-component gel based on troxerutin, heparin sodium and dexpanthenol in the rehabilitation of patients after cosmetic procedures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):53–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-53-60.

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

ВВЕДЕНИЕ

Востребованность косметологических процедур растет с каждым годом, особенно это касается инъекционных и аппаратных методик. Так, например, инъекции ботулинического нейротоксина типа А и внутрикожных наполнителей среди всех процедур являются наиболее запрашиваемыми [1]. Согласно данным Международного общества эстетической пластической хирургии (ISAPS), за 2017 г. ситуация в мире представляла следующую картину: более чем 3 млн пациентов был инъецирован филлер на основе гиалуроновой кислоты (ГК), филлер на основе гидроксиапатита кальция введен более чем 167 тыс. пациентов, 72 852 пациентам установлен тканевый наполнитель на основе поли-L-молочной кислоты [2]. Примечательно, что в 2018 г. по сравнению 2017 г. отмечался рост числа инъекций ботулинического нейротоксина типа А на 17,4% (до 6 млн процедур), а филлеров на основе гиалуроновой кислоты – на 11,6% (до 3,7 млн процедур) [1]. Необходимо отметить, что действительное число выполняемых процедур значительно больше ввиду того, что многие страны не принимают участия в опросах ISAPS, и часто данные процедуры выполняются вне рамок правового поля¹.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Безусловно, с популяризацией применения инъекционных тканевых наполнителей растут количество и разновидности осложнений: от легких до тяжелых, от немед-

ленных до отсроченных. Так, например, в 2017 г. в США риск осложнений после инъекционной контурной пластики составил около 0,6%. В среднем эта цифра составляет 1–4 на 10 000 процедур (2018). Хотя, согласно данным FDA, число осложнений, угрожающих жизни/здоровью, требующих госпитализации, утроилось в 2008–2011 гг. по сравнению с 2005–2007 гг. [1]. Другие данные также свидетельствуют об увеличении различных осложнений в клинической практике. Например, в 1998 г. в клинической практике Е.И. Карповой и др. (2019) зафиксировано 3 случая осложнений контурной инъекционной пластики с применением ГК, в 2019 г. это значение составило уже 26, что также свидетельствует о многократном приросте [3]. Имеющиеся возрастающие данные статистики заставляют специалистов уделять все больше внимания профилактике и схемам лечения осложнений, однако большинство рекомендаций, касающихся осложнений, основаны на мнениях экспертов, а данных контролируемых исследований мало [4].

Согласно современной классификации, выделяют немедленные, ранние, отсроченные явления в зависимости от времени их проявления [5]. Немедленные осложнения развиваются в течение 24 ч после процедуры и включают гиперчувствительность немедленного типа, сосудистые осложнения, локальные кровоизлияния и т. д. К ранним (от 24 ч до 4 нед. после процедуры) относятся следующие нежелательные реакции: гиперкоррекция и смещение (миграция) филлера, гематома, инфекционные осложнения, вызванные *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, вирусом простого герпеса [6], и т. д. Отсроченные осложнения развиваются позднее 4 нед. с момента проведения процедуры и включают узелки, гранулемы, инфекционные осложнения (биоопленки) [7] и т. д. (табл.).

¹ International Society of Aesthetic Plastic Surgery. *ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2017*. Available at: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2018/10/ISAPS_2017_International_Study_Cosmetic_Procedures.pdf.

● **Таблица.** Классификация осложнений по времени их возникновения [3]

● **Table.** Classification of complications by the time of their development [3]

Немедленные (до 24 ч с момента процедуры)	Ранние (от 24 ч до 4 нед.)	Отсроченные (более 4 нед.)
Гиперчувствительность I типа; Сосудистые осложнения: • эмболия; • тромбоз; • ишемия; Кровоизлияния; Болезненность; Отек; Эритема; Реактивация герпетической инфекции; Парестезия	Гиперкоррекция, смещение филлера; Гематома; Инфекционные осложнения: • реактивация герпетической инфекции; • инфекции кожи и мягких тканей; Реакции гиперчувствительности; Нарушение функции мышц; Эффект Тиндаля; Парестезии, прозопагия (боль в лицевой области)	Узелки (единичные, множественные): • невоспалительной природы; • воспалительной природы; • гранулема (по данным гистологического исследования); Инфекционные осложнения: • инфекции кожи и мягких тканей; • инфекционные процессы атипичного течения (биопенки); • бактериемия; Дисхромия; Неоваскуляризация; Реакции гиперчувствительности; Смещение филлера; Эффект Тиндаля и (или) визуализация; Отек / персистирующий отек

КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МЯГКИЕ ТКАНИ

Одними из наиболее частых явлений после инъекционных процедур, обычно не представляющих существенной угрозы, однако являющихся эстетически нежелательными, являются кровоизлияния в мягкие ткани. Данные явления возникают в связи с повреждением (вследствие прямой травмы или компрессии) кровеносных сосудов. Согласно данным литературы, кровоизлияния чаще развиваются при более поверхностном (подкожном) введении материала с использованием веерной и линейной техники, нежели при инъекции в глубокие слои [8]. В зависимости от распространенности выделяют петехии, экхимозы, геморрагические пропитывания и гематомы. Гематомы, в свою очередь, также подвергаются классификации (рис. 1) [9].

Термином «гематома» обозначают организованное скопление свернувшейся или жидкой крови в мягких тканях, которая может располагаться как поверхностно –

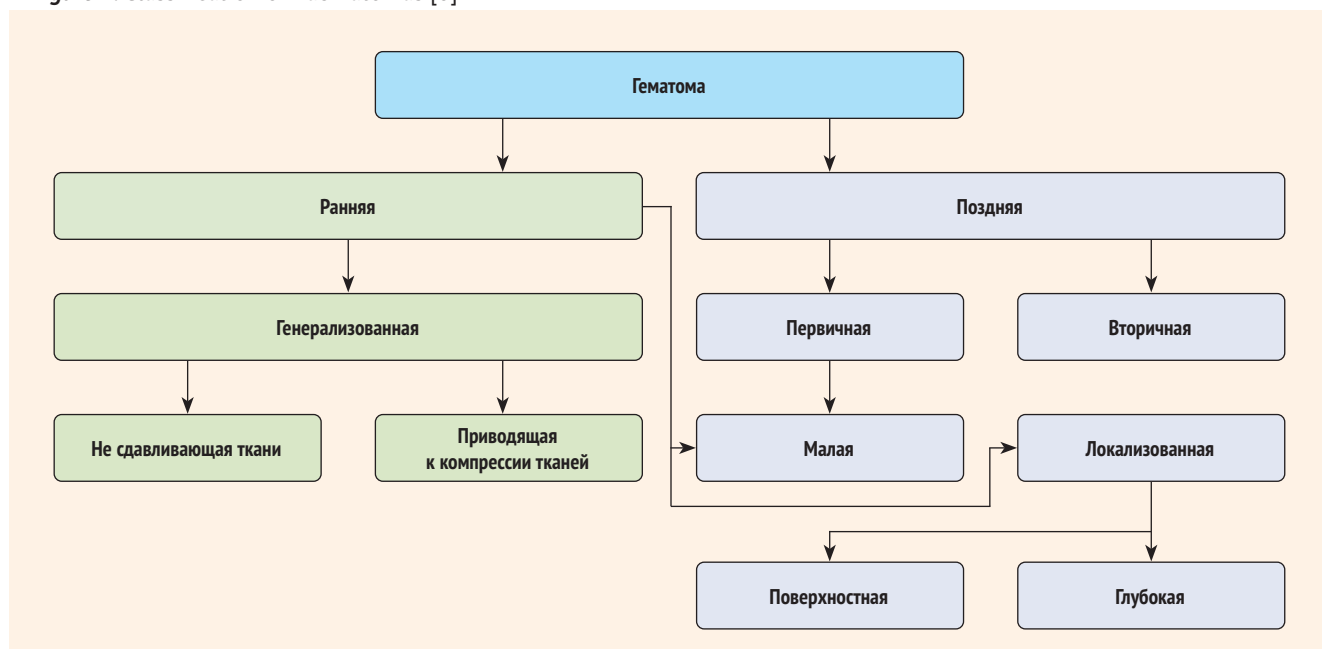
под кожей или наружными слизистыми оболочками, так и в глубине мышц.

Среди факторов, повышающих риск возникновения кровоизлияний, выделены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антикоагулянты, антиагреганты, также потенциально способны повлиять на тонус кровеносных сосудов топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина. Артериальное давление крови, превышающее 150/100 мм рт. ст., в 2,6 раза увеличивает частоту образования гематом [10].

Как правило, гематома в подкожной клетчатке сопряжена с образованием ограниченной, плотной, болезненно-чувствительной отечности. В первые минуты кожа над местом повреждения может краснеть, затем становится багрово-синюшной. Через 2–3 дня область гематомы становится желтоватой, а через 4–5 дней приобретает зеленый оттенок. Одновременно гематома может смещаться вниз под действием силы тяжести.

● **Рисунок 1.** Классификация гематом [8]

● **Figure 1.** Classification of haematomas [8]



Характер гематомы, цвет и время рассасывания зависят от ее локализации, глубины и размеров повреждения [11]. Например, кровоизлияние в периорбитальной области сопряжено с ярким отеком данной зоны, сине-багровый цвет на 3–4-й день по периферии приобретает зеленоватый оттенок, распространяющийся к центру. На 4–5-й день проявляется желтый цвет, исключая центр гематомы. Полное разрешение наступает к 14–16-мудню после травмы или позже в зависимости от степени тяжести повреждения.

Гематомы мягких тканей фронтальной области, носа и щек имеют темно-синюю или сине-багровую цветовые характеристики. Такие невыраженные повреждения через 2–3 дня приобретают желтоватый цвет и на 6–8-й день исчезают. Гематомы размером 3 см в диаметре и более становятся зеленоватыми на 3–4-й день, а на 5–6-е сутки желтеют, обычно полностью рассасываются на 12–14-й день.

В области губ кровоизлияния характеризуются сине-багровым цветом, на 3–4-е сутки приобретают зеленоватый оттенок, на 5–6-е желтеют. На слизистой оболочке губ гематомы проявляются темно-красным цветом и рассасываются на 8–10-й день, не изменяя цвета и становясь менее интенсивной окраски [11].

Небольшие петехии и экхимозы не требуют обязательной терапии и разрешаются самостоятельно в течение 7–10 дней. Для ускорения реабилитации возможны аппликация местных лекарственных средств, применение фракционного фототермолиза [3].

В качестве профилактических мер упомянуты: охлаждение кожи до и после проведения инъекций, уменьшение диаметра иглы, медленное введение и использование канюльной техники, применение препаратов на основе витамина К и алоэ веры, равномерная компрессия [4, 12, 13]. Кроме того, с целью профилактики петехий и экхимозов некоторые исследователи предлагают локальную аппликацию бримонидина тартрата за 30 мин. до косметологических вмешательств. Являясь селективным агонистом альфа-2-адренергических рецепторов, препарат вызывает значительную, но транзиторную местную вазоконстрикцию [10].

Некоторые исследования рассматривают различные аппаратные световые методики в качестве средств постпроцедурной реабилитационной терапии петехий и экхимозов [14, 15].

ОТЕКИ

Кроме кровоизлияний в ежедневной практике также часто можно столкнуться с не менее распространенным нежелательным явлением – отеком. Продолжительность отека зависит от типа и количества введенного препарата, зоны введения, особенностей состояния пациента (менструального цикла и т. д.) [16].

Отек является обычным постпроцедурным сопровождением, но в ряде случаев может указывать на воспалительный процесс, аллергическую реакцию, ишемию или компрессию тканей, лимфостаз [5].

В качестве предпроцедурных средств профилактики образования отеков и постпроцедурного ухода в случае легких отеков наиболее часто в литературе упоминаются холодные компрессы, бромелайн, многокомпонентные ферментные препараты, в состав которых входит панкреатин, папаин, рутозида тригидрат, трипсин, бромелайн, липаза и др. [5, 13]. В случае умеренного отека рекомендуются стрептокиназа-стрептодорназа (10 000 + 2 500 МЕ) в таблетированной форме (в государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации препарат не зарегистрирован) и нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, целекоксиб). В случае выраженного отека рекомендованы системные глюкокортикостероидные препараты на срок до 3 дней в зависимости от клинической динамики процесса. При некротических явлениях применимы лимфодренажные и легкие массажные методы [5].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТОПИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В качестве средств для профилактики и лечения осложнений инъекционных процедур, связанных с нарушением целостности сосудов кожи и отеком тканей, особое внимание, на наш взгляд, стоит уделить комбинированным топическим препаратам на основе троксерутина, декспантенола, гепарина натрия. На российском фармацевтическом рынке сочетание этих веществ представлено в препарате Венолайф гель (запатентованная композиция активно действующих гепарина натрия, декспантенола, троксерутина и вспомогательного компонента – фенилэтилового спирта² (АО АКРИХИН, Российская Федерация), уверенно зарекомендовавшем себя в качестве средства для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Согласно зарегистрированным в инструкции показаниям для терапии травм мягких тканей, нам представляется возможным применение препарата Венолайф гель и в эстетической медицине, что основано на действии веществ, входящих в его состав.

Препарат выпускается в форме трехкомпонентного геля, каждый из компонентов которого дает свой терапевтический эффект, а именно:

- антикоагулянтное действие благодаря включению в состав гепарина;
- активацию процессов регенерации за счет действия декспантенола;
- ангиопротекторный эффект, обусловленный наличием троксерутина.

Один из активных компонентов препарата Венолайф гель – натриевая соль гепарина – мукополисахарид эфира полисерной кислоты. Как известно, гепарин – это антикоагулянт прямого действия, естественный противосвертывающий фактор организма. Препятствуя тромбообразованию и активируя фибринолитические свойства крови, гепарин способен снижать ее вязкость и проницаемость сосудов, улучшать местный кровоток, обеспечивая

² Патент RU2299070 от 08.02.2005.

таким образом противоотечный эффект [17]. Большая масса молекулы гепарина делает его абсорбцию в системный кровоток незначительной, что снижает риск развития системных осложнений от местного назначения гепарина [18]. За счет угнетения активности гиалуронидазы гепарин также способствует регенерации соединительной ткани [19]. Кроме того, он связывает некоторые компоненты системы комплемента, понижая ее активность, препятствует кооперации лимфоцитов и образованию иммуноглобулинов, связывает гистамин, серотонин – все это обуславливает противоаллергический и противовоспалительный эффекты [20].

Репарационные процессы в тканях при повреждениях регулируются рядом гуморальных, иммунных и других механизмов, которые непосредственно взаимосвязаны с активностью обменных процессов и энергетическим балансом. Эндогенными факторами, стимулирующими регенерацию, являются витамины, в частности пантотеновая кислота (витамин B5), участвующая в составе кофермента А в ключевых реакциях образования субстратов биосинтеза и генерации макроэргических соединений.

Стимуляция окислительно-восстановительных процессов и пластического обмена под воздействием пантотеновой кислоты способствует повышению репаративной активности тканей. Предшественником пантотеновой кислоты является декспантенол – второй активный компонент геля Венолайф. Будучи сходным по свойствам с пантотеновой кислотой, декспантенол лучше резорбируется при местном применении и, пополняя резерв эндогенной пантотеновой кислоты, активирует метаболические процессы, стимулирует регенерацию и восстановление барьерной функции кожи после повреждения.

В исследованиях показано, что декспантенол активирует гены, которые имеют решающее значение для процесса заживления [21]. Анализ экспрессии генов, проведенный L. Schmitt et al., показал, что местное применение декспантенола было связано с более чем полуторакратной активацией различных генов, участвующих в заживлении ран, таких как ген CXCL10, гены семейства белков муцина и ген белка-ответчика рецептора ретиноевой кислоты 1 (RARRES1) [22]. В рандомизированном двойном слепом исследовании R. Heise et al. изучалась модуляция экспрессии генов декспантенолом в биоптатах ранее поврежденной кожи. Согласно полученным результатам, в образцах, обработанных декспантенолом, наблюдалась активация генов, участвующих в процессе репарации тканей: IL-6, IL-1β, CYP1B1, CXCL1, CCL18 и KAP 4-2 [23].

Декспантенол хорошо всасывается при местном нанесении и, проникая в кожу, быстро превращается в пантотеновую кислоту, которая входит в состав кофермента А, стимулирующего окислительно-восстановительные процессы и пластический обмен [24]. Декспантенол поддерживает регенерацию кожи за счет усиления дифференцировки эпидермиса и пролиферации дермальных фибробластов [25]. Он также показал активность в предотвращении образования биопленок и обладает противовоспалительным действием [26]. В условиях сухой кожи декспантенол способен в некоторой степени компенсировать понижен-

ную гидратацию за счет увеличения содержания воды и благотворного влияния на молекулярную подвижность липидных пластов и белков рогового слоя [24, 27]. Кроме того, в составе препарата Венолайф гель декспантенол способствует регенерации поврежденных тканей, улучшает всасывание гепарина и троксерутина [28].

Троксерутин – биофлавоноид, производное рутина с Р-витаминной активностью – известен своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. В составе Венолайфа реализует также ангиопротекторные и противоотечные свойства, увеличивая плотность сосудистой стенки и сокращая экссудацию жидкой части плазмы и диapedез клеток крови, уменьшает болевой синдром. Кроме того, по данным K.S. Lee et al. (2014), троксерутин способен блокировать повреждающее действие ультрафиолетовых лучей спектра В на кератиноциты [29].

Вспомогательный компонент фенилэтиловый спирт относится к высшему классу спиртов, в составе геля Венолайф выполняет функцию антисептика-консерванта. Помимо этого, он обладает приятным ароматом розового масла и выполняет функцию отдушки.

В качестве клинической иллюстрации применения геля Венолайф с целью ускорения постпроцедурного реабилитационного периода хотим привести два клинических случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А.В., 30 лет, соматически здорова, аллергоанамнез не отягощен, медикаменты, витамины, биологически активные добавки ежедневно не принимает. Обратилась с запросом аугментации губ, коррекции асимметрии. Данную процедуру осуществляет с периодичностью 1 р/год на протяжении 3 лет. После проведения предыдущих процедур проводилась обработка зоны введения наполнителя гепариновой мазью с целью ускорения резорбции гематом. Перед выполнением манипуляции пациентке были проведены демакияж, нанесение аппликационной анестезии в виде крема на основе лидокаина и прилокаина (на 30 мин.), обработка зоны 0,05%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата. Препарат на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (25 мг/мл, 1 мл, без содержания лидокаина, игла 27G x 2 мм) инъецирован в проекции красной каймы верхней и нижней губ. Процедура перенесена хорошо, болезненность слабо выражена, отек умеренный, на верхней губе – небольшие кровоизлияния (рис. 2). С целью ускорения заживления и минимизации отека и гематом пациентке были назначены: обработка инъецированной зоны 0,05%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата 1 р/сут, нанесение геля Венолайф 2 р/сут в течение 10 дней. К 5-му дню было отмечено значительное уменьшение отека области губ, уменьшение гематом (рис. 3) по сравнению с предыдущими случаями использования гепариновой мази в качестве средства реабилитации после коррекции губ. К 8-му дню отмечалось почти полное рассасывание гематом.

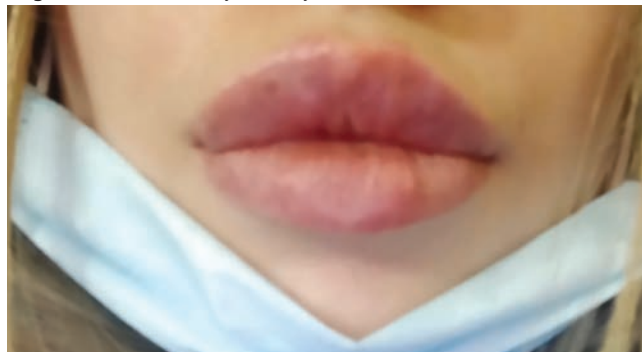
● **Рисунок 2.** Клиническая картина после процедуры аугментации и коррекции асимметрии губ филлером на основе гиалуроновой кислоты

● **Figure 2.** Patient after lip augmentation and asymmetry correction with a HA filler



● **Рисунок 4.** Клиническая картина на 8-й день после процедуры аугментации и коррекции асимметрии губ филлером на основе гиалуроновой кислоты

● **Figure 4.** The same patient on the 8th day after lip augmentation and asymmetry correction with a HA filler



● **Рисунок 5.** Клиническая картина после процедуры биоревитализации препаратом на основе нестабилизированной гиалуроновой кислоты

● **Figure 5.** Patient after biorevitalization with an unstabilized HA



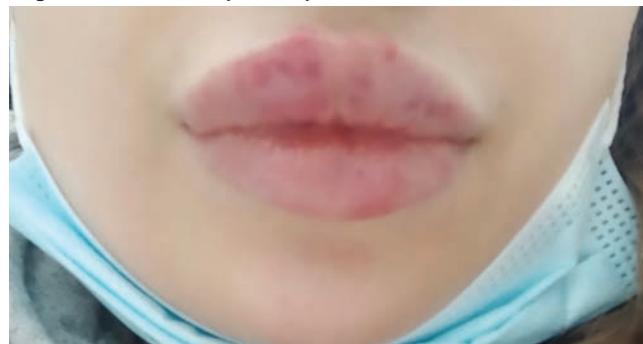
● **Рисунок 6.** Клиническая картина на 4-й день после процедуры биоревитализации препаратом на основе нестабилизированной гиалуроновой кислоты

● **Figure 6.** The same patient on the 4th day after the biorevitalization with an unstabilized HA



● **Рисунок 3.** Клиническая картина на 5-й день после процедуры аугментации и коррекции асимметрии губ филлером на основе гиалуроновой кислоты

● **Figure 3.** The same patient on the 5th day after lip augmentation and asymmetry correction with a HA filler



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка К., 42 года, соматически здорова, аллергоанамнез не отягощен, медикаменты, витамины, биологически активные добавки ежедневно не принимает. Выполнена процедура биоревитализации препаратом на основе нестабилизированной гиалуроновой кислоты (14 мг/мл, объем 1 мл, игла 27G x 12 мм), методика выполнения – папулярная с шагом между вколами 1–2 см. Перед выполнением манипуляции пациентке были проведены демакияж, нанесение аппликационной анестезии в виде крема на основе лидокаина и прилокаина (на 30 мин.), обработка зоны 0,05%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата. В ходе процедуры была обработана кожа лица, в т. ч. и периорбитальная зона. Процедура осложнилась появлением экхимоза размером до 12 мм в диаметре и отечности в периорбитальной зоне справа (рис. 5). В качестве постпроцедурной реабилитации был назначен 0,05%-й водный раствор хлоргексидина биглюконата 1 р/сут и гель Венолайф в режиме 2 р/сут на 7 дней. К 4-му дню отмечались клиническое улучшение, исчезновение отечности, изменение цвета и сокращение размера экхимоз до 4 мм (рис. 6), полное исчезновение отмечено к 6-му дню.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, компоненты геля Венолайф могут способствовать ускоренному заживлению поврежденных тканей, уменьшению проявлений отека, петехий и гематом, вызванных эстетическими процедурами, что позволяет рекомендовать его в качестве средства для постпроцедурной реабилитации пациентов.



Поступила / Received 01.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 19.04.2021
Принята в печать / Accepted 24.04.2021

Список литературы

- Singh K., Nooreyzedan S. Nonvascular Complications of Injectable Fillers-Prevention and Management. *Indian J Plast Surg.* 2020;53(3):335–343. doi: 10.1055/s-0040-1721872.
- Синельников М.Е., Бабаева Ю.В., Старцева О.И., Бурдин С.А. Острые сосудистые осложнения после контурной пластики лица. Механизмы развития патологии, методы профилактики и лечения. *Голова и шея. Российский журнал.* 2020;8(1):63–68. Режим доступа: <https://hnj.science/wp-content/uploads/2020/09/Острые-сосудистые-pdf>.
- Карпова Е.И., Потекаев Н.Н., Мураков С.В., Данишук О.И., Демина О.М. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2019;4(4):54–75. doi: 10.17116/plast.hirurgia201904154.
- Snozzi P., van Loghem J.A.J. Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers-an Algorithm-based Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(12):e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061.
- Urdiales-Gálvez F., Delgado N.E., Figueiredo V., Lajo-Plaza J.V., Mira M., Moreno A. et al. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(2):498–510. doi: 10.1007/s00266-017-1063-0.
- Zein M., Tie-Shue R., Pirakitikulr N., Lee W.W. Complications after Cosmetic Periorcular Filler: Prevention and Management. *Plast Aesthet Res.* 2020;7:44. doi: 10.20517/2347-9264.2020.133.
- Netsvetyayeva I., Marusza W., Olszanski R., Szyller K., Krolak-Ulinska A., Swoboda-Kopec E. Skin Bacterial Flora as a Potential Risk Factor Predisposing to Late Bacterial Infection after Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel Augmentation. *Infect Drug Resist.* 2018;11:213–222. doi: 10.2147/IDR.S154328.
- Funt D., Pavicic T. Dermal Fillers in Aesthetics: An Overview of Adverse Events and Treatment Approaches. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2013;6:295–316. doi: 10.2147/CCID.S50546.
- Пинчук В.Д., Слюсарев И.Ю., Слюсарев И.И., Крыжановский А.А. Гематомы после выполнения подтяжки лица: патогенез, классификация, профилактика. *Клінічна хірургія.* 2019;86(4):9–15. doi: 10.26779/2522-1396.2019.04.09.
- Жучков М.В., Большакова Е.Е., Сонин Д.Б., Жучкова У.В. Профилактика гематом при проведении инъекционных косметологических вмешательств. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(6):31–36. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-31-36.
- Чудаков О.П., Людчик Т.Б., Маргунская В.А., Мойсейчик Л.Е., Мулик С.П. Травматические повреждения мягких тканей челюстно-лицевой области. *Клиника, диагностика, лечение.* Минск: БГМУ, 2002. 58 с. Режим доступа: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_chlx/19.pdf.
- Philipp-Dormston W.G., Bergfeld D., Sommer B.M., Sattler G., Cotozana S., Snozzi P. et al. Consensus Statement on Prevention and Management of Adverse Effects Following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid-Based Fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(7):1088–1095. doi: 10.1111/jdv.14295.
- Gupta A., Miller P.J. Management of Lip Complications. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019;27(4):565–570. doi: 10.1016/j.fsc.2019.07.011.
- Verner I., Prag Naveh H., Bertossi D. Treatment of Injection-Induced Ecchymoses with Light/Laser-Assisted Technology. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12861. doi: 10.1111/dth.12861.
- Jeong G.J., Kwon H.J., Park K.Y., Kim B.J. Pulsed-Dye Laser as a Novel Therapeutic Approach for Post-Filler Bruises. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12721. doi: 10.1111/dth.12721.
- Татузян Е.Г., Беловол А.Н., Ткаченко С. Г. Осложнения малоинвазивных процедур в косметологии. *Дерматология та венерология.* 2015;68(2):79–84. http://ns1.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/11963/3/dtv_2015_2_10.pdf.
- Кудыкин М.Н. Применение топических средств в лечении симптомов хронической венозной недостаточности. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* 2014;(1–2):59–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25440681>.
- Ярцев В.Д. Местное применение гепарина при коррекции повреждений глазной поверхности. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2018;19(2):97–101. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-97-101.
- Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гиалуронидазного микро-окружения на соотношение структура – функция фермента и вычислительное исследование in silico молекулярного докинга гиалуронидазы с короткими фрагментами хондроитинсульфата и гепарина. *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2018;(4):636–646. doi: 10.1007/s11172-018-2117-4.
- Галебская Л.В., Соловцова И.Л., Юмина Е.В. Модификация протеолитического каскада комплемента под действием экзогенного гепарина. *Вопросы медицинской химии.* 2001;47(1):91–96. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2001-47-1-91/>.
- Gorski J., Proksch E., Baron J.M., Schmid D., Zhang L. Dexpantenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(7):138. doi: 10.3390/ph13070138.
- Schmitt L., Marquardt Y., Heise R., von Felbert V., Amann P.M., Huth L. et al. Novel Human Full-Thickness Three-Dimensional Nonkeratinized Mucous Membrane Model for Pharmacological Studies in Wound Healing. *Skin Pharmacol Physiol.* 2019;32(5):265–274. doi: 10.1159/000501733.
- Heise R., Skazik C., Marquardt Y., Czaja K., Sebastian K., Kurschat P. et al. Dexpantenol Modulates Gene Expression in Skin Wound Healing in vivo. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(5):241–248. doi: 10.1159/000341144.
- Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S. Topical Use of Dexpantenol: A 70th Anniversary Article. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):766–773. doi: 10.1080/09546634.2017.1325310.
- Wiederholt T., Heise R., Skazik C., Marquardt Y., Jousen S., Erdmann K. et al. Calcium Pantothenate Modulates Gene Expression in Proliferating Human Dermal Fibroblasts. *Exp Dermatol.* 2009;18(11):969–978. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00884.x.
- Helaly G.F., Abd El-Aziz A.A., Sonbol F.I., El-Banna T.E., Louise N.L. Dexpantenol and Propolis Extract in Combination with Local Antibiotics for Treatment of Staphylococcal and Pseudomonal Wound Infections. *Arch Clin Microbiol.* 2011;(2):1–15. Available at: <https://www.acmicrob.com/microbiology/dexpantenol-and-propolis-extract-in-combination-with-local-antibiotics-for-treatment-of-staphylococcal-and-pseudomonal-wound-infections.php?aid=200>.
- Proksch E., Berardesca E., Misery L., Engblom J., Bouwstra J. Dry Skin Management: Practical Approach in Light of Latest Research on Skin Structure and Function. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(7):716–722. doi: 10.1080/09546634.2019.1607024.
- Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Медицинский совет.* 2019;(12):153–158. doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-153-158.
- Lee K.S., Cha H.J., Lee G.T., Lee K.K., Hong J.T., Ahn K.J. et al. Troxerutin Induces Protective Effects against Ultraviolet B Radiation through the Alteration of MicroRNA Expression in Human HaCaT Keratinocyte Cells. *Int J Mol Med.* 2014;33(4):934–942. doi: 10.3892/ijmm.2014.1641.

References

- Singh K., Nooreyzedan S. Nonvascular Complications of Injectable Fillers-Prevention and Management. *Indian J Plast Surg.* 2020;53(3):335–343. doi: 10.1055/s-0040-1721872.
- Sinelnikov M.E., Babaeva Yu.V., Startseva O.I., Burdin S.A. Acute Vascular Complications after Facial Contouring. Mechanisms of Development, Methods of Prevention and Treatment. *Golova i sheya. Rossiyskiy zhurnal = Head and Neck. Russian Journal.* 2020;8(1):63–68. (In Russ.) Available at: <https://hnj.science/wp-content/uploads/2020/09/Острые-сосудистые-pdf>.
- Karpova E.I., Potekaev N.N., Murakov S.V., Danischuk O.I., Demina O.M. Complications of Dermal Fillers Injection in Facial Augmentation: International and Russian Experience. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina = Journal of Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2019;4(4):54–75. (In Russ.) doi: 10.17116/plast.hirurgia201904154.
- Snozzi P., van Loghem J.A.J. Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers-an Algorithm-based Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(12):e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061.
- Urdiales-Gálvez F., Delgado N.E., Figueiredo V., Lajo-Plaza J.V., Mira M., Moreno A. et al. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(2):498–510. doi: 10.1007/s00266-017-1063-0.
- Zein M., Tie-Shue R., Pirakitikulr N., Lee W.W. Complications after Cosmetic Periorcular Filler: Prevention and Management. *Plast Aesthet Res.* 2020;7:44. doi: 10.20517/2347-9264.2020.133.
- Netsvetyayeva I., Marusza W., Olszanski R., Szyller K., Krolak-Ulinska A., Swoboda-Kopec E. Skin Bacterial Flora as a Potential Risk Factor Predisposing to Late Bacterial Infection after Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel Augmentation. *Infect Drug Resist.* 2018;11:213–222. doi: 10.2147/IDR.S154328.
- Funt D., Pavicic T. Dermal Fillers in Aesthetics: An Overview of Adverse Events and Treatment Approaches. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2013;6:295–316. doi: 10.2147/CCID.S50546.
- Pinchuk V.D., Sliusaryev I.Y., Sliusaryev N.I., Kryzhanovskiy A.A. Hematomas after Performance of the Face Lifting: Pathogenesis, Classification, Prophylaxis. *Klinicheskaya khirurgiya = Clinical Surgery.* 2019;86(4):9–15. (In Russ.) doi: 10.26779/2522-1396.2019.04.09.

10. Zhuchkov M.V., Bolshakova E. E., Sonin D. B., Zhuchkova U.V. Prevention of Hematomas in the Induction of Injection Cosmetology Interventions. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(6):31–36. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-31-36.
11. Chudakov O.P., Ludchik T.B., Margunskaya V.A., Moiseychik L.E., Mulik S.P. *Traumatic Injuries of Soft Tissues of the Maxillofacial Region. Clinic, Diagnostics, Treatment*. Minsk: BGMU, 2002. 58 p. (In Russ.) Available at: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_chlx/19.pdf.
12. Philipp-Dormston W.G., Bergfeld D., Sommer B.M., Sattler G., Cotozana S., Snozzi P. et al. Consensus Statement on Prevention and Management of Adverse Effects Following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid-Based Fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1088–1095. doi: 10.1111/jdv.14295.
13. Gupta A., Miller P.J. Management of Lip Complications. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(4):565–570. doi: 10.1016/j.fsc.2019.07.011.
14. Verner I., Prag Naveh H., Bertossi D. Treatment of Injection-Induced Ecchymoses with Light/Laser-Assisted Technology. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12861. doi: 10.1111/dth.12861.
15. Jeong G.J., Kwon H.J., Park K.Y., Kim B.J. Pulsed-Dye Laser as a Novel Therapeutic Approach for Post-Filler Bruises. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12721. doi: 10.1111/dth.12721.
16. Tatuzyan E.G., Belovol A.N., Tkachenko S.G. Complications of Minimally Invasive Procedures in Cosmetology. *Dermatologiya ta venerologiya = Dermatologia i Venereologia*. 2015;68(2):79–84. (In Russ.) Available at: http://ns1.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/11963/3/dtv_2015_2_10.pdf.
17. Kudykin M.N. The Use of Topical Agents in the Treatment of Symptoms of Chronic Venous Insufficiency. *Statsionarozameshchayushchiye tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2014;(1–2): 59–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25440681>.
18. Yartsev V.D. Topical Application of Heparin for the Correction of Ocular Surface Lesions. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya = RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;19(2):97–101. (In Russ.) doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-97-101.
19. Maksimenko A.V., Beablashvili R.S. Effect of the Hyaluronidase Microenvironment on the Enzyme Structure – Function Relationship and Computational Study of the *in silico* Molecular Docking of Chondroitin Sulfate and Heparin Short Fragments to Hyaluronidase. *Russian Chemical Bulletin*. 2018;(4):636–646. (In Russ.) doi: 10.1007/s11172-018-2117-4.
20. Galebskaya L.V., Solovtsova I.L., Ryumina E.V. Human complement Cascade Modification by Exogenous Heparin. *Voprosy meditsinskoj khimii = Medicinal Chemistry Issues*. 2001;47(1):91–96. (In Russ.) Available at: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2001-47-1-91/>.
21. Gorski J., Proksch E., Baron J.M., Schmid D., Zhang L. Dexpantenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(7):138. doi: 10.3390/ph13070138.
22. Schmitt L., Marquardt Y., Heise R., von Felbert V., Amann P.M., Huth L. et al. Novel Human Full-Thickness Three-Dimensional Nonkeratinized Mucous Membrane Model for Pharmacological Studies in Wound Healing. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32(5):265–274. doi: 10.1159/000501733.
23. Heise R., Skazik C., Marquardt Y., Czaja K., Sebastian K., Kurschat P. et al. Dexpantenol Modulates Gene Expression in Skin Wound Healing *in vivo*. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(5):241–248. doi: 10.1159/000341144.
24. Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S. Topical Use of Dexpantenol: A 70th Anniversary Article. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):766–773. doi: 10.1080/09546634.2017.1325310.
25. Wiederholt T., Heise R., Skazik C., Marquardt Y., Jousen S., Erdmann K. et al. Calcium Pantothenate Modulates Gene Expression in Proliferating Human Dermal Fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2009;18(11):969–978. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00884.x.
26. Helaly G.F., Abd El-Aziz A.A., Sonbol F.I., El-Banna T.E., Louise N.L. Dexpantenol and Propolis Extract in Combination with Local Antibiotics for Treatment of Staphylococcal and Pseudomonal Wound Infections. *Arch Clin Microbiol*. 2011;2(1):1–15. Available at: <https://www.acmicrob.com/microbiology/dexpantenol-and-propolis-extract-in-combination-with-local-antibiotics-for-treatment-of-staphylococcal-and-pseudomonal-wound-infections.php?aid=200>.
27. Proksch E., Berardesca E., Misery L., Engblom J., Bouwstra J. Dry Skin Management: Practical Approach in Light of Latest Research on Skin Structure and Function. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(7):716–722. doi: 10.1080/09546634.2019.1607024.
28. Kudykin M.N. Treatment of Chronic Venous Insufficiency of the Lower Extremities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(12):153–158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-153-158.
29. Lee K.S., Cha H.J., Lee G.T., Lee K.K., Hong J.T., Ahn K.J. et al. Troxerutin Induces Protective Effects against Ultraviolet B Radiation through the Alteration of MicroRNA Expression in Human HaCaT Keratinocyte Cells. *Int J Mol Med*. 2014;33(4):934–942. doi: 10.3892/ijmm.2014.1641.

Информация об авторах:

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Кореневская Аяя, ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; aia.korenevskaya@mail.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Information about the authors:

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Aiya Korenevskaya, Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; aia.korenevskaya@mail.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Кожные бактериальные инфекции – всегда актуальная проблема

А.Л. Пирูзян¹, ORCID: 0000-0001-8039-8474, pirstas2000@hotmail.com

З.А. Невозинская², ORCID: 0000-0002-5913-9635, nezasia@mail.ru

И.М. Корсунская^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6583-0318, marylkor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Резюме

Бактериальные инфекции кожи – одна из самых частых причин обращения к дерматологу. На коже человека обитает огромное количество различных микроорганизмов, но иногда под воздействием некоторых внешних и внутренних факторов баланс нарушается, что и приводит к преобладанию какой-то одной или нескольких колоний и последующему развитию инфекции. Зачастую причиной пиодермий (так принято называть кожные бактериальные инфекции) становятся стафилококки или стрептококки. В терапии пиодермий чаще всего применяются местные антибактериальные средства. Но с учетом свободного доступа к антибиотикам и их бездумного применения снижается чувствительность многих штаммов микроорганизмов к воздействию препаратов, что во многих случаях затрудняет лечение. По различным данным, чувствительность к фузидовой кислоте остается весьма высокой, что делает препараты на ее основе оптимальным выбором для терапии бактериальных инфекций. Стоит отметить, что недавние исследования продемонстрировали и противовоспалительную активность фузидовой кислоты, что положительно сказывается на эффективности терапии. В современных реалиях проблема бактериальных кожных инфекций остается как никогда актуальной. Длительное использование средств индивидуальной защиты и, в частности, медицинских масок создает идеальные условия для усиленного развития условно-патогенных микроорганизмов. В статье мы приводим случай из собственной практики. Импетиго развилось у пациентки после ненадлежащего использования средств индивидуальной защиты. Терапия топическим препаратом с содержанием фузидовой кислоты позволила добиться хорошего клинического результата уже спустя 7 дней. Таким образом, учитывая распространенность пиодермий, средства на основе фузидовой кислоты могут стать оптимальным решением проблемы.

Ключевые слова: бактериальные инфекции кожи, пиодермии, фузидовая кислота, антибиотикорезистентность, микробиота кожи

Для цитирования: Пирูзян А.Л., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Кожные бактериальные инфекции – всегда актуальная проблема. *Медицинский совет.* 2021;(8):63–66. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-63-66.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin bacterial infections – always a topical problem

Anastas L. Piruzyan¹, ORCID: 0000-0001-8039-8474, pirstas2000@hotmail.com

Zofia A. Niewozinska², ORCID: 0000-0002-5913-9635, nezasia@mail.ru

Irina M. Korsunskaya^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6583-0318, marylkor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Bacterial skin infections are one of the most common reasons for visiting a dermatologist. A huge number of different microorganisms live on the human skin, but sometimes due to some external and internal factors the balance is disturbed, which leads to the predominance of one or more colonies and the subsequent development of the infection. Often staphylococci or streptococci are the cause of pyodermias (this is how skin bacterial infections are usually called). In the treatment of pyodermias, local antibacterial drugs are most often used. But given the free access to antibiotics and their thoughtless use, the sensitivity of many strains of microorganisms to the effects of drugs is reduced, which in many cases makes treatment difficult. According to various data, the sensitivity to fusidic acid remains very high, which makes fusidic acid-based drugs an optimal choice for therapy of bacterial infections. It is worth noting that recent studies have also demonstrated the anti-inflammatory activity of fusidic acid, which has a positive effect on the effectiveness of therapy. In today's realities, the problem of bacterial skin infections remains as urgent as ever. Prolonged use of personal protective equipment and, in particular, medical masks creates ideal conditions for increased growth of opportunistic microorganisms. In this article, we present a case from our own practice. Impetigo developed in a patient after improper use of personal protective equipment. Fusidic acid topical therapy achieved a

good clinical result after only 7 days. Thus, given the prevalence of pyodermias, fusidic acid-based drugs may be the optimal solution to the problem.

Keywords: bacterial skin infections, pyodermias, fusidic acid, antibiotic resistance, skin microbiota

For citation: Piruzyan A.L., Niewozinska Z.A., Korsunskaya I.M. Skin bacterial infections - always a topical problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):63–66. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-63-66.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кожные бактериальные инфекции очень распространены в практике дерматолога. Это обусловлено тем, что на коже человека обитает множество микроорганизмов. Под воздействием различных факторов может нарушаться противомикробная защита кожи, что и приводит к бактериальным инфекциям. Влияние микробиоты кожи на восприимчивость хозяина к инфекционным агентам в значительной степени не изучено.

В микробиоме кожи преобладают представители четырех типов: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*. Внутри этих групп постоянно присутствующие и многочисленные роды включают *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus* и *Brevibacterium* [1–4].

Возбудителями бактериальных заболеваний кожи зачастую являются такие микроорганизмы, как стафилококки, стрептококки, пневмококки, кишечная палочка, вульгарный протей, синегнойная палочка и др. Различные по своим клиническим проявлениям бактериальные инфекции кожи и придатков принято называть пиодермиями.

ПИОДЕРМИИ

Группу заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки, вызванных главным образом пиококковой флорой (стафилококками и стрептококками), основным симптомом которых является нагноение кожных покровов, называют пиодермией. Стрептококки как возбудители пиодермий у детей стоят на первом месте. Ведущая роль в возникновении острых пиодермий принадлежит стафилококкам и стрептококкам, при развитии глубоких и хронических пиодермий на первый план выходит смешанная инфекция с присоединением грамотрицательной флоры. При бактериологическом исследовании отделяемого из очагов пиодермии стафилококков в монокультуре выделяется 80–90%, эпидермальных стафилококков – 12%, стрептококков – 8% [5].

Обычно пиодермии протекают остро, реже переходят в хронические формы. В зависимости от глубины поражения пиодермии либо заканчиваются полным восстановлением кожных покровов, либо оставляют после себя рубцы.

Пиодермии могут быть *первичными*, возникшими на неизменной коже, и *вторичными*, осложняющими течение различных дерматозов (атопического дерматита, хронической экземы, болезни Дарье, чесотки и др.). Также формы пиодермий подразделяют на *поверхностные* и *глубокие*, в основе данного деления лежит частое формирование рубцов на фоне патологического процесса.

Стафилококки преимущественно поражают придатки кожи и вызывают гнойно-экссудативную воспалительную реакцию с образованием пустулы (гнойничка) величиной от просяного зерна до горошины, располагающегося в устье волосяного фолликула. Поверхность пустулы напряжена. Вокруг пустулы обычно развивается эритематозный ободок, а под ней инфильтрат, по величине которого представляется возможным судить о глубине поражения.

Стрептококки поражают кожу, не проникая в ее придатки, и вызывают серозно-экссудативную воспалительную реакцию с образованием поверхностного дряблого пузыря – фликтены. При стрептококковом поражении высыпания локализуются преимущественно на открытых участках кожи лица (вокруг носа, рта), тыльной поверхности кистей, предплечьях. Они характеризуются появлением на отечной и гиперемизированной коже везикул, фликтен размером 2–8 мм в поперечнике, заполненных сначала прозрачным, а далее мутным гнойным содержимым. Через 2–3 дня на поверхности фликтены формируются тонкие соломенно-желтые рыхлые корки, размеры которых соответствуют предшествующим пузырям. Очень редко заболевание ограничивается появлением единичного элемента и отсутствием его периферического роста. Обычно количество элементов нарастает.

Из стафилодермий стоит отметить фолликулит. Волосяные фолликулы могут воспаляться в результате физических травм, химического раздражения или инфекции [5]. Множественные или единичные поражения могут появиться на любой коже с волосами, включая кожу головы, шеи, туловища, ягодиц и конечностей. Иногда стафилококки проникают в более глубокую часть фолликула, вызывая отек и эритему с пустулами или без них на поверхности кожи. Эти поражения болезненны, могут образовывать рубцы и требуют системного лечения.

Наиболее часто из стрептодермий встречается импетиго, особенно у детей в возрасте от 2 до 5 лет. Это заболевание может протекать по буллезному или небуллезному типам. Последний преобладает и проявляется эрозией (язвой), скоплением эрозий или небольшими пузырьками или пустулами с прилипшей или сочащейся коркой медово-желтого цвета [5].

ТЕРАПИЯ ПИОДЕРМИЙ

Бактериальные инфекции кожи зачастую лечатся применением топических антибактериальных кремов или мазей. Обеспокоенность вызывает появление устойчивости к противомикробным препаратам с течением времени, особенно среди изолятов *S. Aureus*.

Собственное исследование, проведенное в 2014 г. на базе Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, показало, что наибольшая (свыше 50%) чувствительность микроорганизмов была установлена к следующим топическим препаратам: фузидин – 60,61%, клиндамицин – 59,60%, левомицитин – 57,58%. Наименьшую чувствительность демонстрируют линкомицин – 24,24%, эритромицин – 18,18%. Всего было исследовано 23 антибактериальных препарата¹. По другим, более свежим данным, чувствительность к фузидовой кислоте среди резидентной микробиоты кожи, включая стафилококков – возбудителей пиодермии и причинных факторов инфекционно зависимых дерматозов, сохраняется на уровне, превышающем 90% [6]. Различие между чувствительностью микрофлоры может объясняться особенностями изучаемых групп пациентов. Исследование А.Ю. Сеергеева и др. проводилось с использованием данных пациентов с различными хроническими дерматозами, в то время как нами изучалась резистентность микрофлоры только пациентов с розацеа. В связи с этим особый интерес в терапии бактериальных инфекций кожи вызывают препараты на основе фузидовой кислоты.

Фузидовая кислота – это стероидный антибиотик, полученный из гриба *Fusidium coccineum*. Ее водорастворимым производным является натриевая соль (фузидат натрия). Она впервые была использована в клинических условиях в начале 1960-х годов для лечения стафилококковых инфекций. Одной из важных особенностей фузидовой кислоты является то, что ее можно вводить перорально, внутривенно или местно. В частности, фузидовая кислота для местного применения может применяться в составе различных препаратов (включая мази, кремы, покрытия для ран, глазные капли и т.д.). Основным клиническим показанием для местного применения фузидовой кислоты является лечение поверхностных кожных инфекций.

Фузидовая кислота в первую очередь активна против стафилококков (включая *MRSA* и большинство штаммов *CoNS*), при этом минимальная ингибирующая концентрация для чувствительных стафилококков колеблется от 0,016 до 0,5 мкг/мл. Однако минимальная ингибирующая концентрация для *S. pyogenes* значительно выше и составляет от 1 до 16 мкг/мл; в то же время в роговом слое при наружном применении создается концентрация действующего вещества, превышающая 1000 мкг/мл, что тысячекратно превышает указанное значение и обеспечивает эффективность фузидовой кислоты в лечении стрептодермий. Фузидовая кислота также обладает активностью *in vitro* против нескольких других грамположительных бактерий, включая коринебактерии и грамположительные анаэробы. В целом грамотрицательные бактерии устойчивы к фузидовой кислоте, за исключением отдельных видов *Neisseria* и *Moraxella*, а также некоторых штаммов группы *Bacteroides fragilis* [7].

В последнее время многие исследователи проанализировали устойчивость изолированных *Staphylococcus sp.*

из разных частей света на фузидовую кислоту [8–10]. Полученные экспериментальные данные доказали, что на эффективность препарата влияет режим его введения.

Действие фузидовой кислоты связано с подавлением синтеза белка в бактериальной клетке за счет ингибирования фактора, необходимого для транслокации белковых субъединиц и элонгации пептидной цепи, что в итоге приводит к гибели бактерии. При наружном использовании в виде крема или мази фузидовая кислота легко проникает как через здоровые, так и поврежденные кожные покровы, при этом системная адсорбция препарата очень низкая [11]. Фузидовая кислота может накапливаться в гное, что делает актуальным ее применение при гнойничковых инфекциях.

Кроме того, недавние исследования показывают, что фузидовая кислота не только обладает противомикробными свойствами, но также способна ингибировать активность провоспалительных цитокинов, тем самым снижая воспалительную реакцию в тканях. Ингибирующий эффект провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и COX-2) был показан на животной модели. Эти данные могут стать основой для создания бифункциональных агентов, обладающих как антимикробной, так и противовоспалительной активностью [12].

Противопоказанием к применению препаратов на основе фузидовой кислоты может служить повышенная чувствительность к этому компоненту или другим ингредиентам препарата. Фузидин (крем и мазь) не имеют возрастных ограничений, что актуально в терапии инфекций кожи у детей.

Препарат наносится на пораженные участки кожи 3–4 раза в сутки в течение 7–14 дней, при хроническом процессе или рецидивирующем течении пиодермий необходимо удлинять курс терапии.

В качестве примера приводим историю болезни пациентки Н. 17 лет с диагнозом L01.0 Импетиго. Из анамнеза: после длительного ношения защитной маски в связи с пандемией COVID-19 отметила появление единичных высыпаний на коже подбородка. Самостоятельно применяла цинковую пасту, после чего количество высыпаний резко увеличилось (рис. 1).

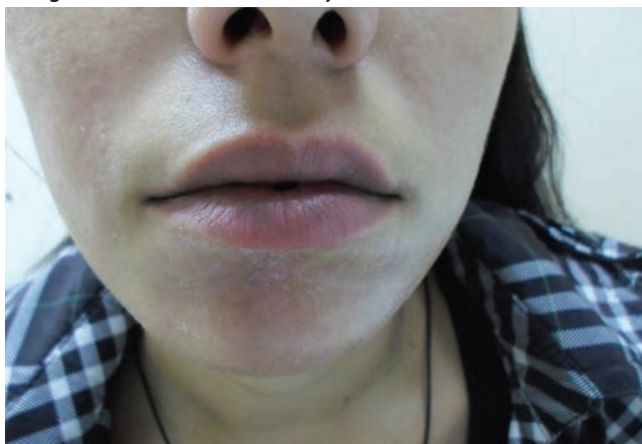
● Рисунок 1. Пациентка Н. до лечения

● Figure 1. Patient N. before treatment



¹ Соркина И.Л. Рациональная фармакотерапия розацеа с учетом микроциркуляции кожи и микробного пейзажа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. М., 2014.

- **Рисунок 2.** Пациентка Н. через 7 дней терапии
 ● **Figure 2.** Patient N. after 7 days of treatment



Пациентке в первую очередь рекомендована смена защитной маски каждые 2 ч. В качестве терапии назначено применение Фуцидин крема 3 раза в день. Через 7 дней при повторном визите было отмечено, что кожные высыпания полностью разрешились, оставив легкие гиперемии и шелушение (рис. 2).

Хотелось бы отметить, что в связи с пандемией COVID-19 участились случаи бактериальной инфекции

кожи, особенно в области лица. Длительное и неправильное ношение средств индивидуальной защиты снижает антимикробную функцию кожи и формирует идеальную среду для роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, несоблюдение правил ношения масок способствует обострению акне и других дерматозов с локализацией на лице, а присоединение к ним вторичной инфекции затрудняет терапию. В этих случаях выбор противомикробных агентов для лечения кожных инфекций во многом зависит от спектра действия агента, в том числе против резистентных патогенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, недавние исследования продемонстрировали антибактериальную и противовоспалительную активность фузидовой кислоты. Учитывая широкий спектр действия и эффективность препаратов фузидовой кислоты, крем Фуцидин во многих случаях может стать препаратом первого выбора.



Поступила / Received 05.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2021

Принята в печать / Accepted 30.04.2021

Список литературы / References

- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700.
- Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(8):2927–2932. doi: 10.1073/pnas.0607077104.
- Gao Z., Tseng C.H., Strober B.E., Pei Z., Blaser M.J. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One*. 2008;3(7):e2719. doi: 10.1371/journal.pone.0002719.
- Blaser M.J., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Estrada I. et al. Distinct cutaneous bacterial assemblages in a sampling of South American Amerindians and US residents. *ISME J*. 2013;7(1):85–95. doi: 10.1038/ismej.2012.81.
- Stulberg D.L., Penrod M.A., Blatny R.A. Common bacterial skin infections. *Am Fam Physician*. 2002;66(1):119–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12126026>.
- Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеева М.А. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019;(3):48–62. doi: 10.14427/jipai.2019.3.48. Sergeev A.Y., Burtseva G.N., Sergeeva M.A. Evolving concepts and emerging solutions to the problem of staphylococcal infection in dermatology. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019;(3):48–62. (In Russ.) doi: 10.14427/jipai.2019.3.48.
- Williamson D.A., Carter G.P., Howden B.P. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):827–860. doi: 10.1128/CMR.00112-16.
- Farrell D.J., Mendes R.E., Castanheira M., Jones R.N. Activity of Fusidic Acid Tested against Staphylococci Isolated from Patients in US Medical Centers in 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3827–3831. doi: 10.1128/AAC.00238-16.
- Pourakbari B., Mahmoudi S., Moradzadeh M., Mahzari M., Ashtiani M.T.H., Tanzifi P., Mamishi S. Antimicrobial Resistance Patterns of the Gram-positive Bacteria Isolated from Children with Bloodstream Infection in an Iranian Referral Hospital: A 6-year Study. *Infect Disord Drug Targets*. 2018;18(2):136–144. doi: 10.2174/1871526517666170821164343.
- Williamson D.A., Carter G.P., Howden B.P. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):827–860. doi: 10.1128/CMR.00112-16.
- Stuttgen G., Bauer E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenic formulations. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(5):730–735. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3415719>.
- Wu P.P., He H., Hong W.D., Wu T.R., Huang G.Y., Zhong Y.Y. et al. The biological evaluation of fusidic acid and its hydrogenation derivative as antimicrobial and anti-inflammatory agents. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1945–1957. doi: 10.2147/IDR.S176390.

Информация об авторах:

Пирузян Анастас Львович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; ORCID: 0000-0001-8039-8474, pirstas2000@hotmail.com

Невозинская Зоя Анатольевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; ORCID: 0000-0002-5913-9635, nezosia@mail.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

Information about the authors:

Anastas L. Piruzyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; ORCID: 0000-0001-8039-8474, pirstas2000@hotmail.com
Zofia A. Niewozinska, Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-5913-9635, nezosia@mail.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

Флутиказона пропионат для наружного применения: фармакологические свойства и клиническая эффективность

Е.В. Дворянкова, ORCID: 0000-0002-2458-419X, dvoriankova@mail.ru

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Топические глюкокортикоиды являются лекарственными препаратами 1-й линии при лечении подавляющего числа как острых, так и хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи. Эти средства можно охарактеризовать как препараты выбора в дерматологической практике, что определяется противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием кортикостероидов. Тем не менее использование данных лекарственных препаратов в ряде случаев может быть ограничено потенциальным риском развития нежелательных побочных явлений, что, в свою очередь, определяет достаточно распространенную кортикофобию среди пациентов, а также среди некоторых докторов. В связи с этим в настоящее время усилия фармацевтических компаний сосредоточены на разработке топических кортикостероидов с наименьшим количеством побочных эффектов без потери клинической эффективности.

Синтетический карботиоатный кортикостероид флутиказона пропионат (ФП) представляет собой синтетический фторированный кортикостероид средней силы (класс III) для местного лечения заболеваний кожи. Его молекула обладает высокой степенью липофильности, что позволяет ему активно проникать в кожу. Препарат обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам на фоне отсутствия минералокортикоидной активности. Кроме этого, ФП относительно быстро подвергается ферментному гидролизу до неактивных метаболитов. Это определяет высокую клиническую эффективность данного лекарственного средства при минимальном риске развития как местных, так и системных нежелательных явлений. Он выпускается в виде крема и мази с одинаковой эффективностью, но разной концентрацией (0,05 или 0,005%) активного вещества.

В данной статье рассматриваются фармакология и профиль безопасности, а также применение топического ФП в клинической практике.

Ключевые слова: флутиказона пропионат, синтетические глюкокортикоиды, псориаз, atopический дерматит, заболевания кожи

Для цитирования: Дворянкова Е.В. Флутиказона пропионат для наружного применения: фармакологические свойства и клиническая эффективность. *Медицинский совет.* 2021;(8):68–71. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-68-71.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Fluticasone propionate for external use: pharmacological properties and clinical effectiveness

Evgeniya V. Dvoriankova, ORCID: 0000-0002-2458-419X, dvoriankova@mail.ru

Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Topical corticosteroids are first-line medications in the treatment of an overwhelming number of both acute and chronic inflammatory noninfectious skin diseases. These drugs can be characterized as the drugs of choice in dermatological practice, which is determined by anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative effects of corticosteroids. Nevertheless, the use of these drugs in some cases may be limited by the potential risk of adverse side effects, which, in turn, determines a rather widespread corticophobia among patients, as well as among some doctors. In this regard, the current efforts of pharmaceutical companies are focused on the development of topical corticosteroids with the least number of side effects without loss of clinical efficacy.

The synthetic carbothioate corticosteroid fluticasone propionate (FP) is a medium strength (class III) synthetic fluorinated corticosteroid for topical treatment of skin conditions. Its molecule has a high degree of lipophilicity, which allows it to be actively absorbed into the skin. The drug has a high affinity to glucocorticoid receptors against the background of the absence of mineralocorticoid activity. In addition, FP is relatively quickly subjected to enzymatic hydrolysis to inactive metabolites. This determines the high clinical efficacy of this drug with minimal risk of both local and systemic adverse events. It is available as cream and ointment with the same efficacy, but with different concentrations (0.05 or 0.005%) of the active substance.

This article reviews the pharmacology and safety profile as well as the use of topical FP in clinical practice.

Keywords: fluticasone propionate, synthetic glucocorticosteroids, psoriasis, atopic dermatitis, skin diseases

For citation: Dvoriankova E.V. Fluticasone propionate for external use: pharmacological properties and clinical effectiveness *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):68–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-68-71.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Топические глюкокортикоиды являются лекарственными препаратами, которые наиболее часто назначаются дерматологами. Эти средства можно охарактеризовать как препараты выбора для лечения подавляющего большинства как острых, так и хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, что определяется противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием кортикостероидов. Тем не менее использование этих лекарственных препаратов в клинической практике в ряде случаев может быть ограничено потенциальным развитием нежелательных побочных явлений. В связи с этим в настоящее время усилия фармацевтических компаний сосредоточены на разработке топических кортикостероидов с наименьшим количеством побочных эффектов без потери клинической эффективности.

Синтетический глюкокортикостероид флутиказона пропионат (ФП) сочетает в себе высокую клиническую эффективность с минимальным риском развития как местных, так и системных нежелательных побочных эффектов. Он выпускается в виде крема и мази с содержанием активного вещества 0,05 или 0,005% соответственно. Концентрацию 0,005% содержит мазь Фенивейт, 0,05% - крем Фенивейт. Кроме этого, ФП активно используется для лечения и контроля бронхиальной астмы [1], в том числе у детей, а также для местного лечения аллергического ринита в форме интраназального спрея [2].

ФАРМАКОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФП представляет собой синтетический фторированный кортикостероид средней силы (класс III) для местного лечения заболеваний кожи. Эта молекула обладает высокой степенью липофильности благодаря этерификации основной скелетной структуры глюкокортикоидов – так называемой андростановой структуры с 17 атомами углерода, расположенными в трех 6-членных кольцах и одном 5-членном кольце [3]. Липофильность ФП определяет его свойство активно проникать в кожу и связываться с глюкокортикоидным рецептором (ГР), 777-аминокислотным белком, входящим в суперсемейство ядерных рецепторов – лиганд-рецепторов [4]. ФП высоко селективен в отношении ГР, имея лишь небольшое сродство к другим стероидным рецепторам. Следует отметить, что образовавшиеся комплексы ФП-ГР являются стабильными, с периодом полураспада более 10 ч (по сравнению с аналогичным показателем для дексаметазона – 1 ч, для

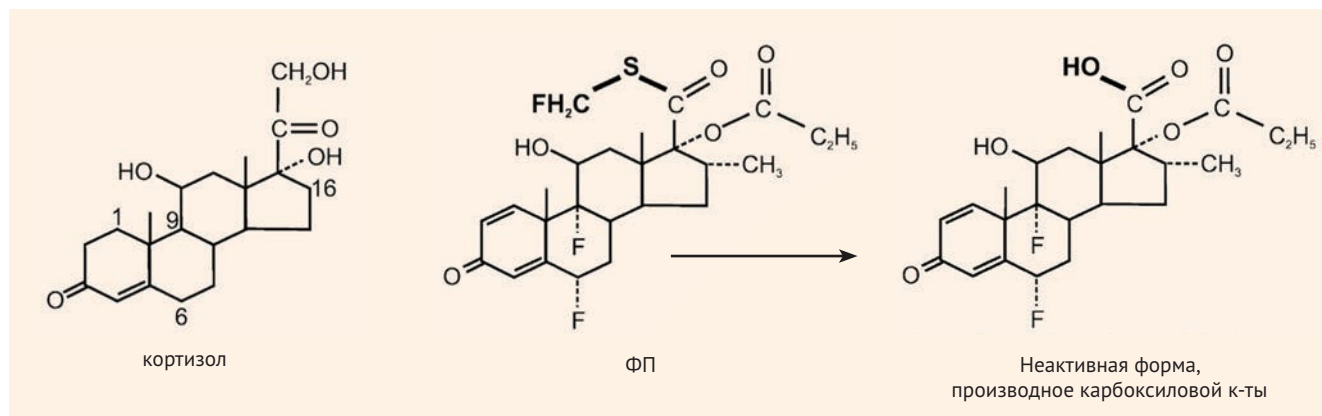
триамцинолона ацетонида – 4 ч), что определяет пролонгирование достигнутого терапевтического эффекта на фоне применения данного препарата [5]. Кроме этого, структурные особенности ФП определяют отсутствие его минералокортикоидной активности [6]. Еще одной отличительной особенностью ФП является то, что он легко подвергается быстрому ферментативному гидролизу и разлагается до неактивного метаболита, что формирует высокий профиль его безопасности (*рис.*).

МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ФП обладает выраженным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием, которое реализуется рядом иммунных механизмов. Так, данное вещество снижает экспрессию некоторых молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках [7]. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что ФП более эффективен в ингибировании анти-CD3-индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов человека и в повышении уровня секреторных ингибиторов лейкоцитарной протеазы в эпителиальных клетках по сравнению с другими кортикостероидами, что делает его препаратом с высокой местной противовоспалительной активностью. Однако по сравнению с известными современными аналогичными лекарственными препаратами у ФП это свойство более выражено [8].

Как было указано выше, длительное применение многих топических глюкокортикоидов бывает ограничено риском развития как местных, так и системных нежелательных побочных эффектов, при этом особое значение имеют атрофия кожи (топический побочный эффект) и подавление гипоталамо-гипофизарной системы (системный побочный эффект). Если говорить о риске развития системных побочных эффектов на фоне применения ФП, то благодаря высокой липофильности и быстрой биотрансформации в печени препарат не оказывает существенного влияния на гипоталамо-гипофизарную систему [9]. Даже при применении больших доз ФП (до 25 г 0,05% крема 2 раза в день под окклюзию в течение 5 дней) не было обнаружено подавления секреции кортизола, что демонстрировало низкую склонность данного лекарственного вещества к системной адсорбции [10]. Крем ФП 0,05% также хорошо переносился больными с распространенной экземой и псориазом и обладал низким потенциалом подавления секреции эндогенного кортизола даже при нанесении его на обширные участки кожного покрова в течение 7 дней [11]. Результаты этих исследований

- **Рисунок.** Молекулярная структура кортизола, флутиказона пропионата и его неактивного метаболита
- **Figure.** Molecular structure of cortisol, fluticasone propionate and its inactive metabolite



демонстрируют безопасность ФП в отношении развития системных побочных эффектов.

Среди местных нежелательных побочных эффектов, развивающихся на фоне применения топических кортикостероидов, атрофия кожи является наиболее распространенным. В ходе проведения клинического исследования с участием больных, страдающих atopическим дерматитом средней и тяжелой степени и получавших топическую терапию ФП, не было обнаружено каких-либо серьезных местных побочных эффектов, включая атрофические изменения кожи. Только у 8,5% из них наблюдалось развитие пустулеза и фолликулита, которое связали с использованием ФП [12].

В другом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании при наблюдении 40 дерматологических больных было констатировано отсутствие значительного влияния ФП 0,05% крема на толщину кожи после однократного ежедневного нанесения препарата на пораженные области в течение 8 нед. Риск атрофичности ФП при этом был сопоставим с аналогичным показателем плацебо [13].

Несмотря на то, что топические глюкокортикоиды обладают противоаллергическим действием и применяются для купирования симптомов гиперчувствительности на коже, они сами могут стать причиной развития аллергических реакций, сопровождающихся ограниченными либо генерализованными экзематозными высыпаниями [14]. Однако результаты патч-тестирования с ФП даже у пациентов с экземой и установленной непереносимостью топических кортикостероидов свидетельствуют о низкой прямой, а также перекрестной сенсibilизации данного препарата [15].

ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Накопленный клинический опыт показал, что ФП является безопасным и эффективным лекарственным средством для лечения псориаза [16], но наиболее часто он применяется в комплексной терапии atopического дерматита.

Топические кортикостероиды, как известно, являются препаратами 1-й линии для лечения atopического дер-

матита. В ходе проведения сравнительного исследования с участием пациентов с данным заболеванием было выявлено, что ФП является эффективным и безопасным средством для наружного лечения atopического дерматита средней и тяжелой степени [17].

При лечении atopического дерматита, как и ряда других хронических дерматозов, может возникать необходимость нанесения топического кортикостероида на кожу лица или в область складок. Такие зоны отличаются высокой чувствительностью кожи, ее относительной тонкостью и склонностью к самоокклюзии. Долгосрочное открытое клиническое исследование с участием 21 взрослого больного с atopическим дерматитом, которые получали 0,005% мазь ФП 2 раза в день в течение первых 2 нед., а затем только 1 раз в день в течение 2 последовательных дней в неделю в течение еще 8 нед. на кожу лица и в интертригинозные области, показало, что у 95% пациентов улучшение наступило спустя 2 нед. от начала терапии. Кроме этого, достигнутая ремиссия сохранялась у большинства из них в течение 71-дневного периода. При этом клинические признаки нежелательных эффектов, таких как атрофия кожи или телеангиэктазия, выявлены не были [18].

В ходе проведения сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности ФП мази 0,005%, назначаемой 2 раза в день больным, страдающим псориазом, были продемонстрированы высокие терапевтические свойства данного препарата, сопоставимые, а иногда и превышающие аналогичные показатели других топических кортикостероидов, широко применяемых при лечении псориаза. Так, при двукратном ежедневном нанесении ФП на пораженные участки кожного покрова взрослых больных с псориазом средней и тяжелой степени, длительно протекающего, со средней площадью пораженной поверхности тела не менее 17%, было обнаружено, что препарат начинал быстро действовать, его применение приводило к значительному уменьшению размера и инфильтрации псориатических бляшек уже через 1 нед. после начала терапии, эритема купировалась через 2 нед. лечения. Кроме этого, ФП отличался хорошей переносимостью [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФП является топическим кортикостероидом, эффективным и безопасным при лечении широкого спектра острых и хронических стероидчувствительных дерматозов. Этот препарат отличается низким потенциальным риском развития как местных, так и системных нежелательных побочных эффектов и может с успехом применяться для лечения воспалительных дерматозов, особенно

тех, которые имеют длительное, рецидивирующее течение. Кроме этого, использование ФП связано с низким риском развития побочных эффектов при использовании его на чувствительных участках кожного покрова – на коже лица и в межтригинальных областях, что естественно расширяет возможности его клинического применения. 

Поступила / Received 29.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2021

Принята в печать / Accepted 22.04.2021

Список литературы / References

1. Martin N., Weiler J.M., Pearlman D., Jacques L., Nunn C., Forth R. et al. Fluticasone furoate/vilanterol versus fluticasone propionate in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Asthma*. 2020;57(4):431–440. doi: 10.1080/02770903.2019.1579344.
2. Berger W.E., Bachert C., Allara R., Koltun A., Kopietz F., Maus J. Evaluation of the in vitro Penetration of Fluticasone Propionate (FP) from Azelastine Hydrochloride–Fluticasone Propionate Nasal Spray (MP-AzeFlu) & Fluticasone Propionate Nasal Spray through EpiAirway™606 Tissues Using Vertical Diffusion Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):AB406. doi: 10.1016/J.JACI.2017.12.957.
3. Spencer C.M., Wiseman L.R. Topical fluticasone propionate: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *BioDrugs*. 1997;7(4):318–334. doi: 10.2165/00063030-199707040-00006.
4. McLean H.M., Khalil M.A., Heiman A.S., Lee H.J. Novel fluorinated anti-inflammatory steroid with reduced side effects: Methyl-9- α -fluoroprednisolone-16-carboxylate. *J Pharm Sci*. 1994;83(4):476–480. doi: 10.1002/jps.2600830406.
5. Högger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. *Steroids*. 1994;59(10):597–602. doi: 10.1016/0039-128x(94)90054-x.
6. Phillipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M., Borella R.A., Buckton J.B., Clark J.C. et al. Synthesis and structure-activity relationships in a series of anti-inflammatory corticosteroid analogues, halomethyl androstane-17- β -carbothioates and 17- β -carboseselenoates. *J Med Chem*. 1994;37(22):3717–3729. doi: 10.1021/JM00048A008.
7. Johnson M. The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate. *Allergy*. 1995;50(23S):11–14. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb02735.x.
8. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):47–58. doi: 10.2165/00128071-200203010-00005.
9. Hebert A.A., Friedlander S.F., Allen D.B. Topical Fluticasone propionate lotion does not cause HPA axis suppression. *J Pediatr*. 2006;149(3):378–382. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.05.008.
10. Young M.M.R., Sohail S., Harding S.M. A comparison of the systemic absorption of fluticasone propionate and betamethasone valerate after topical application of cream formulations. *Br J Dermatol*. 1994;13:35–36.
11. Tschien E.H., Bucko A.D. Assessment of HPA-axis Suppression with Fluticasone Cream 0.05% in Patients with Extensive Psoriasis or Eczema. *Clin Drug Investig*. 1998;16(2):111–116. doi: 10.2165/00044011-199816020-00003.
12. Juhlin L. Comparison of fluticasone propionate cream, 0.05%, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1%, in the treatment of eczema. *Cutis*. 1996;57(2 Suppl.):51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8646871>.
13. Dykes P.J., Marks R., Hill S., Mills C., Eastwood R. The kinetics of skin thinning induced by topical fluticasone propionate 0.05% cream in volunteer subjects. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(3):180–184. doi: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00058.x.
14. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(4):261–264. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00637.x.
15. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: a rare contact sensitizer. *Eur J Dermatol*. 2001;11(1):29–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11174134/>.
16. James M. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0.05%, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1%, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 2001;67(4S):2–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11338723/>.
17. Khobragade K.J. Efficacy and safety of combination ointment „fluticasone propionate 0.005% plus mupirocin 2.0%“ for the treatment of atopic dermatitis with clinical suspicion of secondary bacterial infection: an open label uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(2):91–95. doi: 10.4103/0378-6323.13991.
18. Tan M.H., Meador S.L., Singer G., Lebwohl M.G. An open-label study of the safety and efficacy of limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in patients with atopic dermatitis of the face and intertriginous areas. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):804–809. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01571.x.
19. Nurnberger F.G. A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1%, in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 1996;57(2 Suppl.):39–44. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8646868/>.

Информация об авторе:

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; dvoriankova@mail.ru

Information about the author:

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; dvoriankova@mail.ru

Ретроспективный анализ клинического течения и сроков регресса солитарной мастоцитомы у детей

Е.И. Касихина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

М.Н. Острецова¹, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Г.П. Терещенко^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9643-0440, gala_ter@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Введение. Солитарная мастоцитома – редкий клинический вариант кожного мастоцитоза, дебютирующий у детей грудного и раннего детского возраста. Описание динамики клинической картины в разные возрастные периоды и скорости регресса заболевания отражено в литературе недостаточно.

Цель. Провести ретроспективный анализ клинической картины и сроков регресса солитарной мастоцитомы у детей.

Материалы и методы. Анализ проведен на основании данных 32 детей в возрасте от 3 мес. до 9 лет, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2016 по 2020 г. включительно. Сведения о диагнозе получены из медицинской документации.

Результаты и обсуждение. Средний возраст дебюта заболевания составил $2,5 \pm 0,7$ мес. Солитарная мастоцитома наблюдалась чаще у мальчиков, чем у девочек (1,4:1). У 81,2% детей регресс проявлений солитарной мастоцитомы происходил до 6 лет. У 18,8% детей наблюдался отсроченный регресс высыпаний в возрастном интервале от 6 до 9 лет. Факторами, влияющими на замедленный регресс мастоцитом, являются проблемы с диагностикой заболевания, отсутствие своевременных рекомендаций по уходу и терапевтической коррекции, травматизация элементов. Дерматоскопическое исследование может быть использовано для динамического наблюдения, поскольку паттерны в очагах регресса отличаются от зрелых мастоцитом отсутствием желто-оранжевых областей. Наличие выраженной сетчатой коричневого оттенка пигментной сети на желтом фоне служит признаком активности процесса и поводом для назначения симптоматической медикаментозной терапии.

Заключение. К клиническим особенностям современного течения солитарной мастоцитомы можно отнести тенденцию к множественным высыпаниям, разнообразию локализации и длительно сохраняющуюся позитивность феномена Дарье. Очевидно, что динамическое наблюдение с использованием дерматоскопии и лабораторных методов позволяет контролировать активность процесса и своевременно корректировать медикаментозное лечение. Для профилактики замедленного регресса солитарных мастоцитом следует исключать травматизацию высыпаний любой локализации.

Ключевые слова: солитарная мастоцитома, кожный мастоцитоз, дети, дерматоскопия, клиническая картина, динамика регресса

Для цитирования: Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П. Ретроспективный анализ клинического течения и сроков регресса солитарной мастоцитомы у детей. *Медицинский совет.* 2021;(8):72–76. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-72-76.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Solitary mastocytoma in children: a retrospective analysis of the clinical course and timing of regression

Elena I. Kasikhina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova¹, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9643-0440, gala_ter@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. Solitary mastocytoma is a rare clinical variant of cutaneous mastocytosis that makes its debut in infancy and early childhood. Changes in clinical manifestations at different ages and the rate of regression of the disease are insufficiently covered in the literature.

Aim. To study the clinical manifestations and timing of regression of solitary mastocytoma in children, through retrospective analysis.

Materials and methods. We retrospectively reviewed data from 32 children aged 3 months to 9 years who were on outpatient treatment and observation at the State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department" in the period from 2016 to 2020 inclusive. Diagnosis information obtained from medical records.

Results and discussion. The average age of disease onset was 2.5 ± 0.7 months. Solitary mastocytoma was observed more often in boys than in girls (1.4:1). In 81.2% of children, solitary mastocytoma clinically regressed before the age of 6 years. Delayed regression of rashes in the age range from 6 to 9 years was observed in 18.8% of children.

Late correct diagnosis, lack of timely recommendations for care and treatment, traumatization of elements are factors that slow down the regression of the disease. Dermatoscopic examination can be used for dynamic observation of mastocytoma, since the patterns in the foci of regression differ from mature mastocytomas in the absence of yellow-orange areas. A pronounced brown pigment network on a yellow background can be a sign of the activity of the process and a reason for the appointment of symptomatic therapy.

Conclusion. The clinical features of the modern course of solitary mastocytoma are the tendency to multiple rashes, the variety of localization and the long-lasting positivity of the Darier sign.

Obviously, clinical monitoring using dermatoscopy and laboratory research methods allows to follow-up the activity of the process and promptly adjust drug treatment. To prevent delayed regression of solitary mastocytoma, traumatization of rashes of any localization should be excluded.

Keywords: solitary mastocytoma, cutaneous mastocytosis, children, dermatoscopy

For citation: Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Tereshchenko G.P. Solitary mastocytoma in children: a retrospective analysis of the clinical course and timing of regression. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):72–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-72-76.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз — заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией и накоплением клональных тучных клеток в различных тканях и внутренних органах, таких как кожа, костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы и органы желудочно-кишечного тракта. Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016 г.) выделяет кожный мастоцитоз, системный мастоцитоз и локализованные опухоли тучных клеток [1]. К клиническим вариантам кожного мастоцитоза относят пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (известный как пигментная крапивница), диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому кожи [1]. Кожные поражения диагностируют у 95% пациентов при различных формах мастоцитоза [2]. Мастоцитоз считается относительно редким заболеванием. Не исключено, что показатели заболеваемости мастоцитозом могут быть недостоверными по причине диагностических ошибок, связанных с вариабельностью клинических проявлений на коже, а также с недостаточным уровнем знаний о заболевании у врачей разных специальностей [3]. Известно, что в США распространенность всех случаев мастоцитоза составляет 1 случай на 10 000 человек, а первичная заболеваемость — от 5 до 10 новых случаев на миллион человек ежегодно [2, 4]. В детской возрастной группе более 80% пациентов имеют кожный мастоцитоз [4]. В России кожные формы мастоцитоза составляют от 0,1 до 0,8% от всех дерматологических диагнозов [5]. Литературные данные о структуре клинических форм кожного мастоцитоза у детей могут различаться [6, 7]. Доля пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза среди всех форм кожного мастоцитоза варьирует в интервале от 47 до 75%, солитарной мастоцитомы — 17–51% соответственно [6]. Большинство исследователей склонны считать, что мастоцитома составляет от 10 до 15% всех педиатрических случаев кожного мастоцитоза [8–12]. Об исключительной редкости мастоцитомы в 1981 г. свидетельствовал R. Degos, который, длительно занимаясь мастоцитозом, наблюдал всего два случая мастоцитомы [13]. Тем не менее, по данным систематического обзора, обобщившего данные 90 статей, посвященных проблеме кожного мастоцитоза у детей за период с 1950 г. по апрель 2014 г., доля солитар-

ной мастоцитомы составила 19,5% [14]. Соотношение полов при мастоцитоме примерно одинаковое [15]. В литературе сообщается о семейных случаях заболевания [14, 16, 17].

В процессе анализа современных публикаций, посвященных проблеме кожного мастоцитоза у детей, выяснилось, что информация о солитарной мастоцитоме носит преимущественно обзорный характер [2, 4, 6, 14, 16, 17]. Клинические случаи мастоцитомы у детей описаны в отечественных и зарубежных работах, но без анализа динамики течения и регресса заболевания [9, 10, 12, 18, 19].

Цель — проведение ретроспективного анализа клинической картины и сроков регресса солитарной мастоцитомы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и условия проведения. Для анализа использовались сведения из медицинской документации детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ» в период с января 2016 г. по декабрь 2020 г. Отслеживание исходов завершено в январе 2021 г.

Целевые показатели. Проводилась ретроспективная оценка динамики и скорости регресса клинических проявлений солитарной мастоцитомы. Данные были извлечены из медицинской документации (учетная форма №025/у «Медицинская карта амбулаторного больного»). Повторную верификацию диагноза не проводили. Критерии невключения не запланированы. Контрольная группа не формировалась. Дополнительно оценивались динамика дерматоскопической картины и показатели лабораторных методов исследования.

Статистический анализ. Объем выборки предварительно не рассчитывался. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом средней ошибки (m) для средней арифметической, границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$). Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки. Для оценки исходов заболевания были использованы данные 32 детей с установленным диагнозом «солитарная мастоцитомы» (19 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 3 мес. до 9 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст дебюта заболевания составил $2,5 \pm 0,7$ мес. У 3 (9,3%) детей наличие мастоцитомы отмечалось с рождения. Солитарная мастоцитомы наблюдалась несколько чаще у мальчиков (59,3%), чем у девочек (41,7%): соотношение составило 1,4:1. Интерес вызывает наличие сведений у 28 (87,5%) матерей детей с солитарными мастоцитомой об отягощенном акушерском анамнезе: указание на прием препаратов прогестерона до 22–28 нед. гестации, процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), угроза прерывания беременности, выраженная анемия, преэклампсия. Семейные случаи составили 3,1%. Указания на наличие кожных болезней (атопический дерматит, экзема, красный плоский лишай) у близких родственников были у половины наблюдаемых нами детей. Следует отметить, что 15 детям (46,8% случаев) правильный диагноз «солитарная мастоцитомы» был выставлен в возрасте старше 3 лет.

Одиночные мастоцитомы были диагностированы у 29 (90,6%) детей, множественные (до 3 элементов) – у 3 (9,4%). Высыпания были представлены образованиями (бляшки, пятна, реже узлы) размером от 1 до 3 см в диаметре, округлых очертаний, слегка выступающими над поверхностью кожи, плотно-эластичной консистенции, типичного цвета (желто-коричневого, реже – красноватого или розового).

Процесс локализовался на туловище у 17 (53,1%) детей, на верхних и нижних конечностях – у 9 (28,1%), в области виска – 2 (6,2%), на задней поверхности шеи – 1 (3,1%), тыле стопы и кистей – 2 (6,2%), подошве – у 1 (3,1%) ребенка.

При оценке динамики клинической картины солитарной мастоцитомы учитывалась выраженность феномена Унны – Дарье. В течение первых двух лет жизни феномен Унны – Дарье определялся как резко положительный при воздействии раздражителей (купание в горячей воде, трение одежды и обуви). У 5 (15,6%) грудных детей отмечалась реакция в виде появления стойкого локального зуда и покраснения в области высыпаний после вакцинации, при прорезывании зубов. У 10 (31,2%) детей, наблюдавшихся у дерматолога и получавших своевременное и адекватное симптоматическое лечение, в возрасте 3–4 лет феномен Дарье был положительным только при интенсивном раздражении мастоцитомы. В 5–6-летнем возрасте феномен Дарье определялся только у 5 (15,6%) детей с локализацией мастоцитомы в областях, постоянно подвергающихся трению (тыл стоп, кистей, подошвы, область шеи). Образование пузырей при трении наблюдалось только у 2 (6,2%) мальчиков. Формирование пузырей прекратилось у пациентов к 2-летнему возрасту.

Лекарственная непереносимость и анафилактические реакции у наблюдаемых детей не отмечались.

При необычной локализации мастоцитомы (на коже подошв, ладоней) до установления правильного диагноза часть детей неоднократно подвергалась криодеструкции элементов, что приводило к ухудшению течения заболевания (увеличению размеров очагов, увеличению числа элементов, появлению стойкого зуда) и к снижению скорости ответа на проводимое лечение. У детей с наличием в анамнезе неоднократной травматизации высыпаний регресс солитарной мастоцитомы происходил только к 9-летнему возрасту. Динамика сроков регресса солитарной мастоцитомы отражена в *таблице*.

● **Таблица.** Сроки регресса солитарной мастоцитомы у детей в зависимости от локализации процесса

● **Table.** Terms of solitary mastocytoma regression in children depending on the localization of the process

Локализация мастоцитомы	Пациенты		Средний возраст регресса высыпаний, М $\pm$ m
	Абс. число (n = 32)	p $\pm$ m	
Туловище	17	18,9 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 1,8
Верхние конечности	5	8,4 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 2,4
Нижние конечности	4	7,8 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 2,4
Область виска, шея	3	8,2 $\pm$ 1,2	5,3 $\pm$ 2,4
Тыл кистей и стоп	2	15,9 $\pm$ 1,1	7,0 $\pm$ 2,2
Подошвы	1	–	9

Примечание. p – частота признака, m – ошибка средней арифметической (при t = 2, p < 0,05), М – средняя арифметическая.

В процессе динамического наблюдения за детьми нами была оценена динамика дерматоскопической картины. У большинства детей с солитарными мастоцитомой центральная зона представляла собой сосудистую структуру (линейные сосуды) или пятно розового цвета с точечными сосудами, окруженными периферической зоной желтого или желто-оранжевого оттенка (*рис. 1*). При дерматоскопии зрелой солитарной мастоцитомы в центре очага наблюдалась желтая (и/или белая) бесструктурная область с красными точками, окруженными сетчатой коричневой пигментной сетью на желтоватом фоне или краевым сетчатым гиперпигментированным ободком. Чередование паттернов разного цвета при кожном мастоцитозе формирует т. н. симптом радуги. Коричневая сеть на фоне желтоватого оттенка объясняется наличием плотного дермального тучноклеточного инфильтрата с повышенной меланизацией вышележащего базального слоя эпидермиса. Центральная бледно-желтая или беловатая бесструктурная область может быть обусловлена накоплением серозной жидкости, образующейся вследствие раздражения эпидермиса (*рис. 2*). Красные точки в центре очага соответствуют расширенным сосудам. Солитарная мастоцитомы в стадии разрешения характеризуется диффузным светло-коричневым окрашиванием очага с исчезновением желтого или оранжевого оттенка. При дерматоскопии буллезной формы в центре очага видна эрозия или булла,

● **Рисунок 1.** Дерматоскопическая картина солитарной мастоцитомы (пятно розового цвета с точечными сосудами, окруженными периферической зоной желтого цвета)

● **Figure 1.** Dermatoscopy pattern of solitary mastocytoma (pink spot with pinpoint vessels and yellow peripheral zone)



по периферии которой определяется желтоватое окрашивание с сосудистыми структурами.

Базовые лабораторные исследования включали проведение клинических анализов крови, мочи, биохимических тестов (включая аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу, альбумин и билирубин) и уровень триптазы в сыворотке. При обследовании детей с солитарной мастоцитомой уровень триптазы во всех случаях не превышал 5,59 мкг/л (при норме < 11 мкг/л). Это позволило исключить системный процесс.

ОБСУЖДЕНИЕ

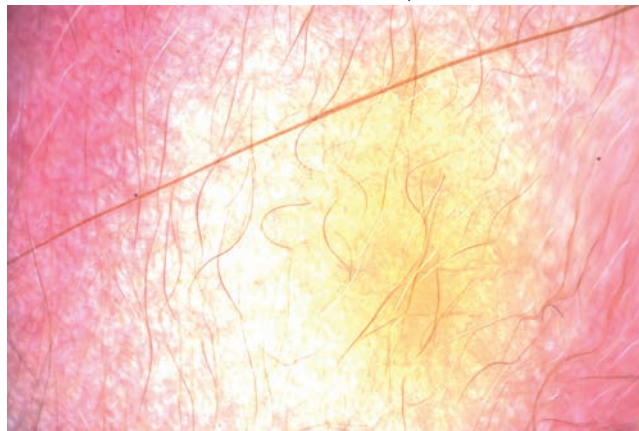
Солитарная мастоцитома как одна из форм кожного мастоцитоза является редким заболеванием. Формирование выборки для проведения исследования требует большого количества времени. Теоретический расчет объема выборки исследования было невозможно осуществить по причине отсутствия статистических данных о числе больных солитарной мастоцитомой в г. Москве. Учет заболеваемости кожного мастоцитоза в структуре заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки Федеральной службой государственной статистики не ведется. Возможно наличие информационных ошибок. Существует вероятность ненадежного воспроизведения матерями информации из прошлого, что может повлиять на оценку факторов риска. При проведении ретроспективного анализа сведений из медицинской документации (медицинских карт амбулаторного больного) возникают ограничения, связанные с точностью используемых определений, полнотой отражения динамики заболевания.

Интерпретация результатов

Полученные нами данные свидетельствуют о некоторых особенностях клинической картины солитарной мастоцитомы. Так, в нашем исследовании преобладала локализация мастоцитом в области туловища и местах, подвергающихся травматизации, в т. ч. в височной области

● **Рисунок 2.** Дерматоскопический симптом «радуги» (желтые и белые бесструктурные области отмечены стрелками)

● **Figure 2.** Dermatoscopy rainbow pattern (yellow and white unstructured areas marked with arrows)



и на коже подошв (в 65,6% случаев). По литературным данным, мастоцитома наиболее часто локализуется на коже верхних и нижних конечностей, реже – на туловище и других участках [17, 20].

Положительный феномен Дарье в нашем исследовании определялся в первые годы жизни у всех детей, находившихся под наблюдением. По данным зарубежных авторов, феномен Дарье при мастоцитоме вызывается только в 50% случаев [4, 6, 17]. Существенную разницу можно объяснить различиями в подходах к постановке окончательного диагноза. В нашем исследовании верификация диагноза производилась на основании характерных для кожного мастоцитоза клинических, в т. ч. на определении положительного феномена Унны – Дарье, и дерматоскопических признаков. В зарубежной практике для диагноза берутся во внимание данные клинического и гистологического исследования [17].

Обращает на себя внимание появление случаев множественных мастоцитом, которые необходимо дифференцировать с другими формами кожного мастоцитоза. Научных сообщений, посвященных множественным мастоцитомам, нет. Очевидно, что этим детям необходим более тщательный дерматоскопический контроль за динамикой кожного процесса, уровнями триптазы и биохимических показателей.

Согласно литературным данным, разрешение элементов солитарных мастоцитом наблюдается спонтанно в первые годы жизни ребенка [7, 17]. В настоящем исследовании показано, что у 6 (18,8%) детей с мастоцитомой наблюдался отсроченный регресс высыпаний в возрастном интервале от 6 до 9 лет. Факторами, возможно объясняющими замедленный регресс мастоцитом, являются проблемы с ранней постановкой правильного диагноза, отсутствие своевременных рекомендаций по уходу и терапевтической коррекции, регулярно повторяющиеся эпизоды травматизации элементов. Исследование показало, что примерно половина детей с солитарной мастоцитомой получает неадекватную медицинскую помощь по причине неправильно поставленного диагноза, т. к. последняя клинически может напоминать пигментные невусы, лимфангиому, ювенильную ксантому. Часть родителей настаивает на деструкции

элементов, что приводит к ухудшению течения кожного процесса. Данный факт еще раз доказывает необходимость междисциплинарного обсуждения проблемы кожного мастоцитоза для формирования достаточных знаний у педиатров и дерматологов по диагностике и лечению заболевания.

Анализ дерматоскопических признаков мастоцитомы показал, что при внешне кажущихся невоспалительных высыпаниях выраженная сетчатая коричневого оттенка пигментная сеть на желтом или оранжевом фоне служит признаком активности процесса и поводом для назначения медикаментозной терапии. Кроме того, дерматоскопическое исследование может быть использовано для наблюдения за мастоцитомой в динамике, поскольку паттерны в очагах регресса отличаются от зрелых мастоцитом отсутствием желто-оранжевых областей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К клиническим особенностям современного течения солитарной мастоцитомы можно отнести тенденцию к множественным высыпаниям, разнообразие локализации и длительность сохраняющуюся позитивность феномена Унны – Дарье. Очевидно, что динамическое наблюдение с помощью дерматоскопического исследования и лабораторных методов исследования позволяет контролировать активность процесса и своевременно корректировать медикаментозное лечение. Для профилактики замедленного регресса солитарных мастоцитом следует исключать травматизацию высыпаний любой локализации.



Поступила / Received 16.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2021

Принята в печать / Accepted 04.05.2021

Список литературы / References

1. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermine O. et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 2017;77(6):1261–1270. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283–295. doi: 10.1016/j.jiac.2014.01.003.
3. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H., Kristensen T., Møller M., Bindeslev-Jensen C. et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521–528. doi: 10.1111/bjh.12916.
4. Klaiber N., Kumar S., Irani A.M. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(11):80. doi: 10.1007/s11882-017-0748-4.
5. Лебедева Т.Ю., Федерякина О.Б., Дубенский В.В., Катунина О.Р. Мастоцитоз у детей. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2012;10(3):26–33. Режим доступа: <http://medjournal.tvergma.ru/83>.
6. Lebedeva T.Yu., Federyakina O.B., Dubensky V.V., Katunina O.R. Mastocytosis in children. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Upper Volga Medical Journal.* 2012;10(3):26–33. (In Russ.) Available at: <http://medjournal.tvergma.ru/83>.
7. Lange M., Nedoszytko B., Górski A., Zawrocki A., Sobjanek M., Kozlowski D. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci.* 2012;8(3):533–541. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22852012/>.
8. Valent P., Akin C., Escribano L. et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435–453. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
9. Briley L.D., Phillips C.M. Cutaneous mastocytosis: A review focusing on the pediatric population. *Clin Pediatr (Phila.).* 2008;47(8):757–761. doi: 10.1177/0009922808318344.
10. Gopal D., Puri P., Singh A., Ramesh V. Asymptomatic solitary cutaneous mastocytoma: A rare presentation. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):634. doi: 10.4103/0019-5154.143588.
11. Krishnan K.R., Ownby D.R. A solitary mastocytoma presenting with urticaria and angioedema in a 14-year-old boy. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(6):520–523. doi: 10.2500/aap.2010.31.3368.
12. Tüysüz G., Özdemir N., Apak H., Kutlubay Z., Demirkisen C., Celkan T. Childhood mastocytosis: Results of a single center. *Türk Pediatri Ars.* 2015;50(2):108–113. doi: 10.5152/tpa.2015.2332.
13. Thappa D.M., Jeevankumar B. Solitary mastocytoma. *Indian Pediatr.* 2005;42:390. Available at: <https://www.indianpediatrics.net/apr2005/390.pdf>.
14. Degos R. Urticaire pigmentaire. Mastocytoses. In: *Dermatologie.* Paris; 1981, pp. 19–127.
15. Méni C., Bruneau J., Georgin-Lavialle S., Le Saché de Peufelhoux L., Damaj G., Hadj-Rabia S. et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):642–651. doi: 10.1111/bjd.13567.
16. Wiechers T., Rabenhorst A., Schick T., Preussner L.M., Förster A., Valent P. et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1581–1590. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.034.
17. Azaña J.M., Torrelo A., Matito A. Update on mastocytosis (Part 1): pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(1):5–14. doi: 10.1016/j.ad.2015.09.007.
18. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F. Childhood Solitary Cutaneous Mastocytoma: Clinical Manifestations, Diagnosis, Evaluation, and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):42–46. doi: 10.2174/1573396315666181120163952.
19. Asati D.P., Tiwari A. Bullous mastocytosis in a 3-month-old infant. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):497–500. doi: 10.4103/2229-5178.142520.
20. Gündüz Ö., Yıldırım D., Erdoğan F.G., Kaya B., Doğan H. Solitary bullous mastocytoma with dermoscopic features in a neonate: neonatal solitary bullous mastocytoma. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(4):302–303. doi: 10.5826/dpc.0904a12.
21. Brockow K., Ring J., Alvarez-Twose I., Orfao A., Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy.* 2012;67(10):1323–1324. doi: 10.1111/all.12013.

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Остретцова Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, аллерголог-иммунолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; gala_ter@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198. Dermatologist, allergologist-immunologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; gala_ter@mail.ru

Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению

Л.Р. Сакания^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2027-5987

О.О. Мельниченко², ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com

И.М. Корсунская^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Московский Научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; Россия, 127473, Москва, Селезневская ул., д. 20

Резюме

Одним из провоцирующих факторов выпадения волос являлся стресс. Мировая пандемия инфекции COVID-19 стала для многих таким фактором. Учитывая, что патогенез выпадения волос при данной инфекции пока недостаточно изучен, многие авторы предполагают, что как сама инфекция и связанное с ней психоэмоциональное состояние, так и проводимая терапия могут стать причиной и диффузного поредения волос, и андрогенной алопеции.

Некоторые исследования демонстрируют связь между андрогенами, участвующими в патогенезе COVID-19, и возможным развитием андрогенной алопеции. Другие исследователи наблюдают многие случаи развития телогенового выпадения волос, связанного с данной инфекцией. В своей практике мы также сталкиваемся с диффузным поредением волос, предположительно спровоцированным COVID-19. Зачастую многие пациенты не считают нужным обращаться к врачу по поводу выпадения волос, и только когда самолечение не дает ожидаемого результата, обращаются в специализированные учреждения. Попытки самостоятельно провести терапию в некоторых случаях формируют у пациентов негативное отношение к ряду препаратов. В подобных случаях задача врача – адекватно оценить состояние пациента и предложить оптимальную терапию в каждом конкретном случае. Зачастую диффузное поредение волос телогеновой природы, возникшее на фоне различных инфекций, можно купировать без помощи лекарственных средств. В статье описан опыт применения уходовых средств с натуральными и инновационными компонентами в борьбе с алопецией, индуцированной COVID-19, которые могут применяться в практике дерматолога.

Ключевые слова: алопеция, диффузное поредение волос, телогеновое выпадение волос, COVID-19, растительные стимуляторы

Для цитирования: Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2021;(8):77–80. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-77-80

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hair loss due to a new coronavirus infection: treatment approaches

Luiza R. Sakaniya^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2027-5987

Olga O. Melnichenko², ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com

Irina M. Korsunskaya^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Stress has always been one of the triggers of hair loss. The global pandemic of COVID-19 infection has become such a factor for many people. Considering that the pathogenesis of hair loss in this infection has not been sufficiently studied yet, many authors suggest that, as the infection itself and the associated psychoemotional condition and the therapy can cause diffuse thinning of hair and androgenic alopecia. Several studies demonstrate a link between androgens involved in the pathogenesis of COVID-19 and the possible development of androgenic alopecia. Other researchers have observed many cases of telogen hair loss associated with this infection. In our practice, we also encounter diffuse hair thinning, presumably caused by COVID-19. Often, many patients do not consider necessity of consulting with doctor for hair loss. They look for medical help only when self-medication does not give the expected result. After these attempts to independently conduct therapy in some cases patients develop negative attitude towards certain drugs. In such cases, the doctor's task is to adequately assess the patient's condition and offer the optimal therapy in each specific case. Often, diffuse hair thinning of a telogen nature, which has arisen against the background of various infections, can be stopped without the help of drugs. The article describes the experience of applying care products with natural and innovative components in the fight against COVID-19-induced alopecia, which can be applied in the practice of a dermatologist.

Keywords: alopecia, diffuse hair thinning, telogen hair loss, COVID-19, herbal stimulants of hair growth

For citation: Sakaniya L.R., Melnichenko O.O., Korsunskaya I.M. Hair loss due to a new coronavirus infection: treatment approaches. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(8):77–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-77-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени в ряде исследований описаны клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на коже, включающие в себя ангииты, акродерматит (acroangiitis), папуло-везикулезные высыпания, папуло-сквамозные высыпания, розовый лишай, кореподобную сыпь, токсикодермию, обострение хронических дерматозов и искусственные поражения кожи, андрогенную алопецию и телогеновую потерю волос [1–5].

Развитие андрогенетической алопеции обусловлено воздействием андрогенов и имеет характерные изменения в виде регрессии во фронтально-темпоральной и макушечной областях. Регресс охватывает как волосяные фолликулы, так и сальные железы и включает развитие локальных фиброзных структур вокруг и под волосяными фолликулами, что, вероятно, обусловлено переходом адипоцита в миофибробласт с участием дермальных адипоцитов [6].

АНДРОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АЛОПЕЦИЯ И COVID-19

В испанском клиническом исследовании с участием 41 мужчины европеоидной расы (средний возраст – 58 лет) с двусторонней пневмонией COVID-19 у 29 (71%) отмечалась андрогенная алопеция по шкале Норвуда – Гамильтона > 2; у 16 (39%) андрогенная алопеция была классифицирована как тяжелая (≥ 4 по шкале Норвуда – Гамильтона) [7].

Андрогены участвуют в патогенезе COVID-19 несколькими путями. Так, андроген-регулируемая протеаза TMPRSS2 является клеточным корецептором, необходимым для инфицирования SARS-CoV-2 [8]. Поскольку андрогены обладают иммунодепрессивным действием, еще одним звеном патогенеза является андроген-зависимая иммунная модуляция, что подтверждается преобладанием мужчин среди взрослых пациентов с COVID-19 [9].

Рядом исследователей было выдвинуто предположение о влиянии генетических факторов на географическое распространение COVID-19 [1]. Аденолат-пермиссивный фенотип гена HSD3B1 кодирует 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназу-1, которая участвует в превращении дегидроэпиандростерона в активные и более мощные андрогены. Согласно проекту «1 000 геномов», Италия и Испания имеют самую высокую частоту аллеля HSD3B1 в общей популяции [10]. Это может объяснять, почему андрогенетическая алопеция впервые была зарегистрирована в Испании во время пандемии COVID-19.

C.G. Wambier et al. сообщили о более высокой распространенности андрогенетической алопеции у 175 госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с ожидаемой распространенностью среди населения того же возраста [11].

Крупнейшее исследование распространенности андрогенной алопеции среди пациентов с COVID-19 было проведено в Бразилии в период с мая по сентябрь 2020 г. с помощью электронного анкетирования. Было проанализировано в общей сложности 43 595 анкет (39 789 контрольных, 2 332 подозреваемых и 1 474 подтвержденных случая COVID-19). Авторы изучили демографические данные, сопутствующие заболевания, цвет и количество волос в зависимости от статуса COVID-19 и тяжести заболевания. Исследователи обнаружили, что распространенность седины и облысения коррелировала с возрастом, и, как и ожидалось, тяжесть заболевания была связана с возрастом и конкретными сопутствующими заболеваниями участников. В то же время пол, возраст, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания и их сложные взаимосвязи с COVID-19 требуют проведения многомерного регрессионного анализа, который авторы не предоставляют для подтверждения своего утверждения о том, что помимо андрогенной алопеции, как первоначально предложили C.G. Wambier et al., седые волосы могут представлять собой еще один независимый фактор риска серьезности заболевания [12].

ТЕЛОГЕНОВОЕ ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС

Что же касается телогенового выпадения волос (ТБВ), то оно характеризуется диффузным выпадением волос через 2–3 мес. после воздействия стресса, и инфекция COVID-19 потенциально является одним из таких факторов. Те, кто был инфицирован вирусом, испытывали огромный психосоциальный и физиологический стресс.

По данным американского исследования, в котором были изучены медицинские карты 552 пациентов, наблюдавшихся в период с февраля по сентябрь 2020 г. по поводу инфекции COVID-19, у 10 пациентов было диагностировано телогеновое выпадение волос, обусловленное инфекцией. Средний возраст составил 48,5 лет, 90% – женщины. В среднем выпадение волос начиналось через 50 дней после появления первых симптомов инфекции COVID-19. Около 80% этих пациентов лечились антибиотиками, системными кортикостероидами и/или гидроксихлорохином по поводу инфекции COVID-19, а 70% были госпитализированы. Наиболее вероятно, что инфекция COVID-19 стала важным триггером ТБВ, но нельзя

исключать также и ТБВ, вызванную гидроксихлорохином, азитромицином или другими лекарствами [13].

Основным методом лечения ТБВ является устранение первопричины [14]. Оно может включать лечение основного заболевания, прекращение приема лекарств, вызывающих заболевание, или устранение дефицита питательных веществ. Все указанные пациенты вылечились от инфекции COVID-19, поэтому основной предполагаемый фактор стресса исчез, однако известно, что ТБВ может длиться несколько месяцев или дольше после первоначального стресса.

В своей практике мы также наблюдали постинфекционное выпадение волос у 37 пациентов в возрасте от 24 до 56 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19. У 12 пациентов выпадение волос началось на фоне COVID-19, у 25 – через 3–6 нед. после перенесенной инфекции. Только 16 пациентов получали антиретровирусную терапию и антибиотики по поводу коронавирусной инфекции, для остальных единственной возможной причиной выпадения волос можно назвать стресс, вызванный перенесенной инфекцией. 14 пациентов начали самостоятельное использование миноксидила наружно, на фоне чего выпадение волос резко усилилось, что и побудило их прекратить самолечение и обратиться к специалисту. Учитывая фобию пациентов перед выпадением волос на фоне приема миноксидила, всем 37 пациентам были рекомендованы использование стимулятора роста волос ALERANA, прием витаминно-минерального комплекса ALERANA и применение средств ухода из этой серии.

УХОДОВЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛОПЕЦИЕЙ

Витаминно-минеральный комплекс ALERANA включает в себя две формулы. Формула «День» содержит витамины С, Е, В1, магний, железо, бета-каротин, фолиевую кислоту и селен. Формула «Ночь» – цистин, цинк, кальция D-пантотенат, витамины В2, В6, В12, D3, кремний, биотин и хром. Обе формулы подобраны с учетом суточного ритма роста волос и совместимости компонентов. Названные компоненты оказывают оздоравливающий и укрепляющий эффекты на волосы за счет улучшения питания волосяных луковиц и восполнения недостаточ-

ного уровня микроэлементов, участвующих в формировании волосяного стержня.

Стимулятор роста волос ALERANA представляет собой сыворотку с комплексом растительных стимуляторов роста волос: RootBio и AnaGain. Состав стимулятора был обновлен в 2020 г.: раннее основными компонентами являлись *capilectine* и *procapi*. RootBio представляет собой растительные метаболиты из листьев базилика, ингибирующие активность фермента 5 α -редуктазы, вызывающего выпадение волос. AnaGain является вторичным растительным метаболитом из ростков гороха и воздействует на волосяной фолликул, усиливая клеточный метаболизм и активизируя рост волос.

Немаловажную роль в терапии выпадения волос играют и средства ухода – различные шампуни и бальзамы. Средства линейки ALERANA в своем составе также имеют RootBio и AnaGain, что дополняет эффект от основной терапии. Линейка шампуней и бальзамов включает в себя 12 средств, что позволяет подобрать индивидуальную схему ухода за волосами каждому пациенту.

Наш подход к терапии диффузного поредения волос с использованием средств линейки ALERANA у пациентов, перенесших COVID-19, позволил достаточно быстро получить значимые результаты. Через 1 мес. у 21 из 37 пациентов полностью прекратилось выпадение волос, через 3 мес. у всех пациентов был отмечен активный рост волос, а через 6 мес. от начала терапии 17 пациентов наблюдают полное восстановление волосяного покрова, остальные 20 пациентов продолжают рекомендованную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что глобальная пандемия COVID-19 для многих является еще одним потенциальным источником психосоциального стресса, в результате может произойти общее увеличение заболеваемости выпадением волос и других дерматологических патологий. По мере продолжения пандемии потребуются дальнейшие исследования для понимания долгосрочной распространенности и прогноза ТБВ, связанных с инфекцией COVID-19.



Поступила / Received 21.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2021
Принята в печать / Accepted 11.05.2021

Список литературы / References

- Wollina U., Karadağ A.S., Rowland-Payne C., Chiriac A., Lotti T. Cutaneous Signs in COVID-19 Patients: A Review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13549. doi: 10.1111/dth.13549.
- Recalcati S. Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212–e213. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>.
- Mungmungpantipant R., Wiwanitkit V. COVID-19 and Cutaneous Manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e246–e246. doi: 10.1111/jdv.16483.
- Lei Y., Huang X., Bamu S., Lan Y.P., Lu J., Zeng F. Clinical Features of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 in Tibetan Patients in the Plateau area. *Infect Dis Poverty.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.21203/rs.3.rs-22978/v1.
- Freeman E.E., McMahon D.E., Fitzgerald M.E., French L.E., Thiers B.H., Hruza G.J. et al. The AAD COVID-19 Registry: Crowdsourcing Dermatology in the Age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):509–510. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.045.
- Wollina U., Abdel N.M., Kruglikov I. Dermal Adipose Tissue in Hair Follicle Cycling: Possible Applications in Alopecia? *Georgian Med News.* 2017;(265):41–45. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28574382>.
- Goren A., Vaño-Galván S., Wambier C.G., McCoy J., Gomez-Zubiaur A., Moreno Arrones O.S. et al. A Preliminary Observation: Male Pattern Hair Loss among Hospitalized COVID-19 Patients in Spain – A Potential Clue to the Role of Androgens in COVID-19 Severity. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(7):1545–1547. doi: 10.1111/jocd.13443.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271.e8–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

9. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B. et al. COVID-19 Patients' Clinical Characteristics, Discharge Rate, and Fatality Rate of Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577–583. doi: 10.1002/jmv.25757.
10. Sabharwal N., Sharifi N. HSD3B1 Genotypes Conferring Adrenal-Restrictive and Adrenal-Permissive Phenotypes in Prostate Cancer and Beyond. *Endocrinology.* 2019;160(9):2180–2188. doi: 10.1210/en.2019-00366.
11. Wambier C.G., Vaño-Galván S., McCoy J., Gomez-Zubiaur A., Herrera S., Hermosa-Gelbard Á. et al. Androgenetic Alopecia Present in the Majority of Patients Hospitalized With COVID-19: The "Gabrin Sign". *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680–682. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079.
12. Müller Ramos P., Ianhez M., Amante Miot H. Alopecia and Grey Hair Are Associated with COVID-19 Severity. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1250–1252. doi: 10.1111/exd.14220.
13. Olds H., Liu J., Luk K., Lim H.W., Ozog D., Rambhatla P.V. Telogen Effluvium Associated with COVID-19 Infection. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14761. doi: 10.1111/dth.14761.
14. Asghar F., Shamim N., Farooque U., Sheikh H., Aqeel R. Telogen Effluvium: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(5):e8320. doi: 10.7759/cureus.8320.

Информация об авторах:

Сакания Луиза Руслановна, врач-дерматовенеролог, младший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Россия; 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Мельниченко Ольга Олеговна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; dr.melnichenko@gmail.com

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Luiza R. Sakania, Dermatovenerologist, Junior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Olga O. Melnichenko, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; dr.melnichenko@gmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; marykor@bk.ru

Анализ экспрессии гена *PPAR γ* при лечении псориаза

В.В. Соболев^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-4779-156X, vlsobolew@gmail.com

А.Г. Соболева^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9158-1933, annasobo@mail.ru

Н.Н. Потекаев^{4,5}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

О.О. Мельниченко⁴, ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com

И.М. Корсунская², ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

С.И. Артемьева⁴, ORCID: 0000-0002-2793-8862, sofya.chern@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

⁴ Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. *PPAR γ* – наиболее исследуемый подтип *PPAR*, который экспрессируется преимущественно в жировой ткани, сердце, толстой кишке, почках, селезенке, кишечнике, скелетных мышцах, печени, макрофагах и коже. В коже *PPAR γ* контролирует генетическую регуляцию экспрессии сети генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и воспалительных реакциях клеток. *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) совсем недавно стал рассматриваться как один из ключевых игроков в развитии и патогенезе псориаза и псориазических воспалительных состояний.

Цель исследования. Изучение экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной коже больных псориазом по отношению к визуально непораженной коже. Изучение изменения уровня экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у больных до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 12 больных псориазом. Биопсии из непораженных участков кожи брали на расстоянии около 3 см от пораженной кожи. Анализ проводили методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Проведено количественное измерение экспрессии гена *PPAR γ* с помощью ПЦР-РВ в пораженной коже больных псориазом по отношению к визуально непораженной коже у тех же пациентов до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм (коротковолновая часть инфракрасного диапазона). В результате исследования было экспериментально показано уменьшение экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной коже больных псориазом в среднем в 1,3 $\pm$ 0,27 раза. После лечения пациентов лазерным излучением низкой интенсивности наблюдалось достоверное повышение экспрессии сверхэкспрессированного гена *PPAR γ* до 2,13 $\pm$ 0,47 раза.

Выводы. Экспрессия гена *PPAR γ* может являться индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне, а также стать новой терапевтической мишенью.

Ключевые слова: псориаз, *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), экспрессия гена, ПЦР-РВ, лазерное излучение низкой интенсивности

Для цитирования: Соболев В.В., Соболева А.Г., Потекаев Н.Н., Мельниченко О.О., Корсунская И.М., Артемьева С.И. Анализ экспрессии гена *PPAR γ* при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2021;(8):82–87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-82-87.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

PPAR γ gene expression analysis in psoriasis treatment

Vladimir V. Sobolev^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-4779-156X, vlsobolew@gmail.com

Anna G. Soboleva^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9158-1933, annasobo@mail.ru

Nikolay N. Potekaev^{4,5}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

Olga O. Melnichenko⁴, ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com

Irina M. Korsunskaya², ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

Sofya I. Artemyeva⁴, ORCID: 0000-0002-2793-8862, sofya.chern@gmail.com

¹ Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia

³ Research Institute of Human Morphology; 3, Tsurupa St., Moscow, 117418, Russia

⁴ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. *PPAR γ* is the most studied *PPAR* subtype and is expressed predominantly in adipose tissue, heart, colon, kidney, spleen, intestine, skeletal muscle, liver, macrophages, and skin. In the skin, *PPAR γ* controls the genetic regulation of gene network expression involved in cell proliferation, differentiation, and inflammatory responses. *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-

activated receptor gamma) has only recently come to be considered a key player in the development and pathogenesis of psoriasis and psoriatic inflammatory conditions.

Aim of the study. To study *PPAR γ* gene expression in the affected skin of psoriasis patients in comparison with visually unaffected skin. To study changes in *PPAR γ* gene expression level in psoriasis affected skin in comparison with unaffected skin in patients before and after treatment with low-level laser radiation with a wavelength of 1.27 μm .

Materials and methods. Twelve patients with psoriasis participated in the study. Biopsies from unaffected skin areas were taken at a distance of about 3 cm from the affected skin. Analysis was performed by real-time PCR.

Results and Discussion. We quantitatively measured *PPAR γ* gene expression using RT-PCR in the affected skin of patients with psoriasis in comparison with visually unaffected skin in the same patients before and after treatment with low-level laser radiation with a wavelength of 1.27 μm (the short-wave part of the infrared range). The study experimentally showed a 1.3 ± 0.27 -fold decrease in *PPAR γ* gene expression in the affected skin of psoriasis patients on average. Significant increase in over-expression of *PPAR γ* gene up to 2.13 ± 0.47 times was observed after treatment of patients with low-level laser radiation.

Conclusions. *PPAR γ* gene expression may be an indicator of the efficacy of psoriasis treatment at the molecular level, as well as become a new therapeutic target.

Keywords: psoriasis, *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), gene expression, RT-PCR, low-level laser radiation

For citation: Sobolev V.V., Soboleva A.G., Potekaev N.N., Melnichenko O.O., Korsunskaya I.M., Artemyeva S.I. *PPAR γ* gene expression analysis in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):82–87. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-82-87.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors, *PPARs*), представляют собой группу рецепторов клеточного ядра, которые играют важную роль в физиологической системе млекопитающих и функционирующие как транскрипционный фактор [1]. Известны три изоформы *PPAR* – *PPAR α* , *PPAR β/δ* и *PPAR γ* , которые обладают значительной гомологией последовательностей и структур, но демонстрируют разное тканевое распределение, селективность и чувствительность к лигандам, что приводит к регуляции разных наборов генов разными рецепторами [2, 3].

После связывания с лигандом *PPAR* образуют гетеродимер с X-рецептором печени, затем гетеродимеризуются с ретиноидным X-рецептором (retinoid X receptor (*RXR*)) и связываются с элементом ответа *PPAR* (peroxisome proliferator response elements (*PPRE*)) в промоторах генов-мишеней [4, 5].

PPAR γ , наиболее исследуемый подтип *PPAR*, который экспрессируется преимущественно в жировой ткани, сердце, толстой кишке, почках, селезенке, кишечнике, скелетных мышцах, печени, макрофагах и коже. В коже *PPAR γ* контролирует генетическую регуляцию экспрессии сети генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и воспалительных реакциях клеток [6].

Отмечается повышенная экспрессия *PPAR γ* в адипоцитах кожи, где он играет критическую роль в их дифференцировке [7, 8]. *PPAR γ* также играет важную функциональную роль в регуляции проницаемости кожного барьера как ингибитор пролиферации клеток кератиноцитов и промотор терминальной дифференцировки эпидермиса. Кроме того, будучи важным регулятором липидного обмена, он стимулирует выработку холестерина и церамидов в кератиноцитах [1, 9].

PPAR γ может действовать напрямую, отрицательно регулируя экспрессию провоспалительных генов лиганд-зависимым образом, противодействуя активности транс-

крипционных факторов. Было показано, что специфические лиганды *PPAR γ* ингибируют продукцию многих медиаторов воспаления и цитокинов в различных типах клеток, включая моноциты, лимфоциты и эпителиальные клетки [10, 11].

Исследования на мышинной модели гиперпролиферативного кожного заболевания показали, что местное введение лигандов *PPAR γ* снижает эпидермальную гиперплазию [12]. Зная, что псориаз представляет собой воспалительное заболевание кожи, характеризующееся гиперпролиферацией эпидермиса и аномальной дифференцировкой кератиноцитов, *PPAR γ* может рассматриваться как потенциальная мишень для лечения.

Ранее мы провели сетевой функциональный анализ, чтобы реконструировать модель передачи сигналов с подавлением *PPAR γ* при псориазе [13, 14]. Поскольку изучение дифференциальной экспрессии генов в коже больных может существенно расширить знание о патогенезе заболевания [15, 16], то в данной работе мы решили проверить гипотезу о том, что низкие уровни экспрессии *PPAR γ* способствуют развитию псориазического поражения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Забор биопсий осуществлялся у пациентов, проходивших лечение в клинике им. В.Г. Короленко Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с установленным диагнозом «псориаз бляшечного типа (*Psoriasis vulgaris*)». Возраст пациентов варьировал от 25 до 56 лет (табл.). Диагноз *Psoriasis vulgaris* в каждом случае устанавливался клинически и был подтвержден путем патоморфологического изучения биоптатов кожи.

Забор пораженного и непораженного участков кожи больных псориазом проводили под местной анестезией с помощью дерматологического пробойника (4 мм). Биопсии из непораженных участков кожи брали на расстоянии около 3 см от пораженной кожи. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармаколо-

● **Таблица.** Клинические показатели больных псориазом (Psoriasis vulgaris)

● **Table.** Clinical parameters of patients with psoriasis (Psoriasis vulgaris)

Характеристики	Пациенты с основным диагнозом «псориаз» (n = 23)
Возраст	43,5 ± 8,8
Пол, n (%)	
• мужчины	10 (43,5%)
• женщины	13 (56,5%)
PASI	22,1 ± 6,25

гии РАН и соответствует принципам, изложенным в декларации Хельсинкского соглашения.

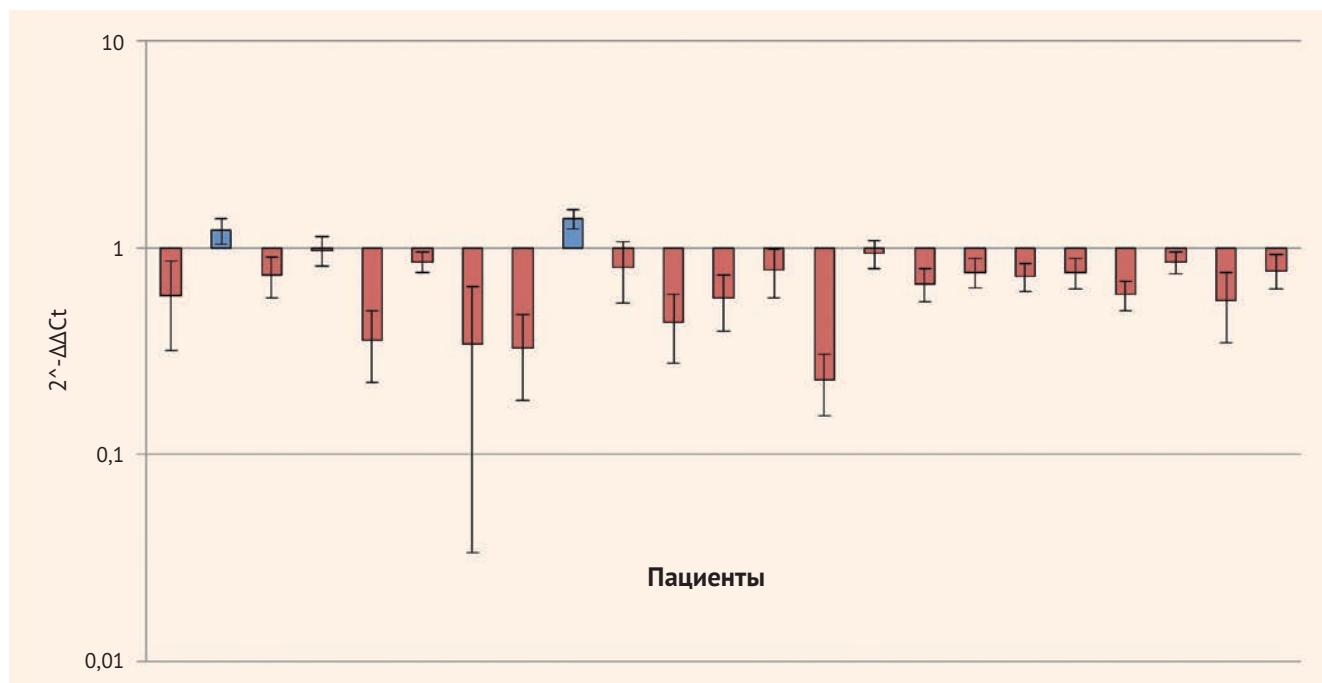
Выделение РНК из биопсий проводили на колонках Qiagen по стандартному протоколу RNeasy Mini Kit® для кожи. Для освобождения препаратов РНК от примесей ДНК проводили обработку ДНКазой Qiagen. Концентрацию РНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США), после чего образцы выравнивали по концентрации в ddH₂O.

Обратную транскрипцию проводили следующим образом. В пробирки для ПЦР объемом 200 мкл вносили: буфер, dNTP, 100 ед. обратной транскриптазы M₋MLV (Promega), 20 ед. ингибитора РНКаз RNasin (Promega), 500 нг oligo(dT) праймеров (ДНК_Синтез) и РНК до конечной концентрации не более 100 нг/мкл. Смесь термостатировали 1 ч при 37 °С.

ПЦР в реальном времени проводили в 96-луночных оптических планках с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green («Евроген», Россия). Праймеры и пробы были синтезированы фирмой «ДНК-Синтез».

● **Рисунок 1.** Уровень экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной коже пациентов по отношению к уровню содержания в визуально непораженной псориазом коже, принятому за 1

● **Figure 1.** Expression level of the *PPAR γ* gene in patients' affected skin in comparison with the level in the visually unaffected skin taken as 1



Амплификацию проводили в ПЦР-амплификаторе (Bio-Rad, CFX96™), используя следующую программу: 1) денатурация при 95 °С в течение 4 мин, 2) денатурация при 94 °С в течение 15 с, 3) отжиг при 60 °С в течение 15 с, 4) элонгация при 72 °С в течение 15 с, 5) этапы 2–4 повторяли 40 раз. Экспрессию генов-мишеней нормализовали на ген домашнего хозяйства *GAPDH*. Амплификация гена *GAPDH* и исследуемых генов проводилась в разных пробирках.

Обработку результатов полимеразной цепной реакции проводили методом 2^{-ΔΔCt}, который показывает, во сколько раз изменяется экспрессия гена в пораженном образце по сравнению с непораженным [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используя метод ПЦР в реальном времени, был проведен анализ уровня экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у 12 больных. Мы сравнивали уровни экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной части кожи больных псориазом по отношению к визуально непораженной части кожи, находящейся на расстоянии не менее 3 см от пораженной псориазической кожи одного и того же больного. Такое сравнение позволяет максимально исключить влияние побочных факторов на чистоту эксперимента [18].

При индивидуальном анализе каждого больного было показано, что уровень экспрессии гена *PPAR γ* у большинства пациентов понижен относительно контроля и изменяется от снижения в 4,32 раза (пациент 14) до повышения в 1,37 раза (пациент 9) (рис. 1). В среднем экспрессия

гена *PPAR γ* у пациентов оказалась пониженной в пораженной коже относительно визуально непораженной в $1,3 \pm 0,27$ раза.

Полученный результат свидетельствует о том, что в пораженной псориазом коже не происходит активации экспрессии *PPAR γ* , что не противоречит данным, полученным М. Westergaard et al., где была показана сниженная экспрессия *PPAR γ* в псориазных бляшках [19].

Сниженная экспрессия гена *PPAR γ* может быть связана с репрессивным действием NF- κ B, активность которого повышена при псориазе, являющемся системным воспалительным процессом [20, 21].

Полученные результаты позволяют предположить, что дефектная активация внутриклеточного пути, управляемого *PPAR γ* , может способствовать поддержанию повреждающего кожу иммуновоспалительного ответа при псориазе. Подтверждением этой гипотезы могут быть результаты уровней экспрессии генов, находящихся в одном с *PPAR γ* сигнальном пути активации патологического процесса псориаза.

На основании произведенного нами анализа литературных данных и баз данных мы идентифицировали ряд генов, которые представляются важными для экспериментального исследования. В число этих генов входят гены, кодирующие *IL17A* (interleukin 17A), *STAT3* (signal transducer and activator of transcription 3), *RORC* (retinoid-related orphan receptor-gamma), *FOXP3* (forkhead box P3), *FOSL1* (FOS-like antigen 1) [13].

В предыдущих работах нами было показано, что гены *IL17A*, *STAT3* и *FOSL1* отличаются значительным увеличением экспрессии в пораженной псориазом коже [15, 22, 23].

IL17 играет центральную роль при псориазе, поскольку он индуцирует выработку провоспалительных хемокинов, цитокинов и антимикробных пептидов в кератиноцитах [24]. *STAT3*, участвующий в передаче внеклеточных сигналов в ядро, является возможной важной связью между кератиноцитами и иммунными клетками и имеет решающее значение для развития псориаза [25].

STAT-3 является ключевым положительным регулятором экспрессии *RORgamma* и связывается с промотором *IL-17*. Повышенная экспрессия *STAT3* необходима для развития клеток Th17. *STAT3* и *RORgamma* координируют дифференцирование Th17 [26, 27].

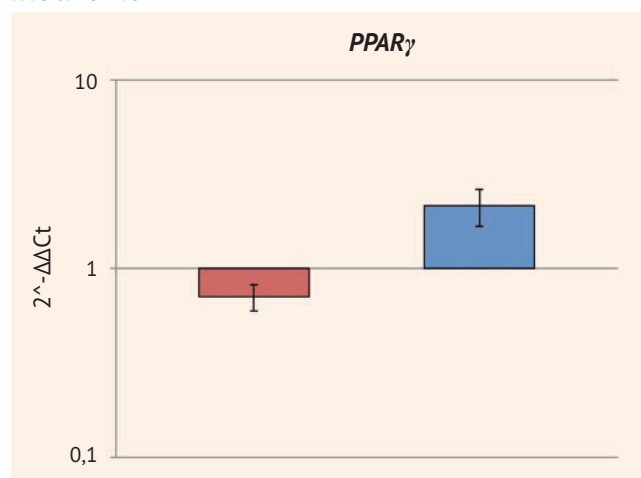
Поскольку известно, что *PPAR γ* действует как супрессор транскрипции *IL-17*, то полученные нами результаты логично объясняются пониженной активностью *PPAR γ* в псориазных бляшках.

На следующем этапе работы для дополнительной верификации полученных результатов мы сравнили изменение уровня экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у 12 больных до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм (коротковолновая часть инфракрасного диапазона).

После лечения пациентов лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм наблюдалось

● **Рисунок 2.** Сравнение уровня экспрессии гена *PPAR γ* непараметрическим методом Манна – Уитни в образцах пораженной псориазом кожи до и после лечения низкоинтенсивным лазерным излучением ($p < 0,001$). За 1 принят уровень экспрессии в визуально непораженной коже

● **Figure 2.** Comparison of *PPAR γ* gene expression level using nonparametric Mann-Whitney method in psoriasis-affected skin samples before and after low-level laser therapy ($p < 0.001$). Expression level in visually unaffected skin was taken as 1



достоверное повышение экспрессии гена *PPAR γ* до $2,13 \pm 0,47$ раза у исследуемой группы пациентов (рис. 2).

Достоверное повышение экспрессии гена *PPAR γ* , подавляемого при активной стадии псориаза у исследуемой группы пациентов при воздействии низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 1,27 мкм, позволяет говорить о высокой терапевтической эффективности этого метода.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в пораженной псориазом коже происходит снижение экспрессии гена *PPAR γ* , что позволяет предположить, что дефектная активация внутриклеточного пути, управляемого *PPAR γ* , может способствовать поддержанию повреждающего кожу иммуновоспалительного ответа при псориазе.

Кроме того, сопоставив результаты по экспрессии гена *PPAR γ* с ранее полученными результатами по экспрессии *STAT3*, *FOSL1* и *IL17A*, можно подтвердить тот факт, что *PPAR γ* участвует в модуляции воспалительных и иммунных реакций посредством негативных перекрестных связей с этими генами в пораженной псориазом коже.

Учитывая перечисленные факты, мы пришли к выводу, что транскрипционная активность гена *PPAR γ* может являться индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне, а также стать новой терапевтической мишенью.



Поступила / Received 22.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2021
Принята в печать / Accepted 11.05.2021

- Schmuth M., Moosbrugger-Martin V., Blunder S., Dubrac S. Role of PPAR, LXR, and RXR in epidermal homeostasis and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):463–473. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.012.
- Sher T., Yi H.F., McBride O.W., Gonzalez F.J. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry*. 1993;32:5598–5604. doi: 10.1021/bi00072a015.
- Sertznig P., Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dermatology: Challenge and promise. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3): 130–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110772/>.
- Kliwer S.A., Umesono K., Noonan D.J., Heyman R.A., Evans R.M. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*. 1992;358:771–774. doi: 10.1038/358771a0.
- Ricote M., Glass C.K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(8):926–935. doi: 10.1016/j.bbalip.2007.02.013.
- Jiang C., Ting A.T., Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391:82–86. doi: 10.1038/34184.
- Yessoufou A., Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13071. doi: 10.4414/SMW.2010.13071.
- Nehrenheim K., Meyer I., Brenden H., Vielhaber G., Krutmann J., Grether-Becket S. Dihydrodehydrodiisoeugenol enhances adipocyte differentiation and decreases lipolysis in murine and human cells. *Exp Dermatol*. 2013;22(10):638–643. doi: 10.1111/exd.12218.
- Adachi Y., Hatano Y., Sakai T., Fujiwara S. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PPAR α modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecules in keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2013;22(9):606–608. doi: 10.1111/exd.12208.
- Henson P. Suppression of macrophage inflammatory responses by PPARs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(11):6295–6296. doi: 10.1073/pnas.1232410100.
- Marx N., Kehrle B., Kohlhammer K., Grüb M., Koenig W., Hombach V. et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*. 2002;90(6):703–710. doi: 10.1161/01.RES.0000014225.20727.8F.
- Demerjian M., Man M.-Q., Choi E.-H., Brown B.E., Crumrine D., Chang S. et al. Topical treatment with thiazolidinediones, activators of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, normalizes epidermal homeostasis in a murine hyperproliferative disease model. *Exp Dermatol*. 2006;15(3):154–160. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00402.x.
- Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Dvoriankova E., Piruzyan A., Mildzikhova D. et al. The Model of PPAR γ -Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Res*. 2020;2020:6529057. doi: 10.1155/2020/6529057.
- Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V.V., Ivannikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways*. Elsevier; 2019. doi: 10.1016/C2018-0-00586-1.
- Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2020;(12):71–74. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-71-74.
- Невозинская З.А., Соболев А.Г., Климов Е.А., Корсунская И.М., Соболев В.В. Изучение экспрессии гена MMP-1 в пораженной коже при локализованной склеродермии. *Молекулярная медицина*. 2019;17(2):31–38. doi: 10.29296/24999490-2019-02-04.
- Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
- Yao Y., Richman L., Morehouse C., de los Reyes M., Higgs B.W., Boutrin A. et al. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS One*. 2008;3(7):e2737. doi: 10.1371/journal.pone.0002737.
- Westergaard M., Henningsen J., Johansen C., Rasmussen S., Svendsen M.L., Jensen U.B. et al. Expression and localization of peroxisome proliferator-activated receptors and nuclear factor kappaB in normal and lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2003;121(5):1104–1117. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12536.x.
- Tang T., Zhang J., Yin J., Staszkiwicz J., Gawronska-Kozak B., Jung D.Y. et al. Uncoupling of Inflammation and Insulin Resistance by NF- κ B in Transgenic Mice through Elevated Energy Expenditure. *J Biol Chem*. 2010;285(7):4637–4644. doi: 10.1074/jbc.M109.068007.
- Xu X., He M., Liu T., Zeng Y., Zhang W. Effect of Salusin- β on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells and its Possible Mechanism. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(6):2466–2479. doi: 10.1159/000430207.
- Sobolev V.V., Zolotarev A.D., Soboleva A.G., Elkin A.M., Il'ina S.A., Serov D.N. et al. Effects of Expression of Transcriptional Factor AP-1 FOSL1 Gene on Psoriatic Process. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150:632–634. doi: 10.1007/s10517-011-1208-0.
- Соболев В.В., Золотаренко А.Д., Соболева А.Г., Саутин М.Е., Ильина С.А., Саркисова М.К. и др. Экспрессия гена FOSL1 при псориазе и атеросклерозе. *Генетика*. 2010;46(1):104–110. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13044250>.
- Srivastava A., Nikamo P., Lohcharoenkal W., Li D., Meisgen F., Xu Landén N. et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):550–561. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.025.
- Chowdhari S., Saini N. hsa-miR-4516 mediated downregulation of STAT3/CDK6/UBE2N plays a role in PUVA induced apoptosis in keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2014;229(11):1630–1638. doi: 10.1002/jcp.24608.
- Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., Woestenrenk R., Joosten I., Koenen H.J. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.
- Shu Y., Hu Q., Long H., Chang C., Lu Q., Xiao R. Epigenetic Variability of CD4+CD25+ Tregs Contributes to the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):260–272. doi: 10.1007/s12016-016-8590-3.

References

- Schmuth M., Moosbrugger-Martin V., Blunder S., Dubrac S. Role of PPAR, LXR, and RXR in epidermal homeostasis and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):463–473. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.012.
- Sher T., Yi H.F., McBride O.W., Gonzalez F.J. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry*. 1993;32:5598–5604. doi: 10.1021/bi00072a015.
- Sertznig P., Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dermatology: Challenge and promise. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3): 130–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110772/>.
- Kliwer S.A., Umesono K., Noonan D.J., Heyman R.A., Evans R.M. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*. 1992;358:771–774. doi: 10.1038/358771a0.
- Ricote M., Glass C.K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(8):926–935. doi: 10.1016/j.bbalip.2007.02.013.
- Jiang C., Ting A.T., Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391:82–86. doi: 10.1038/34184.
- Yessoufou A., Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13071. doi: 10.4414/SMW.2010.13071.
- Nehrenheim K., Meyer I., Brenden H., Vielhaber G., Krutmann J., Grether-Becket S. Dihydrodehydrodiisoeugenol enhances adipocyte differentiation and decreases lipolysis in murine and human cells. *Exp Dermatol*. 2013;22(10):638–643. doi: 10.1111/exd.12218.
- Adachi Y., Hatano Y., Sakai T., Fujiwara S. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PPAR α modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecules in keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2013;22(9):606–608. doi: 10.1111/exd.12208.
- Henson P. Suppression of macrophage inflammatory responses by PPARs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(11):6295–6296. doi: 10.1073/pnas.1232410100.
- Marx N., Kehrle B., Kohlhammer K., Grüb M., Koenig W., Hombach V. et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*. 2002;90(6):703–710. doi: 10.1161/01.RES.0000014225.20727.8F.
- Demerjian M., Man M.-Q., Choi E.-H., Brown B.E., Crumrine D., Chang S. et al. Topical treatment with thiazolidinediones, activators of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, normalizes epidermal homeostasis in a murine hyperproliferative disease model. *Exp Dermatol*. 2006;15(3):154–160. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00402.x.
- Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Dvoriankova E., Piruzyan A., Mildzikhova D. et al. The Model of PPAR γ -Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Res*. 2020;2020:6529057. doi: 10.1155/2020/6529057.

14. Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V.V., Ivannikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways*. Elsevier; 2019. doi: 10.1016/C2018-0-00586-1.
15. Sobolev V.V., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. Alteration of *STAT3* gene expression in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):71–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-71-74.
16. Nevozhinskaya Z.A., Soboleva A.G., Klimov E.A., Korsunskaya I.M., Sobolev V.V. Study of expression of mmp-1 gene in localized scleroderma. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*. 2019;17(2):31–38. (In Russ.) doi: 10.29296/24999490-2019-02-04.
17. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
18. Yao Y., Richman L., Morehouse C., de los Reyes M., Higgs B.W., Boutrin A. et al. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS One*. 2008;3(7):e2737. doi: 10.1371/journal.pone.0002737.
19. Westergaard M., Henningsen J., Johansen C., Rasmussen S., Svendsen M.L., Jensen U.B. et al. Expression and localization of peroxisome proliferator-activated receptors and nuclear factor kappaB in normal and lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2003;121(5):1104–1117. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12536.x.
20. Tang T., Zhang J., Yin J., Staszkiwicz J., Gawronska-Kozak B., Jung D.Y. et al. Uncoupling of Inflammation and Insulin Resistance by NF- κ B in Transgenic Mice through Elevated Energy Expenditure. *J Biol Chem*. 2010;285(7):4637–4644. doi: 10.1074/jbc.M109.068007.
21. Xu X., He M., Liu T., Zeng Y., Zhang W. Effect of Salusin- β on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells and its Possible Mechanism. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(6):2466–2479. doi: 10.1159/000430207.
22. Sobolev V.V., Zolotarev A.D., Soboleva A.G., Elkin A.M., Il'ina S.A., Serov D.N. et al. Effects of Expression of Transcriptional Factor AP-1 FOSL1 Gene on Psoriatic Process. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150:632–634. doi: 10.1007/s10517-011-1208-0.
23. Sobolev V.V., Zolotarev A.D., Soboleva A.G., Sautin M.E., Il'ina S.A., Sarkisova M.K. et al. Expression of the FOSL1 gene in psoriasis and atherosclerosis. *Genetika*. 2010;46(1):104–110. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20198886>.
24. Srivastava A., Nikamo P., Lohcharoenkal W., Li D., Meisgen F., Xu Landén N. et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):550–561. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.025.
25. Chowdhari S., Saini N. hsa-miR-4516 mediated downregulation of STAT3/CDK6/UBE2N plays a role in PUVA induced apoptosis in keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2014;229(11):1630–1638. doi: 10.1002/jcp.24608.
26. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., Woestenak R., Joosten I., Koenen H.J. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.
27. Shu Y., Hu Q., Long H., Chang C., Lu Q., Xiao R. Epigenetic Variability of CD4+CD25+ Tregs Contributes to the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):260–272. doi: 10.1007/s12016-016-8590-3.

Информация об авторах:

Владимир Васильевич Соболев, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5; старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; SPIN-код: 3035-8570; vsobolew@gmail.com

Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; SPIN-код: 2582-5511; annasobo@mail.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; президент Национального альянса дерматологов и косметологов; klinderma@mail.ru

Мельниченко Ольга Олеговна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; dr.melnichenko@gmail.com

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; SPIN-код: 3335-2019; marykor@bk.ru

Артемяева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia; vsobolew@gmail.com

Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia; Researcher, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsurupa St., Moscow, 117418, Russia; annasobo@mail.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; President of the National Alliance of Dermatologists and Cosmetologists; klinderma@mail.ru

Olga O. Melnichenko, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; dr.melnichenko@gmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com