



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | №3

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:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 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. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 28 февраля 2022 г.

Тираж 6 500 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудиторией с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям 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 Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются 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	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, 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:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://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.ФЦ77-30814 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. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on February 28, 2022.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 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 <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svishtushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022

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*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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

Вяloкова 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*)

Гнусев 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*)

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

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. Свиржевского (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*)

Мизерникий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 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) (*эндо-кринология*)

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.А., 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*)

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

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

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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*)

Сухих 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*)

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*)

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

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

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

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

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

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

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

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

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

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, 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.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director 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. Sushkova, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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*)

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

Заболевания кожи

Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А., Владимирова Е.В., Матушевская Ю.И., Конев Ю.В., Левченко С.В. Роль витамина D в профилактике патологии, ассоциированной с псориазом и метаболическим синдромом	8
Дворянкова Е.В., Дениева М.И., Шевченко Г.А. Инфекционные осложнения атопического дерматита	18
Блюмина В.А., Острецова М.Н., Джардали Н.А. Изучение эффективности и безопасности комбинированного применения обогащенной тромбоцитами плазмы и фракционной радиочастотной абляции в лечении рубцов постакне	26
Сакания Л.Р., Смолкина О.Ю., Корсунская И.М. Экзема кистей: возможные риски и выбор терапии	32
Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М. Псориаз ногтей: динамика клинического течения на фоне терапии препаратами ИЛ-17	38
Костецкая А.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Савастенко А.Л., Потеев Н.Н. Стероид-резистентная экзема кистей рук: опыт терапии	47
Валиев А.А., Хаитов К.Н., Турдиева Ш.Т. Диапазон сопутствующих заболеваний у детей при псориазе	56
Смирнова И.О., Желонкина А.О., Желонкин А.Р., Петунова Я.Г., Шин Н.В., Бессалова А.Ю., Куликова Е.А., Новикова Н.Е., Пташникова П.Д. Факторы экспосомы в патогенезе акне	63
Жукова О.В., Артемьева С.И. Современные достижения в биологической терапии псориаза: эффективность препарата гуселькумаб в реальной клинической практике	71
Острецова М.Н., Кореневская А., Касихина Е.И., Исмагуллаева С.С. Управление постпроцедурным периодом в косметологии – профилактика осложнений и сокращение сроков реабилитации	80

Аллергодерматозы

Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П., Немер А.М. Эффективность применения активированного пиритиона цинка при лечении IgE-независимого типа атопического дерматита у детей	88
Тлиш М.М., Наатыж Ж.Ю., Кузнецова Т.Г. Нарушение кожного барьера у больных аллергодерматозами: причины, последствия, возможности коррекции	95
Ковалева Ю.С., Орбей М.В., Зяблицкая Н.К. Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита	103
Силина Л.В. Актуализация вопросов эффективной наружной терапии микробной экземы: описание клинических случаев	112
Тамразова О.Б., Селезнев С.П. Аллергический контактный дерматит на никель	121
Потеев Н.Н., Терещенко Г.П., Ханферьян Р.А., Савастенко А.Л. Иммунные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии	130

Content

Dermal diseases

Matushevskaya E.V., Komissarenko I.A., Vladimirova E.V., Matushevskaya Yu.I., Konev Yu.V., Levchenko S.V. The role of vitamin D in the prevention of pathology associated with psoriasis and metabolic syndrome.	8
Dvoriankova E.V., Denieva M.I., Shevchenko G.A. Infectious complications of atopic dermatitis.	18
Blyumina V.A., Ostretsova M.N., Jardali N.A. The efficacy and safety study of the combined use of platelet-rich plasma and fractional radiofrequency ablation in the treatment of post-acne scars.	26
Sakaniya L.R., Smolkina O.Yu., Korsunskaya I.M. Hand eczema: possible risks and choice of therapy.	32
Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Al-Hawatmi A.A.-H.M. Nail psoriasis: dynamics of the clinical course during anti-IL-17 therapy.	38
Kostetskaia A.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Savastenko A.L., Potekaev N.N. Steroid-refractory hand eczema: treatment experience.	47
Valiev A.A., Khaitov K.N., Turdieva Sh.T. Diapason of concomitant diseases in children with psoriasis.	56
Smirnova I.O., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R., Petunova Y.G., Shin N.V., Bessalova A.Y., Kulikova E.A., Novikova N.N., Ptashnikova P.D. Exposome factors in the acne pathogenesis.	63
Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Current advances in biological therapy of psoriasis: efficacy of guselkumab in real clinical practice.	71
Ostretsova M.N., Korenevskaya A., Kasikhina E.I., Ismatullaeva S.S. Management of the post-procedural period in aesthetic medicine – prevention of complications and reduction of the rehabilitation.	80

Allergodermatoses

Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Tereshchenko G.P., Nemer A.M. The efficacy of activated zinc pyrithione in the treatment of IgE-independent atopic dermatitis in children.	88
Tlish M.M., Naatykh Z.Yu., Kuznetsova T.G. Violation of the skin barrier in patients with allergic dermatoses: causes, consequences, possibilities of correction.	95
Kovaleva Yu.S., Orobei M.V., Zyablitskaya N.K. Selective reversible JAK1 inhibitor in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis.	103
Silina L.V. Actualization of the issues of effective external therapy of microbial eczema: description of clinical cases.	112
Tamrazova O.B., Seleznev S.P. Nickel allergic contact dermatitis.	121
Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Khanferyan R.A., Savastenko A.L. Immune mechanisms of atopic dermatitis and new approaches to targeted biological therapy.	130

Роль витамина D в профилактике патологии, ассоциированной с псориазом и метаболическим синдромом

Е.В. Матушевская^{1✉}, matushevskaya@mail.ru, И.А. Комиссаренко², Е.В. Владимирова¹, Ю.И. Матушевская³, Ю.В. Конев², С.В. Левченко²

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 Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Московская область, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15

Резюме

В работе освещены современные взгляды на метаболизм витамина D в организме человека. Проведен анализ данных литературы, посвященной вопросу механизмов влияния дефицита витамина D на патологические процессы, происходящие в коже при псориазе. Известно, что псориаз связан с высокой распространенностью метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний. Имеется прямая корреляция между снижением уровня витамина D и повышенным риском развития МС и сердечно-сосудистой смертности, в т. ч. и у больных псориазом. Приводятся данные о возможности применения витамина D в дерматологии. На основании международных и российских клинических рекомендаций определено место пероральных препаратов колекальциферола в профилактике и коррекции недостаточности и дефицита витамина D. Использование перорального витамина D для одновременного лечения псориаза и МС позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа. Проанализированы международные и отечественные рекомендации по коррекции дефицита и недостаточности витамина D, в соответствии с которыми оптимально пероральное применение витамина D₃ (колекальциферола) для лечения и профилактики дефицита витамина D, так как результаты нескольких исследований показали более высокую эффективность витамина D₃ по сравнению с витамином D₂. Витамин D₃ доступен в продуктах, обогащенных витамином D, в виде пищевых добавок (БАД) и лекарственных препаратах. Биодоступность витамина D в БАД может отличаться в зависимости от используемого носителя.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, дефицит витамина D, лечение, коморбидность

Для цитирования: Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А., Владимирова Е.В., Матушевская Ю.И., Конев Ю.В., Левченко С.В. Роль витамина D в профилактике патологии, ассоциированной с псориазом и метаболическим синдромом. *Медицинский совет*. 2022;16(3):8–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-8-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of vitamin D in the prevention of pathology associated with psoriasis and metabolic syndrome

Elena V. Matushevskaya^{1✉}, matushevskaya@mail.ru, Irina A. Komissarenko², Elena V. Vladimirova¹, Yuliya I. Matushevskaya³, Yuri V. Konev², Svetlana V. Levchenko²

¹ Federal Clinical Research Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Lyubertsy, Moscow Region, 140013, Russia

Abstract

The paper highlights modern views on the metabolism of vitamin D in the human body. The analysis of the literature data on the mechanisms of the effect of vitamin D deficiency on the pathological processes occurring in the skin with psoriasis is carried out. It is known that psoriasis is associated with a high prevalence of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. There is a direct correlation between a decrease in vitamin D levels and an increased risk of developing metabolic syndrome and cardiovascular mortality, including in patients with psoriasis. Data on the possibility of using vitamin D in dermatology are presented. Based on international and Russian clinical recommendations, the place of oral colestiferol preparations in the prevention and correction of vitamin D deficiency and insufficiency has been determined. The use of oral vitamin D for the simultaneous treatment of psoriasis and metabolic syndrome reduces the risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. We analysed the international and domestic recommendations for the treatment of vitamin D deficiency and insufficiency.

cy, the use of which makes the oral administration of vitamin D3 (cholecalciferol) optimal for the treatment and prevention of vitamin D deficiency, as the results of several studies showed a higher efficacy of vitamin D3 vs vitamin D2. Vitamin D3 is found in vitamin D-fortified foods and is available as dietary supplements and drugs. The bioavailability of vitamin D in dietary supplements may differ depending on the used vehicle substance.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, vitamin D deficiency, treatment, comorbidity

For citation: Matushevskaya E.V., Komissarenko I.A., Vladimirova E.V., Matushevskaya Yu.I., Konev Yu.V., Levchenko S.V. The role of vitamin D in the prevention of pathology associated with psoriasis and metabolic syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-8-16>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, распространенность которого составляет около 2–3% в общей популяции [1]. Псориаз остается важной проблемой здравоохранения. Этиология заболевания до конца не изучена. Его развитию способствуют несколько факторов, таких как аутоиммунные, генетические, гормональные, экологические и психосоматические [2]. Эпидемиологические исследования установили, что псориаз связан с повышенной распространенностью сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска – диабета (СД), артериальной гипертензии и гиперлипидемии, а также с повышенным риском инфаркта миокарда, что приводит к ухудшению качества жизни и сокращению ее продолжительности [3–7]. Остается актуальным поиск методов профилактики и терапии пациентов с псориазом и сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями. В последнее время многие исследования показали ассоциацию между низким уровнем витамина D и повышенным риском ожирения, сопутствующих ему заболеваний и сердечно-сосудистой смертностью [8]. Низкий уровень витамина D может иметь дополнительные отрицательные последствия для сердечно-метаболического риска у пациентов с псориазом, страдающих ожирением. Дополнительный прием витамина D может быть очень важен для профилактики сопутствующей патологии, ассоциированной с псориазом и метаболическим синдромом (МС) [9–11].

ВИТАМИН D И ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время витамин D рассматривается не только как витамин, но и как гормон и генный регулятор. Основная функция витамина D заключается в регуляции кальций-фосфорного гомеостаза и обеспечении целостности скелетной системы [12].

Эпидермис является естественным источником синтеза витамина D. Под действием солнечной радиации (инсоляции – ультрафиолетовые лучи группы В (UVB) с длиной волны 280–320 нм) или другого источника UVB в кератиноцитах базального и шиповатого слоев эпидермиса в результате фотохимической реакции 7-дегидрохолестерин преобразуется в витамин D₃ [13]. Маркером

статуса витамина D в организме принято считать сывороточную концентрацию его метаболита – 25-гидроксивитамина D₃ (25(OH)D, кальцидиол), который образуется при реакции гидроксирования витамина D в печени. Биологическое действие активной формы витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D₃ (1,25(OH)₂D, кальцитриол) – проявляется благодаря связыванию с рецепторами витамина D, которые выявлены более чем в 30 разных тканях, среди них остеобласты и хондробласты, клетки слизистой оболочки кишечника, клетки эпителия канальцев нефрона, клетки паращитовидных желез, клетки скелетных мышц, макрофаги и Т-лимфоциты [14].

Изучение функций витамина D привело к появлению новых и актуализации ранее дискутировавшихся вопросов, связанных прежде всего с необходимостью определения статуса витамина D и его коррекции. Так, в систематическом обзоре P. Autier et al. (2014) на основании данных 290 проспективных когортных и 172 рандомизированных исследований был представлен анализ ассоциаций между статусом витамина D и сердечно-сосудистыми заболеваниями, концентрациями липидов в сыворотке крови, воспалением, нарушениями метаболизма глюкозы, увеличением веса, инфекционными заболеваниями, рассеянным склерозом, расстройствами настроения, снижением когнитивных функций, нарушением физического функционирования и смертностью [15]. Исследователи сделали вывод, что дефицит витамина D может быть маркером плохого состояния здоровья, независимо от того, является ли это фактической причиной болезни или ассоциацией с другими заболеваниями. Данные систематического обзора и метаанализа показали, что выявлен ряд заболеваний, развитие которых доказанно связано с дефицитом витамина D: рак, аутоиммунная патология, инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания [16]. Низкие уровни 25-гидроксивитамина D встречаются при многочисленных дерматологических заболеваниях [17]. В нескольких исследованиях показана роль витамина D в патогенезе различных кожных заболеваний, причем дефицит витамина D чаще отмечался у пациентов с атопическим дерматитом и псориазом, что предполагает важную роль витамина D в патогенезе этих распространенных кожных заболеваний [18–22]. Ряд исследований был сосредоточен на изучении роли низкого уровня витамина D в патогенезе псориаза [23–25].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ПРИ ПСОРИАЗЕ

Первичное проявление псориаза чаще всего можно видеть на коже, хотя воспалительные процессы возникают и в других органах [1]. В настоящее время псориаз считается системной патологией, включая также другие состояния: от псориатического артрита до ожирения и метаболических заболеваний, которые повышают сердечно-сосудистый риск у пациентов с псориазом [3–5]. Гистологически псориаз характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением функции эпидермального барьера в местах поражения кожи и инфильтрацией кожи активированными воспалительными клетками [26]. Сигнальный путь интерлейкина (IL) 23 / IL-17 играет важную роль в развитии псориаза. Иммуные клетки, такие как дендритные (DCs) и макрофаги, в дополнение к Toll-подобным рецепторам и цитокинам, таким как интерферон (IFN) α , фактор некроза опухоли α (TNF- α), IFN- γ , IL-12, -22, -23, -17, связаны с патогенезом псориаза [27].

В последнее время накапливаются доказательства того, что витамин D может представлять собой ключевой модулятор иммунных и воспалительных механизмов [20]. Показано, что витамин D осуществляет регуляцию пролиферации, дифференцировки и апоптоза кератиноцитов. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали дозозависимое влияние витамина D на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [28–31]. Низкая концентрация витамина D способствует пролиферации кератиноцитов *in vitro*, в то время как при более высоких фармакологических дозах витамина D отмечался ингибирующий эффект [14, 32]. Важным действием витамина D является регулирование целостности и проницаемости эпидермального барьера [33]. Дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ или сниженная экспрессия VDR нарушают дифференцировку эпидермиса с понижением уровней инволюкрин и лорикрина и потерей гранул кератогиалина, что приводит к гиперпролиферации базального слоя [34]. Витамин D влияет на врожденный и адаптивный иммунитет: отмечаются ингибирование пролиферации Т-клеток, индукция регуляторных Т-клеток (Tregs) и провоспалительных цитокинов, стимуляция экспрессии антимикробных пептидов. Эти противовоспалительные, антипролиферативные и дифференцирующие эффекты витамина D привели к клиническому применению UVB-фототерапии, местных аналогов витамина D при лечении псориаза [35].

У больных псориазом повышен риск развития коморбидности. По данным эпидемиологических исследований и метаанализов установлено, что псориаз ассоциирован с высокой распространенностью сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, таких как СД, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, а также повышенный риск инфаркта миокарда, что приводит к ухудшению качества жизни и сокращению ее продолжительности [6, 7]. В обзоре L. Barrea et al. (2017) представлены данные по ассоциации псориаза с низким уровнем витамина D и повышенным риском ожирения и сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением и сердечно-сосудистой смертностью [33].

ПСОРИАЗ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Псориаз нередко сочетается как с полным МС, так и с его отдельными компонентами: заболеваниями сердечно-сосудистой системы, СД 2-го типа, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени [36]. Многочисленные исследования указывают на взаимосвязь псориаза и МС [37–39], риск развития которого у пациентов с псориазом на 40% выше, чем в общей популяции [40]. Псориаз и МС имеют общие звенья патогенеза, а именно хроническое вялотекущее системное воспаление и повышенный уровень провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-17, IL-23, TNF- α . Воспаление индуцирует инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Системное воспаление также провоцирует развитие ожирения, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и СД 2-го типа, являющихся причиной повышенной смертности пациентов с псориазом [41].

МС является независимым фактором риска тяжелого течения дерматоза. Учитывая ряд схожих патогенетических механизмов, роль хронического системного воспаления в развитии коморбидности МС и псориаза становится все более признанной. При этом важно отметить, что на тяжесть течения псориаза во многом влияет образ жизни пациента. Вредные привычки, расстройства пищевого поведения и психоэмоциональные нарушения приводят к дальнейшему увеличению избыточной массы тела и, как следствие, более тяжелому течению дерматоза [42].

Установленным общим механизмом развития псориаза и МС является хроническое воспаление [43]. Избыток висцеральной жировой ткани при МС секретирует такие адипоцитокины, как лептин, висфатин, адипонектин, интерлейкины с провоспалительным эффектом, которые не только нарушают липидный и углеводный обмены, но и потенцируют системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [44]. Установлено, что у больных псориазом повышена частота выявления инсулинорезистентности [45], которая также является постоянным компонентом МС.

В ряде исследований показано, что с увеличением числа компонентов МС отмечается нарастание тяжести кожных проявлений псориаза [46, 47]. При этом у пациентов с псориазом отмечено повышение частоты развития артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и СД.

Согласно данным, полученным в 2019 г., присутствие у больных псориазом признаков МС сопровождается развитием оксидативного стресса и повышением активности иммунорегуляторных механизмов, принимающих участие в развитии данного дерматоза, а также снижением активности антиоксидантных компенсаторных механизмов. Эти результаты свидетельствуют о системном характере патофизиологических нарушений, выходящих далеко за рамки дерматологических изменений при псориазе. Особую выраженность и интенсивность указанные метаболические и иммунорегуляторные нарушения приобретают при сочетании псориаза и МС [48].

Идентификация биомаркеров, связанных с сопутствующими заболеваниями при псориазе, а также МС должны

представлять особый клинический интерес. Нарушения, обнаруженные у пациентов с МС, такие как резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, увеличение окислительного стресса, абдоминальное ожирение, нарушение регуляции секреции адипокина и неалкогольная жировая болезнь печени, также наблюдаются у больных псориазом. Псориаз и сердечно-сосудистые заболевания, по-видимому, имеют идентичные этиопатогенетические особенности и могут быть опосредованы одними и теми же провоспалительными цитокинами (например, TNF- α , IL-1, -6, -8, -12) [47].

Псориаз имеет ряд общих иммунологических признаков с другими сложными по патогенезу заболеваниями, такими как СД, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов [49, 50]. Выявлены гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидных заболеваний. Хроническое Th1 обусловленное воспаление является важным звеном в патофизиологии ожирения, МС, СД, атеросклероза и инфаркта миокарда. Например, уровни циркулирующих цитокинов, секретируемых Th1, а также молекул адгезии, таких как ICAM-1 и E-селектин, и ангиогенных факторов (VEGF) повышены при псориазе, ожирении и ишемической болезни сердца [51]. Воспалительные медиаторы обладают плейотропным воздействием на такие процессы, как ангиогенез, передача сигнала инсулина, адипогенез, липидный обмен. Таким образом, метаболические аспекты хронического воспаления, обусловленного Th1, ангиогенеза и пролиферации эпидермиоцитов, формируют патогенез СД, атеросклероза и тромботических нарушений. И наоборот, воспалительные молекулы и гормоны, вырабатываемые при избыточной массе тела, СД и других патологиях, могут влиять на патогенез псориаза [6].

ВИТАМИН D И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Дефицит витамина D играет ключевую роль в патофизиологии факторов риска развития МС, который представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Распространенность МС в развитых странах достигает 24%, т. е. практически у каждого четвертого взрослого человека выявляется данный симптомокомплекс. В последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту этой патологии, в т. ч. среди подростков и молодежи. Основная идея создания концепции МС заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение адекватных лекарственных средств, может значительно повлиять на развитие серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Выделение пациентов с МС также имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения

выраженности основных его проявлений, с другой – оно является фактором риска возникновения таких патологий, как СД 2-го типа и атеросклероз, неразрывно связанных с повышением смертности [52]. В метаанализе 28 исследований повышенные уровни 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови были связаны с 55%-м снижением заболеваемости СД, 51%-м снижением риска развития метастазов и 33%-м снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [53].

В недавно опубликованном обзоре авторы пришли к выводу, что наблюдательные и проспективные исследования, включающие общую популяцию обоих полов, показали, что МС ассоциируется с недостаточностью витамина D. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D можно объяснить несколькими механизмами [54].

При ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, распределяется в большом объеме жировой ткани, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови.

При ожирении снижается естественная продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце.

В отдельных работах была установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани, уровнем 25(OH)D [55] и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [56–58]. Выявлено, что людям с избыточной массой тела и ожирением, в отличие от лиц с нормальным весом, требуются более высокие дозы витамина D для коррекции его дефицита. Также определена обратная корреляция между индексом массы тела и уровнем 25(OH)D через неделю от начала лечения [59].

Ожирение не влияет на способность кожи синтезировать витамин D, но избыточное количество подкожного жира может поглощать больше витамина D и изменять его доступность для кровообращения. У больных ожирением после операции шунтирования желудка может развиваться дефицит витамина D без достаточного потребления этого питательного вещества из пищи или в виде добавок, так как часть тонкой кишки, которая отвечает за всасывание витамина D, исключается из пищеварения [60]. При этом витамин D, попадающий в центральный кровоток из жировых депо, не может поддерживать его уровни в крови в течение длительного времени [61–63].

Недавние исследования показали роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в качестве одного из основных источников хронического воспаления и окислительного стресса. У людей с висцеральным ожирением отмечают более высокие уровни ангиотензиногена, альдостерона, а также повышенная экспрессия генов рецепторов к ангиотензину II. Это связано с аутокринно-паракринной ролью жировой ткани, способной к выработке альдостерон-стимулирующего фактора. Известно, что активность РААС жировой ткани увеличивается при ожирении [63], в связи с этим предполагается, что она может влиять на снижение адипонектина [64]. Таким образом, связь между витамином D и адипонектином может осуществляться регуляцией местной РААС.

Метаанализ, оценивающий связь витамина D с МС и СД, включал 17 проспективных исследований с участием 210 107 участников и 15 899 метаболических событий. Средний срок наблюдения составил 10 лет. Результаты показали обратную связь между концентрацией 25(ОН)D и риском развития СД, инсулинорезистентности и МС. Результаты исследования Л.В. Васильевой и др. свидетельствуют, что гиповитаминоз D у женщин в постменопаузе предрасполагает к таким компонентам МС, как артериальная гипертензия с патологическим циркадным профилем (non-dipper), дислипидемия, инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение [65].

СТАТУС ВИТАМИНА D

Потребность в витамине D варьирует в зависимости от возраста и пола, учитывается рекомендуемая дневная норма потребления: средний ежедневный уровень потребления, достаточный для удовлетворения потребности в питательных веществах почти всех (97–98%) здоровых людей [61].

К источникам витамина D относятся некоторые пищевые продукты, такие как мясо жирной рыбы (лосось, тунец, макрель), масло печени рыб¹ [66]. Небольшое количество витамина D можно найти в говяжьей печени, сыре и яичном желтке. Витамин D в этих продуктах в основном находится в виде витамина D₃ и его метаболита 25(ОН)D [67].

Сегодня следует определять уровень витамина D и при необходимости проводить коррекцию его дефицита. Это может быть достигнуто с помощью препаратов витамина D, желательно индивидуально, как при СД и артериальной гипертензии. Добавка витамина D₃ должна быть начата или увеличена за несколько месяцев до зимы, чтобы поднять концентрацию 25(ОН)D до диапазона, необходимого для предотвращения инфекций. Профилактическое дозирование витамина D в общей популяции следует назначать в зависимости от возраста, массы тела, инсоляции (времени года), солнечного облучения человека, пищевых привычек и образа жизни. В общей популяции в случае дефицита витамина D, установленного лабораторными исследованиями, прием витамина D должен основываться на дозах, зависящих от концентрации в сыворотке 25(ОН)D, хронологического (календарного) возраста и массы тела.

На фоне приема внутрь колекальциферола в течение 16 нед. витамин D может повышать концентрацию адипонектина и лептина у взрослых с избыточным весом / ожирением и дефицитом витамина D [68].

Основываясь на литературном обзоре, A. Ford et al. рекомендуют применять гипокалорийную диету для снижения веса пациентам с избыточным весом и ожирением, страдающим псориазом [69]. Диетические вмешательства, а также прием витамина D должны использоваться в сочетании со стандартными медицинскими методами лечения псориазических заболеваний у пациентов с избыточным весом и ожирением.

В настоящее время витамин D рассматривается как перспективное средство для лечения дерматологических заболеваний. Остается актуальным поиск эффективных методов терапии пациентов с псориазом и сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями, обеспечивающих улучшение при обоих заболеваниях. Прием перорального витамина D в комплексной терапии псориаза важен для профилактики сопутствующей патологии, ассоциированной с псориазом и сердечно-метаболическим риском у пациентов с псориазом, страдающих ожирением и МС [10, 11, 70].

Статус витамина D – это сумма витамина D, синтезированного в коже после пребывания на солнце и приема двух основных пищевых форм витамина D: эргокальциферола (витамина D₂) и колекальциферола (витамина D₃) [71]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2016 г., адекватные уровни витамина D в организме соответствуют > 30 нг/мл, недостаточность определяется при уровне в сыворотке крови в пределах 20–30 нг/мл и дефицит – при содержании < 20 нг/мл [72].

С учетом большого значения витамина D в физиологических процессах организма были разработаны международные и отечественные рекомендации по коррекции дефицита и недостаточности витамина D [73–79]. Рекомендовано пероральное применение витамина D₃ (колекальциферола) для лечения и профилактики дефицита витамина D, так как результаты нескольких исследований показали более высокую эффективность витамина D₃ в повышении концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови по сравнению с витамином D₂ [79]. Витамин D₃ доступен в продуктах, обогащенных витамином D, в виде пищевых добавок (БАД) и лекарственных препаратов. Биодоступность витамина D в БАД может отличаться в зависимости от используемого носителя (масла, порошки, этанол) [80]. Значительные индивидуальные различия, обусловленные такими факторами, как масса тела, воздействие солнечного света, потребление кальция, также влияют на биодоступность пищевых добавок [81–83].

В соответствии с российскими и международными рекомендациями коррекция дефицита и недостаточности 25(ОН)D проводится с применением колекальциферола в дозе от 3000 до 10 000 МЕ в сутки или от 50 000 МЕ в неделю в течение 1–3 мес., причем при ожирении рекомендованы лечебные и профилактические дозировки колекальциферола в 2–3 раза выше, чем у пациентов без ожирения [73–79].

В РФ зарегистрирован лекарственный препарат Фортедетрим (колекальциферол) в форме капсул, содержащий колекальциферол в дозе 4000 и 10 000 МЕ, для лечения и профилактики дефицита и недостаточности витамина D и состояний, вызванных дефицитом витамина D у взрослых. В табл. представлены схемы применения препарата Фортедетрим для коррекции и профилактики дефицита витамина D в соответствии с клиническими рекомендациями РАЭ [72].

¹ Methods and Application of Food Composition Laboratory: Beltsville, MD. Available at: <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/methods-and-application-of-food-composition-laboratory>.

● **Таблица.** Применение препарата Фортедетрим для коррекции и профилактики дефицита витамина D в соответствии с клиническими рекомендациями

● **Table.** The use of Fortedetrim for the correction and prevention of vitamin D deficiency according to the clinical recommendations

Рекомендации РАЭ, 2022 (проект)			Фортедетрим
Клиническая задача	Длительность, нед.	Без факторов риска	
Коррекция дефицита 25(ОН)D < 20 нг/мл	8	6000–8000 МЕ/сут	2 капсулы 4000 МЕ/сут
		50 000 МЕ/нед	5 капсул 10 000 МЕ/нед
Коррекция недостаточности 25(ОН)D < 30 и > 20 нг/мл	4	6000–8000 МЕ/сут	2 капсулы 4000 МЕ/сут
		50 000 МЕ/нед	5 капсул 10 000 МЕ/нед
При ожирении (ИМТ > 30 кг/м2) рекомендуется дозировка в 2–3 раза выше			
Коррекция дефицита 25(ОН)D < 20 нг/мл	8	14 000–21 000 МЕ/сут	1 капсула 4000 МЕ/сут + 1 капсула 10 000 МЕ/сут или 2 капсулы 10 000 МЕ/сут
		100 000–150 000 МЕ/нед	10–15 капсул 10 000 МЕ/нед
Коррекция недостаточности 25(ОН)D < 30 и > 20 нг/мл	4	14 000–21 000 МЕ/сут	1 капсула 4000 МЕ/сут + 1 капсула 10 000 МЕ/сут или 2 капсулы 10 000 МЕ/сут
		100 000–150 000 МЕ/нед	10–15 капсул 10 000 МЕ/нед
Профилактические дозировки 25(ОН)D > 30 нг/мл	Длительно	3000–6000 МЕ/сут	1 капсула 4000 МЕ/сут

Минимальное количество капсул, необходимое для достижения необходимой насыщающей дозы для взрослых при коррекции дефицита и недостаточности витамина D, увеличивает комплаентность препарата, а вспомогательные вещества (рафинированное сафлоровое масло – источник омега-6) обеспечивают высокую биодоступность препарата Фортедетрим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз, особенно с коморбидными заболеваниями, представляет собой важную медико-социальную проблему, многие аспекты которой в настоящее время далеки от разрешения. В литературе на основании данных различных исследований указаны значительные ассоциации между низким уровнем витамина D и псориазом, МС. Хотя точная роль витамина D в патогенезе псориаза неясна, понимание возможной двунаправленной взаимосвязи между низким уровнем витамина D и псориазом также

важно для определения риска сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, СД 2-го типа и МС.

Дополнительный прием витамина D должен быть предпочтительной рекомендацией для поддержания его нормального содержания в сыворотке крови, что позволяет избежать проблем, связанных с его дефицитом. Препарат Фортедетрим имеет целый ряд преимуществ (точная дозировка лекарственного средства, высокое качество и биодоступность, высокая комплаентность), что позволяет рекомендовать этот препарат как перспективное средство для лечения дефицита витамина D.

Прием перорального витамина D в комплексной терапии псориаза важен для профилактики сопутствующей патологии, ассоциированной с псориазом и сердечно-метаболическим риском у пациентов с псориазом, страдающих ожирением и МС.



Поступила / Received 03.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2022
Принята в печать / Accepted 27.01.2022

Список литературы / References

- Napolitano M., Caso F., Scarpa R., Megna M., Patri A., Balato N., Costa L. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):1893–1901. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3295-9>.
- Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361(9364):1197–1204. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12954-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12954-6).
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(2 Suppl.):3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x>.
- Napolitano M., Megna M., Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *ScientificWorldJournal.* 2015;479354. <https://doi.org/10.1155/2015/479354>.
- Lønnberg A.S., Skov L. Co-morbidity in psoriasis: mechanisms and implications for treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):27–34. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1213631>.
- Azfar R.S., Gelfand J.M. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):416–422. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283031c99>.
- Barrea L., Macchia P.E., Di Somma C., Napolitano M., Balato A., Falco A. et al. Bioelectrical phase angle and psoriasis: a novel association with psoriasis severity, quality of life and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016;14(1):130. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0889-6>.

8. Devaraj S, Jialal G, Cook T, Siegel D, Jialal I. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2011;43(1):72–74. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1268485>.
9. Muscogiuri G, Orio F, Colao A. Letter to the Editor: Vitamin D: a Wonder Drug for the Cure of Type 2 Diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):L43–L44. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1342>.
10. Qi D, Nie X, Cai J. The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations: a systemic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.040>.
11. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo M.A., Raya-Álvarez E., Naranjo R., Buendía-Eisman A., Arias-Santiago S. Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(2):142–145. <https://doi.org/10.2340/00015555-1642>.
12. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>.
13. Kovács S., Wilkens M.R., Liesegang A. Influence of UVB exposure on the vitamin D status and calcium homeostasis of growing sheep and goats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2015;99(1 Suppl.):1–12. <https://doi.org/10.1111/jpn.12311>.
14. Gniadecki R. Stimulation versus inhibition of keratinocyte growth by 1,25-Dihydroxyvitamin D3: dependence on cell culture conditions. *J Invest Dermatol*. 1996;106(3):510–516. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12343866>.
15. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76–89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7).
16. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J.P. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348:g2035. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2035>.
17. Kechichian E., Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):223–235. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0323-8>.
18. Van der Schaft J., Ariens L.F., Bruijnzeel-Koomen C.A., de Bruin-Weller M.S. Serum vitamin D status in adult patients with atopic dermatitis: Recommendations for daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1257–1259. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.035>.
19. Bergler-Czop B., Brzezińska-Wcisło L. Serum vitamin D level – the effect on the clinical course of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(6):445–449. <https://doi.org/10.5114/ada.2016.63883>.
20. Mattozzi C., Paolino G., Richetta A.G., Calvieri S. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: An update. *J Dermatol*. 2016;43(5):507–514. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13305>.
21. Wadhwa B., Relhan V., Goel K., Kochhar A.M., Garg V.K. Vitamin D and skin diseases: a review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(4):344–355. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.159928>.
22. Soleymani T., Hung T., Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015;54(4):383–392. <https://doi.org/10.1111/ijd.12790>.
23. Gisondi P., Rossini M., Di Cesare A., Idolazzi L., Farina S., Beltrami G. et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):505–510. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10699.x>.
24. Orgaz-Molina J., Buendía-Eisman A., Arrabal-Polo M.A., Ruiz J.C., Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):931–938. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.01.040>.
25. El-Moaty Zaher H.A., El-Komy M.H.M., Hegazy R.A., Mohamed El Khashab H.A., Ahmed H.H. Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):840–842. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.026>.
26. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0804595>.
27. Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7488. <https://doi.org/10.3390/ijms21207488>.
28. Hosomi J., Hosoi J., Abe E., Suda T., Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology*. 1983;113(6):1950–1957. <https://doi.org/10.1210/endo-113-6-1950>.
29. Bikle D.D., Gee E., Pillai S. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Invest Dermatol*. 1993;101(5):713–718. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12371681>.
30. Lehmann B., Querings K., Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol*. 2004;13(4 Suppl.):11–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2004.00257.x>.
31. Ellison T.I., Smith M.K., Gilliam A.C., MacDonald P.N. Inactivation of the vitamin D receptor enhances susceptibility of murine skin to UV-induced tumorigenesis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2508–2517. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.131>.
32. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol*. 2007;16(7):618–625. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00570.x>.
33. Barrea L., Savanelli M.C., Di Somma C., Napolitano M., Megna M., Colao A., Savastano S. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):195–205. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9411-6>.
34. Visconti B., Paolino G., Carotti S., Pendolino A.L., Morini S., Richetta A.G., Calvieri S. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):2038–2042. <https://doi.org/10.1111/jdv.12736>.
35. Mason A., Mason J., Cork M., Hancock H., Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):799–807. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.027>.
36. Gisondi P., Fostini A.C., Fossà I., Girolomoni G., Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21–28. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.005>.
37. Furue M., Tsuji G., Chiba T., Kadono T. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern Med*. 2017;56(13):1613–1619. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8209>.
38. Puig L., Kirby B., Mallbris L., Strohal R. Psoriasis beyond the skin: a review of the literature on cardiometabolic and psychological co-morbidities of psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):305–311. <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2299>.
39. Takahashi H., Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol*. 2012;39(3):212–218. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01408.x>.
40. Rodríguez-Zúñiga M.J.M., García-Perdomo H.A. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):657–666.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1133>.
41. Singh S., Young P., Armstrong A.W. An update on psoriasis and metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181039>.
42. Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В., Мыльникова Е.С., Бочкарев Ю.М., Жунисова Д.С. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(4):369–374. <https://doi.org/10.14341/omet12517>.
43. Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В., Мыльникова Е.С., Бочкарев Ю.М., Жунисова Д.С. Psoriasis and metabolic syndrome: a review. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(4):369–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12517>.
44. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Моржанаева М.А. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;1(1):93–98. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/2017/1/2017124.aspx>.
45. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Моржанаева М.А. Metabolic syndrome and psoriasis as comorbid states. *Far East Medical Journal*. 2017;1(1):93–98. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/2017/1/2017124.aspx>.
46. Расин М.С. Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз – что общего? *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(5):20–24. Режим доступа: <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/265/266>.
47. Расин М.С. Chronic inflammation, insulin resistance, psoriasis – which have in common? *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016;92(5):20–24. (In Russ.) Available at: <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/265/266>.
48. Boehncke S., Thaci D., Beschmann H., Ludwig R.J., Ackermann H., Badenhoop K., Boehncke W.H. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1249–1251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08190.x>.
49. Kothiyala S.K., Khanna N., Tandon N., Naik N., Sharma V.K., Sharma S., Sreenivas V. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: a hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(5):510–518. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.183638>.
50. Uczniak S., Gerlicz Z.A., Kozłowska M., Kaszuba A. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(2):114–119. <https://doi.org/10.5114/ada.2016.59153>.
51. Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Круглова Л.С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности. *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):34–38. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-34-38](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-34-38).
52. Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Круглова Л.С. Psoriasis and metabolic syndrome: comorbidity mechanisms. *Medical Alphabet*. 2019;1(7):34–38. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-34-38](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-34-38).
53. Кочергин Н., Смирнова Л., Потекаев Н., Билалова У. Псориаз: коморбидности и комедикации. *Врач*. 2009;(5):15–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12415683>.
54. Кочергин Н., Смирнова Л., Потекаев Н., Билалова У. Psoriasis: comorbidities and comedications. *Vrach*. 2009;(5):15–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12415683>.
55. Li K., Armstrong A.W. A review of health outcomes in patients with psoriasis. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):61–72. <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.08.012>.
56. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61128-3).
57. Зайдиева Я.З., Балан В.Е., Царькова А.В. Витамин D улучшает профиль риска метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский алфавит*. 2020;(16):31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-31-38>.
58. Зайдиева Я.З., Балан В.Е., Царькова А.В. Vitamin D supplementation improves metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Medical Alphabet*. 2020;(16):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-31-38>.

53. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73–78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.
54. Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я., Яшков Ю.И. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2011;8(2):3–10. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946>.
55. Dedov I.I., Mazurina N.V., Ogneva N.A., Troshina E.A., Rozhinskaya L.Ya., Yashkov Yu.I. Violations of vitamin D metabolism in obesity. *Obesity and Metabolism.* 2011;8(2):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946>.
56. Egshatyan L.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. *Остеопороз и остеопатии.* 2014;17(3):27–30. <https://doi.org/10.14341/osteop2014327-30>.
57. Egshatyan L.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A. The role of vitamin D in the pathogenesis of chronic non-communicable diseases. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014;17(3):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteop2014327-30>.
58. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1174–1180. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1174>.
59. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>.
60. Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009;73(1):13–18. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0961>.
61. Lee P., Greenfield J.R., Seibel M.J., Eisman J.A., Center J.R. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med.* 2009;122(11):1056–1060. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.008>.
62. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм.* 2012;9(2):33–42. <https://doi.org/10.14341/omet2012233-42>.
63. Pleshcheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin D and metabolism: facts, myths and misconceptions. *Obesity and Metabolism.* 2012;9(2):33–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2012233-42>.
64. Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. *Ann Pharmacother.* 2008;42(12):1851–1858. <https://doi.org/10.1345/aph.1L321>.
65. Compther C.W., Badellino K.O., Boullata J.I. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg.* 2008;18(2):220–224. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9289-6>.
66. Yasue S., Masuzaki H., Okada S., Ishii T., Kozuka C., Tanaka T. et al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens.* 2010;23(4):425–431. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.263>.
67. Vaidya A., Forman J.P., Underwood P.C., Hopkins P.N., Williams G.H., Pojoga L.H., Williams J.S. The influence of body mass index and renin-angiotensin-aldosterone system activity on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin in Caucasian men. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):995–1002. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0025>.
68. Васильева Л.В., Татаринцева Ю.В., Гостева Е.В., Попов С.Ю. Взаимосвязь артериальной гипертензии, метаболического синдрома с дефицитом витамина D у женщин. *Актуальные проблемы медицины.* 2020;43(4):549–559. <https://doi.org/10.18413/2687-0940-2020-43-4-549-559>.
69. Vasilieva L.V., Tatarintseva Yu.V., Gosteva E.V., Popov S.Yu. Relationship of arterial hypertension, metabolic syndrome with vitamin D deficiency in women. *Challenges in Modern Medicine.* 2020;43(4):549–559. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2687-0940-2020-43-4-549-559>.
70. Chapter 5. Dietary Reference Intakes for Adequacy: Calcium and Vitamin D. In: Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: The National Academies Press; 2011, pp. 345–402. <https://doi.org/10.17226/13050>.
71. Ovesen L., Brøt C., Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab.* 2003;47(3–4):107–113. <https://doi.org/10.1159/000070031>.
72. Belenchia A.M., Tosh A.K., Hillman L.S., Peterson C.A. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):774–781. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.050013>.
73. Ford A.R., Siegel M., Bagel J., Cordoro K.M., Garg A., Gottlieb A. et al. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: a Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2018;154(8):934–950. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1412>.
74. Fu L.W., Vender R. Systemic role for vitamin d in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract.* 2011;276079. <https://doi.org/10.1155/2011/276079>.
75. Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M., Ashwell M., Berry J.L., Boucher B.J. et al. Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. *Br J Nutr.* 2011;105(1):144–156. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002576>.
76. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Ильин А.В., Каронова Т.Л. и др. Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2016. 39 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf.
77. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Ilyin A.V., Karonova T.L. et al. *Vitamin D deficiency in adults: clinical guidelines.* Moscow; 2016. 39 p. (In Russ.) Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf.
78. Nowson C.A., McGrath J.J., Ebeling P.R., Haikewal A., Daly R.M., Sanders K.M. et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2012;196(11):686–687. <https://doi.org/10.5694/mja11.10301>.
79. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319–327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>.
80. Aspray T.J., Bowring C., Fraser W., Gittoes N., Javaid M.K., Macdonald H. et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592–595. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu093>.
81. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
82. Cesario R., Attanasio R., Caputo M., Castello R., Chiodini I., Falchetti A. et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients.* 2018;10(5):546. <https://doi.org/10.3390/nu10050546>.
83. Cowan A., Pugh R., McCaughy A. Treatment of Vitamin D Deficiency in Adults v0.4. *MCGT.* 2017. Available at: https://mm.wirral.nhs.uk/document_uploads/guidelines/Vitamin%20D%20Guidelines%20for%20Adults%20v2.pdf.
84. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S. et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357–1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>.
85. Grossmann R.E., Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1055–1061. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900578>.
86. Shab-Bidar S., Bours S., Geusens P.P., Kessels A.G., van den Bergh J.P. Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: a meta-regression analysis. *Nutrition.* 2014;30(9):975–985. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.020>.
87. Autier P., Gandini S., Mullie P. a systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2606–2613. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1238>.
88. Zittermann A., Ernst J.B., Gummert J.F., Börgemann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):367–374. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0634-3>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А.

Написание текста – Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А., Конев Ю.В., Левченко С.В., Владимирова Е.В., Матушевская Ю.И.

Сбор и обработка материала – Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А., Конев Ю.В., Левченко С.В., Владимирова Е.В., Матушевская Ю.И.

Редактирование – Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А.

Contribution of authors:

Article concept and design – Elena V. Matushevskaya, Irina A. Komissarenko

Text development – Elena V. Matushevskaya, Irina A. Komissarenko, Yuri V. Konev, Svetlana V. Levchenko, Elena V. Vladimirova,

Yuliya I. Matushevskaya

Collection and processing of material – Elena V. Matushevskaya, Irina A. Komissarenko, Yuri V. Konev, Svetlana V. Levchenko,

Elena V. Vladimirova, Yuliya I. Matushevskaya

Editing – Elena V. Matushevskaya, Irina A. Komissarenko

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; <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>; matushevskaya@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-социальный университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5621-2721>; komisarenko@mail.ru

Владимирова 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; <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>; wellena@list.ru

Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., главный врач, Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Московская область, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15; <https://orcid.org/0000-0001-5995-6689>; yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Конеv Юрий Владимирович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-социальный университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4786-2041>; komisarenko@mail.ru

Левченко Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-социальный университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4967-7680>; sv_levchenko@list.ru

Information about authors:

Elena V. Matushevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Academy of Postgraduate Education, Federal Clinical Research Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>; matushevskaya@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5621-2721>; komisarenko@mail.ru

Elena V. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Academy of Postgraduate Education, Federal Clinical Research Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>; wellena@list.ru

Yuliya I. Matushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Lyubertsy, Moscow Region, 140013, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5995-6689>; yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Yuri V. Konev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4786-2041>; komisarenko@mail.ru

Svetlana V. Levchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4967-7680>; sv_levchenko@list.ru

Инфекционные осложнения atopического дерматита

Е.В. Дворянкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

М.И. Дениева², <https://orcid.org/0000-0001-6709-808X>, denieva54@mail.ru

Г.А. Шевченко³, <https://orcid.org/0000-0002-2572-2312>, gqeef@mail.ru

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

² Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова; 364093, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, которое имеет наследственную предрасположенность и сопровождается остро воспалительными проявлениями, развивающимися на фоне нарушения барьерных свойств кожи и изменений как врожденного, так и адаптивного иммунного ответов. Одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения является высокий риск развития осложнений данного заболевания кожными и системными инфекциями. При этом инфекционные осложнения атопического дерматита могут включать инфекции кожи и мягких тканей, герпетическую экзему, бактериемию, остеоартроз, миелит, септический артрит и эндокардит. Дефекты кожного барьера, иммуноопосредованное воспаление 2-го типа, колонизация золотистым стафилококком и кожный дисбиоз являются основными предрасполагающими факторами увеличения числа инфекционных осложнений атопического дерматита. Профилактика развития инфекционных осложнений атопического дерматита заключается в комплексном лечении обострения основного заболевания, санации очагов хронической инфекции, а также в восстановлении и поддержании барьерной функции кожи. Использование специальных увлажняющих и смягчающих средств для ухода за кожей в период обострения и ремиссии является важной и неотъемлемой составляющей лечебных и профилактических мероприятий.

Эмоленты – средства лечебной косметики, близкие по своему составу к естественному липидному барьеру кожи, которые не только эффективно смягчают и увлажняют ее, но и восстанавливают нарушенные защитные свойства. Дополнительные компоненты эмолентов, обладающие противовоспалительной и противомикробной активностью, являются необязательным, но желательным условием для профилактики рецидивов заболевания и снижения риска развития вторичной инфекции. Таким образом, не только лекарственные средства, но и продукты для специального ухода за кожей больных атопическим дерматитом, могут способствовать укреплению антибактериальной защиты и препятствовать развитию инфекционных осложнений.

Ключевые слова: атопический дерматит, вторичная инфекция, барьерная функция кожи, дерматоз, серебро

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Дениева М.И., Шевченко Г.А. Инфекционные осложнения атопического дерматита. *Медицинский совет.* 2022;16(3):18–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-18-24>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании BELUPO. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Infectious complications of atopic dermatitis

Evgeniya V. Dvoriankova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Malika I. Denieva², <https://orcid.org/0000-0001-6709-808X>, denieva54@mail.ru

Gragory A. Shevchenko³, <https://orcid.org/0000-0002-2572-2312>, gqeef@mail.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology Russian Academy of Sciences; 30, Middle Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Kadyrov Chechen State University; 32, A. Sheripov St., Grozny, 364024, Chechen Republic, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease linked to a genetic predisposition and accompanied by acute inflammatory manifestations that develop due to abnormality of skin barrier properties and changes in both innate and adaptive immune responses. The high risk of developing complications of this disease caused by skin and systemic infections is one of the most urgent problems of modern health care. However, infectious complications of atopic dermatitis may include skin and soft tissue infections, herpetic eczema, bacteremia, osteoarthritis, myelitis, septic arthritis, and endocarditis. Skin barrier defects, type 2 immune-mediated inflammation, *Staphylococcus aureus* colonization, and skin dysbiosis are main predisposing factors for an increased incidence of infectious complications of atopic dermatitis. The development of infectious complications of atopic dermatitis may be prevented by comprehensive treatment of exacerbations of the underlying disease, sanitation of chronic infection foci, as well as restoration and maintenance of the skin barrier function. The use of special moisturizers and emollients for skin care during exacerbation and remission is an important and integral part of therapeutic and preventive measures.

Emollients are medical cosmetic products that are close to the natural lipid skin barrier in composition. They not only effectively soften and moisturize the skin, but also restore damaged protective properties. Additional components of emollients with anti-inflammatory and antimicrobial activity are an optional, but desirable condition to prevent recurrence of the disease and reduce the

risk of developing a secondary infection. Thus, not only special skin care drugs, but also products for patients with atopic dermatitis, can contribute to the development of antibacterial protection and prevent the development of infectious complications.

Keywords: atopic dermatitis, secondary infection, skin barrier function, dermatosis, silver

For citation: Dvoriankova E.V., Denieva M.I., Shevchenko G.A. Infectious complications of atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-18-24>.

Conflict of interests: the article was prepared with support from BELUPO. It hasn't affected the authors' opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, которое развивается как у детей, так и у взрослых с распространенностью до 18 и 7% соответственно [1]. Помимо клинических проявлений дерматоза на коже, больные атопическим дерматитом страдают и рядом коморбидных заболеваний. В первую очередь, следует выделить заболевания атопической природы, включая бронхиальную астму, поллиноз, пищевую аллергию, эозинофильный эзофагит, а также не атопические сопутствующие заболевания и состояния: аллергический контактный дерматит, синдром дефицита внимания и гиперактивности, депрессию, склонность к суициду, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции. При этом взаимосвязь между атопическим дерматитом и сопутствующими заболеваниями является двунаправленной и многофакторной. Некоторые сопутствующие патологические состояния могут быть вторичными по отношению к основному заболеванию кожи, другие же могут развиваться в результате хронического течения атопического дерматита и/или иметь с ним общие звенья патогенеза и факторы риска [2].

Высокий риск развития инфекционных осложнений у больных атопическим дерматитом в настоящее время является важной проблемой, приводящей к высокой финансовой нагрузке на самих больных и их семьи, и на систему здравоохранения в целом [3]. При этом в ряде случаев инфекционный процесс ограничивается не только кожным покровом, но и может приобретать системный характер, серьезно угрожая здоровью, а иногда и жизни больных. Так, известно, что распространенность кожных и системных инфекций у больных атопическим дерматитом значительно выше, чем у пациентов без этого заболевания [4, 5]. Инфекционные осложнения данного дерматоза могут включать инфекции кожи и мягких тканей, герпетическую экзему, бактериемию, остеоартроз, миелит, септический артрит и эндокардит [6].

НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ – ВЫСОКИЙ РИСК ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

Атопический дерматит, как известно, имеет сложный, многофакторный патогенез, ведущую роль в котором отводят нарушениям барьерных свойств кожного покрова, что напрямую коррелирует с повышением трансэпидермальной потери воды, причем именно этот показатель может быть основным для объективной оценки степени выраженности изменения целостности кожи [7].

Нарушение барьерных свойств кожи у больных атопическим дерматитом связано с рядом причин. Так, при данном заболевании наблюдается изменение качественного и количественного состава липидов кожи. При этом отмечается уменьшение количества церамидов как в пораженной, так и в неповрежденной коже, а также снижение соотношения церамидов и холестерина [8]. Одной из причин происходящих нарушений является повышение pH и активности сериновой протеиназы в роговом слое, что способствует инактивации и деградации кислой сфингомиелиназы и β -глюкоцереброзидазы, которые являются необходимыми ферментами для синтеза церамидов [9]. Кроме этого, повышенная активность сериновой протеиназы снижает секрецию пластинчатого тела посредством передачи сигналов активатора плазминогена 2-го типа (PAR2) и приводит к аномальному переносу различных веществ, которые высвобождаются из пластинчатого тела. В конечном счете эти процессы оказываются связанными с истончением рогового слоя. Они также снижают синтез церамидов в коже больных атопическим дерматитом и каскады цитокиновых реакций, которые наблюдаются при данном заболевании и при нарушениях кожного барьера за счет повышения уровня IF- α [9]. В очагах поражения отмечается уменьшение длины цепей церамидов, свободных жирных кислот и этерифицированных жирных кислот, что вызывает нарушения в организации липидов эпидермиса и приводит к ухудшению проницаемости эпидермального барьера [10]. Это происходит на фоне повышенной выработки IF- α , опосредованно приводящей к уменьшению длины N-ацильных цепей свободных жирных кислот и церамидов [9].

Кроме изменений липидного состава кожи, ведущим механизмом патогенеза атопического дерматита является нарушение выработки структурного белка – филаггрина, – который отвечает за кератинизацию, увлажнение кожи и выработку в ней антимикробных пептидов [11]. Филаггрин является основным компонентом кератогиалиновых гранул, представляющих собой белковые отложения без мембран, которые способствуют образованию уплотненного барьера из отмерших клеток на поверхности кожи. Нарушение выработки филаггрина обусловлено генетическими мутациями, выявляемыми у больных атопическим дерматитом [12]. При этом обнаруживается достоверная корреляция между дефицитом филаггрина, развитием атопического дерматита в раннем возрасте, увеличением сенсибилизации и выраженности аллергических реакций, а также увеличением риска развития вторичных инфекций [13].

Еще одним важным свойством филаггрина, которое наблюдается у больных атопическим дерматитом и игра-

ет важную роль в патогенезе заболевания, является участие его в составе натурального увлажняющего фактора кожи в процессе снижения трансэпидермальной потери воды. При расщеплении филаггрина на свободные аминокислоты и преобразовании его в урокановую кислоту, поддерживающую уровень кислотности в коже, и пирролидин-карбоновую кислоту, которая действует как естественный увлажнитель, осуществляются важнейшие барьерные свойства эпидермиса. Однако у больных atopическим дерматитом этот процесс нарушен [13].

Значимым фактором, обуславливающим нарушение барьерных свойств кожи у больных atopическим дерматитом, являются дефекты межклеточных контактов в эпидермисе, образованных при помощи белков. Плотные контакты (англ. tight junctions) – запирающие межклеточные соединения, имеющиеся в коже, которые присущи клеткам позвоночных животных. Они отличаются наибольшим сближением мембран соседних клеток и их «сшивкой» за счет специализированных белков (клаудины и окклюдины). В эпителиальных тканях плотные контакты наиболее распространены в апикальной части комплекса соединений между клетками, в который входят адгезионные контакты и десмосомы [14].

Плотные контакты являются чрезвычайно сложными внутриклеточными барьерами, которые избирательно контролируют клеточную проницаемость растворимых веществ, задействованы в сигнальных путях, регулирующих пролиферацию, поляризацию и дифференцировку эпителиоцитов. В качестве кожного барьера они входят в состав клеточных мембран кератиноцитов гранулярного слоя эпидермиса, и, таким образом, эти структуры действуют как «второй» физический барьер кожи [14].

Согласно результатам ряда исследований, у больных atopическим дерматитом отмечается снижение выработки клаудина-1, что в дальнейшем приводит к дефектам плотных контактов и нарушениям кожного барьера [15, 16]. Кроме этого, было обнаружено, что дефекты плотных контактов в эпидермисе отрицательно влияют на содержание липидов и метаболические процессы, связанные с филаггином, тем самым создавая очередную патологическую цепочку [17].

Таким образом, у больных atopическим дерматитом имеется значительно более тонкий роговой слой кожи, чем у относительно здоровых людей, что является результатом нарушения терминальной дифференцировки кератиноцитов. В результате аномалий кожного барьера при данном заболевании наблюдается повышенная трансэпидермальная потеря воды, напрямую коррелирующая с тяжестью кожной симптоматики [9].

Молекулярная основа дефектов кожного барьера у больных atopическим дерматитом обусловлена дефицитом протеинов и липидов, осуществляющих защитные функции, включая филаггрин, инволюкрин, клаудины, церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты [18]. Мутации гена филаггрина и структурные нарушения этого белка легли в основу понимания генетических механизмов формирования дефектов кожного барьера при atopическом дерматите. Было обнаружено, что выработка

дефектного филаггрина приводит не только к снижению увлажнения кожи, но и делает больных atopическим дерматитом более восприимчивыми к влиянию окружающей среды и к воздействию аллергенов и микробных патогенов [19].

Еще одной причиной, приводящей к нарушению барьерных свойств кожи, помимо молекулярных структурных изменений, является наличие перекрестной связи между иммунной системой хозяина, выработкой цитокинов с экспрессией и функционированием белков кожного барьера. Так, при atopическом дерматите наблюдается сниженная активность Toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR2) – белков, играющих ключевую роль в функционировании врожденной иммунной системы, экспрессируемых на мембранах макрофагов и дендритных клеток, которые распознают структурно консервативные молекулы микробных антигенов. Эти рецепторы усиливают плотные контакты в эпидермисе, индуцируют экспрессию антимикробных пептидов, β -дефензинов и кателицидина в нормальных кератиноцитах, чего, однако, не происходит в коже больных atopическим дерматитом, приводя к недостаточности противомикробной защиты [20]. Например, снижение экспрессии кателицидина-1 при atopическом дерматите приводит к повышенной восприимчивости к инфекции вирусом простого герпеса-1, повышению экспрессии иммунных маркеров Th2, количества сывороточных IgE и эозинофилов [21]. В ответ на нарушение эпидермального барьера кератиноциты продуцируют медиаторы 2-го типа, такие как IL-25 и IL-33, которые активируют базофилы, лимфоидные и дендритные клетки, которые, в свою очередь, усугубляют нарушение барьерных свойств кожи [22].

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Кератиноциты относятся к такому типу эпителиальных клеток, которые не только осуществляют барьерные функции, но и участвуют в иммунном ответе. У пациентов с atopическим дерматитом кератиноциты продуцируют повышенное количество тимического стромального лимфопоэтина, IL-33 и IL-25 [19], которые активируют лимфоидные клетки для выработки цитокинов 2-го типа, включая IL-4, IL-5 и IL-13 [23]. В свою очередь, IL-4 и IL-13 подавляют кератиноцитами экспрессию антимикробных пептидов и снижают барьерные функции кожи [24], что способствует развитию кожных инфекций у больных. В дополнение к кератиноцитам, эндотелиальные клетки, макрофаги, тучные клетки и базофилы являются другими источниками IL-33 [25]. Интерлейкин-33 депонируется в ядре этих клеток и легко высвобождается для оказания своего провоспалительного действия, которое опосредовано его присоединением к рецептору ST2 на лимфоцитах, с последующей активацией синтеза тех же IL-5 и IL-13 [19].

Повышению риска развития вторичных инфекций на фоне atopического дерматита также способствует наличие дефектов дендритных клеток. Результатом этого является снижение выработки ими IF- α [19]. Также было

обнаружено, что у больных данным заболеванием имеется дефицит естественных киллеров, что может способствовать усилению воспаления и присоединению патогенной флоры [26].

КОЛОНИЗАЦИЯ *S. AUREUS*

Как следует из вышесказанного, структурные и функциональные особенности кожи больных atopическим дерматитом располагают к присоединению и персистенции вторичной инфекции. Среди разнообразной микрофлоры, которая колонизирует кожу при atopическом дерматите, особое внимание уделяется *S. aureus*. Было доказано, что у 90% таких пациентов на коже присутствует данный микроорганизм [19]. При этом преобладание *S. aureus* характерно для больных atopическим дерматитом не только при сравнении с относительно здоровыми людьми, но и с больными другими хроническими неинфекционными дерматозами [27].

Проблема присутствия *S. aureus* заключается не только в клинических проявлениях инфекции и высоком уровне антибиотикорезистентности, но и в выраженной иммуногенности данного микроорганизма. Так, *S. aureus* продуцирует энтеротоксины, которые, выступая в качестве суперантигена, разрушают кожный барьер за счет стимуляции апоптоза кератиноцитов и усиливают воспаление [27]. Кроме этого, суперантигены способствуют снижению выработки в коже IF- γ и TNF- α , которые являются важными медиаторами клеточного антибактериального и противовирусного иммунитета [28].

ДИСБАКТЕРИОЗ КОЖНОЙ ФЛОРЫ

Поддержание здоровья кожи во многом зависит от ее комменсального микробиома, который участвует в формировании и регуляции иммунной защиты. Наиболее распространенными микроорганизмами поверхности кожного покрова являются *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium* и коагулазонегативные *Staphylococcus* [29].

Основными функциями резидентной микрофлоры кожи являются ее модулирующее влияние на иммунную систему хозяина, способствующее уменьшению воспаления и повышению защиты от микробных патогенов, а также способность комменсалов напрямую вытеснять патогенную флору. Так, было обнаружено, что *S. epidermidis* и коагулазонегативные *Staphylococcus* продуцируют липотейхоевую кислоту, которая способна купировать воспаление кожи, вызванное ее повреждением, посредством взаимодействия с TLR2. Кроме этого, *S. epidermidis* обладает модулирующим влиянием на цитотоксические и регуляторные Т-лимфоциты и, таким образом, участвует в процессах заживления ран и формирования иммунной толерантности. В дополнение к своей противовоспалительной роли эти микроорганизмы также могут регулировать выработку антимикробных пептидов [29].

Еще одним механизмом осуществления антимикробной комменсальной микрофлоры является способность *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. hominis* и коагулазонега-

тивных *Staphylococcus* образовывать биопленки, а также выступать в качестве бактерицидных агентов против *S. aureus* [29]. Однако у больных atopическим дерматитом наблюдается дефицит бактерий-комменсалов на кожном покрове, что способствует повышению вирулентности *S. aureus*, а также других патогенных микроорганизмов. Таким образом, различного рода бактериальные инфекции, например, импетиго, целлюлит, абсцессы кожи, являются достаточно распространенной патологией у данных пациентов. Причем наиболее распространенной причиной этих инфекций является именно *S. aureus*.

БАКТЕРИАЛЬНАЯ И ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Как было указано выше, импетиго, целлюлит, абсцессы кожи являются распространенными бактериальными сопутствующими заболеваниями при atopическом дерматите. Бактериальные поражения кожи у больных данным заболеванием имеют специфические для каждой инфекции клинические проявления. Они, как правило, поддаются стандартной терапии, однако наличие у пациента сопутствующей инфекционной патологии кожи может привести к системным осложнениям, включающим бактериемию, остеомиелит, септический артрит или бурсит, реже – эндокардит и синдром ошпаренной кожи, вызванный стафилококковыми токсинами. В связи с этим развитие продолжительной лихорадки, угнетение общего состояния, астения, боли в области проекции костей, артралгии, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, появление одышки и пр. у больных atopическим дерматитом должны вызвать настороженность и подорожение на развитие системной инфекции. Стойкое повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови еще в большей степени должно насторожить лечащего врача.

Что касается вирусных инфекций, развивающихся на фоне atopического дерматита, то наиболее опасным в детской практике является персистенция вируса простого герпеса, которое может привести к развитию экземы Капоши – тяжелого и потенциально опасного для жизни инфекционного осложнения atopического дерматита. Так, существуют данные, что примерно у трети детей, находящихся на стационарном лечении по поводу инфекционных осложнений данного заболевания, причиной госпитализации являлась именно экзема Капоши [30, 31]. Такая экзема может проявляться кожным зудом или болезненностью с образованием обширных буллезных высыпаний, которые после вскрытия образуют эрозии и покрываются геморрагическими корками. Кожные проявления заболевания, как правило, сопровождаются лихорадкой, недомоганием, вирусемией и такими осложнениями, как кератоконъюнктивит, энцефалит и септический шок. Этот факт должен настораживать как специалистов, так и родителей больных детей, учитывая, что вирус простого герпеса 1-го типа чрезвычайно распространен среди населения и присутствует у 60% взрослых и у 20% детей [32].

Считается, что у больных atopическим дерматитом имеются иммунологические и генетические предикторы, которые, вероятно, обуславливают развитие экземы Капоши, учитывая, что это осложнение возникает примерно у 3% пациентов с данным заболеванием кожи. В частности, было показано, что больные atopическим дерматитом, страдающие экземой Капоши, имеют однонуклеотидные замены в гене рецептора IF- γ , что приводит к снижению синтеза этого цитокина и, таким образом, может способствовать нарушению иммунного ответа на вирус простого герпеса 1-го типа [19]. Кроме этого, больные atopическим дерматитом, у которых развилась экзема Капоши, обычно отличаются тяжелым течением болезни и ранним дебютом основного заболевания кожи, также у них в периферической крови обнаруживаются высокие уровни общего сывороточного IgE и эозинофилов, присутствуют другие atopические заболевания [19]. Пациенты с atopическим дерматитом, в анамнезе у которых были кожные инфекции, вызванные *S. aureus*, также находятся в группе высокого риска развития экземы Капоши [19].

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Профилактика инфекционных осложнений у больных atopическим дерматитом основана на устранении факторов риска. Таким пациентам необходимо комплексное лечение, которое будет включать профилактические мероприятия, терапию основного заболевания, а также использование средств, направленных на пролонгацию ремиссии.

Так, больным atopическим дерматитом рекомендуется своевременно купировать клинические проявления обострения заболевания с применением назначенных лечащим врачом медикаментов. Известно, что использование стандартных местных противовоспалительных препаратов, включая топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина для наружного применения, улучшает барьерную функцию кожи, основанную на трансэпидермальной потере воды [33, 34]. Кроме этого, имеются данные, свидетельствующие о том, что на фоне применения этих лекарственных средств уменьшается колонизация *S. aureus* в очагах воспаления на коже во время обострения заболевания [35]. Местная противовоспалительная терапия также способствует увеличению микробного разнообразия в очагах atopического дерматита и уменьшению проявлений дисбиоза кожи [36].

Чрезвычайно важным профилактическим компонентом является санация очагов хронической инфекции, в первую очередь, это относится к санации ротовой полости, а также органов носоглотки. Безусловно, иные хронические заболевания, сопровождающиеся персистированием патогенной флоры любой локализации, также нуждаются в своевременном лечении и профилактике.

Важным аспектом профилактики вторичной инфекции кожи у больных atopическим дерматитом является правильный уход за кожей, который включает не только

тщательное очищение, но и улучшение барьерных свойств. Рекомендуется ежедневное увлажнение и смягчение кожи [37]. Больным следует ежедневно принимать теплый душ или ванну с последующим просушиванием кожи мягкой тканью и нанесением увлажняющего средства или назначенного топического лекарственного препарата. Выбор увлажняющего продукта должен основываться как на рекомендациях врача, так и на предпочтениях и опыте самого пациента. Больным atopическим дерматитом рекомендуется использовать т. н. эмоленды – средства лечебной косметики, которые по своему составу близки к естественному липидному барьеру кожи, эффективно увлажняют и смягчают ее, восполняя недостающие компоненты, которые участвуют в осуществлении защитной функции.

Одним из средств лечебной косметики для ухода за кожей, в т. ч. и у больных atopическим дерматитом, является пена-аэрозоль Силверлио® ДЕРМ – инновационный запатентованный продукт, который сочетает в себе свойства высокоэффективного эмоленга, обеспечивающего увлажнение и восстановление поврежденной кожи, и способствует ее противомикробной защите.

В составе Силверлио® ДЕРМ содержится запатентованная формула серебра – MicroSilver BG™. Лечебное средство включает в себя микрочастицы серебра размером не более 10 мкм, которые имеют уникальную пористую структуру. Их присутствие обуславливает широкое антимикробное действие данного продукта, в т. ч. против *S. aureus*, но исключает развитие резистентности микрофлоры, что позволяет использовать Силверлио® ДЕРМ продолжительное время без ущерба для его эффективности. Кроме этого, ионы серебра обладают противовоспалительным и регенерирующим действием, необходимым для восстановления барьерных свойств кожи¹. Важно отметить, что ионы серебра действуют исключительно на поверхности кожи, не проникают в эпидермис и дерму и не накапливаются в них.

Активными компонентами Силверлио® ДЕРМ являются триглицерид каприловой кислоты и дикаприловый эфир – вещества растительного происхождения, которые получают из кокосового масла. Они определяют легкость, низкую вязкость, отсутствие запаха и хорошую впитываемость эмоленга. Триглицерид каприловой кислоты и дикаприловый эфир смягчают, увлажняют и восстанавливают эпидермис, а также препятствуют избыточной трансэпидермальной потере воды. Церамиды-3, входящие в состав препарата, являются одним из основных компонентов верхнего слоя кожи и играют важную роль в поддержании водно-липидного баланса и барьерных свойств кожи. Глицерин, обладая выраженными гигроскопическими свойствами, способствует эффективному увлажнению кожи. Молочная кислота в низкой концентрации является увлажняющим веществом, входящим в состав натурального увлажняющего фактора кожи. Она также обладает антиоксидантными свойствами и способствует регенерации кожи за счет легкого кератолитиче-

¹ Инструкция по применению Силверлио® ДЕРМ. Режим доступа: <https://silverio.info/o-preparate>.

ского действия, а также способности стимулировать образование фибробластов. И, наконец, лактат натрия, родственное коже человека вещество, вырабатываемое потовыми железами, которое создает на поверхности кожи слабокислую среду, поддерживает функцию водно-липидной мантии кожи и препятствует размножению патогенной флоры.

Силверио® ДЕРМ выпускается в виде аэрозоля-спрея, что способствует легкому, бесконтактному нанесению, в т. ч. на пораженную кожу, а также предотвращает бактериальное загрязнение самого средства во время его использования. Данный продукт не содержит консервантов, красителей и отдушек, что определяет его гипоаллергенность.

Таким образом, Силверио® ДЕРМ является лечебным средством, которое эффективно увлажняет, смягчает и восстанавливает кожу, склонную к атопии. Также препарат успешно устраняет ощущение стянутости, дискомфорт, повышенную чувствительность и зуд кожи и защищает ее от воздействия внешних негативных факторов, в т. ч. от присоединения вторичной патогенной флоры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит – это сложное заболевание, связанное с дефектами кожного барьера, которые приводят к трансдермальному проникновению аллергенов и/или патогенов с последующим развитием дисфункциональных иммунных реакций, создающих порочный круг воспаления. Микробиом кожи больных атопическим дерматитом изменяется из-за этой дисрегуляции, в результате чего патогенные организмы, например, золотистый стафилококк, с большей вероятностью колонизируют кожу.

Сочетание дефектов кожного барьера, нарушений иммунной регуляции и изменений в микробиоме кожи приводят к повышенному риску развития кожных инфекций.

Профилактика возникновения инфекции у больных атопическим дерматитом должна быть направлена на восстановление кожного барьера и купирование основных воспалительных симптомов заболевания, что уменьшит необходимость применения антибиотиков. Потребность в антибиотиках у пациентов с тяжелыми обострениями данного заболевания остается спорной. Это связано с возрастающей во всем мире антибиотикорезистентностью, а также с тем, что некоторые признаки и симптомы обострения атопического дерматита напоминают бактериальные кожные инфекции. Возможно, существует некий порог, при котором уровни *S. aureus* и степень повреждения тканей хозяина перерастают в инфекцию. В связи с этим возникает необходимость проведения дальнейших исследований для изучения биомаркеров, которые помогают определить этот порог.

Аэрозоль-пена для ухода за атопической кожей Силверио® ДЕРМ является примером продукта, эффективно восстанавливающего нарушенные барьерные свойства кожи у больных атопическим дерматитом, который можно применять как в период обострения, так и во время ремиссии. Наличие антимикробной активности данного препарата, реализуемой за счет присутствия в нем частиц серебра, позволяет рассценивать Силверио® ДЕРМ как средство профилактики, не вызывающее резистентности микрофлоры.



Поступила / Received 24.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2022
Принята в печать / Accepted 17.01.2022

Список литературы / References

- Capozza K., Gadd H., Kelley K., Russell S., Shi V., Schwartz A. Insights from Caregivers on the Impact of Pediatric Atopic Dermatitis on Families: "I'm Tired, Overwhelmed, and Feel Like I'm Failing as a Mother". *Dermatol.* 2020;31(3):223–227. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000582>.
- Silverberg J.I. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144–151. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.04.020>.
- Sun D., Ong P.Y. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):75–93. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.015>.
- Bjerre R.D., Bandier J., Skov L., Engstrand L., Johansen J.D. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1272–1278. <https://doi.org/10.1111/bjd.15390>.
- Silverberg J.I., Silverberg N.B. Childhood atopic dermatitis and warts are associated with increased risk of infection: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1041–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.012>.
- Narla S., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan, and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):66–72.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.019>.
- Yang G., Seok J.K., Kang H.C., Cho Y.Y., Lee H.S., Lee J.Y. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2867. <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>.
- Jungersted J.M., Scheer H., Mempel M., Baurecht H., Cifuentes L., Høgh J.K. et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy.* 2010;65(7):911–918. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02326.x>.
- Elias P.M., Wakefield J.S. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):781–791.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.048>.
- Janssens M., van Smeden J., Gooris G.S., Bras W., Portale G., Caspers P.J. et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2755–2766. <https://doi.org/10.1194/jlr.P030338>.
- Malik K., Heitmiller K.D., Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):317–326. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.006>.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–446. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.
- Szegedi A. Filaggrin mutations in early- and late-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):320–321. <https://doi.org/10.1111/bjd.13534>.
- Wolf R., Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2012;30(3):329–334. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.023>.
- Bergmann S., von Buenau B., Vidal-Y-Sy S., Haftek M., Wladykowski E., Houdek P. et al. Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently. *Sci Rep.* 2020;10(1):2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58718-9>.
- Tokumasu R., Yamaga K., Yamazaki Y., Murota H., Suzuki K., Tamura A. et al. Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(28):E4061–E4068. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525474113>.
- Yuki T., Komiya A., Kusaka A., Kuze T., Sugiyama Y., Inoue S. Impaired tight junctions obstruct stratum corneum formation by altering polar lipid and profilaggrin processing. *J Dermatol Sci.* 2013;69(2):148–158. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.11.595>.

18. Elias P.M., Sugarman J. Does moisturizing the skin equate with barrier repair therapy? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):e53–e656.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.008>.
19. Ong P.Y., Leung D.Y. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):329–337. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8548-5>.
20. Kuo I.H., Carpenter-Mendini A., Yoshida T., McGirt L.Y., Ivanov A.I., Barnes K.C. et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):988–998. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.437>.
21. Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62(2):151–161. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0564>.
22. Dainichi T., Kitoh A., Otsuka A., Nakajima S., Nomura T., Kaplan D.H., Kabashima K. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol.* 2018;19(12):1286–1298. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0256-2>.
23. Stier M.T., Peebles Jr R.S. Innate lymphoid cells and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):480–488. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.290>.
24. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1151–1160. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021481>.
25. Ryffel B., Alves-Filho J.C. ILC2s and Basophils Team Up to orchestrate IL-33-Induced Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(10):2077–2079. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.118>.
26. Mack M.R., Brestoff J.R., Berrien-Elliott M.M., Trier A.M., Yang T.-L.B., McCullen M. et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2020;12(532):eaay1005. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay1005>.
27. Kim J., Kim B.E., Ahn K., Leung D.Y.M. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus Aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(5):593–603. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.5.593>.
28. Orfali R.L., Yoshikawa F.S.Y., Oliveira L.M.D.S., Pereira N.Z., de Lima J.F., Ramos Y.A.L. et al. Staphylococcal enterotoxins modulate the effector CD4⁺ T cell response by reshaping the gene expression profile in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep.* 2019;9(1):13082. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49421-5>.
29. Nakatsuji T., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):263–269. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.003>.
30. Wang V., Keefer M., Ong P.Y. Antibiotic choice and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rate in children hospitalized for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):314–317. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.001>.
31. Hsu D.Y., Shinkai K., Silverberg J.I. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):265–272. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.039>.
32. Leung D.Y. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res.* 2013;98(2):153–157. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.02.010>.
33. Woods M.T., Brown P.A., Baig-Lewis S.F., Simpson E.L. Effects of a novel formulation of fluocinonide 0.1% cream on skin barrier function in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(2):171–176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156681/>.
34. Dähnhardt-Pfeiffer S., Dähnhardt D., Buchner M., Walter K., Proksch E., Fölster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5):437–443. <https://doi.org/10.1111/ddg.12074>.
35. Hung S.H., Lin Y.T., Chu C.Y., Lee C.-C., Liang T.-C., Yang Y.-H. et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(1):51–56. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60859-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60859-9).
36. Gonzalez M.E., Schaffer J.V., Orlov S.J., Gao Z., Li H., Alekseyenko A.V., Blaser M.J. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):481–493.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.066>.
37. Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y., Silverberg J., Farrar J.R. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):10–22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>.

Информация об авторах:

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

Дениева Малика Ивragимовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова; 364093, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32; denieva54@mail.ru

Шевченко Григорий Алексеевич, студент, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gqeef@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology Russian Academy of Sciences; 30, Middle Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; dvoriankova@mail.ru

Malika I. Denieva, Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Kadyrov Chechen State University; 32, A. Sheripov St., Grozny, 364024, Chechen Republic, Russia; denieva54@mail.ru

Gragory A. Shevchenko, Student, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gqeef@mail.ru

Изучение эффективности и безопасности комбинированного применения обогащенной тромбоцитами плазмы и фракционной радиочастотной абляции в лечении рубцов постакне

В.А. Блюмина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8564-4865>, amphitritae@gmail.com

М.Н. Острецова, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Н.А. Джардали, <https://orcid.org/0000-0002-9577-7503>, nataliajardali@yahoo.com

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

Резюме

Введение. В настоящее время изучено большое количество методов лечения рубцов кожи. В качестве одного из наиболее перспективных подходов к лечению рубцовых изменений рассматривается применение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП).

Цель работы. Оценить клиническую эффективность и безопасность комплексного лечения рубцов постакне с использованием ОТП.

Материалы и методы. Проведено открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах. В исследование было включено 78 пациентов с рубцами постакне, которые были распределены случайным образом на 2 группы. Группа 1 состояла из 36 пациентов, получавших ОТП. В течение курса было проведено 5 процедур, каждая из которых осуществлялась с интервалом в 14 дней. В группу 2 вошли 42 пациента, получавших комплексное лечение, которое включало введение ОТП и фракционную радиочастотную абляцию (ОТП + ФРА). Сочетание методов ОТП + ФРА в группе 2 проводилось по схеме: первая процедура – ФРА, через 2 нед. – ОТП в технике микропапул, далее через 2 нед. – ФРА и т. д. В общей сложности было проведено 10 процедур.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного лечения у всех пациентов с постакне клинические показатели выраженности рубцовых изменений кожи статистически значительно снизились, при этом наиболее выраженная динамика была характерна для пациентов группы 2. Оценка рубцов по Ванкуверской шкале показала, что через 6 и 12 мес. после лечения у большинства пациентов снизилась выраженность объективных оценок и собственного отношения к сохраняющимся дефектам внешнего вида. Анализ частоты развития нежелательных реакций во время лечения и в раннем периоде после его окончания показал, что по отдельным нежелательным реакциям не было отмечено существенных межгрупповых различий. Общая частота нежелательных явлений в группах пациентов в отдаленном периоде достоверно не различалась.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что использование ОТП в комплексном лечении рубцовых изменений кожи является клинически эффективным и безопасным методом лечения и позволяет расширить спектр терапевтических подходов в отношении рубцовых деформаций.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, постакне, рубцы, фракционная абляция

Для цитирования: Блюмина В.А., Острецова М.Н., Джардали Н.А. Изучение эффективности и безопасности комбинированного применения обогащенной тромбоцитами плазмы и фракционной радиочастотной абляции в лечении рубцов постакне. *Медицинский совет.* 2022;16(3):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-26-31>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy and safety study of the combined use of platelet-rich plasma and fractional radiofrequency ablation in the treatment of post-acne scars

Valentina A. Blyumina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8564-4865>, amphitritae@gmail.com

Maria N. Ostretsova, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Natalia A. Jardali, <https://orcid.org/0000-0002-9577-7503>, nataliajardali@yahoo.com

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

Abstract

Introduction. So far, a large number of skin scars treating methods have been proposed and tested. The use of platelet-rich plasma (PRP) is currently being considered as one of the most promising approaches to skin scar treatment.

Aim. Clinical efficacy and safety evaluation of complex treatment of post-acne scars using PRP.

Materials and methods. An open, randomized, prospective study was conducted in parallel groups. The study included 78 patients with post-acne scars, then randomized into 2 groups. Group 1: 36 patients receiving platelet-rich plasma (PRP);

group 2: 42 patients receiving complex treatment with PRP and fractional radiofrequency ablation (PRP + FRF). PRP procedures using the micro-papular technique in group 1 were carried out 5 times with an interval of 2 weeks. The combination of PRP + FRF in group 2 was performed according to the following: the first procedure – FRF, two weeks later – PRP using the micro-papular technique. Then after 2 weeks FRF was performed again, and so on. The total number of procedures of both techniques was 10.

Results and discussion. As a result of the treatment, in all patients with post-acne, the clinical indicators of the severity of skin scarring changes decreased significantly, while the most noticeable dynamics were common for patients in group 2. The scars assessment using the Vancouver scale showed that 6 and 12 months after treatment, the severity of objective components and the severity of subjective sensations decreased in most patients. The severity of their own attitude to persistent defects also decreased. Analysis of the frequency of adverse reactions during treatment and in the early period showed that there were no significant intergroup differences in individual adverse reactions. The overall frequency of adverse events in the long-term period also did not significantly differ.

Conclusion. The results of the study indicate that the use of PRP in the complex treatment of scarring is a clinically effective and safe method of treatment and allows you to expand the range of therapeutic approaches for scarring skin deformities.

Keywords: platelet-rich plasma, post-acne, scars, fractional ablation

For citation: Blyumina V.A., Ostretsova M.N., Jardali N.A. The efficacy and safety study of the combined use of platelet-rich plasma and fractional radiofrequency ablation in the treatment of post-acne scars. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-26-31>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акне представляет собой широко распространенное хроническое воспалительное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез, которое проявляется с различной выраженностью почти у 80% подростков мужского и женского пола [1, 2]. В основе этиопатогенеза болезни лежит ряд факторов: повышенная продукция андрогенов, повышенная секреция кожного сала, аномальное ороговение волосяных фолликулов и протоков сальных желез, усиленная колонизация бактериями *Cutibacterium acnes* и развитие воспалительной реакции с участием лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов [1, 3, 4]. Достаточно частым результатом течения акне являются рубцы, причем примерно у 50% пациентов после заживления наблюдаются клинически значимые изменения кожи – рубцы постакне [1].

К настоящему времени предложено и апробировано большое количество методов лечения рубцов кожи, в т.ч. электрофорез, лазерофорез, введение препаратов с помощью микротоков, фонофорез, криомассаж, лазеротерапия, мезотерапия, пилинги, терапевтическая дермабразия, аблятивные лазеры, фракционная радиочастотная абляция (ФРА) [4, 5]. В качестве одного из перспективных подходов к лечению рубцовых изменений кожи в настоящее время рассматривается применение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), которая широко применяется в различных областях медицины с целью стимуляции и модулирования процессов репарации поврежденных и травмированных тканей. Для получения ОТП цельную аутокровь центрифугируют для создания концентрации тромбоцитов, превышающей таковую в цельной крови [6, 7]. Материалы опубликованных исследований указывают на высокий потенциал данного метода в лечении ряда кожных заболеваний, в т.ч. андрогенной и гнездной алопеций [8–12]. Установлено, что

тромбоциты индуцируют синтез ряда факторов роста, которые играют ключевую роль в восстановительных процессах, происходящих в поврежденных тканях [7, 9, 13, 14]. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что введение ОТП в организм кроликов может способствовать восстановлению поврежденного эпителия и уменьшению выраженности воспаления после травмы [14].

Имеются также данные о том, что, например, применение метода лазерной абляции с использованием CO₂-лазера эффективно в лечении рубцовых проявлений постакне, в частности, атрофических рубцов [15, 16]. Применение этого метода основано на очаговом фото-термическом воздействии на измененные участки тканей. В отдельных работах было продемонстрировано, что применение ОТП после проведения процедуры лазерной абляции ускоряет восстановление кожного барьера, снижая при этом выраженность и продолжительность эритемы [17]. Доказано, что применение ОТП как в виде внутрikoжной инъекции, так и в виде аппликаций тромбоцитарных сгустков после воздействия излучения CO₂-лазера способствует лучшему восстановлению поврежденной лазером кожи и улучшает клинический вид рубцов постакне по сравнению с результатами у пациентов, в лечении которых не применялись эти методы [18]. Однако, как отмечают некоторые авторы, следует учитывать, что термическое воздействие может сопровождаться побочными эффектами, в частности, эритемой, отеком и пигментацией различной степени выраженности [19, 20]. При этом данные систематических исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности подобного подхода в лечении рубцовых изменений кожи, в литературе практически отсутствуют.

Цель работы – оценить клиническую эффективность и безопасность комплексного лечения рубцов постакне с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах, в которое было включено 78 пациентов с рубцами постакне. Больные случайным образом были разделены на 2 группы: в группу 1 (ОТП) вошли 36 человек, в лечении которых была использована ОТП; группа 2 (ОТП+ФРА) состояла из 42 человек, в лечении которых были использованы ОТП и ФРА.

В терапии пациентов 1-й группы использовалась ОТП. Процедура состояла из забора крови, получения ОТП, введения аутоплазмы пациенту. Забор крови в объеме 30–50 мл осуществлялся стандартно с помощью периферического венозного катетера или иглы большого диаметра, чтобы не повредить форменные элементы крови. После забора кровь помещали в стандартные стерильные пробирки, содержащие антикоагулянт. Для получения ОТП кровь подвергали центрифугированию. Далее проводился основной этап процедуры – внутрикожные инъекции полученного плазменного концентрата тромбоцитов с помощью классической мезотерапевтической техники микропаул. В течение курса было проведено 5 процедур, каждая из которых осуществлялась с интервалом в 2 нед.

При проведении процедуры радиочастотной абляции пациентам 2-й группы использовали наконечник 24 Pin с покрытием, мощность радиочастотной энергии составляла 30–40 мДж/электрод. Наконечник располагался на коже стык в стык с минимальным перекрытием электродной матрицы и боковых электродов. Всего было проведено 5 процедур, каждая из которых осуществлялась с интервалом в 30 дней.

Комплексное лечение с применением ОТП и ФРА проводилось по следующей схеме: 1-я процедура включала обработку рубцов постакне ФРА, через 2 нед. проводилась процедура ОТП в технике микропаул, далее через 2 нед. проводилась ФРА и т. д., что в общем составило по 5 процедур обеих методик.

Методы обследования пациентов включали оценку жалоб, сбор анамнеза, изучение объективного статуса пациентов с рубцовыми изменениями кожи. Клиническая эффективность применения различных методов лечения рубцов постакне изучалась с использованием модифицированной Ванкуверской шкалы оценки признаков рубцовой деформации (Vancouver Scar Scale): П1 (тип рубца), П2 (консистенция), П3 (цвет), П4 (чувствительность рубца). Также оценивалась динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) пациентов, включенных в исследование.

Оценка безопасности использованных в работе методов лечения проводилась путем анализа частоты нежелательных явлений, которые возникали у пациентов в период проведения лечения. Также фиксировались нежелательные явления в отдаленном периоде после проведенного лечения рубцов постакне.

Анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10 и Microsoft Excel (2016). Для представления всех непрерывных и дискретных количественных показателей

рассчитывались средние значения со стандартной ошибкой среднего показателя, качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов в соответствующих группах. Межгрупповые сравнения по количественным показателям проводились с использованием рангового непараметрического критерия Манна-Уитни в несвязанных выборках и с помощью критерия Вилкоксона в связанных выборках. Для анализа различий по качественным параметрам применялись критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного лечения у пациентов все клинические показатели выраженности рубцовых изменений кожи статистически значимо снизились, при этом наиболее выраженная динамика была характерна для пациентов группы 2, в комплексном лечении которых была использована ОТП и ФРА. Оценка рубцовых деформаций по Ванкуверской шкале показала, что через 6 мес. после окончания проведенного лечения у пациентов, включенных в исследование, существенно снизилась выраженность объективных составляющих и субъективных ощущений у большинства обследуемых, уменьшилась выраженность собственного отношения к сохраняющимся дефектам (табл. 1).

Наиболее значимое уменьшение показателя Ванкуверской шкалы было характерно для пациентов группы 2 (ОТП + ФРА). В течение 6 мес. после окончания проведенного лечения величина данного параметра у пациентов, в лечении которых применяли предложенный нами подход, была значительно ниже соответствующих показателей в группе сравнения ($p < 0,05$). Выявленные соотношения данных по Ванкуверской шкале были установлены и спустя 1 год после проведенного лечения.

Применение предложенного подхода к лечению рубцовых изменений постакне сопровождалось статистически значимым снижением субъективных ощущений больных, также отмечались изменения цвета и консистенции рубцов. Изменения клинических признаков постакне рубцов кожи закономерно сопровождалось улучшением качества жизни пациентов, что проявлялось снижением показателя ДИКЖ. Так, если до лечения значения данного параметра существенно не различались в группах исследования, то через 1 мес. наблюдалось его снижение во всех группах

● **Таблица 1.** Динамика выраженности рубцовых изменений кожи по Ванкуверской шкале, баллы, $M \pm m$

● **Table 1.** Vancouver scale of severity of scarring of the skin, points, $M \pm m$

Срок наблюдения	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 42)
До лечения	9,31 ± 1,33	9,14 ± 0,75
3 мес. лечения	8,92 ± 1,50	8,45 ± 0,69
6 мес. лечения	8,08 ± 0,61	6,27 ± 0,67*
12 мес. лечения	5,29 ± 0,47	3,83 ± 0,72*

* Различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 по критерию Манна – Уитни.

пациентов, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 2). Через полгода с начала лечения значение показателя ДИКЖ было минимальным у пациентов 2-й группы (ОТП + ФРА), его величина была статистически значительно ниже ($p < 0,05$) соответствующего уровня в группе сравнения (ОТП). Спустя 12 мес. после начала наблюдения выявленная тенденция к снижению показателя сохранилась.

Анализ частоты нежелательных реакций во время лечения и в раннем периоде после его окончания показал, что болевые ощущения отмечали по одному пациенту из каждой группы (табл. 3). Жалобы на дискомфорт поступали от 3 больных (8,3%) из 1-й группы и 2 пациента (4,8%) из 2-й группы. Таким образом, по отдельным нежелательным реакциям не было отмечено существенных межгрупповых различий.

Частота нежелательных явлений, зафиксированных у включенных в исследование пациентов, в отдаленном периоде приведена в табл. 4. В 1-й группе (ОТП) у одного пациента наблюдалась гиперпигментация (2,8%), в то время как во 2-й группе (ОТП + ФРА) такого явления отмечено не было.

Гипопигментация наблюдалась у пациентов, лечение которых проводилось только с использованием ОТП. Так, было зафиксировано 2 таких случая (5,6 %), тогда как в группе ОТП + ФРА, где применялось комбинированное лечение, гипопигментация была выявлена только у одного пациента (2,4 %).

Общая частота нежелательных явлений в отдаленном периоде в группе 2 составила 2,4%. В группе 1 было отмечено 3 нежелательных явления, что составило 8,3%, при этом наблюдавшиеся межгрупповые различия не достигали статистической значимости.

В целом результаты проведенного исследования показали, что наиболее эффективным методом лечения рубцовых изменений кожи является комбинированное применение ОТП и ФРА. Установлено, что после проведения курса лечения у пациентов обеих групп отмечалось улучшение результатов оценки состояния рубцов по Ванкуверской шкале, а также повышение уровня качества жизни, о чем свидетельствовало снижение значения дерматологического индекса качества жизни. При этом максимально выраженные благоприятные изменения были отмечены в группе пациентов, лечение которых проводилось с помощью комбинированного подхода (ОТП + ФРА).

Следует отметить, что использование ОТП и ФРА является безопасным методом лечения, что доказано минимальным количеством нежелательных реакций во время проведения процедур и в раннем периоде после их окончания, а также низкой частотой развития нежелательных явлений в отдаленном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что результаты использования ОТП в лечении различных заболеваний, в т. ч. рубцов постакне, зависят не только от характеристик плазмы, но и от режимов ее применения, а также сочета-

● **Таблица 2.** Динамика дерматологического индекса качества жизни, баллы, $M \pm \sigma$

● **Table 2.** The dermatological quality of life index (DQLI), points, $M \pm \sigma$

Срок наблюдения	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 42)
До лечения	9,39 $\pm$ 1,02	9,44 $\pm$ 1,28
Через 1 мес. после начала лечения	8,99 $\pm$ 1,11	8,54 $\pm$ 0,33
Через 6 мес. после начала лечения	7,57 $\pm$ 0,48	5,80 $\pm$ 1,19*
Через 12 мес. после начала лечения	4,51 $\pm$ 0,77	3,18 $\pm$ 0,41*

* Статистически значимые различия при сравнениях с группой 1 ($p < 0,05$)

● **Таблица 3.** Частота нежелательных явлений во время выполнения процедур и в раннем периоде после проведения лечения

● **Table 3.** Adverse events during the procedures and in the early posttreatment period

Нежелательные явления	Группа 1 (n = 36)		Группа 2 (n = 42)	
	абс.	%	абс.	%
Боль	1	2,8	1	2,4
Дискомфорт	3	8,3	2	4,8
Всего	4	11,1	3	7,1

● **Таблица 4.** Частота нежелательных явлений в отдаленном периоде

● **Table 4.** Adverse events in the long-term period

Нежелательная реакция после процедуры	Группа 1 (n = 36)		Группа 2 (n = 42)	
	абс.	%	абс.	%
Гиперпигментация	1	2,8	–	–
Гипопигментация	2	5,6	1	2,4
Всего	3	8,3	1	2,4

ния с другими методами лечебного воздействия [8, 12, 21, 22]. Имеются свидетельства того, что многократное проведение процедуры показывает лучшие результаты, чем однократное выполнение. При этом известно, что выраженные эффекты применения ОТП проявляются, как правило, через 3–6 мес. после введения плазмы, а развившийся эффект в дальнейшем сохраняется [23]. Предполагается, что применение ОТП «сглаживает» действие фракционной радиочастотной абляции на кожу, способствует снижению частоты и выраженности побочных эффектов лечения (эритема и отек) [24]. Также доказана эффективность комбинированного воздействия в лечении рубцов постакне [25].

Необходимо отметить, что полученные данные согласуются с результатами, представленными другими авторами. В частности, в исследовании H.I. Gawdat et al., проведенном в 2014 г., продолжительность эритемы и отека в группе пациентов, которым проводилось комбинированное лечение с использованием ОТП и ФРА,

была ниже по сравнению с контрольной группой, хотя при этом не наблюдалось существенных различий по выраженности болевых ощущений у пациентов разных групп. Клиническое улучшение проявлений постакне рубцов в экспериментальной группе, где применялась ОТП, было более выраженным по сравнению с группами сравнения [26].

Результаты метаанализа, проведенного N. Wu et al. в 2021 г., показали, что клиническая эффективность комбинированного лечения ОТП и ФРА при лечении постакне рубцов выше, чем результативность лечения этих пациентов с использованием только лазерного воздействия. При этом авторы отмечают более высокую безопасность такого подхода, что выражалось меньшим количеством побочных эффектов и более быстрым временем восстановления после проведенного лечения [27].

Эффективность сочетанного применения ОТП и фракционного лазера (ФЛ) в лечении рубцов постакне была также продемонстрирована в исследовании J.T. Zhu et al., осуществленном в 2013 г. Пациентам назначалась лазерная терапия эрбиевым ФЛ, затем проводилось нанесение ОТП местно (в форме геля). По результатам лечения улучшение на 50% было отмечено у 68% и 91% пациентов после 1-го и 3-го курсов лечения соответственно [28].

В процессе исследования J.W. Lee et al., проведенного в 2011 г., пациентам с рубцами постакне после курса лазерной терапии аблятивным фракционным CO₂-лазером на одной половине лица выполнялись инъекции ОТП, а на другой – инъекции физиологического раствора. Было установлено, что применение ОТП сопровождалось уменьшением продолжительности и выраженности эритемы и отека. Согласно оценкам независимых экспертов-дерматологов использование ОТП способствовало более

выраженному улучшению общей балльной оценки эффективности лечения по сравнению с соответствующим уровнем оценки на контрольной стороне. Среднее улучшение составило 2,7 ± 0,7 балла после применения ОТП и 2,3 ± 0,5 балла на контрольной стороне [29].

Целью исследования S. Sharma et al., осуществленного в 2021 г., была сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированного использования ОТП и фракционного абляционного CO₂-лазера по сравнению с применением только лазерного воздействия при лечении рубцов постакне. В исследовании было включено 30 пациентов с рубцами, которым после лазерной терапии на одной половине лица выполнялись инъекции ОТП, а на другой – инъекции физиологического раствора. Было установлено, что более заметное статистически значимое снижение выраженности рубцовых изменений по результатам оценки с помощью шкал Гудмана и Барона с обеих сторон было в месте введения ОТП [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что использование ОТП в комплексном лечении рубцовых изменений является клинически эффективным и безопасным методом терапии, применение которого позволяет расширить спектр терапевтических подходов в отношении рубцовых деформаций кожи, снижает уровни показателей оценки выраженности рубцов и субъективных ощущений у пациентов, что в свою очередь повышает качество их жизни.



Поступила / Received 17.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2022

Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

- Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:13–25. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55832>.
- Fife D., Zachary C.B. Combining Techniques for Treating Acne Scars. *Cur Dermatol Rep.* 2012;1:82–88. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13671-012-0011-0>.
- Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dreno B., Kang S., Leyden J.J. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5 Suppl):S1–S50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.01.019>.
- Hsieh T.-S., Chiu W.-K., Yang T.-F., Wang H.-J., Chen C. A Meta-analysis of the Evidence for Assisted Therapy with Platelet-Rich Plasma for Atrophic Acne Scars. *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43(6):1615–1623. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01471-w>.
- Tian J., Lei X.X., Xuan L., Tang J.B., Cheng B. Application of plasma-combine regeneration technology in managing facial acne scars. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(3):138–144. <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1481512>.
- Zhang M., Park G., Zhou B., Luo D. Applications and efficacy of platelet-rich plasma in dermatology: A clinical review. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(5):660–665. <https://doi.org/10.1111/jocd.12673>.
- Олисова О.Ю., Авагян Д.В. Терапия рубцов постакне при сочетанном применении абляционного фототермоллиза CO₂-лазером и аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2018;21(1):48–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-rubtsov-postakne-pri-sochetannom-primenenii-ablyatsionnogo-fototermoliza-co2-lazerom-i-autologichnoy-obogaschyonnoy/viewer>.
- Олисова О.Ю., Авагян Д.В. Treatment of postoperative scars with combined use of CO₂ laser ablation and autologous platelet enriched plasma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2018;21(1):48–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-rubtsov-postakne-pri-sochetannom-primenenii-ablyatsionnogo-fototermoliza-co2-lazerom-i-autologichnoy-obogaschyonnoy/viewer>.
- Parambath N., Sharma V.K., Parihar A.S., Sahni K., Gupta S. Use of platelet-rich plasma to suspend noncultured epidermal cell suspension improves repigmentation after autologous transplantation in stable vitiligo: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):472–476. <https://doi.org/10.1111/ijd.14286>.
- Мареева А.Н., Кондрахина И.Н., Абуладзе М.Г. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении нерубцовых облысений (андрогенетической, гнездной алопеции). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;91(3):62–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-3-62-66>.
- Мареева А.Н., Кондрахина И.Н., Абуладзе М.Г. Using platelet-enriched autologous plasma for treatment of non-scarring alopecia (androgenetic and circumscribed alopecia). *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;91(3):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-3-62-66>.
- Mahamoud W.A., Barbary R.A.E., Ibrahim N.F., Akmal E.M., Ibrahim S.M. Fractional carbon dioxide laser combined with intradermal injection of autologous platelet-rich plasma versus noncross-linked hyaluronic acid in the treatment of atrophic postacne scars: A split face study. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(6):1341–1352. <https://doi.org/10.1111/jocd.13427>.
- Long T., Gupta A., Ma S., Hsu S. Platelet-rich plasma in noninvasive procedures for atrophic acne scars: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(4):836–844. <https://doi.org/10.1111/jocd.13331>.
- Emer J. Platelet-Rich Plasma (PRP): Current Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2019;24(5):1–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31584784/>.

13. Anitua E., Sanchez M., Nurden A.T., Nurden P., Orive G., Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006;24(5):227–234. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.02.010>.
14. Molina-Minano F., Lopez-Jornet P., Camacho-Alonso F., Vicente-Ortega V. The use of plasma rich in growth factors on wound healing in the skin: experimental study in rabbits. *Int Wound J.* 2009;6(2):145–148. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00592.x>.
15. Wang J.V., Saedi N. The utility of understanding atrophic acne scar formation for prevention and treatment. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):819. <https://doi.org/10.1111/bjd.17020>.
16. Connolly D., Vu H.L., Mariwalla K., Saedi N. Acne scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(9):12–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344322/>.
17. Na J.-I., Choi J.-W., Choi H.-R., Jeong J.-B., Park K.-C., Youn S.-W., Huh C.-H. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg.* 2011;37(4):463–468. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.01916.x>.
18. Kar B.R., Raj C. Fractional CO₂ Laser vs Fractional CO₂ with Topical Platelet-rich Plasma in the Treatment of Acne Scars: A Split-face Comparison Trial. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10(3):136–144. https://doi.org/10.4103/JCASJCS.99_17.
19. Hedelund L., Haak C.S., Togsverd-Bo K., Bogh M.K., Bjerring P., Haedersdal M. Fractional CO₂ laser resurfacing for atrophic acne scars: a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Surg Med.* 2012;44(6):447–452. <https://doi.org/10.1002/lsm.22048>.
20. Fife D.J., Fitzpatrick R.E., Zachary C.B. Complications of fractional CO₂ laser resurfacing: Four cases. *Lasers Surg Med.* 2009;41(3):179–184. <https://doi.org/10.1002/lsm.20753>.
21. Chouhan D.K., Dhillon M.S., Patel S., Bansal T., Bhatia A., Kanwat H. Multiple Platelet-Rich Plasma Injections Versus Single Platelet-Rich Plasma Injection in Early Osteoarthritis of the Knee: An Experimental Study in a Guinea Pig Model of Early Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2019;47(10):2300–2307. <https://doi.org/10.1177/0363546519856605>.
22. Dong Y., Zhang B., Yang Q., Zhu J., Sun X. The effects of platelet-rich plasma injection in knee and hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):263–277. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05185-2>.
23. Saedi N., Petelin A., Zachary C. Fractionation: a new era in laser resurfacing. *Clin Plast Surg.* 2011;38(3):449–461. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2011.02.008>.
24. Hui Q., Chang P., Guo B., Zhang Y., Tao K. The Clinical Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Combined with Ultra-Pulsed Fractional CO₂ Laser Therapy for Facial Rejuvenation. *Rejuvenation Res.* 2017;20(1):25–31. <https://doi.org/10.1089/rej.2016.1823>.
25. Shin M.-K., Lee J.-H., Lee S.-J., Kim N.-I. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2012;38(4):623–630. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22288389/>.
26. Gawdat H.I., Hegazy R.A., Fawzy M.M., Fathy M. Autologous platelet rich plasma: topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Surg.* 2014;40(2):152–161. <https://doi.org/10.1111/dsu.12392>.
27. Wu N., Sun H., Sun Q., Cong L., Liu C., Zheng Y., Ma L., Cong X. A meta-analysis of fractional CO₂ laser combined with PRP in the treatment of acne scar. *Lasers Med Sci.* 2021;36(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03105-z>.
28. Zhu J.T., Xuan M., Zhang Y.N., Liu H.-W., Cai J.-H., Wu Y.-H. et al. The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne. *Mol Med Rep.* 2013;8(1):233–237. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1455>.
29. Lee J.W., Kim B.J., Kim M.N., Mun S.K. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: a simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):931–938. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.01999.x>.
30. Sharma S., Kaur J., Kaur T., Bassi R. Fractional Carbon Dioxide Laser versus Combined Fractional Carbon Dioxide Laser with Platelet-rich Plasma in the Treatment of Atrophic Post-acne Scars: A Split-face Comparative Study. *J Cutan Aesthet Surg.* 2021;14(1):41–46. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34084007/>.

Информация об авторах:

Блюмина Валентина Арнольдовна, ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; amphitritae@gmail.com
Острецова Мария Николаевна, 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; ostretsova-mn@rudn.ru
Джардали Наталия Ахмадовна, студент 6-го курса специальности «лечебное дело» Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; nataliajardali@yahoo.com

Information about the authors:

Valentina A. Blyumina, 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; amphitritae@gmail.com
Maria N. Ostretsova, 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; ostretsova-mn@rudn.ru
Natalia A. Jardali, 6th Year Student of the Specialty "General Medicine", Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; nataliajardali@yahoo.com

Экзема кистей: возможные риски и выбор терапии

Л.Р. Сакания^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>

О.Ю. Смолкина^{1,3}, <http://orcid.org/0000-0002-3235-6461>

И.М. Корсунская^{1,2,✉}, <http://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 27473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

³ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 6

Резюме

Экзема рук довольно часто встречаемое заболевание – до 5% в общей популяции. Кроме того, экзема тесно связана с атопией и, как и атопический дерматит, с мутацией в гене FLG. Помимо генетических факторов, причиной экземы являются внешние раздражители и токсические вещества. Экзема часто возникает в семьях с атопическими заболеваниями, в т. ч. астмой, аллергическим ринитом/сенной лихорадкой (и пищевой аллергией) и атопическим дерматитом. Эти заболевания имеют общий патогенез и часто встречаются вместе у одного человека и/или представителей одной семьи. Экзематозные высыпания нередко сопровождаются зудом. Этот симптом может привести не только к нарушениям сна, но и к присоединению вторичной инфекции. По некоторым данным, частота возникновения инфекций при экземе может достигать более 70%. В подобных случаях препаратами выбора становятся комбинированные глюкокортикостероиды (ГКС), в чьем составе помимо ГКС есть антимикотик и антибиотик. Наш практический опыт показывает высокую эффективность комбинации беклометазона дипропионата, гентамицина и клотримазола не только в случаях экземы, осложненной вторичной инфекцией, но и у пациентов с другими инфицированными хроническими дерматозами. В статье рассмотрены эти и другие практические аспекты и проблемы терапии экземы кистей, этиологические факторы, приводящие к развитию заболевания, приведены актуальные данные из клинических рекомендаций и руководств по лечению экземы.

Ключевые слова: экзема, вторичная инфекция, беклометазон дипропионат, клотримазол, гентамицин

Для цитирования: Сакания Л.Р., Смолкина О.Ю., Корсунская И.М. Экзема кистей: возможные риски и выбор терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(3):32–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-32-36>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании «Гленмарк». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Hand eczema: possible risks and choice of therapy

Luiza R. Sakaniya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>

Olga Yu. Smolkina^{1,3}, <http://orcid.org/0000-0002-3235-6461>

Irina M. Korsunskaya^{1,2,✉}, <http://orcid.org/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

³ Scientific and Clinical Consulting Center of Allergology and Immunology; 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia

Abstract

Hand eczema is a common disease – up to 5% in the general population. In addition, eczema is closely related to atopy and, like atopic dermatitis, to a mutation in the FLG gene. In addition to genetic factors, eczema is caused by external irritants and toxic substances. Eczema often occurs in families with atopic diseases, including asthma, allergic rhinitis/hay fever (and food allergies), and atopic dermatitis. These diseases share a common pathogenesis and often occur together in the same person and/or family. Eczematous rashes are often accompanied by itching. This symptom can lead not only to sleep disturbances but also to secondary infections. According to some data, the rate of infections in eczema can be more than 70%. In such cases, the drugs of choice are combined glucocorticosteroids (GC), which in addition to GC contain an antimycotic and an antibiotic. Our practical experience shows the high effectiveness of the combination of beclomethasone dipropionate, gentamicin, and clotrimazole not only in cases of eczema complicated by secondary infection but also in patients with other infected chronic dermatoses. This article reviews these and other practical aspects and problems in the treatment of hand eczema, discusses the etiological factors that lead to the development of the disease, and presents current data from clinical recommendations and guidelines for the treatment of eczema.

Keywords: eczema, secondary infection, beclomethasone dipropionate, clotrimazole, gentamicin

For citation: Sakaniya L.R., Smolkina O.Yu., Korsunskaya I.M. Hand eczema: possible risks and choice of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-32-36>.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Glenmark. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Слово «атопия» обозначает генетическую тенденцию к выработке антител к иммуноглобулину E (IgE) в ответ на небольшое количество обычных белков окружающей среды, таких как пыльца, клещ домашней пыли и пищевые аллергены [1, 2]. Около 30% людей с экземой часто страдают астмой и 35% – аллергическим ринитом [3]. По некоторым данным, у одной трети до половины людей с экземой рук заболевание имеет atopическую природу [4–6]. Однако известно, что не у всех пациентов с экземой одновременно возникает атопия.

ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Причины экземы до конца не изучены, однако генетические факторы, как и факторы окружающей среды, важны для определения как возникновения, так и тяжести заболевания [7]. Дисфункция кожного барьера и иммунологические нарушения лежат в основе патогенеза экземы [8, 9]. Идентификация мутаций в гене, кодирующем белок кожного барьера, филаггрин, подтвердила его роль в генетической предрасположенности к заболеванию, однако мутации филаггрина возникают не во всех случаях экземы [10]. Роль генетических факторов, особенно связь между мутациями филаггрина (FLG) и экземой, все еще исследуется [11–13]. По-видимому, другие факторы участвуют в развитии патологии.

Наиболее часто экзема локализуется на кистях рук. Экзема рук – распространенное заболевание, встречаемость которого колеблется от 1 до 5% среди населения в целом. Если включить легкие случаи, годовая распространенность может достигать 10% [14–16]. J. Thyssen et al. провели обзор семи эпидемиологических исследований экземы рук и пришли к выводу, что средний уровень заболеваемости экземой рук составил 5,5 случая на 1000 человек. Для женщин частота возникновения экземы рук составляла 9,6 случая на 1000 человек, а для мужчин – 4,0 случая на 1000 человек [15]. Возможное объяснение этой гендерной разницы – более частый контакт женщин с водой и химическими раздражителями, например, уборка, уход и укладка волос [17]. Частота зарегистрированных, т. е. обычно более тяжелых, случаев, связанных с профессиональной деятельностью, оценивается выше 0,7 на 1000 человек в год с гораздо более высокими показателями (до 1 из 100) в группах высокого риска, таких как парикмахеры, повара и т. д. [18]. Экзема рук может сопровождаться аналогичными кожными изменениями на стопах, особенно у представителей профессий, которые длительное время проводят в закрытой спецодежде.

Наиболее частые внешние причины экземы рук включают контакт с легкими токсичными веществами или раздражителями (например, водой и мылом). Возникающий в результате раздражающий контактный дерматит можно отличить от аллергического контактного дерматита, который вызывается контактом кожи с аллергенами. Аллергический контактный дерматит встречается реже, чем раздражающий контактный дерматит, и возникает

только у людей, у которых развилась контактная аллергия на определенные вещества, такие как латекс, моющие средства или металлы. Попавшие внутрь аллергены могут иногда спровоцировать экзему рук [19].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Зуд часто встречается у людей с экземой рук. Зуд, вызванный экземой рук, может быть сильным, что приводит к потере сна у больного и у других членов семьи. Может развиваться порочный круг симптомов, вызывающих повреждение кожи, т. н. цикл зуда. Трещины и везикулы могут вызывать болезненные ощущения. Кроме того, всегда возникает риск присоединения вторичной инфекции. Клинически это состояние проявляется образованием корок и наличием гнойных эрозий на участках ранее существовавшей экземы. При лабораторных исследованиях чаще всего обнаруживаются *S. aureus* и *Candida alb.*, но также могут встречаться бета-гемолитические стрептококки [20]. В этой ситуации явная инфекция поддается лечению антибиотиками, хотя сама экзема – нет. Сообщалось, что обострениям экземы предшествует уменьшение микробного разнообразия и что *S. aureus* является основным видом, обнаруживаемым во время обострения [20].

По данным китайского исследования, в котором приняло участие 8 758 реципиентов с различными дерматологическими диагнозами, уровень бактериальной инфекции составил 71,5% у пациентов с острой экземой, что было намного выше, чем у пациентов с хронической экземой (38,6%), но не отличался от таковых пациентов с подострой экземой. Вероятность бактериальной инфекции при острой экземе также была выше, чем при подострой экземе и хронической экземе (45,9% против 36,5%; 45,9% против 8,3%). Риск возникновения и общая частота бактериальных инфекций у мужчин была значительно выше, чем у женщин (35,3% против 32,7% и 52,8% против 48,3% соответственно). Также наблюдалась положительная корреляция между течением заболевания и частотой бактериальной инфекции [21].

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Для борьбы с болезнью используется множество разнообразных методов терапии, таких как:

- средства защиты кожи, в т. ч. перчатки;
- местные методы лечения (мягкие смягчающие вещества, кремы/мази с кортикостероидами, ингибиторы кальциневрина, каменноугольная смола и производные, облучение ультрафиолетовым (УФ) светом или рентгеновскими лучами);
- системное лечение (пероральные кортикостероиды, пероральные ретиноиды или другие иммунодепрессанты, такие как циклоспорин).

Основными способами лечения являются назначение местных кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, физиотерапия или системные иммунодепрессанты (в тяжелых случаях). Однако первой линией терапии служат комбинированные глюкокортикостероиды в связи с высоким риском присоединения вторичной инфекции и при невозможности проведения лабораторного исследования.

К таким препаратам относится крем Кандидерм – не имеющая аналогов комбинация трех активных компонентов: беклометазона дипропионата 0,025%, гентамицина 0,1% и клотримазола 1%.

Отличительной особенностью крема Кандидерм является включение в его состав особого ГКС – беклометазона дипропионата.

Беклометазона дипропионат – синтетический хлорированный глюкокортикостероид, согласно международной классификации, входит в группу сильных (III) препаратов с выраженной противовоспалительной, противозудной и сосудосуживающей активностью¹.

Беклометазона дипропионат в отличие от других кортикостероидов является пролекарством, т. е. химически модифицированной формой лекарственного средства, которая в биосредах человеческого организма во время метаболических процессов превращается в лекарственное средство, обладающее более высокой степенью активности, чем *in vitro* (механизм биоактивации) [22, 23]. Не обладая исходной фармакологической активностью и подвергаясь действию эстераз (ферментов воспаления), беклометазона дипропионат гидролизует до фармакологически высокоактивного метаболита беклометазона-17-монопропионат, который:

- подавляет аллергические реакции замедленного типа, обеспечивая высокую эффективность и быстроту наступления противовоспалительного эффекта:

- подавляет продукцию метаболитов арахидоновой кислоты и снижает выделение из тучных клеток медиаторов воспаления, за счет чего тормозится аллергическая реакция немедленного типа [23].

Аффинность рецепторов активного метаболита 17-беклометазона монопропионат в 30 раз превышает исходное соединение [24], однако реакция биоактивации протекает только в очаге воспаления – там, где ГКС распознал и связался с мишенью действия (рецепторами), в то время как неповрежденные ткани остаются метаболически неактивны. Благодаря реакции биоактивации беклометазон оказывает противовоспалительное действие именно в ограниченном очаге воспаления, что обеспечивает выраженное снижение интенсивности симптомов в сочетании с хорошей переносимостью.

Введение атома галогена (хлора или фтора) является модернизацией, направленной на увеличение силы действия ГКС. Беклометазона дипропионат является нефторированным ГКС, содержит один атом хлора. Как правило, местные и системные побочные эффекты присущи галогенизированным стероидным препаратам первого поколения (например, фторированным препаратам с бетаметазоном). Это обусловлено характером взаимодействия препаратов с транспортным белком крови: у галогенизированных ГКС первых поколений ингибировано связывание с транскортином, что увеличивает риск развития системных побочных эффектов [25]. Отсутствие системного эффекта у хлорированных ГКС уменьшает вероятность

нежелательных явлений и влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГНЧС) [26, 27].

Второй активный компонент в составе крема Кандидерм – клотримазол относится к азолам, обладающим выраженным антимикотическим действием. Клотримазол имеет широкий спектр противогрибкового действия, штаммы грибов, имеющих резистентность к клотримазолу, встречаются редко [28].

Третье действующее вещество в составе крема Кандидерм – гентамицин – антибиотик широкого спектра из группы аминогликозидов, обладающий высокой бактерицидной активностью в отношении аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий за счет двойного механизма действия (подавление биосинтеза белков и повреждение цитоплазматической мембраны).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

В качестве примера высокой клинической эффективности применения крема Кандидерм при экземе приведем историю болезни пациента Ш. 32 лет. В анамнезе – атопический дерматит в длительной ремиссии, появление текущих высыпаний связывает с использованием антисептических средств. Статус *localis*: на фоне яркой гиперемии, отека множественные везикулезные и пустулезные элементы, единичные точечные эрозии (рис. 1). Пациенту поставлен диагноз «Экзема кистей, осложненная вторичной инфекцией». Рекомендовано системное применение антигистаминных препаратов, местно: крем Кандидерм два раза в день в течение 14 дней. При повторном осмотре через 7 дней на кожных покровах отсутствуют свежие высыпания, сохраняется слабовыраженная гиперемия и шелушение (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Также приводим историю болезни пациентки Б. 53 лет с диагнозом «Хроническая экзема». Текущее обострение возникло как реакция на длительное ношение защитных перчаток. Статус *localis*: на коже кистей множественные

● **Рисунок 1.** Пациент Ш. до начала терапии

● **Figure 1.** Patient Sh. before the beginning of therapy



● **Рисунок 2.** Пациент Ш. через 7 дней терапии

● **Figure 2.** Patient Sh. after 7 days of therapy



¹ Potency of Topical Corticosteroids (UK Classification). Available at: <https://www.knowledge-dose.com/topical-corticosteroids-potency-uk-classification>.

● **Рисунок 3.** Пациентка Б. до начала терапии
● **Figure 3.** Patient B. before the beginning of therapy



трещины, эксфолиации, эрозии на фоне яркой гиперемии, отека (рис. 3). Пациентку беспокоит выраженный зуд. В качестве терапии назначен крем Кандидерм по вышеописанной схеме и антигистаминные препараты. Через 10 дней у пациентки остается гиперемия, незначительная отечность, единичные точечные эрозии, шелушение (рис. 4). Пациентке рекомендовано продолжить терапию в сочетании с увлажняющими средствами, после разрешения кожного процесса при ношении средств индивидуальной защиты использовать защитные кремы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные примеры демонстрируют, что назначение крема Кандидерм в терапии экземы, осложненной вторичной инфекцией, позволяет добиться быстрого клини-

● **Рисунок 4.** Пациентка Б. через 10 дней терапии
● **Figure 4.** Patient B. after 10 days of therapy



ческого эффекта при острых и хронических формах заболевания. Нами препарат применяется с 2009 г. при различных дерматозах, осложненных микст-инфекцией. Включение Кандидерма в комплексную терапию таких дерматозов, как атопический дерматит, варикозная экзема, микробная экзема, контактно-аллергический дерматит и др., позволяет в течение 2–3 нед. избавить наших пациентов от кожного зуда и выраженных проявлений инфекции. Хотелось бы отметить, что в задачи специалиста входит не только назначение адекватной терапии, но и обучение пациентов правильному уходу за проблемной кожей, рекомендации по продлению ремиссии и предупреждению обострений заболевания.

Поступила / Received 20.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
Принята в печать / Accepted 08.02.2022

Список литературы / References

- Stone K.D. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(5): 634–646. <https://doi.org/10.1097/00008480-200210000-00012>.
- Thomsen S.F. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Res J.* 2015;2(1):24642. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v2.24642>.
- Luoma R., Koivikko A., Viander M. Development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis by the age of five years. A prospective study of 543 newborns. *Allergy.* 1983;38(5):339–346. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1983.tb04128.x>.
- Coenraads PJ., Diepgen T.L. Risk for hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. *Inter Arch Occup Environ Health.* 1998;71(1):7–13. <https://doi.org/10.1007/s004200050243>.
- Meding B., Swanbeck G. Predictive factors for hand eczema. *Contact Dermatitis.* 1990;23(3):154–161. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1990.tb04776.x>.
- Svensson Å. Hand eczema: an evaluation of the frequency of atopic background and the difference in clinical pattern between patients with and without atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(6):509–513. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2467490>.
- Williams H.C. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exper Derm.* 1992;17(6):385–391. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1992.tb00244.x>.
- Wollenberg A., Seba A., Antal A.S. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Br J Derm.* 2014;170(1 Suppl):7–11. <https://doi.org/10.1111/bjd.12975>.
- Benetti C., Piacentini G.L., Capristo C., Boner A.L., Peroni D.G. Microorganism-induced exacerbations in atopic dermatitis: a possible preventive role for vitamin D? *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):19–25. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3807>.
- Irvine A.D., McLean W.H. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Inv Derm.* 2006;126(6):1200–1202. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700365>.
- Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H., Linneberg A., Johansen J.D. Predictive factors of self-reported hand eczema in adult Danes: a population-based cohort study with 5-year follow-up. *Br J Derm.* 2016;175(2):287–295. <https://doi.org/10.1111/bjd.14476>.
- Kaas J., Menné T., Carlsen B.C., Zachariae C., Thyssen J.P. The hands in health and disease of individuals with filaggrin loss-of-function mutations: clinical reflections on the hand eczema phenotype. *Contact Dermatitis.* 2012;67(3):119–124. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02130.x>.
- Molin S., Merl J., Dietrich K.A., Regauer M., Flaig M., Letulé V. et al. The hand eczema proteome: imbalance of epidermal barrier proteins. *Br J Derm.* 2015;172(4):994–1001. <https://doi.org/10.1111/bjd.13418>.
- Meding B., Järholm B. Incidence of hand eczema – a population-based retrospective study. *J Invest Derm.* 2004;122(4):873–877. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22406.x>.
- Thyssen J.P., Johansen J.D., Linneberg A., Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2010;62(2):75–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01669.x>.
- Yngveson M., Svensson Å., Johansson A., Isacson Å. Hand dermatitis in upper secondary school pupils: 2-year comparison and follow-up. *Br J Derm.* 2000;142(3):485–489. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03361.x>.
- Møllerup A., Veien N.K., Johansen J.D. An analysis of gender differences in patients with hand eczema – everyday exposures, severity, and conse-

- quences. *Contact Dermatitis*. 2014;71(1):21–30. <https://doi.org/10.1111/cod.12206>.
18. Diepgen T.L. Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76(5):331–338. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0418-1>.
 19. Jensen C.S., Menné T., Johansen J.D. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2006;54(2):79–86. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00773.x>.
 20. Ong P.Y., Leung D.Y. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev in Allergy & Immunol*. 2016;51(3):329–337. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8548-5>.
 21. Wang X., Shi X.D., Li L.F., Zhou P., Shen Y.W. Classification and possible bacterial infection in outpatients with eczema and dermatitis in China: A cross-sectional and multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(35):e7955. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007955>.
 22. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(2):78–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>.
Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Belousova I.E. Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>.
 23. Соколова Т.В., Гладько В.В., Флакс Г.А., Малиярчук А.П., Сафонова Л.А. Микробная экзема как инфекционно-зависимый дерматоз в практике врача дерматовенеролога. М.: Ваш формат; 2017. 58 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009625137>.
Sokolova T.V., Gladko V.V., Flaks G.A., Malyarchuk A.P., Safonova L.A. *Microbial eczema as an infectious-dependent dermatosis in the practice of a dermatovenerologist*. Moscow: Vash format; 2017. 58 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009625137>.
 24. Roberts J.K., Moore C.D., Ward R.M., Yost G.S., Reilly C.A. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(2):308–316. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.202556>.
 25. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л. Новые возможности в лечении воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружного препарата глюкокортикоидной природы метилпреднизолона ацепоната – адвантана. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1999;(2):51–53. (In Russ.)
Shahmtejster I.Ya., Shimanovskij N.L. New possibilities in the treatment of inflammatory and allergic dermatoses using an external preparation of the glucocorticoid nature methylprednisolone aceponate – advantan. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1999;(2):51–53. (In Russ.)
 26. Свищевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010;3(3):76–80. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9476>.
Svirshhevskaja E.V., Matushevskaja E.V. Comparative analysis of the clinical response and safety of fluorinated and chlorinated topical glucocorticoids. *Modern Problems of Dermatology, Immunology and Medical Cosmetology*. 2010;3(3):76–80. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9476>.
 27. Devaraj N.K., Aneesa A.R., Abdul Hadi A.M., Shaira N. Topical corticosteroids in clinical practice. *Med J Malaysia*. 2019;74(2):187–189. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079135>.
 28. Матушевская Е.В., Масюкова С.А. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2009;2(2):14–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15268091>.
Matushevskaya E.V., Masyukova S.A. Topical combined corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Modern Problems of Dermatology, Immunology and Medical Cosmetology*. 2009;2(2):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15268091>.

Информация об авторах:

Сакания Луиза Руслановна, врач-дерматовенеролог, младший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Смолкина Ольга Юрьевна, младший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 6.

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; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Luiza R. Sakaniya, 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 Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Olga Yu. Smolkina, Junior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии; 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia

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

Псориаз ногтей: динамика клинического течения на фоне терапии препаратами ИЛ-17

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева², <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

А.А.-Х.М. Аль-Хаватми¹, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@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

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание, при котором в патологический процесс достаточно часто вовлечен ногтевой аппарат. Псориагическая ониходистрофия на сегодняшний день рассматривается как серьезная психологическая и социальная проблема, т. к. поражение ногтей является не только косметическим дефектом, но также может осложнять повседневную деятельность, включая трудоустройство, работоспособность и в целом ухудшать качество жизни пациентов. Кроме того, многочисленные исследования и клиническая практика показывают, что поражение ногтей при псориазе связано с более тяжелым течением кожного процесса и является достаточно торпидным к проводимой терапии. Помимо вышеизложенного, псориагическая ониходистрофия рассматривается как одна из форм энтезитов, т. е., по сути, является важным предиктором развития псориагического артрита. В терапии псориаза с поражением ногтевых пластин рекомендовано использование различных топических, системных и физиотерапевтических опций, однако результативность данных методик в большинстве случаев недостаточна, и в настоящее время поиск высокоэффективного лечения имеет большое клиническое значение. С учетом критической значимости интерлейкина (ИЛ)-17 в патогенезе псориаза, применение его ингибиторов позволяет достичь стойкой ремиссии кожного и суставного процессов и, соответственно, является перспективным и в терапии псориагической ониходистрофии. В статье приведены литературные данные эпидемиологии, клинической картины изменений ногтей при псориазе, обзор эффективных патогенетических методик терапии псориагической ониходистрофии, а также собственные клинические наблюдения пациентов с тяжелым псориазом и поражением ногтевых пластин, получающих лечение отечественным ингибитором интерлейкина 17А – препаратом натакимаб. Данные наблюдения позволяют сделать вывод о высокой эффективности натакимаба в терапии пациентов с псориазом, в т. ч. с наличием таких тяжело поддающихся терапии локализаций, как поражение ногтей.

Ключевые слова: псориаз, псориаз ногтей, псориагическая ониходистрофия, натакимаб

Для цитирования: Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М. Псориаз ногтей: динамика клинического течения на фоне терапии препаратами ИЛ-17. *Медицинский совет*. 2022;16(3):38–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-38-45>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nail psoriasis: dynamics of the clinical course during anti-IL-17 therapy

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva², <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

Ahmad A.-H.M. Al-Hawatmi¹, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@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

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory disease in which the pathological process quite often involves the nail apparatus. Psoriatic onychodystrophy is considered a serious psychological and social problem, as nail lesions are not only a cosmetic defect, they can also complicate daily activities, including employment, ability to work and generally impair the quality of life of patients. In addition, numerous studies and clinical practice show that nail lesions in psoriasis are also associated with a more severe course of the skin process, and are rather torpid to therapy. Moreover, psoriatic onychodystrophy is considered as a form of enthesitis, which is in fact an important predictor of the development of psoriatic arthritis. Various topical, systemic and physiotherapeutic options have been recommended in the therapy of psoriasis with nail plate damage, but the effectiveness of these therapeutic methods is in most cases insufficient and the search for highly effective treatment is of great clinical importance at present. Taking into consideration the critical importance of interleukin (IL)-17 in the pathogenesis of psoriasis, its inhibitors allow to achieve a stable remission of cutaneous and joint processes, thus, it is promising in the therapy of psoriatic onychodystrophy. The article presents the literature data on epidemiology, clinical picture of nail changes in psoriasis, the review

of effective pathogenetic methods of psoriatic onychodystrophy therapy and personal clinical observations of patients with severe psoriasis with nail plate damage treated with Russian interleukin 17A inhibitor – Netakimab. These observations allow to draw a conclusion about high efficacy of netakimab in the therapy of patients with psoriasis including the presence of such hard-to-treat localizations as nail lesions.

Keywords: psoriasis, nail psoriasis, psoriatic onychodystrophy, netakimab

For citation: Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Al-Hawatmi A.A.-H.M. Nail psoriasis: dynamics of the clinical course during anti-IL-17 therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-38-45>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое системное воспалительное заболевание, которым страдает в среднем от 2 до 7% популяции во всем мире, в российской популяции, по различным данным, болеет от 2 до 4% населения [1]. Интерес к проявлениям псориатической болезни объясняется ростом распространенности различных клинических вариантов данной патологии, снижением качества жизни пациентов, а также тяжелыми инвалидизирующими последствиями.

Вовлечение в патологический процесс ногтевого аппарата при псориазе на сегодняшний день рассматривается как серьезная психологическая и социальная проблема. Псориаз ногтей ассоциируется с болью, косметическими проблемами, функциональными нарушениями, может быть причиной беспокойства и депрессии [2–4], что крайне негативно сказывается на качестве жизни пациентов [5, 6].

При различных клинических формах псориаза изменения ногтевых пластин – псориатическая ониходистрофия – выявляются у 41–80% пациентов [7]. Распространенность псориаза ногтей у детей относительно невысока и составляет 7–13%, тогда как у взрослых он встречается чаще, и даже при отсутствии поражения кожи и суставов распространенность достигает 5–10% [8]. У 70% больных поражение ногтей при псориазе наблюдается одновременно на кистях и стопах. Изолированное изменение ногтевых пластин только на стопах встречается реже – в 10% случаев [2].

Примерно у 90% больных, страдающих псориазом, изменения ногтей развиваются в течение жизни и это, по-видимому, не связано с полом или возрастом пациента [8]. В большинстве случаев поражение ногтей возникает в среднем через 10 лет после дебюта псориаза [9].

Исследования, проведенные в 2010 г. в Германии с участием 3 531 больного псориазом, установили, что псориаз ногтей в большей степени распространен среди пациентов мужского пола (11,2%). При этом у 15% пациентов изменения ногтей могут наблюдаться при отсутствии кожных поражений [10–13].

Псориаз ногтей имеет широкий спектр клинических проявлений в зависимости от части пораженной структуры. При поражении ногтевого матрикса клинически выявляются точечные вдавления (симптом «наперстка»), лейконихии, поперечные бороздки (линии Бо) и кроше-

ние ногтевой пластины; при поражении ногтевого ложа отмечаются изменение цвета ногтевых пластин, симптом «масляного пятна», подногтевые геморрагии, подногтевой гиперкератоз и возможно отслоение ногтевой пластины от ногтевого ложа (онихолизис); при поражении околоногтевой области может возникать псориатическая паронихия [11, 14]. Помимо клинического описания признаков псориаза ногтей, существуют системы оценки тяжести заболевания, включая индекс тяжести псориаза ногтей (NAPSI), индекс тяжести площади поражения ногтей (NAS) и балльная оценка тяжести псориаза ногтей (PNSS).

Различными исследованиями выявлена достоверная корреляция между псориатической ониходистрофией и псориатическим артритом (ПсА), в настоящее время поражение ногтей у пациентов с псориазом считается клиническим предиктором развития артрита [15]. Наличие кожных поражений предшествует суставным симптомам, типичным для ПсА у 75–80% пациентов со средней оценочной задержкой в 10 лет [16]. Следует отметить, что изменения ногтей наблюдаются у 80% пациентов с ПсА [17]. Этот факт стал основой для многочисленных исследований, изучающих взаимосвязь псориаза ногтей и воспалительных изменений в суставах, в ряде которых доказана анатомическая связь матрикса ногтя с энтезисом (местом прикрепления сухожилий и связок к кости) разгибателя дистального межфалангового сустава [2, 9, 18]. Результаты проведенных исследований с помощью магнитно-резонансной томографии высокого разрешения (МРТ) показали, что целостная опорная структура ногтя образована энтезисом сухожилия разгибателя [19]. Благодаря этой анатомической связи между ногтем и суставом, воспалительные реакции в пораженном суставе у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) часто распространяются на ногтевое ложе, что позволяет считать «псориатические ногти» проявлением системного воспаления [20].

Точный патогенез изменения аппарата ногтя при псориазе не установлен. Псориаз считают Т-клеточно-опосредованным заболеванием, при котором происходит активация клеточного иммунитета в коже, энтезисах, синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23, и хемокинов. Предполагается, что изменения, приводящие к разви-

тию ПСА, начинаются в энтезисах, где Т-клетки, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки инфильтрируют синовиально-энтезимальный комплекс суставов, напоминая процесс, вызывающий кожные повреждения. Кроме того, энтезисы анатомически связаны с ногтями. Так, сухожилие разгибателя пальцев вплетается в проксимальный отдел дистальной фаланги, а также в корень ногтевой пластины. Таким образом, ногтевую пластину можно считать продолжением кожи и энтезиса, и этим объясняется сочетание поражения ногтей и дистальных межфаланговых суставов при ПСА. Вся конструкция называется «суставно-энтезийно-ногтевым аппаратом» [16]. Поскольку дистальные межфаланговые суставы наиболее часто поражаются при ПСА, вовлечение этого комплекса может быть возможным объяснением значительно более частой сопутствующей патологии ногтей у этих пациентов. Это было подтверждено в исследованиях путем визуализации раннего или запущенного воспаления в дистальных межфаланговых суставах с помощью ультразвукового исследования и МРТ высокого разрешения [19, 21, 22].

Энтезисы, как и кожа, подвергаются как сдвиговым, так и сжимающим силам, что вызывает распространение поражения в соответствии с феноменом Кебнера: механическое напряжение и микроповреждения в дистальных межфаланговых суставах могут привести к появлению псориаза ногтей.

По некоторым данным, псориаз ногтей развивается на фоне таких предрасполагающих факторов, как длительный анамнез вульгарного псориаза, раннее начало псориаза, возраст пациентов, более высокое значение индекса оценки площади и степени тяжести псориаза (PASI) и наличие коморбидных заболеваний [23].

В подтверждение к вышесказанному отметим, что проведенное исследование клинических предикторов развития у больных псориазом, таких как возраст, пол, время от начала псориаза, качество жизни, субъективное состояние здоровья, поражение ногтей, псориаз волосистой части головы, семейная история псориаза, необходимость стационарного лечения, количество дней, проведенных на больничном из-за обострения псориаза, тяжесть псориаза и площадь поражения кожи, показало, что самым прогностически значимым признаком развития ПСА является именно псориаз ногтей [16].

Исходя из вышеописанных особенностей, псориаз ногтей часто устойчив к традиционным методам лечения, направленным на местную реакцию воспаления. Более того, структура ногтя создает терапевтические проблемы, такие как недостаточное проникновение топической терапии через ногтевую пластину и боль, связанную с внутриочаговым введением ряда противовоспалительных средств [13, 24]. Кроме того, отмечалось, что псориаз ногтей достаточно быстро рецидивирует, как только пациенты прекращают применение местной терапии [25–27].

В последние годы сообщается о значительном улучшении симптомов псориазического поражения ногтей благодаря широкому внедрению таких высокоэффективных методик, как применение «малых» молекул – селек-

тивных иммуносупрессантов, а также биологических агентов для лечения псориаза [28].

Патогенез псориаза – сложный мультифакториальный процесс, однако доказано, что ключевым патогенетическим звеном является сигнальный путь ИЛ-23/Th-17, при этом интерлейкин (ИЛ)-17А является первичным эффектором данного пути, а его чрезмерная выработка приводит к гиперплазии эпидермиса и возникновению воспалительного ответа, что, в свою очередь, приводит к клиническим проявлениям псориаза и в целом – к системному воспалению.

В настоящее время многочисленными исследованиями и реальной клинической практикой доказана высокая эффективность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении псориаза средней и тяжелой степени, у которых мишенью для ингибирования является ИЛ-17. Таким образом, важно определить эффективность именно данной группы препаратов в отношении псориазической ониходистрофии.

Исходя из вышеизложенного, целью данной публикации было проведение литературного обзора эффективности генно-инженерной биологической терапии, направленной на ингибирование ИЛ-17А у пациентов с псориазом и сопутствующим поражением ногтевых пластин, а также представление собственных клинических случаев успешного применения препарата ингибитора ИЛ-17 натализумаба в терапии псориазической ониходистрофии.

Согласно литературным данным, различные представители группы ингибиторов ИЛ-17, одобренные для терапии псориаза и псориазического артрита, показывают высокую эффективность в отношении клинических проявлений псориазической ониходистрофии [29].

Препарат секукинумаб, один из представителей ингибиторов ИЛ-17А, показал свою эффективность в отношении псориазической ониходистрофии в 3 основных исследованиях. Reich et al. [30] сравнили секукинумаб с плацебо у 198 пациентов на 16-й нед. Лечение секукинумабом привело к значительному улучшению псориаза ногтей по сравнению с плацебо ($P < 0,001$); улучшение NAPSИ составило 45,3; 37,9 и 10,8% для секукинумаба 300 и 150 мг и плацебо соответственно. Дальнейшее уменьшение клинических проявлений ониходистрофии было показано к 32-й нед.: изменение NAPSИ по сравнению с исходным уровнем составило 63,2% для секукинумаба 300 мг и 52,6% для секукинумаба 150 мг. В двух плацебо-контролируемых исследованиях [31, 32] оценивалась эффективность секукинумаба при псориазе ногтей. Средние изменения в NAPSИ были значительно больше в группе секукинумаба, чем в группе плацебо ($P < 0,0001$).

Другой представитель класса – иксекизумаб оценивали в 7 исследованиях в отношении эффективности при псориазе ногтей. В плацебо-контролируемом исследовании с участием 58 пациентов Leonardi et al. [33] подчеркнули, что применение иксекизумаба улучшило клинические симптомы псориаза ногтей по сравнению с группой плацебо уже на 2-й нед. В исследовании SPIRIT-P1 [34]

иксекизумаб сравнивался с адалимумабом и плацебо у 417 пациентов. Среди них у 289 был псориаз ногтей. На 24-й нед. средние изменения от исходного уровня в баллах NAPSИ были значительно больше в группах иксекизумаба (14,0 и 15,5 в зависимости от применяемой дозы препарата) и адалимумаба (10,7), чем в группе плацебо (2,4) ($p < 0,001$). Другое исследование [35], включавшее 189 пациентов с псориазом ногтей, показало, что значительно большее число пациентов достигли NAPSИ = 0 при использовании иксекизумаба по сравнению с устекинумабом уже на 16-й нед. В исследовании UNCOVER-1 [36] иксекизумаб сравнивался с плацебо у 847 пациентов. Среднее улучшение показателя NAPSИ (0–80) составило 7,24–7,19 и 2,17 балла соответственно ($p < 0,001$) на 12-й нед. В исследовании UNCOVER-2 [36] сравнивались две дозы иксекизумаба с этанерцептом (50 мг дважды в неделю) и плацебо у 751 пациента. Лечение иксекизумабом 80 мг каждые две или четыре недели привело к эквивалентному снижению балла по шкале NAPSИ (8,6 и 7,39 соответственно), что было значительно лучше, чем у пациентов, получавших этанерцепт (5,34 балла) и плацебо (0,82 балла, $P < 0,001$). Kerkhof et al. [37] провели анализ исследования UNCOVER-3 на 809 пациентах с псориазом ногтей, сравнивая эффективность иксекизумаба с этанерцептом и плацебо. Иксекизумаб показал значительное улучшение показателей NAPSИ уже на 2-й нед. по сравнению с этанерцептом (5,1 против 7,9%, $P = 0,024$). На 12-й нед. в группе иксекизумаба (каждые 4 нед.) было достигнуто большее среднее улучшение NAPSИ (36,7%), чем в группе плацебо (34,3%, $P < 0,001$) и группе этанерцепта (20,0%, $P = 0,048$). В исследовании с участием 368 пациентов с псориатической ониходистрофией Mease et al. [38] сравнили иксекизумаб с адалимумабом. После 24 нед. лечения среднее изменение от исходного уровня NAPSИ составило 15,89 в группе иксекизумаба, 12,53 – в группе адалимумаба ($P = 0,001$).

Таким образом, согласно международным исследованиям, представители данного класса биологических препаратов имеют существенное преимущество при применении у пациентов с псориазом ногтей.

На сегодняшний день при псориазе кожи и псориатической артрите успешно себя зарекомендовал первый российский оригинальный ингибитор ИЛ-17 нетакимаб. Препарат является высокогуманизированным моноклональным антителом, которое ингибирует активность ИЛ-17А. Следует отметить, что, помимо многообещающих фармакоэкономических аспектов, результаты исследований, а также данные реальной клинической практики показали быстрый ответ на терапию, достижение стойкой ремиссии и благоприятный профиль безопасности, благодаря чему препарат обладает существенными преимуществами к назначению пациентам с псориазом.

По результатам исследований эффективности терапии препаратом нетакимаб выявлены значительные улучшения тяжести течения псориатической ониходистрофии. Согласно данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического

исследования PLANETA [39], среди пациентов с псориатической поражением ногтей ($n = 131$) изменения в группах препарата нетакимаб характеризовались положительной динамикой состояния ногтей относительно скрининга. Медиана изменения состояния ногтей по индексу NAPSИ составила более 50% у пациентов, получающих нетакимаб, в сравнении с отсутствием динамики на фоне плацебо. Среднее изменение балла индекса NAPSИ в сравнении со скринингом на 12-й нед. составило 11 для пациентов, получающих нетакимаб каждые 2 нед., 7 – каждые 4 нед., 0 – для плацебо. По результатам 54-недельного исследования эффективности нетакимаба [40] медиана изменения от исходного уровня значения NAPSИ составила 0, 11 и 19 на 12, 24 и 52-й нед. соответственно ($P < 0,0001$). Другое исследование [41] выявило существенное улучшение состояния ногтей по индексу NAPSИ начиная с 12-й нед. и нарастающее на протяжении года терапии снижение индекса на 89%. В исследовании Коротяевой Т.В. и соавт. (III фаза PATERA) [42] среди пациентов, исходно имевших псориатическую поражение ногтей, значение NAPSИ 0 баллов на 24-й нед. в группе нетакимаба отмечалось в 31,5% и в группе плацебо – в 5,3% случаев ($p < 0,0001$).

Таким образом, нетакимаб, как и другие представители семейства ингибиторов ИЛ-17А, воздействуя на основное звено воспалительного каскада развития псориатической воспаления, является перспективным в отношении терапии псориатической ониходистрофии.

Под нашим наблюдением на базе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» находились пациенты со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, псориатической ониходистрофией и псориатической артритом, которым ввиду тяжести течения псориатического процесса, резистентности к проводимым методам лечения был назначен нетакимаб (Эфлейра®). Всем больным препарат нетакимаб был назначен в дозе 120 мг в виде двух инъекций по 1 мл (60 мг), в режиме введений на 0, 1 и 2-й нед., затем один раз каждые 4 нед. Эффективность оценивалась с использованием высоковалидных индексов: распространенности и тяжести псориатического процесса (PASI), поражения ногтевых пластин (NAPSИ) и дерматологического качества жизни (ДИКЖ).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Г., 31 год (рис. 1), находится под наблюдением с диагнозом «Псориаз артропатический L40.5. PASI – 41, NAPSИ – 78, ДИКЖ – 24». Болен псориазом более 10 лет, кожный патологический процесс постепенно принял хроническое рецидивирующее течение, в связи с чем больной неоднократно находился на амбулаторном и стационарном лечении. Помимо стандартных методов терапии, получал курсы системной противовоспалительной терапии, цитостатический препарат – раствор метотрексат в дозе до 25 мг/нед, препарат циклоsporин курсом в течение 1 года, физиотерапевтическое лечение (UVB-311 нм), без выраженного эффекта. В течение 7 лет отметил присоединение суставной сим-

● **Рисунок 1.** Пациент Г., 31 год. До и через 16 недель терапии препаратом нетакимаб

● **Figure 1.** A 31-year-old patient G. Before and after 16 weeks of netakimab therapy



а – выраженная псориатическая ониходистрофия кистей; б – значительное улучшение состояния ногтевых пластин на 16-й неделе терапии препаратом нетакимаб; в – динамика кожного процесса на фоне терапии

● **Рисунок 2.** Пациентка Т., 28 лет. До и через 12 недель терапии препаратом нетакимаб

● **Figure 2.** A 28-year-old female patient T. Before and after 12 weeks of netakimab therapy



а – псориатическая ониходистрофия кистей; б – значительное улучшение состояния ногтевых пластин на 12-й неделе терапии препаратом нетакимаб; в – динамика кожного процесса на фоне терапии

птоматики – диагностирован псориатический артрит. В связи с тяжестью течения кожного и суставного процессов, отсутствием эффективности проводимой терапии пациент на протяжении 2 лет получал терапию ГИБП – блокатором ИЛ12/23 устекинумабом, с последующим «ускользанием» эффективности. Пациенту был инициирован прием препарата нетакимаб по стандартной схеме. На 16-й нед. от начала терапии наблюдалось значительное улучшение состояния ногтей, полное разрешение высыпаний на коже, купирование суставного болевого синдрома. PASI – 0, NAPS – 8, ДИКЖ – 0. Пациент продолжает получать лечение с достижением стойкой ремиссии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Т., 28 лет (рис. 2), находится под наблюдением с диагнозом «Псориаз артропатический L40.5. PASI – 39, NAPS – 46, ДИКЖ – 21». Болеет псориазом с 14 лет. Псориатический артрит в течение 3 лет. В связи с тяжестью псориаза, в т. ч. суставного процесса, получала препарат метотрексат. Также неоднократно проводились курсы физиотерапевтического лечения, без видимого эффекта. В течение 2,5 лет ремиссии не наблюдалось. В связи с торпидным течением псориатической болезни пациентке инициирован препарат нетакимаб по стандартной схеме. На фоне терапии на 12-й нед. отмечен клинически значимый ответ на терапию: PASI – 2,8, NAPS – 6, ДИКЖ – 2. Пациентка продолжает терапию препаратом нетакимаб с выраженным положительным эффектом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациент Г., 35 лет (рис. 3), находится под наблюдением с диагнозом «Псориаз артропатический L40.5. PASI – 52, NAPSИ – 56, ДИКЖ – 25». Болеет псориазом с детского возраста, в течение 10 лет диагностирован псориатический артрит. Пациенту неоднократно проводились курсы с назначением системной базисной противовоспалительной терапии, фототерапии, в т. ч. ПУВА, более 5 лет получал терапию препаратом метотрексат, с кратковременными периодами ремиссий. В течение 2 лет отмечал непрерывно рецидивирующее течение кожного процесса, присоединение изменений ногтевых пластин кистей и стоп. В связи с тяжестью течения псориаза пациенту инициирован прием препарата нетакимаб по стандартной схеме. Терапия с выраженным положительным эффектом на кожный, суставной процессы, также отмечена динамика в отношении изменений ногтей уже на 9-й нед. терапии. PASI – 0, NAPSИ – 27, ДИКЖ – 4. Пациент продолжает получать лечение с достижением стойкой ремиссии.

Обращает на себя внимание высокая эффективность и достаточно быстрая положительная динамика вне зависимости от локализации процесса, существенные изменения получены в отношении клинических симптомов псориатической ониходистрофии. Представленные пациенты отметили значительное улучшение качества жизни на фоне терапии, уже после окончания инициального курса терапии нетакимабом индекс ДИКЖ снизился в среднем на 83,4%. Также следует отметить, что на фоне применения нетакимаба не отмечалось побочных реакций и развития нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение псориаза с поражением ногтей по-прежнему вызывает много вопросов. Реакция процесса торпидна к наружным методам терапии и во многих случаях отмечается рецидивирование заболевания. Кроме того, системным агентам требуется некоторое время, чтобы достичь определенных участков, отсрочивая ответ, а традиционная системная терапия, включая циклоспорин, метотрексат и ретиноиды, может вызывать токсическое воздействие на организм в долгосрочной перспективе. Тактика лечения псориаза ногтей должна основываться как на клинической вовлеченности, так

● **Рисунок 3.** Пациент Г., 35 лет. До и через 9 недель терапии препаратом нетакимаб
● **Figure 3.** A 35-year-old patient G. Before and after 9 weeks of netakimab therapy



а – выраженный гиперкератоз ногтевых пластин стоп, проявления активности псориатического артрита, распространенные псориатические высыпания; б – значительное улучшение состояния ногтевых пластин стоп уже на 8-й неделе терапии препаратом нетакимаб; в – псориатическая ониходистрофия кистей; г – динамика состояния ногтевых пластин кистей на 8-й неделе терапии препаратом нетакимаб, д – динамика кожного процесса на фоне терапии

и на качестве жизни пациента, на которое болезнь часто оказывает сильное негативное влияние. При выборе наилучшей терапевтической стратегии также следует учитывать наличие псориатического артрита. Подбор терапии псориатической ониходистрофии зависит и от тяжести заболевания. Наружные средства используются, если поражение ногтей легкое. В более серьезных случаях такие системные агенты, как биологические молекулы, показали долгосрочную эффективность и безопасность применения. Существующие на сегодняшний день исследования, а также данные клинической практики применения ингибиторов ИЛ-17 показывают многообещающие результаты в отношении терапии пациентов с тяжелым псориазом и поражением ногтевых пластин. Именно поэтому приоритет этих методов лечения должен быть повышен для пациентов с существенным вовлечением ногтевых пластин в патологический процесс.



Поступила / Received 24.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2022
Принята в печать / Accepted 11.02.2022

Список литературы / References

1. Parisi R., Iskandar I.Y.K., Kontopantelis E., Augustin M., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
2. Jiaravuthisan M.M., Sasseville D., Vender R.B., Murphy F., Muhn C.Y. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):1–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.07.073>.
3. Wolska H. Nail psoriasis. *Przegl Dermatol*. 2010;97:243–253.
4. de Jong E.M., Seegers B.A., Gulinck M.K., Boezeman J.B., van de Kerkhof P.C. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*. 1996;193(4):300–303. <https://doi.org/10.1159/000246274>.
5. Ortonne J.P., Baran R., Corvest M., Schmitt C., Voisard J.J., Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):22–27. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03344.x>.
6. 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. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70112-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70112-x).
7. Bardazzi F., Lambertini M., Chessa M.A., Magnano M., Patrizi A., Piraccini B.M. Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):843–846. <https://doi.org/10.1111/jdv.13979>.
8. Ventura A., Mazzeo M., Gaziano R., Galluzzo M., Bianchi L., Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2527–2535. <https://doi.org/10.2147/dddt.s136986>.
9. Crowley J.J., Weinberg J.M., Wu J.J., Robertson A.D., Van Voorhees A.S. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):87–94. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2983>.
10. Salomon J., Szepletowski J.C., Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(4):317–321. <https://doi.org/10.1007/s10227-002-0143-0>.
11. Pasch M.C. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*. 2016;76(6):675–705. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0564-5>.
12. Klaassen K.M., van de Kerkhof P.C., Pasch M.C. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):314–319. <https://doi.org/10.1111/bjd.12354>.
13. Augustin M., Reich K., Blome C., Schäfer I., Laass A., Radtke M.A. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):580–585.
14. Потеев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И. Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориазической ониходистрофии. *Медицинский совет*. 2020;(12):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-64-70>.
15. Potekae N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Successful use of Netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(12):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-64-70>.
16. Rouzaud M., Sevrain M., Villani A.P., Barnette T., Paul C., Richard M.A. et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5 Suppl):17–26. <https://doi.org/10.1111/jdv.12562>.
17. Langenbruch A., Radtke M.A., Krensel M., Jacobi A., Reich K., Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1123–1128. <https://doi.org/10.1111/bjd.13272>.
18. Raposo I., Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(6):452–457. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.02.005>.
19. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:51–63. <https://doi.org/10.2147/ptt.s126281>.
20. Tan A.L., Benjamin M., Toumi H., Grainger A.J., Tanner S.F., Emery P., McGonagle D. The relationship between the extensor tendon enthesitis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):253–256. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei214>.
21. McGonagle D., Palmou Fontana N., Tan A.L., Benjamin M. Nailing down the genetic and immunological basis for psoriatic disease. *Dermatology*. 2010;221(1 Suppl):15–22. <https://doi.org/10.1159/000316171>.
22. Aydin S.Z., Castillo-Gallego C., Ash Z.R., Marzo-Ortega H., Emery P., Wakefield R.J. et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology*. 2012;225(3):231–235. <https://doi.org/10.1159/000343607>.
23. Sandre M.K., Rohekar S., Guenther L. Psoriatic Nail Changes Are Associated With Clinical Outcomes in Psoriatic Arthritis. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(4):367–376. <https://doi.org/10.1177/1203475415573663>.
24. Schons K.R., Beber A.A., Beck M.O., Monticciolo O.A. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):314–319. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153736>.
25. de Berker D. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(5):357–362. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2000.00663.x>.
26. Al-Mutairi N., Noor T., Al-Haddad A. Single Blinded Left-to-Right Comparison Study of Excimer Laser Versus Pulsed Dye Laser for the Treatment of Nail Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(2):197–205. <https://doi.org/10.1007/s13555-014-0057-y>.
27. Boontaveeyuwat E., Silpa-Archa N., Danchaivijitr N., Wongpraparat C. A randomized comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone injection and clobetasol propionate ointment for psoriatic nails. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(2):117–122. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1476647>.
28. Rigopoulos D., Gregoriou S., Katsambas A. Treatment of psoriatic nails with tazarotene cream 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% cream: a double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(2):167–168. <https://doi.org/10.2340/00015555-0195>.
29. Thomas L., Azad J., Takwale A. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/ced.14314>.
30. Zhang X., Xie B., He Y. Efficacy of Systemic Treatments of Nail Psoriasis: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:620562. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.620562>.
31. Reich K., Sullivan J., Arenberger P., Mrowietz U., Jazayeri S., Augustin M. et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954–966. <https://doi.org/10.1111/bjd.17351>.
32. Nash P., Mease P.J., Kirkham B., Balsa A., Singhal A., Quebe-Fehling E. et al. FRI0457 Secukinumab provides significant and sustained improvement in nail psoriasis and signs and symptoms of psoriatic arthritis in patients with nail phenotype: 52-week results from the phase iii future 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:921–922. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.2531>.
33. Gottlieb A.B., Mease P., McInnes I.B., Kirkham B., Kavanaugh A., Rahman P. et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17a monoclonal antibody, significantly reduces psoriasis burden in patients with psoriatic arthritis: results from a phase 3 randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:S233. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-a-human-anti-interleukin-17a-monoclonal-antibody-significantly-reduces-psoriasis-burden-in-patients-with-psoriatic-arthritis-results-from-a-phase-3-randomized-controlled-trial>.
34. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C., Cameron G., Li L., Edson-Heredia E. et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1190–1199. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109997>.
35. Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., Okada M., Cuchacovich R.S., Shuler C.L. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209709>.
36. Wasel N., Thaçi D., French L.E., Conrad C., Dutronc Y., Gallo G. et al. Ixekizumab and Ustekinumab Efficacy in Nail Psoriasis in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: 52-Week Results from a Phase 3, Head-to-Head Study (IXORA-S). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(4):663–670. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00383-x>.
37. Leonardi C., Reich K., Foley P., Torii H., Gerdes S., Guenther L. et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab Through 5 Years in Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(3):431–447. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00367-x>.
38. van de Kerkhof P., Guenther L., Gottlieb A.B., Sebastian M., Wu J.J., Foley P. et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):477–482. <https://doi.org/10.1111/jdv.14033>.
39. Mease P.J., Smolen J.S., Behrens F., Nash P., Liu Leage S., Li L. et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123–131. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215386>.

39. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М. и др. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;(2):15–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>.
- Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Sokolovskiy E.V., Kokhan M.M. et al. Netakimab – new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;(2):15–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>.
40. Пуч Л., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Морозова М.А. и др. Эффективность и безопасность нового моноклонального антитела к ИЛ-17 нетакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Результаты 54-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования PLANETA. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;(4):80–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1251>.
- Puig L., Bakulev A.L., Kokhan M.M., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Morozova M.A. et al. Efficacy and safety of netakimab, a novel anti-IL-17 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Results of a 54-week randomized double-blind placebo-controlled PLANETA clinical trial. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;(4):80–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1251>.
41. Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Эффективность раннего назначения блокаторов интерлейкина-17 в терапии аксиальных поражений при псориатическом артрите. *Фарматека*. 2021;(14):22–26. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.22-26>.
- Kruglova L.S., Pereverzina N.O. The effectiveness of early administration of interleukin-17 blockers in the treatment of axial lesions in psoriatic arthritis. *Farmateka*. 2021;(14):22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.22-26>.
42. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лила А.М., Гайдукова И.З., Бакулев А.Л., Самцов А.В. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;(5):480–488. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488>.
- Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., Gaydukova I.Z., Bakulev A.L., Samtsov A.V. et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;(5):480–488. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488>.

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

Артемяева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Аль-Хаватми Ахмад Абдель-Хамид Махмуд, аспирант кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmad-hawatma@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

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher and Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

Ahmad A.-H.M. Al-Hawatmi, Postgraduate Student, 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; ahmad-hawatma@mail.ru

Стероид-резистентная экзема кистей рук: опыт терапии

А.В. Костецкая¹, <https://orcid.org/0000-0003-3899-9844>, kostetskaya.anita@gmail.com

Е.И. Касихина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

М.Н. Острецова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

А.Л. Савастенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>, savastenko-al@rudn.ru

Н.Н. Потекаев^{2,3}, <https://orcid.org/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

Экзема кистей рук – это распространенное мультиэтиологическое заболевание, проявляющееся эволюционным полиморфизмом высыпаний, причиной которого является неблагоприятное воздействие различных эндогенных и экзогенных факторов на фоне изменения реактивности организма и генетической предрасположенности. Экзема кистей рук имеет хроническое течение и характеризуется широким спектром клинических проявлений.

В настоящее время распространенность экзематозных поражений кистей рук среди взрослого населения планеты составляет 1–2%, а среди всех кожных заболеваний – 30–40%. Заболевание крайне негативно сказывается на качестве жизни, трудоспособности, перспективах карьерного роста и социальном статусе человека. Длительное течение экзематозного поражения кистей рук может осложняться присоединением вторичной инфекции – бактериальной и микотической флоры, поэтому выбор правильной и эффективной тактики лечения экземы рук является особенно трудной задачей для врачей-дерматовенерологов. В последние годы многокомпонентный препарат на основе гентамицина сульфата, декспантенола, мометазона фуроата и эконазола нитрата широко используется для лечения экземы рук благодаря своей высокой эффективности, переносимости и безопасности. Применение данного многокомпонентного препарата эффективно в качестве монотерапии и показывает хороший результат в виде клинической ремиссии кожного процесса и восстановления качества жизни без развития побочных явлений и осложнений терапии. В настоящем обзоре особое внимание уделяется эпидемиологии, особенностям клинических проявлений, вариантам лечения экземы рук, доказательству эффективности и безопасности предложенной терапии, а также приводится клинический опыт применения многокомпонентного препарата у пациентов с экземой кистей рук.

Ключевые слова: экзема кистей рук, кожные заболевания, дерматиты, топические глюкокортикостероиды, комбинированные препараты

Для цитирования: Костецкая А.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Савастенко А.Л., Потекаев Н.Н. Стероид-резистентная экзема кистей рук: опыт терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(3):47–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-47-54>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Steroid-refractory hand eczema: treatment experience

Anita V. Kostetskaia¹, <https://orcid.org/0000-0003-3899-9844>, kostetskaya.anita@gmail.com

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Aleksey L. Savastenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>, savastenko-al@rudn.ru

Nikolay N. Potekaev^{2,3}, <https://orcid.org/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, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia

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

Abstract

Hand eczema is a common multi-etiological disease manifested by evolutionary polymorphism of rashes. Hand eczema develops against the background of altered reactivity and genetic predisposition under the adverse effects of endogenous and exogenous factors. Hand eczema has a chronic course and is characterized by a wide range of clinical manifestations. The prevalence of eczematous lesions of the hands among the adult population is 1–2%, and among all skin diseases – 30–40%. The disease has an extremely negative impact on the quality of life, ability to work, career prospects and the social status of a person. The long

course of eczematous lesions of the hands can be complicated by a secondary infection: bacterial and mycotic flora. Therefore, choosing the right and effective treatment for hand eczema is a particularly difficult task for a dermatologist. In recent years, a multicomponent drug based on gentamicin sulfate, dexpanthenol, mometasone furoate and econazole nitrate has been widely used for the treatment of hand eczema due to its high efficacy, tolerability, and safety. The use of this multicomponent drug in monotherapy for hand eczema is effective, leads to clinical remission and restoration of the quality of life of patients and is not accompanied by side effects and complications. This review focuses on the epidemiology, clinical features, and treatment options for hand eczema. Clinical experience with the use of a multicomponent drug in patients with hand eczema complicated by infection is also given.

Keywords: hand eczema, combined topical glucocorticosteroids, gentamicin sulfate, dexpanthenol, mometasone furoate, econazole nitrate cream

For citation: Kostetskaya A.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Savastenko A.L., Potekaev N.N. Steroid-refractory hand eczema: treatment experience. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-47-54>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы экзематозных поражений кистей рук обусловлена ее широкой распространенностью, длительным хроническим рецидивирующим течением, сложностью выбора эффективных схем лечения и существенным влиянием как на физическое и психологическое самочувствие пациентов, так и на их социальную активность [1]. Доля экземы в структуре кожных болезней составляет 30–40%, что является существенным индикатором значимости заболевания не только для пациентов, но также для социума и системы здравоохранения [1]. Отношение к проблеме экземы кистей рук изменилось с началом пандемии новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Было отмечено резкое увеличение числа обращений, связанное с использованием одноразовых перчаток, частым мытьем рук и применением дезинфицирующих средств [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Средний уровень заболеваемости экземой рук составляет 5,5 случаев на 1 тыс. чел. в год (женщины – 9,6 случаев, мужчины – 4,0 случая) [3]. Экзема рук чаще регистрируется у людей в возрасте от 20 до 30 лет [3, 4]. Высокий показатель заболеваемости у женщин связан не столько с генетическими факторами, сколько с воздействием различных факторов внешней среды, одним из которых является более частый контакт с бытовыми раздражителями [4, 5]. Согласно результатам европейского многоцентрового исследования в 52% случаев экземы кистей рук связаны с воздействием профессиональных факторов [4, 6]. В свою очередь, хроническая экзема кистей, симптомы которой могут сохраняться на протяжении 10–15 лет, составляет от 9 до 35% всех профессиональных заболеваний [7]. Хроническое течение заболевания развивается приблизительно у 80% больных экземой [4], у 60% пациентов процесс приобретает торпидный характер с формированием резистентности к стандартной терапии [8]. Процесс считается хроническим в случае продолжительности его течения более 3 мес. либо наступления 2 и более рецидивов в год [4]. По сте-

пени тяжести чаще всего встречается тяжелая экзема (70%), экзема средней степени (20%) и экзема легкой или очень легкой степени (10%) [9]. Для экземы кистей рук характерны склонность к рецидивирующему течению и быстрая смена степени тяжести.

К настоящему времени в мировой дерматологической и общетерапевтической практике сформировались несколько классификаций экзематозного поражения кистей рук, что затрудняет междисциплинарный подход к клинической диагностике и лечению заболевания [4, 10–12]. В европейском руководстве по диагностике, профилактике и лечению экземы рук, составленном в 2021 г., предложена классификация, основанная на этиологических и клинических особенностях заболевания [12]. Согласно данной классификации выделяют следующие разновидности заболевания:

- Этиологические подтипы: раздражительный контактный дерматит (ирритантная контактная экзема), аллергический контактный дерматит (аллергическая контактная экзема), белковый контактный дерматит (контактная крапивница), атопическая экзема рук.

- Клинические подтипы: гиперкератотическая экзема ладоней, острая рецидивирующая везикулярная экзема рук, нумулярная экзема рук, экзема кончиков пальцев.

- Смешанные подтипы [12].

В отечественной клинической практике принято выделять идиопатическую (истинную) экзему кистей, дисгидротическую экзему кистей, гиперкератотическую экзему кистей, ирритантную экзему кистей, аллергическую контактную экзему кистей, экзему кистей на фоне атопического дерматита, нумулярную экзему [13–21].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Клинические проявления экзематозного поражения кистей рук полиморфны и включают эритему, отек, везикулы, корки, шелушение, лихенификацию, гиперкератоз и трещины. Экзема рук считается острой, когда в клинической картине преобладают высыпания в виде пузырьков и корок, и хронической, когда основными ее проявлениями являются гиперкератоз, застойная гиперемия, сухость кожи и инфильтрация [13]. Эксперты предполага-

ют, что распространенность хронической экземы в общей популяции среди взрослых варьируется от 0,5 до 0,7% [22]. Примерно половину от этих показателей составляют случаи резистентной к лечению топическими стероидами хронической экземы кистей рук (от 0,2 до 0,4%). По мнению исследователей, стероид-резистентная хроническая экзема кистей демонстрирует определенную возрастную закономерность: в детском и подростковом возрасте заболевание развивается крайне редко, в трудоспособном возрасте наблюдается резкое увеличение числа случаев с небольшим снижением в пожилом возрасте. В структуре пациентов с данным процессом преобладают женщины [22].

ЛЕЧЕНИЕ

Существует значительная неудовлетворенная потребность в эффективных терапевтических стратегиях долгосрочного контроля за течением хронической экземы. Согласно статистическим данным после 5 лет лечения различными топическими средствами примерно 65% пациентов имеют непрерывно рецидивирующее течение [4, 23, 24]. Топические глюкокортикостероиды (ГКС) на сегодняшний день являются средством выбора для лечения хронической экземы кистей рук [22–25]. Однако длительное применение топических ГКС может препятствовать восстановлению рогового слоя эпидермиса за счет нарушения синтеза липидов и вызывать атрофию кожи [26]. Согласно данным M.M. Crane et al. примерно 50% пациентов с хронической экземой кистей не реагируют на терапию ГКС [22]. В таких ситуациях рекомендовано использование альтернативных методов лечения, например, ингибиторов кальциневрина, системных и топических ретиноидов, физиотерапевтических методов [27–31]. Несмотря на наличие альтернативных препаратов и методов лечения, стероид-резистентность представляет собой большую проблему в повседневной дерматологической практике. Формирование феномена стероид-резистентности связывают с полиэтиологичностью заболевания и присоединением бактериальной и/или микотической инфекции [22]. Исследователями установлено, что тяжесть экземы рук коррелирует со степенью колонизации *S. aureus*, но причинно-следственная связь не была установлена [32].

Известно, что кожу рук наиболее обильно колонизируют стафилококки, в меньшей степени встречаются коринебактерии, стрептококки, микрококки, грибы рода *Malassezia*, папилломавирусы, полиомавирусы, ретровирусы [33–35]. Нарушение эпидермального барьера и изменение (обеднение) видового состава микрофлоры при хронической экземе приводит к количественному преобладанию золотистого стафилококка, гемолитического стрептококка и дрожжевых грибов. Патогенные микроорганизмы выделяют токсины, которые, являясь суперантигенами, индуцируют иммунный ответ и значительно осложняют течение экзематозного процесса [32–37]. Особого внимания заслуживает тот факт, что

именно стафилококковые энтеротоксины вносят вклад в формирование резистентности больных к терапии топическими ГКС через воздействие на Т-клетки [38, 39].

В связи с тем, что этиология экзематозного поражения рук многогранна, для эффективного лечения необходима комбинированная терапия, которая будет не только воздействовать на воспалительные процессы, но и обладать регенерирующим эффектом, подавлять размножение бактериальной и микотической флоры. В связи с этим особого внимания заслуживают комбинированные препараты, которые благодаря своему составу оказывают влияние на несколько «болевых точек» упорного экзематозного процесса. Среди таких универсальных препаратов стоит отметить фиксированную комбинацию гентамицина сульфата + декспантенола + мометазона фууроата + эконазола нитрата (торговое название – Тетрадерм®). Применение данной комбинации у пациентов с экземой рекомендовано действующими клиническими рекомендациями, утвержденными в 2021 г. (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2) [40].

Тетрадерм® – комбинированный препарат с несколькими действующими компонентами, ввиду чего он активно используется в качестве наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии. Препарат выпускается в виде крема в тубах по 15 и 30 мл. В состав средства входят гентамицина сульфат, декспантенол, мометазона фууроат и эконазола нитрат.

Мометазона фууроат – сильный ГКС (3-й класс согласно Европейской классификации Munro & Miller), который оказывает местное противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие и способен подавлять все три фазы воспаления (альтерацию, экссудацию и пролиферацию), что, в свою очередь, при местном применении уменьшает выраженность таких клинических проявлений, как зуд, инфильтрация, отек, гиперемия и др. Дозировка мометазона фууроата в препарате уменьшена в 2 раза по сравнению с дозировкой мометазона, входящего в состав других препаратов на его основе, что уменьшает риск развития резистентности.

Гентамицина сульфат – антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Его бактерицидное действие заключается в связывании с 30S субъединицей рибосомы бактерий и нарушении синтеза белка грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*) и грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*) [41]. Результаты недавних исследований чувствительности к гентамицину штаммов *S. aureus* показали, что на протяжении последних десятилетий не наблюдается отрицательной динамики в отношении резистентности, в частности *S. aureus* [42–43].

Эконазол (синтетическое производное имидазола), благодаря способности легко растворяться в липидах, хорошо проникает в эпидермис и вызывает торможение биосинтеза эргостерола, который регулирует проницаемость клеточной стенки микроорганизмов и тем самым оказывает противогрибковое и антибактериальное дей-

ствие в отношении дерматофитов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Corynebacterium minutissimum*, а также *Malassezia furfur* и некоторых грамположительных бактерий (стрептококки, стафилококки) [44].

Декспантенол – производное пантотеновой кислоты, являющейся составной частью коэнзима А. Коэнзим А катализирует синтез жирных кислот и сфинголипидов, входящих в состав рогового слоя кожи, стимулирует восстановление барьерной функции кожи и поддерживает ее увлажненность. Будучи сходным по свойствам с пантотеновой кислотой, декспантенол лучше резорбируется при местном применении и, пополняя резерв эндогенной пантотеновой кислоты, активирует метаболические процессы, ускоряет регенерацию, способствует процессам заживления (за счет усиления дифференцировки эпидермиса и пролиферации дермальных фибробластов) и обладает противовоспалительным действием [45, 46].

Эффективность крема на основе комбинации гентамицина сульфата + декспантенола + мометазона фууроата + эконазола нитрата (торговое название – Тетрадерм®) в лечении экземы показана в нескольких клинических исследованиях.

Цель исследования М.М. Тлиш и др. – изучить биоценоз кожи, оценить клиническую эффективность и безопасность применения крема Тетрадерм® у пациентов с микробной экземой [47]. В качестве наружной терапии пациенты исследуемой группы получали крем Тетрадерм®, пациенты из группы сравнения – крем мометазона фууроат в сочетании с эритромициновой и клотримазоловой мазями. Эффективность терапии оценивалась с учетом клинической динамики кожного процесса, данных бактериологического исследования, содержимого пустул и отделяемого эрозий, расчета индексов EASI (Eczema Area and Severity Index – Индекс распространенности и тяжести экземы, англ.) и ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни). К 14-му дню от начала лечения сравнительный анализ биоценоза очагов микробной экземы у пациентов обеих групп показал более высокую выраженность дисбиотических изменений в группе сравнения. В 1-й группе значение индекса EASI снизилось в 3,50 раза, во 2-й – в 1,59 раза. Также было установлено, что у пациентов, применявших крем Тетрадерм®, отмечался более быстрый регресс клинических симптомов (уже на 5-е сутки применения активно регрессировали гиперемия, отечность, зуд и жжение), было зафиксировано практически полное подавление патогенной бактериальной флоры и значительное улучшение качества жизни.

В исследовании Н.В. Кунгурова и др. в комплексном лечении, соответствующем актуальным клиническим рекомендациям, в качестве наружной терапии 18 пациентам с микробной и истинной экземами, осложненными вторичной инфекцией, был назначен крем Тетрадерм® [48]. У всех пациентов процесс носил среднетяжелый и тяжелый многоочаговый характер с показателями общей тяжести экземы (ОТЭ, учитывает сим-

птомы гиперемии отечности, мокнутия, пустулизации, эскориаций, эрозий с гнойным налетом, корок, жжения, болезненности, зуда, нарушений сна) до начала лечения в среднем по группе $55,2 \pm 3,9$ балла из 66 максимально возможных. После 3-дневного лечения симптомы экземы уменьшились, а после 7 дней терапии средний показатель ОТЭ снизился до $15,0 \pm 2,0$ балла, т. е. на 73% от начального. При индивидуальном анализе клинических данных было установлено, что у 6 пациентов состояние клинической ремиссии было достигнуто на 7-й–8-й день терапии. После 14 дней лечения был зафиксирован практически полный регресс проявлений экзematозных и бактериальных проявлений у всех пациентов, а ОТЭ уменьшилась на 96% от исходного.

Эффективность многокомпонентного крема Тетрадерм® в отношении дисгидротической экземы изучалась в исследовании А.Б. Яковлева и Л.С. Кругловой [49]. Под наблюдением находились 20 пациентов с дисгидротической экземой ладоней и подошв хронического течения, 13 из которых имели поражение только подошв, 7 – одновременно ладоней и подошв без микозов и мокнутия. Крем Тетрадерм® назначался 3 раза в день под окклюзионную повязку на 2 ч, дополнительно был назначен цетиризин по 1 таблетке раз в день в течение 20 дней и инъекции дексаметазона по 1 мл (4 мг) ежедневно не более 5 дней. В результате проведенной терапии зуд исчез на 12-й–14-й день. Полное разрешение кожного процесса было получено не у всех пациентов: из 20 человек у 4 (20%) к 20-му дню лечения сохранились эритематозно-сквамозные очаги при отсутствии везикуляции. Нежелательных явлений в ходе терапии отмечено не было.

По данным Л.С. Кругловой и др., при применении крема Тетрадерм® у 21 пациента с экземой, осложненной вторичной инфекцией, наблюдалась более чем 90%-я положительная динамика клинических симптомов [50].

Исследование Н.В. Шперлинг и др. было посвящено оценке эффективности лечения кремом Тетрадерм® 18 больных дисгидротической экземой стоп, осложненной вторичной инфекцией [51]. У большинства пациентов до лечения обнаруживалось бактериальное инфицирование, у 20% – смешанное (бактериально-кандидозное). Всем пациентам был назначен крем Тетрадерм® 2 раза в сутки в течение 14 дней, гипосенсибилизирующая терапия в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и соблюдение гигиены кожи. В ходе динамического наблюдения эффективности терапии рассчитывались показатели дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) и ДИКЖ. Результаты исследования показали, что выраженность симптомов дисгидротической экземы у пациентов статистически значимо снижалась уже через 7 суток после начала лечения: 15 пациентов (83,3%) отмечали отсутствие зуда, у 5 человек (36%) регрессировало мокнутие, у 2 больных (11,1%) – сухость и шелушение. Достигнув положительного клинического результата, 2 пациента (11,1%) прекратили применение крема до окончания планируемого срока лечения, т. е. через 11 и 12 суток от начала лечения. У остальных паци-

ентов к 14 дню терапии практически отсутствовали признаки заболевания. В целом кожные проявления дисгидротической экземы в результате применения крема Тетрадерм® были купированы у всех пациентов. ДИШС до лечения составлял $21,6 \pm 0,6$ балла, через 7 дней – $8,9 \pm 0,5$ балла, к 14-му дню – $2,3 \pm 0,4$ балла. Инициальные значения ДИКЖ у большинства пациентов свидетельствовали о чрезвычайно сильном влиянии заболевания на их повседневную активность (ДИКЖ – $22,9 \pm 1,7$ балла). К окончанию лечения заболевание не влияло на качество жизни пациентов или оказывало незначительное влияние (ДИКЖ – $1,9 \pm 1,2$ балла).

В качестве демонстрации собственного опыта применения комбинированного крема Тетрадерм® приведем два клинических случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка М., 21 год, студентка Медицинского института, обратилась с жалобами на длительно существующие зудящие, болезненные высыпания на коже кистей, которые усиливались в период сессии. В анамнезе больная имела атопический дерматит, хронический гастродуоденит. Пациентка выкуривала по 1,5 пачки сигарет в день.

● **Рисунок 1.** Динамика клинических проявлений истинной экземы кистей на фоне наружной терапии кремом Тетрадерм® до лечения (А), на 7-й день лечения (В), на 15-й день лечения (С), дерматоскопическая картина очагов экземы до лечения (D)

● **Figure 1.** Clinical manifestations of hand eczema during external therapy with Tetraderm® cream before treatment (A), at 7th day of treatment (B), at 15th day of treatment (C), dermoscopic picture of eczema foci before treatment (D)



Настоящее обострение отмечала в течение 3 нед. Самостоятельно применяла мазь флуоцинолона ацетонид, однако значимый эффект не наблюдала. Объективно был обнаружен симметричный воспалительный процесс, локализованный на тыльной стороне кистей, представленный вскрывающимися везикулами, эксфолиациями, трещинами, участками лихенификации и шелушением (рис. 1А). Дерматоскопическая картина очагов экземы до лечения представлена на рис. 1D. Лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови и мочи были в пределах референсных значений. Исследование микробного биоценоза кожи проводилось культуральным методом (бактериологическое исследование биоматериала на условно-патогенную микрофлору). Из очагов поражения выделена ассоциация микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.* Уровень обсемененности составлял 23 КОЕ (норма – до 20 КОЕ на чашку).

В качестве системной терапии пациентке были назначены антигистаминные препараты, крем Тетрадерм® 2 раза в день наружно. На фоне проводимой терапии к 7-му дню от начала наблюдения отмечалось уменьшение выраженности воспалительных явлений, зуда, эксфолиаций (рис. 1В). К 15-му дню терапии у пациентки уже полностью отсутствовали субъективные жалобы на зуд и болезненность, высыпания были представлены лихенификацией с незначительно выраженным шелушением (рис. 1С). В связи с положительной динамикой пациентка была переведена на средства базового поддерживающего ухода за кожей – эмоленты.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент К., 29 лет, обратился с жалобами на длительно существующие зудящие высыпания на коже кистей, стянутость и сухость кожи. До момента обращения к врачу-дерматовенерологу пациент в течение 2-х лет безрезультатно лечился «от сглаза» методами альтернативной медицины и топическими ГКС по совету знакомых. Пациент ссылаясь на сложную психологическую обстановку на работе, по причине которой по выходным употреблял крепкий алкоголь в качестве «борьбы со стрессом». В общем анализе крови отмечалось умеренное повышение эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, в биохимическом анализе крови – незначительное увеличение уровня АЛТ, общий анализ мочи – в пределах референсных значений, анализы на гепатит С, HbsAg, ВИЧ, сифилис были отрицательные. Исследование микробного биоценоза кожи проводилось культуральным методом (бактериологическое исследование биоматериала на условно-патогенную микрофлору). Из очагов поражения на тыле кистей выделена монокультура *Staphylococcus aureus*. Из очагов на пальцах получен умеренный рост *Acinetobacter spp.* Уровень обсемененности составлял 27 КОЕ (норма – до 20 КОЕ на чашку). Объективно был обнаружен хронический воспалительный процесс с признаками присоединения вторичной инфекции, локализованный преимущ-

● **Рисунок 2.** Динамика клинических проявлений экземы кистей на фоне наружной терапии кремом Тетрадерм® до лечения (А, В), на 21-й день лечения (С, D), дерматоскопическая картина очагов экземы до лечения (Е)

● **Figure 2.** Clinical manifestations of hand eczema during external therapy with Tetraderm® cream before treatment (A, B), at 21st day of treatment (C, D), dermoscopic picture of eczema foci before treatment (E)



щественно на коже тыла кистей и межпальцевых промежутков, представленный участками инфильтрации, эксфолиациями, шелушением, трещинами, единичными золотистыми корочками. Отмечались дистрофические изменения ногтей в виде выраженной поперечной исчерченности (рис. 2А, 2В). Дерматоскопическая картина очагов экземы до лечения представлена на рис. 2Е. Был поставлен следующий диагноз: хроническая идиопатическая экзема, осложненная вторичной инфекцией. В качестве наружной терапии пациенту был назначен крем Тетрадерм® 2 раза в сутки в течение 21 дня. По истечении данного срока пациент явился на контрольный осмотр (рис. 2С, 2D), на котором было отмечено уменьшение выраженности воспаления, инфильтрации, было зафиксировано отсутствие эксфолиаций, признаков вторичного инфицирования, рост здоровой ногтевой пластины. Остаточное незначительное шелушение кожи сохранялось. Субъективных жалоб на зуд, стянутость и сухость кожи пациент не предъявлял. В связи с положительной динамикой пациенту рекомендовано использование базовых средств ухода за кожей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше результаты клинических исследований и собственный практический опыт свидетельствуют о необходимости микробиологического контроля в случае отсутствия эффекта от стандартной противовоспалительной терапии у пациентов с хронической экземой. Для облегчения воспалительных и субъективных симптомов, а также с целью коррекции бактериальной колонизации грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами может быть рекомендован многокомпонентный крем Тетрадерм®. Доказанная исследованиями высокая терапевтическая эффективность лекарственного средства при лечении дерматозов, осложненных бактериальной и грибковой инфекцией, позволяет рекомендовать его пациентам в качестве препарата выбора для начального этапа пролонгированной терапии стероид-резистентной хронической экземы кистей рук.



Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022
Принята в печать / Accepted 17.02.2022

Список литературы / References

- Christoffers W.A., Coenraads P.-J., Svensson A., Diepgen T.L., Dickinson-Blok J.L., Xia J., Williams H.C. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD004055. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004055.pub2>.
- Appelen D., Romijn-Bucarciu D., Stenveld H., Visch M.B. Hand eczema in COVID-19 outbreak: whether or not to wear gloves? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164:D5252. Available at: <https://www.ntvg.nl/artikelen/handeczeem-tijden-van-corona>.
- Thyssen J.P., Johansen J.D., Linneberg A., Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2010;62(2):75–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01669.x>.
- Diepgen T.L., Andersen K.E., Chosidow O., Coenraads P.J., Elsner P., English J. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(1):e1–e22. https://doi.org/10.1111/ddg.12510_1.
- Diepgen T.L., Pfarr E., Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):251–255. <https://doi.org/10.2340/00015555-1256>.
- Cazzaniga S., Apfelbacher C., Diepgen T., Ofenloch R.F., Weisshaar E., Molinet S. et al. Patterns of chronic hand eczema: a semantic map analysis of the CARPE registry data. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):229–237. <https://doi.org/10.1111/bjd.15660>.
- Elston D.M., Ahmed D.D.F., Watsky K.L., Schwarzenberger K. Hand dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):291–299. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.122757>.
- Scalone L., Cortesi P.A., Mantovani L.G., Belisari A., Ayala F., Fortina A.B. et al. Clinical epidemiology of hand eczema in patients accessing dermatological reference centres: Results from Italy. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):187–195. <https://doi.org/10.1111/bjd.13220>.

9. Apfelbacher C., Molin S., Weissshaar E., Bauer A., Elsner P., Mahler V. et al. Characteristics and provision of care in patients with chronic hand eczema: Updated data from the CARPE registry. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(2):163–167. <https://doi.org/10.2340/00015555-1632>.
10. Salvador S.J.F., Mendaza F.H., Garcés M.H., Palacios-Martínez D., Sánchez Camacho R., Sanz R.S. et al. Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hand Eczema. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(1):26–40. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.005>.
11. Agner T., Aalto-Korte K., Andersen K.E., Foti C., Giménez-Arnau A., Goncalo M. et al. Classification of hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2417–2422. <https://doi.org/10.1111/jdv.13308>.
12. Thyssen J.P., Schuttelaar M.L.A., Alfonso J.H., Andersen K.E., Angelova-Fischer I., Arents B.M.W. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2021. <https://doi.org/10.1111/cod.14035>.
13. Coenraads P.-J. Hand eczema. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1829–1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1104084>.
14. Sarmiento P.M.C., Azanza J.J.C. Dyshidrotic Eczema: A Common Cause of Palmar Dermatitis. *Cureus.* 2020;12(10):e10839. <https://doi.org/10.7759/cureus.10839>.
15. Wollina U. Pompholyx: a review of clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(5):305–314. <https://doi.org/10.2165/11533250-000000000-00000>.
16. Minocha Y.C., Dogra A., Sood V.K. Contact sensitivity in palmar hyperkeratotic dermatitis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 1993;59:60–63. Available at: <https://ijdv.com/contact-sensitivity-in-palmar-hyperkeratotic-dermatitis/>.
17. Nielsen J. The occurrence and course of skin symptoms on the hands among female cleaners. *Contact Dermatitis.* 1996;34(4):284–291. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb0201.x>.
18. Reinholz M., Kendziora B., Frey S., Oppel E.M., Rüeff F., Clanner-Engelshofen B.M. et al. Increased prevalence of irritant hand eczema in health care workers in a dermatological clinic due to increased hygiene measures during the SARS-CoV-2 pandemic. *Eur J Dermatol.* 2021;31(3):392–395. <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4046>.
19. Singh M., Pawar M., Bothra A., Choudhary N. Overzealous hand hygiene during the COVID 19 pandemic causing an increased incidence of hand eczema among general population. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):e37–e41. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.047>.
20. Berents T.L., Saunes M., Schopf T., Vindenes H.K. Atopisk eksem. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2018;138(13). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0071>.
21. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F., Leung A.A.M., Wong A.H.C., Hon K.L. Nummular Eczema: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2020;14(2):146–155. <https://doi.org/10.2174/1872213X14666200810152246>.
22. Crane M.M., Webb D.J., Watson E., Cunliffe T., English J. Hand eczema and steroid-refractory chronic hand eczema in general practice: prevalence and initial treatment. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):955–964. <https://doi.org/10.1111/bjd.14974>.
23. Berthold E., Weissshaar E. Treatment of hand eczema. *Hautarzt.* 2019;70(10):790–796. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04475-4>.
24. Dubin C., Del Duca E., Guttman-Yassky E. Drugs for the Treatment of Chronic Hand Eczema: Successes and Key Challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1319–1332. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S292504>.
25. De León F.J., Berbegal L., Silvestre J.F. Management of Chronic Hand Eczema. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(7):533–544. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.04.005>.
26. Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.-Q., Fowler A.J., Hachem J.-P., Crumrine D. et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2003;120(3):456–464. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12053.x>.
27. Guenther L., Lynde C., Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4_suppl): 275–345. <https://doi.org/10.1177/1203475419857668>.
28. Song M., Lee H.-J., Lee W.-K., Kim H.-S., Ko H.-C., Kim M.-B., Kim B.-S. Acitretin as a Therapeutic Option for Chronic Hand Eczema. *Annals of dermatology.* 2017;29(3): 385–387. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.3.385>.
29. Gritiyarangsana P., Sukhum A., Tresukosol P., Kullavanijaya P. Topical PUVA therapy for chronic hand eczema. *J Dermatol.* 1998;25(5):299–301. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1998.tb02401.x>.
30. Sezer E., Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):10–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2007.00258.x>.
31. Lebowitz M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 2):S22–S4. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70362-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70362-2).
32. Haslund P., Bangsgaard N., Jarlov J.O., Skov L., Skov R., Agner T. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):772–777. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09353.x>.
33. Mermeliet S., Carlsson E., Henricson J., Löfgren S., Lindgren P.-E., Ehrlich R. et al. Staphylococcus aureus colonization related to severity of hand eczema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(8):1355–1361. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2672-2>.
34. Nørreslet L.B., Lilje B., Ingham A.C., Edslev S.M., Clausen M.-L., Plum F. et al. Skin Microbiome in Patients with Hand Eczema and Healthy Controls: A Three-week Prospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00633. <https://doi.org/10.2340/actadv.101.845>.
35. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
36. Bay L., Ring H.C. Human skin microbiota in health and disease: The cutaneous communities' interplay in equilibrium and dysbiosis: The cutaneous communities' interplay in equilibrium and dysbiosis. *APMIS.* 2021. <https://doi.org/10.1111/apm.13201>.
37. Никонова И.В., Орлов Е.В., Коннов П.Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе. *Практическая медицина.* 2011;2(49):80–83. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-biotsenoza-kozhi-pri-mikrobnoy-ekzeme/viewer>.
38. Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С. Активированный цинк пиритион при atopическом дерматите у детей. Механизм действия, клиническая эффективность. *Педиатрическая фармакология.* 2009;6(2):67–71. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/issue/viewIssue/53/38>.
39. Petrovsky F.I., Korostovtsev D.S. Activated zinc pyrithione application for the atopic dermatitis among children: mechanism of action, clinical efficiency. *Pediatric Pharmacology.* 2009;6(2):67–71. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/issue/viewIssue/53/38>.
40. Moriwaki M., Iwamoto K., Niitsu Y., Matsushima A., Yanase Y., Hisatsune J. et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1α secretion via TLR9. *Allergy.* 2019;74(3):560–571. <https://doi.org/10.1111/all.13622>.
41. Кубанов А.А., Хардикова С.А., Заславский Д.В., Новиков Ю.А., Радул Е.В., Правдина О.В. и др. *Экзема: клинические рекомендации.* М.: 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2.
42. Kubanov A.A., Khardikova S.A., Zaslavskiy D.V., Novikov Yu.A., Radul E.V., Pravdina O.V. et al. *Eczema: clinical guidelines.* Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2.
43. Abou-Zeid A.A., Shehata Y.M. Gentamicins. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg.* 1977;132(2):97–108. [https://doi.org/10.1016/s0044-4057\(77\)80051-8](https://doi.org/10.1016/s0044-4057(77)80051-8).
44. Das M.C., Biswas A., Chowdhury M., Saha J. Screening Antimicrobial Susceptibility of Gentamicin, Vancomycin, Azithromycin, Chloramphenicol and Cefotaxime Against Selected Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *Int J Pharma Res Health Sci.* 2014;2(4):324–331. Available at: http://www.pharmahealthsciences.net/pdfs/VOLUME-2-ISSUE-4-2014/8_1485.pdf.
45. Naimi H.M., Rasekh H., Noori A.Z., Bahaduri M.A. Determination of antimicrobial susceptibility patterns in Staphylococcus aureus strains recovered from patients at two main health facilities in Kabul, Afghanistan. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):737. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2844-4>.
46. Simonetti N., Spignoli G., D'Auria F.D., Strippoli V. Antimicrobial contact activity of econazole sulfosalicylate. *J Chemother.* 1991;3(2):101–107. <https://doi.org/10.1080/1120009x.1991.11739074>.
47. Gorski J., Proksch E., Baron J.M., Schmid D., Zhang L. Dexpanthenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(7):138. <https://doi.org/10.3390/ph13070138>.
48. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00884.x>.
49. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.У., Псавок Ф.А. Микробная экзема: возможности коррекции на современном этапе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(4):60–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-60-67>.
50. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.У., Псавок Ф.А. Microbial eczema: possibilities of correction at the present stage. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018;94(4):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-60-67>.
51. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Кашеева Я.В., Летаева О.В., Кукин И.А., Стукова Е.И. Инновационное комбинированное наружное средство в терапии осложненных дерматозов: опыт использования. *Лечащий врач.* 2019;(5):38–49. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/05/15437294>.
52. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Кашеева Я.В., Летаева О.В., Кукин И.А., Стукова Е.И. Innovative combined topical remedy in the treatment of complicated dermatoses: experience of the application. *Lechaschi Vrach.* 2019;5(19):38–49. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/05/15437294>.
53. Яковлев А.Б., Круглова Л.С. Дисгидроз и дисгидрозиформные дерматозы: особенности клиники, диагностики и лечения. *Клиническая*

- дерматология и венерология. 2018;17(4):72–78. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181704172>.
- Yakovlev A.B., Kruglova L.S. Dyshydrosis and dyshydrotic dermatoses: characteristics of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(4):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181704172>.
50. Круглова Л.С., Федоров Д.В., Стенько А.Г., Грязева Н.В., Яковлев А.Б. Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии. *Медицинский алфавит*. 2019;2(26):67–72. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26\(401\)-67-72](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-67-72).
- Kruglova L.S., Fyodorov D.V., Stenko A.G., Gryazeva N.V., Yakovlev A.B. Actual recommendations for multicomponent drug use in dermatology. *Medical Alphabet*. 2019;2(26):67–72. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26\(401\)-67-72](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-67-72).
51. Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А., Юркевич Ю.В. Эффективность наружной терапии дисгидротической экземы комбинированным препаратом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(2):200–204. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021200>.
- Shperling N.V., Shperling I.A., Yurkevich Yu.V. The effectiveness of external therapy of dyshidrotic eczema with a combined drug. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(2):200–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021200>.

Информация об авторах:

Костецкая Ани́та Влади́мировна, аспирант кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kostetskaya.anita@gmail.com

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 Мари́я Николаевна, 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; ostreteva-mn@rudn.ru

Савастенко Алексе́й Леони́дович, ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; savastenko-al@rudn.ru

Потекаев Никола́й Николаевич, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; 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; klinderma@mail.ru

Information about the authors:

Anita V. Kostetskaya, Postgraduate Student, 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; kostetskaya.anita@gmail.com

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, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, 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; ostreteva-mn@rudn.ru

Aleksey L. Savastenko, 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; savastenko-al@rudn.ru

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

Диапазон сопутствующих заболеваний у детей при псориазе

А.А. Валиев, <https://orcid.org/0000-0001-7189-5153>, aziz37g@gmail.com

К.Н. Хаитов, <https://orcid.org/0000-0002-2011-1256>, drkahramon@mail.ru

Ш.Т. Турдиева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Введение. Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, поражающим кожу, ногти и суставы. Несмотря на наличие множества научно-клинических исследований, проблема распространенности сопутствующей патологии у детей с псориазом, в зависимости от возрастной категории, остается малоизученной.

Цель. Изучить разновидность и частоту выявляемости сопутствующих заболеваний у детей и подростков с псориазом в зависимости от возрастной категории.

Материалы и методы. Были обследованы 68 детей с псориазом от 5 до 18 лет, обоих полов, получающих лечение в многопрофильной поликлинике при клинике Ташкентского педиатрического медицинского института. Изучены анамнестические данные, проведены общеклинические исследования, включая биохимические и гормональные исследования в зависимости от вида сопутствующей патологии.

Результаты. Исследования показали, что чаще всего сопутствующие заболевания при псориазе у детей характерны для подростковой группы пациентов. Наиболее частыми были эндокринные заболевания (61,8%) в комбинации с метаболическими нарушениями в виде ожирения различной степени (22,06%) и гиперлипидемии (16,2%). При этом у подростков встречаемость патологии щитовидной железы была в 1,7 раза больше по отношению к детям из младшей возрастной группы на фоне высокой встречаемости хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (28,9% против 17,4%). При этом синдром мальабсорбции был более характерен на детей младшей возрастной группы (13% против 4,4%).

Выводы. Наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями являются эндокринная патология (61,8%) на фоне метаболических нарушений (38,2%), а также хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (25%), встречаемость данных патологий возрастает с увеличением возраста детей. Данные факты должны быть учтены при проведении комплексной лечебно-оздоровительной работы с данными пациентами в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ключевые слова: дети, подростки, псориаз, метаболические нарушения, сахарный диабет, щитовидная железа

Для цитирования: Валиев А.А., Хаитов К.Н., Турдиева Ш.Т. Диапазон сопутствующих заболеваний у детей при псориазе. *Медицинский совет*. 2022;16(3):56–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diapason of concomitant diseases in children with psoriasis

Abduaziz A. Valiev, <https://orcid.org/0000-0001-7189-5153>, aziz37g@gmail.com

Kakhramon N. Khaitov, <https://orcid.org/0000-0002-2011-1256>, drkahramon@mail.ru

Shokhida T. Turdieva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

Abstract

Introduction. Psoriasis is a common chronic immune-mediated inflammatory disease that affects the skin, nails, and joints. Despite the presence of many scientific and clinical studies, the problem of the prevalence of concomitant pathology in children with psoriasis, depending on the age category, remains poorly understood.

Objective. Study of the type and frequency of detection of concomitant diseases in children and adolescents with psoriasis, depending on the age category.

Materials and methods. Were examined 68 children with psoriasis from 5 to 18 years old, of both sexes, receiving treatment in a multidisciplinary clinic at the clinic of the Tashkent Pediatric Medical Institute. Anamnestic data were studied, general clinical studies were carried out, including biochemical and hormonal studies, depending on the type of concomitant pathology.

Results. Studies have shown that most often concomitant diseases in psoriasis in children are characteristic of the adolescent group of patients, and the most common diseases were endocrine diseases (61.8%) in combination with metabolic disorders in the form of obesity of varying degrees (22.06%) and hyperlipidemia (16.2%). At the same time, in adolescents, the incidence of thyroid pathology is 1.7 times higher than in children from the younger age group, against the background of a high incidence of chronic diseases of the upper digestive tract (28.9% versus 17.4%). At the same time, malabsorption syndrome was more typical for children of the younger age group (13% versus 4.4%).

Conclusion. The most common concomitant diseases are endocrine pathology (61.8%) against the background of metabolic disorders (38.2%), as well as chronic diseases of the gastrointestinal tract (25%), and the incidence of these pathologies increases with the age of children. These facts should be taken into account when carrying out complex medical and recreational work with these patients in an outpatient setting.

Keywords: children, adolescents, psoriasis, metabolic disorders, diabetes, thyroid gland

For citation: Valiev A.A., Khaitov K.N., Turdieva Sh.T. Diapason of concomitant diseases in children with psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается усиление поликлинической помощи детям с дерматологической патологией. Одной из таких патологий является псориаз, и дети с данным заболеванием изначально получают медицинскую помощь на амбулаторно-поликлиническом уровне, что требует особого внимания со стороны педиатров и детских дерматологов.

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, поражающим кожу, ногти и суставы как у детей, так и у взрослых. По различным оценкам, данное заболевание кожи затрагивает от 0,91 до 8,5% населения мира [1, 2], среди детей выявляется 0,5–2% случаев [3]. При этом псориазические поражения кожи характеризуются хорошо выраженными эритематозными чешуйчатыми бляшками и имеют тенденцию к хроническому рецидивирующему и ремитирующему течению [4, 5]. По данным I.M. Bronckers et al. за 2020 г., болезнь встречается у 1,37% детей. В основном это бляшечная форма патологии, что влияет на качество жизни детей и может сопровождаться множественными сопутствующими заболеваниями [6], а кожные изменения варьируют от нескольких рассеянных бляшек до поражения почти всей поверхности тела [7]. Псориаз у детей и подростков может оказывать существенное влияние на качество жизни, мешая самооценке, семейным и социальным отношениям, учебе и работе [8], при этом сама проблема распространенности сопутствующей патологии у детей при псориазе, в зависимости от возрастных категорий ребенка, остается малоизученной.

Цель исследования – изучить разновидность и частоту выявляемости сопутствующих заболеваний у детей и подростков с псориазом в зависимости от возрастной категории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ходе проспективного исследования (STROBE) проведен анализ истории болезни и результатов клинического обследования 68 детей и подростков от 5 до 18 лет ($11 \pm 2,4$ года), обоих полов, в период с 2020 г. по начало 2021 г., с различными клиническими вариантами псориаза, получающих лечение в многопрофильной поликлинике при клинике Ташкентского педиатрического медицинского института.

Методы исследования

У всех обследуемых пациентов были проведены: сбор анамнестических данных, общий клинический осмотр со сбором антропометрических данных, клинико-лабораторные (общий анализ крови, мочи, биохимические исследование крови в зависимости от сопутствующей патологии: триглицериды, липопротеины высокой плотности, сахар крови натощак и после нагрузки, гормональные исследования – Т3, Т4 и ТТГ) и лабораторно-инструментальные (УЗИ внутренних органов по показаниям) исследования. Лабораторные и инструментальные исследования проводились по общепринятой методике.

Распределение пациентов

В зависимости от возрастной категории и с учетом рекомендаций ВОЗ (A Healthy Start in Life: Report of the Global Consultation on Child and Adolescent Health and Development, WHO/CAH/02.15, 2013 г.), все больные были разделены на две исследуемые группы: 1-ю возрастную группу составили дети от 5 до 11 лет – $n = 23$ (33,8% от 68), 2-ю возрастную группу составили дети от 12 до 18 лет (подростки) – $n = 45$ (66,2%), обоих полов.

Этическая экспертиза

Перед началом научного исследования, на основании Хельсинкской декларации 2013 г. об этических принципах медицинских исследований с участием людей, было получено письменное разрешение родителей/опекунов детей на их клинико-лабораторное обследование («информированное согласие»), которое было прикреплено в амбулаторную карту пациента (форма 112/у) и в медицинскую карту стационарного больного (форма 003/у), также там фиксировали результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Одновременно все результаты фиксировались в исследовательских журналах.

Статистический анализ

В ходе исследования все полученные математические данные были внесены в первичную базу данных пациентов с использованием электронных таблиц MS Excel 2013 (на базе Microsoft Office 2013) с последующей обработкой данных с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10. Статистическая значимость различий значений признаков в исследуемых группах определялась с применением непараметрических критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для выявления взаимосвязей между переменными использовали коэф-

фициент корреляции Спирмена, для сравнения показателей в динамике – непараметрический критерий Уилкоксона. В ходе статистической обработки данных одновременно использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение ($M \pm S$). Полученные статистические результаты считались достоверными при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из поставленной перед нами цели, были проанализированы частота и клинические варианты сопутствующих заболеваний при псориазе у детей и подростков. Учитывая тот факт, что между псориазом и нижеперечисленными заболеваниями имеется тесная патогенетическая связь, данные заболевания также можно рассматривать как взаимно ассоциированные, или коморбидные заболевания.

Всем пациентам в зависимости от вида сопутствующей патологии были проведены соответствующие клинико-лабораторные и инструментальные исследования. При анализе частоты обращения пациентов в медицинское учреждение с клиникой псориаза в течение наблюдательного периода нами было отмечено двукратное превалирование пациентов от 12 до 18 лет – 66,18% ($n = 45$ из 68) по отношению к пациентам от 5 до 11 лет – 33,82% ($n = 23$ из 68), что свидетельствует о возрастных особенностях патологии. При этом практически у каждого второго больного отмечали сочетание двух и более сопутствующих заболеваний, а наиболее частую комбинацию составили эндокринные заболевания.

В частности, по результатам исследования, у детей и подростков, проживающих в Узбекистане, основными сопутствующими заболеваниями, связанными с псориазом, являются эндокринные нарушения – 61,2% ($n = 42$ из 68), их основу составляли различные клинические формы патологии щитовидной железы – 32,35% ($n = 22$ из 68), в основном диффузно-эндемический зоб –

25% ($n = 17$ из 68). При рассмотрении возрастных особенностей распространенности патологии щитовидной железы было отмечено превалирование патологии среди подростковой группы пациентов – 37,78% ($n = 17$ из 45) или 25% ($n = 17$ из 68), у детей из младшей возрастной группы данные показатели составили – 21,74% ($n = 5$ из 23) или 7,35% ($n = 5$ из 68) соответственно (табл.).

При изучении эндокринных заболеваний учитывали тот факт, что в подростковом возрасте идет перестройка эндокринной системы на фоне усиления функционирования желез внутренней секреции, ответственных за половое созревание детей, т. е. усиливается функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, в частности связанной с ней щитовидной железой.

При рассмотрении встречаемости сахарного диабета у пациентов с псориазом отмечено превалирование сахарного диабета II типа над сахарным диабетом I типа (25% против 4,41% соответственно), данные различия отражались в возрастных группах. У детей из 1-й возрастной группы (группы младшего возраста) сахарный диабет II типа был диагностирован у 17,39% ($n = 4$ из 23) или 5,88% ($n = 4$ из 68) пациентов, у подростков из 2-й группы данные показатели составили 28,89% ($n = 13$ из 45) или 19,12% ($n = 13$ из 68) соответственно. Аналогичную картину наблюдали и при анализе выявления метаболических нарушений. Ожирение 1–2-й степени выявляли среди подростков в два раза чаще по отношению к детям из младшей возрастной группы: 17,78% ($n = 8$ из 45) или 11,76% ($n = 8$ из 68) против 8,7% ($n = 2$ из 23) или 2,94% ($n = 2$ из 68) соответственно, но данные показатели не являются достоверными ($P \geq 0,05$) из-за малого количества выявленных больных. При анализе встречаемости ожирения 3-й степени наблюдали аналогичные соотношения.

Анализируя ожирение у детей с псориазом, одновременно проводили исследование по изучению выраженной гиперлипидемии. По результатам исследования,

● **Таблица.** Сопутствующая патология у детей и подростков с псориазом

● **Table.** Concomitant pathology in children and adolescents with psoriasis

Сопутствующая патология	Общее количество ($n = 68$)		1-я возрастная группа ($n = 23$)		2-я возрастная группа ($n = 45$)		Соотношение между группами
	abs	%	abs	%	abs	%	
Патологии щитовидной железы (зоб)	22	32,35	5	21,74	17	37,78	1:1,7
Сахарный диабет I типа	3	4,41	1	4,35	2	4,44	1:1
Сахарный диабет II типа	17	25,00	4	17,39	13	28,89	1:1,7
Ожирение (1–2-й степени)	10	14,71	2	8,70	8	17,78	1:2,0
Ожирение (3-й степени)	5	7,35	1	4,35	4	8,89	1:2,0
Гиперлипидемия	11	16,18	2	8,70	9	20,00	1:2,3
Артериальная гипертензия (эссенциальная)	3	4,41	–	–	3	6,67	–
Хроническая гастродуоденальная патология	17	25,00	4	17,39	13	28,89	1:1,7
Синдром мальабсорбции	5	7,35	3	13,04	2	4,44	2,9:1
Болезнь Крона	6	8,82	2	8,70	4	8,89	1:1
Гельминтозы	30	44,12	11	47,83	19	42,22	1:0,9

из 16,18% ($n = 11$ из 68) чаще всего данное состояние было характерно для пациентов из подростковой группы: 20% ($n = 9$ из 45) или 13,24% ($n = 9$ из 68). У пациентов из младшей возрастной группы данный показатель составил 8,7% ($n = 2$ из 23) или 2,94% ($n = 2$ из 68), что в среднем на 2,3 раза меньше по отношению к подросткам.

Изучению сопутствующих заболеваний, связанных с желудочно-кишечным трактом, уделяли особое внимание. Пациентам из данной группы при необходимости проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с целью уточнения диагноза и контроля за клиникой патологического процесса, УЗИ внутренних органов при необходимости. Консультация данных пациентов проводилась совместно с детским гастроэнтерологом, по возможности проводилась совместная лечебно-оздоровительная работа с больными детьми.

Как показали наши исследования, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями со стороны пищеварительного тракта были хронические заболевания гастродуоденальной зоны. В общей сложности было выявлено 25% ($n = 17$ из 68) пациентов с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП), дети из младшей возрастной группы составили 17,39% ($n = 4$ из 23) или 5,89% ($n = 4$ из 68), дети из подростковой группы – 28,89% ($n = 13$ из 45) или 19,12% ($n = 13$ из 68), что свидетельствует о встречаемости ХГДП у подростков с псориазом в 1,7 раза чаще по отношению к детям из младшей возрастной группы. При этом синдром мальабсорбции встречался среди детей из младшей возрастной группы в 2,9 раза чаще по отношению к подросткам, т. е. 13,04% ($n = 3$ из 23) против 4,44% ($n = 2$ из 45) соответственно, но данные показатели не могут быть достоверными из-за малого количества обследуемых пациентов. Из ХГДП чаще всего диагностировался хронический гастродуоденит – 19,12% ($n = 13$ из 68) среди общего количества детей с псориазом или 76,47% ($n = 13$ из 17) среди всех ХГДП у детей с псориазом. При этом хронический гастродуоденит был выявлен среди подростков в 20,0% ($n = 9$ из 45) случаев. Полученные данные указывают на высокую роль ХГДП в группе сопутствующих заболеваний у детей.

Одновременно у 44,12% ($n = 30$ из 68) пациентов с псориазом был выявлен гельминтоз, при этом разница частоты выявляемости гельминтозов в обеих возрастных группах незначительна: 47,83 и 42,22%, так же как и болезнь Крона: 8,7 и 8,89% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопутствующие заболевания у детей при псориазе могут являться факторами, усугубляющими клинические проявления данного заболевания, или являться непосредственными этиологическими факторами патогенеза псориаза. В частности, по данным М.М. Tollefson et al. за 2018 г., дети с псориазом более подвержены риску сопутствующих заболеваний, связанных с обменными процессами, системными заболеваниями, состоянием депрессии и тревожности [9]. При этом с возрастом отмечается увеличение их встречаемости [9–11].

При анализе диапазона сопутствующей патологии было отмечено доминирование патологии щитовидной железы – 32,35% ($n = 22$ из 68), ($P \leq 0,05$). Это можно объяснить расположением нашей республики в йод-дефицитной зоне, а также высокой частотой распространения среди населения различных возрастов заболеваний щитовидной железы [12]; аналогичная проблема существует и в некоторых регионах России [13]. При этом, как показали наши исследования, в основном это были пациенты с диффузно-эндемическим зобом – 25% ($n = 17$ из 68). При сравнении возрастных критериев пациентов было отмечено превалирование встречаемости заболеваний щитовидной железы у детей из 2-й возрастной группы: 37,78% против 21,74% соответственно.

Одновременно наличие сахарного диабета было зафиксировано у 29,41% ($n = 20$ из 68) пациентов. Как отмечали F.H. Mahmud et al. в 2018 г., гипотиреоз наблюдается примерно у 3–8% и гипертиреоз – от 0,5 до 6% детей с сахарным диабетом I типа [14]. Следовательно, комбинацию псориаза, сахарного диабета и патологий щитовидной железы следует учитывать при консультировании детей. В нашем случае данная комбинация была у 8,82% ($n = 6$ из 68) пациентов подросткового возраста.

В ходе анализа данных пациентов из группы больных с сахарным диабетом было определено, что сахарный диабет I типа практически в обеих возрастных группах встречался с одинаковой частотой (4,35% и 4,44%), но при анализе встречаемости сахарного диабета II типа зафиксировали возрастную тенденцию увеличения данной патологии. В частности, у детей с псориазом сахарный диабет встречался чаще всего у подростков (28,9% против 17,4% соответственно), данная тенденция в первую очередь была связано с возрастной особенностью патогенеза сахарного диабета II типа. В то же время, как отмечали E. Osier et al. в 2017 г., псориаз является независимым фактором риска развития диабета II типа (объединенное отношение шансов [OR], 1,59 [95% ДИ, 1,38–1,83]), следовательно, его можно рассматривать как сопутствующее заболевание, а не фактор развития псориаза у детей. Следует также отметить, что раннее начало псориаза (<40 лет) и наличие псориатического артрита повышают риск развития сахарного диабета [15].

Другим немаловажным фактором является наличие ожирения у пациентов. Как показали наши исследования, чаще всего у больных детей отмечали метаболические нарушения в виде гиперлипидемии – 16,2% ($n = 11$ из 68), ожирение различной степени – 22,06% ($n = 15$ из 68). При этом у детей из 1-й возрастной группы ожирение 1–2-й степени отмечалось у 8,70% ($n = 2$ из 23), в то время как у детей из 2-й возрастной группы данный показатель составил 17,78% ($n = 8$ из 45).

В ряде научных исследований отмечается, что у детей с псориазом медицинский аспект качества жизни намного снижен по отношению к практически здоровым сверстникам, также отмечается снижение активности по отношению к физическим нагрузкам из-за увеличения зуда с потоотделением [16, 17]. Таким образом, можно сделать заключение, что, с одной стороны, псориаз сам является

причиной возникновения ожирения за счет психосоматических нарушений и системных воспалительных процессов у больных детей, с другой стороны, в результате само ожирение как процесс метаболических и обменных нарушений может явиться предрасполагающим фактором развития псориаза у детей.

В частности, M.K. Hunjan et al. в 2018 г. придерживались данного мнения и отмечали, что детский псориаз может быть связан с повышенным риском гиперлипидемии, гипертонии и диабета. Однако идея о том, что первично между псориазом и ожирением, а также относительный вклад ожирения и псориаза в эти риски не ясен [18].

При сборе анамнеза было установлено, что избыточный вес или ожирение предшествуют псориазу как минимум за 2 года у 86,7% больных с ожирением ($n = 13$ из 15 пациентов с ожирением) (табл.).

В дополнение к ожирению наличие метаболического синдрома является актуальной проблемой у детей с псориазом. На основании рекомендаций I.M. Bronckers et al. 2020 г., наличие метаболического синдрома у детей считали достоверным при определении по крайней мере трех из нижеперечисленных показателей клинико-лабораторных исследований [6]:

- 1) триглицериды натощак $\geq 1,1$ ммоль/л,
- 2) липопротеины высокой плотности $< 1,3$ ммоль/л, за исключением мальчиков в возрасте 15–18 лет, у которых точка отсечения составляет $< 1,2$ ммоль/л,
- 3) уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л,
- 4) окружность талии > 75 -го перцентиля по возрасту и полу,
- 5) систолическое артериальное давление > 90 -го перцентиля для пола, возраста и роста.

Данные рекомендации были использованы в ходе нашего исследования. Как показали наши результаты, гиперлипидемия была определена у 16,18% ($n = 11$ из 68) пациентов, при этом также данное патологическое состояние провоцировалось среди подростков – 20,0% ($n = 9$ из 45), что на 2,3 раза больше по отношению к детям из 1-й возрастной группы, а это свидетельствует о возрастной тенденции патологии.

Одновременно эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия была диагностирована среди подростков (6,7%), что можно охарактеризовать как патологическое проявление метаболических нарушений в подростковом периоде. Аналогичное мнение было высказано Н.Н. Мурашкиным с соавт. в 2018 г., которые рекомендовали для раннего выявления рисков артериальной гипертензии у детей с псориазом проводить скрининг в отношении метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, также их надо мотивировать на модификацию образа жизни [19]. Хотя некоторые считают, что артериальная гипертензия впервые диагностируется у взрослых на фоне формирования осложнений хронических заболеваний, а проводимые лечебно-профилактические мероприятия не дают ожидаемого эффекта [20]. При этом эти авторы утверждали, что у детей с псориазом наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями являются именно сердечно-

сосудистые заболевания, включая ожирение, где ОР (отношение шансов при доверительном интервале 95%) составляет 3,15 [2,46–4,05], артериальная гипертензия – 2,63 [1,93–3,59], сахарный диабет – 2,90 [1,0–4,42], аритмия – 1,39 [1,02–1,88] и приобретенные пороки клапанов сердца – 1,90 [1,07–3,37] [20]. Следовательно, заболевания, связанные с сердечно-сосудистой системой, относятся к наиболее часто встречаемым сопутствующим заболеваниям у детей с псориазом, на что следует обращать внимание в ходе проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Одновременно у детей с псориазом были отмечены сопутствующие заболевания, связанные с желудочно-кишечным трактом. В ряде научных публикаций [9, 21] указывается связь между воспалительными заболеваниями пищеварительного тракта и псориазом. В частности, по данным Y. Fu et al. за 2018 г., у пациентов с псориазом встречаемость воспалительных заболеваний кишечника увеличивается до 1,75 раза, вероятность развития болезни Крона – до 1,7 раза [20].

В ходе нашего исследования особое внимание уделялось изучению сопутствующих заболеваний со стороны верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков с псориазом: в частности, у 25,0% ($n = 17$ из 68) пациентов были диагностированы различные клинические варианты хронической гастродуоденальной патологии. При рассмотрении возрастных особенностей встречаемости патологии было отмечено преобладание хронической гастродуоденальной патологии у детей с псориазом из подростковой группы – 28,89% ($n = 13$ из 45), хронический гастродуоденит – у 69,23% ($n = 9$ из 13) или 20,0% ($n = 9$ из 45) среди всех пациентов из подростковой группы. Данное можно характеризовать как возрастное увеличение частоты выявления хронической воспалительной патологии желудочно-кишечного тракта среди подростков школьного возраста [22].

В то же время, по данным Е.В. Матушевской и И.А. Комиссаренко за 2019 г., у некоторой части пациентов с псориазом отмечается непереносимость глютена, что может спровоцировать развитие целиакии. В то же время у пациентов с псориазом на фоне повышения антител, специфичных для целиакии, не всегда удается выявить гистологические маркеры, присущие целиакии [23], что создает затрудненность при раннем выявлении целиакии.

В ходе нашего наблюдения у 7,35% ($n = 5$ из 68) пациентов был изначально диагностирован синдром мальабсорбции, данные пациенты получали соответствующее лечение в амбулаторных условиях. Синдром мальабсорбции был одним из патологических состояний, при котором преобладали дети младшей возрастной группы, – 13,04% ($n = 3$ из 23) или 4,41% ($n = 3$ из 68) из всех больных с псориазом, при этом у больных из подростковой группы данная патология встречалась в 4,44% ($n = 2$ из 45) или 2,94% ($n = 2$ из 68) из всех больных с псориазом. Данное соотношение можно соотнести с ранним выявлением синдрома мальабсорбции у детей и началом лечебных мероприятий, но у всех детей с псориазом вместе с синдромом мальабсорбции отмечали

также наличие и других сопутствующих заболеваний, связанных в основном с эндокринной патологией.

Болезнь Крона была диагностирована с одинаковой частотой в обеих возрастных группах (8,7% по отношению к 8,89% соответственно). В общей сложности патология диагностирована у 8,82% ($n = 6$ из 68).

Немаловажной остается проблема наличия гельминтоза у детей и подростков с псориазом. В частности, как показали наши исследования, у 30 больных было диагностировано наличие различных видов гельминтоза, при этом у детей из 1-й возрастной группы гельминтоз встречался чаще, чем у подростков (47,8% против 42,2% соответственно). На основании полученных результатов можно заключить, что заболевания желудочно-кишечного тракта сами могут быть пусковым механизмом развития псориаза у детей или проявляться как сопутствующая патология после диагностирования псориаза.

ВЫВОДЫ

На основании анализа сопутствующей патологии у детей с псориазом было отмечено, что наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями являются эндокринная патология (61,8%) на фоне метаболических нарушений (38,2%), а также хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (25%). Встречаемость данных патологий возрастает с увеличением возраста детей, поэтому чаще они наблюдаются у детей подросткового возраста. Данные факты должны быть учтены при проведении комплексной лечебно-оздоровительной работы с подобными пациентами в амбулаторно-поликлинических условиях.



Поступила / Received 09.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.12.2021

Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

- Di Lernia V., Bonamonte D., Lasagni C., Belloni Fortina A., Cambiaghi S., Corazza M. et al. Effectiveness and Safety of Acitretin in Children with Plaque Psoriasis: a Multicenter Retrospective Analysis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(5):530–535. <https://doi.org/10.1111/pde.12940>.
- Мельниченко О.О. Современные подходы к терапии тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет.* 2017;(11):208–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-208-211>.
Melnichenko O.O. Modern approaches to the treatment of severe forms of psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(11):208–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-208-211>.
- Адаскевич В.П., Катина М.А. Клинические особенности псориаза у детей и подростков. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2018;(2):83–88. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-osobennosti-psoriaza-u-detey-i-podrostkov.3>.
Adaskevich V.P., Katina M.A. Clinical features of psoriasis in children and adolescents. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2018;(2):83–88. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-osobennosti-psoriaza-u-detey-i-podrostkov.3>.
- Турбовская С.Н., Котенко К.В. Локальная узкополосная (311 нм) фототерапия ладонно-подошвенного псориаза у детей. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2016;(6):308–310. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-6-308-310>.
Turbovskaya S.N., Kotenko K.V. Local narrow-band (311 nm) phototherapy of palmar-plantar psoriasis in children. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2016;(6):308–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-6-308-310>.
- Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
- Bronckers I.M.G.J., Paller A.S., West D.P., Lara-Corrales I., Tollefson M.M., Tom W.L. et al. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated With Methotrexate vs Biologic Agents. *JAMA Dermatol.* 2020;156(4):384–392. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.4835>.
- Thomas J., Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther.* 2016;7:25–38. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S75834>.
- Salman A., Yucelten A.D., Sarac E., Saricam M.H., Perdahli-Fis N. Impact of psoriasis in the quality of life of children, adolescents and their families: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):819–823. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186981>.
- Tollefson M.M., Van Houten H.K., Asante D., Yao X., Maradit Kremers H. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):286–292. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5417>.
- Bronckers I.M.G.J., Seyger M.M.B., West D.P., Lara-Corrales I., Tollefson M., Tom W.L. et al. Safety of Systemic Agents for the Treatment of Pediatric Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(11):1147–1157. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3029>.
- Blegvad C., Andersen A.N., Groot J., Zachariae C., Skov L. Cohort profile: the clinical "Psoriasis in Adolescents" (PIA) cohort in Denmark. *BMJ Open.* 2019;9(9):e031448. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031448>.
- Исмазова М.Н., Шаджанова Н.С. Скрининг эндемического зоба у подростков. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.* 2017;(2):67–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-endemicheskogo-zoba-u-podrostkov>.
Ismatova M.N., Shajanova N.S. Screening of endemic goiter in adolescents. *Aktual'nye Problemy Gumanitarnykh i Estestvennykh Nauk.* 2017;(2):67–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-endemicheskogo-zoba-u-podrostkov>.
- Демичева Т.П., Шилова С.П. Статистический анализ распространенности болезней эндокринной системы в Пермском крае (по различным источникам информации). *Социальные аспекты здоровья населения.* 2016;(2):3. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/741/30/>.
Demicheva T.P., Shilova S.P. Statistical analysis of endocrine disorders prevalence in perm territory (according to various sources of information). *Social Aspects of Population Health.* 2016;(2):3. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/741/30/>.
- Mahmud F.H., Elbarbary N.S., Fröhlich-Reiterer E., Holl R.W., Kordonouri O., Knip M. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl. 27(27 Suppl.):275–286. <https://doi.org/10.1111/pedi.12740>.
- Osier E., Wang A.S., Tollefson M.M., Cordoro K.M., Daniels S.R., Eichenfield A. et al. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):698–704. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0499>.
- Bruins F.M., Bronckers I.M.G.J., Groenewoud H.M.M., van de Kerkhof P.C.M., de Jong E.M.G.J., Seyger M.M.B. Association Between Quality of Life and Improvement in Psoriasis Severity and Extent in Pediatric Patients. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):72–78. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3717>.
- Na C.H., Chung J., Simpson E.L. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families. *Children (Basel).* 2019;6(12):133. <https://doi.org/10.3390/children6120133>.
- Hunjan M.K., Kremers H.M., Lohse C., Tollefson M. Association between obesity and pediatric psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(5):e304–e305. <https://doi.org/10.1111/pde.13539>.
- Мурашкин Н.Н., Кожевникова О.В., Материкин А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом. *Педиатрическая фармакология.* 2018;(6):447–454. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1982>.
Murashkin N.N., Kogevnikova O.V., Materikin A.I. The function of large vessels in normal-weight and overweight children with psoriasis during methotrexate therapy. *Pediatric Pharmacology.* 2018;(6):447–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1982>.
- Fu Y., Lee C.H., Chi C.C. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417–1423. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3631>.
- Kwa L., Kwa M.C., Silverberg J.I. Cardiovascular comorbidities of pediatric psoriasis among hospitalized children in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1023–1029. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.034>.

22. Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К., Абдурашидова Х.Б. Хроническая гастродуоденальная патология у школьников: клиническая картина и особенности течения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):111–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-111-117>. Turdieva S.T., Ganieva D.K., Abdurashidova K.B. Chronic gastroduodenal pathology in schoolchildren: the clinical picture and features of the course. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-111-117>.
23. Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А. Кожные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(6):86–92. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/909>. Matushevskaya E.V., Komissarenko I.A. Cutaneous manifestations of diseases of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):86–92. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/909>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Валиев А.А., Хаитов К.Н.**

Написание текста – **Валиев А.А., Хаитов К.Н.**

Обзор литературы – **Хаитов К.Н., Турдиева Ш.Т.**

Перевод на английский язык – **Турдиева Ш.Т.**

Редактирование – **Турдиева Ш.Т.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Abduaziz A. Bailev, Kakhramon N. Khaitov**

Text development – **Abduaziz A. Bailev, Kakhramon N. Khaitov**

Literature review – **Kakhramon N. Khaitov, Shokhida T. Turdieva**

Translation into English – **Shokhida T. Turdieva**

Editing – **Shokhida T. Turdieva**

Информация об авторах:

Валиев Абдуазиз Абдусаматович, ассистент кафедры кожных и венерических, детских кожных и венерических болезней и СПИДа, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; aziz37g@gmail.com

Хаитов Кахрамон Нажмитдинович, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических, детских кожных и венерических болезней и СПИДа, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; drkakhramon@mail.ru

Турдиева Шохида Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; SPIN-код: 5520-6507; Scopus Author ID: 57189496193; Researcher ID: L-6078-2018; shohidahon69@mail.ru

Information about the authors:

Abduaziz A. Valiev, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Pediatric Dermatovenereology and AIDS, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; aziz37g@gmail.com

Kakhramon N. Khaitov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology, Pediatric Dermatovenereology and AIDS, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; drkakhramon@mail.ru

Shokhida T. Turdieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Outpatient Medicine, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; Scopus Author ID: 57189496193; Researcher ID: L-6078-2018; shohidahon69@mail.ru

Факторы экспосомы в патогенезе акне

И.О. Смирнова^{1,2✉}, driosmirnova@yandex.ru, А.О. Желонкина^{1,2}, А.Р. Желонкин^{1,2}, Я.Г. Петунова^{1,2}, Н.В. Шин¹, А.Ю. Бессалова³, Е.А. Куликова¹, Н.Е. Новикова¹, П.Д. Пташникова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Концепция экспосомы, сформулированная более пятнадцати лет назад, все чаще обсуждается в современной научной литературе. Под термином «экспосом» понимают совокупную меру воздействия факторов окружающей среды на человека на протяжении всей его жизни (от пренатального периода до смерти) и связанной с ним биологической реакции. Сумма этих факторов оказывает существенное влияние на возникновение, характер течения и эффективность терапии мультифакторальных заболеваний. Кожа представляет собой пограничный орган и постоянно подвергается воздействиям окружающей среды, т. е. является мишенью для экспосомы. Влияние компонентов последнего описано при старении кожи, атопическом дерматите, злокачественных новообразованиях кожи. Акне является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости акне во всем мире, его раннее начало и затяжное течение с поражением взрослых мужчин и женщин. В обзоре представлен анализ данных об эффектах компонентов экспосомы – характера питания, приема лекарственных препаратов, стресса, поллютантов – на характер течения акне. Особое внимание уделено немногочисленным данным о характере взаимодействия между компонентами экспосомы и микробиома кожи, который, с одной стороны, участвует в патогенезе дерматозов, в т. ч. акне, а с другой – изменяется под влиянием факторов экспосомы, выступая посредником между окружающей средой и организмом человека. Поиск факторов окружающей среды имеет под собой, по крайней мере, две цели: обнаружение потенциальных патогенетических звеньев, силы их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания для разработки новых методов терапии, нацеленных на новые мишени, а также создание и рекомендация охранительного режима в отношении факторов с доказанным действием на течение заболевания пациентам, страдающим акне.

Ключевые слова: экспосом, кожа, акне, микробиом, дерматоз

Для цитирования: Смирнова И.О., Желонкина А.О., Желонкин А.Р., Петунова Я.Г., Шин Н.В., Бессалова А.Ю., Куликова Е.А., Новикова Н.Е., Пташникова П.Д. Факторы экспосомы в патогенезе акне. *Медицинский совет*. 2022;16(3):63–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-63-68>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Exposome factors in the acne pathogenesis

Irina O. Smirnova^{1,2✉}, driosmirnova@yandex.ru, Angelina O. Zhelonkina^{1,2}, Anton R. Zhelonkin^{1,2}, Yanina G. Petunova^{1,2}, Natalia V. Shin¹, Anna Y. Bessalova³, Evgenia A. Kulikova¹, Nadezhda E. Novikova¹, Polina D. Ptashnikova¹

¹ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² City Dermatovenerological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The concept of the exposome, formulated more than fifteen years ago, is increasingly discussed in the modern scientific literature. The term “exposome” is understood as a cumulative measure of the impact of environmental factors on an individual throughout his or her life (from the prenatal period to death) and the biological response associated with it. The sum of these factors has a significant impact on the occurrence, course, and treatment efficacy of multifactorial diseases. The skin is a border organ and is constantly exposed to environmental influences, i.e., it is a target for the exposome. The influence of the latter components has been described in skin aging, atopic dermatitis, and malignant skin neoplasms. Acne is one of the most common chronic inflammatory dermatoses. Over the past decade, the worldwide increase in the incidence of acne, its early onset and a prolonged course, affecting adult men and women, has been noted. The review presents an analysis of the data on the effects of the components of the exposome – diet, medications, stress, and pollutants – on the course of acne. Particular attention is paid to the few data on the nature of interaction between the components of the exposome and the skin microbiome, which, on the one hand, is involved in the pathogenesis of dermatoses, including acne, and, on the other hand, is changed under the influence of exposome factors, acting as an intermediary between the environment and the human body. The search for environmental factors has at least two objectives: the discovery of potential pathogenetic links, the strength of their relationship with the clinical manifestations of the disease to develop new therapies aimed at new targets; and the creation and recommendation of a protective regime for factors with a proven effect on the course of the disease, for patients suffering from acne.

Keywords: exposome, skin, acne, microbiome, dermatosis

For citation: Smirnova I.O., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R., Petunova Y.G., Shin N.V., Bessalova A.Y., Kulikova E.A., Novikova N.N., Ptashnikova P.D. Exposome factors in the acne pathogenesis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-63-68>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «экспосом» понимают совокупную меру воздействия факторов окружающей среды на человека на протяжении всей его жизни (от пренатального периода до смерти) и связанной с ним биологической реакции [1, 2]. Концепция экспосома была сформулирована более пятнадцати лет назад исследователем в области эпидемиологии рака C.P. Wild [3]. Предпосылками для формирования концепции были полученные в ходе глобального проекта по исследованию генома человека данные о том, что большинство генетических или однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека имеют низкую пенетрантность, включая гены, участвующие в метаболизме химических веществ, регуляции иммунитета, липидного обмена, гемостаза и др. В связи с высокой распространенностью этих однонуклеотидных полиморфизмов они, несмотря на их низкую пенетрантность, могут вносить существенный вклад в бремя заболеваний населения. Однако в большинстве случаев это происходит под воздействием факторов окружающей среды, которые сами по себе также имеют низкую пенетрантность. Действительно, к настоящему времени стало ясно, что возникновение и течение хронических заболеваний лишь на 20% определяется генетическими факторами и на 80% – влиянием комплекса внешних воздействий [4]. Для обозначения совокупности последних и был предложен термин «экспосом» (от англ. exposure – экспозиция, воздействие извне). C.P. Wild полагал, что исследования в области экспосома создадут предпосылки для понимания связей между различными экзогенными факторами и заболеваниями, а также позволят установить самостоятельную значимость факторов среды в патогенезе болезней или характере их взаимодействия с генетическими факторами [3]. При этом необходимо учитывать чрезвычайную вариабельность и динамичность экспосома, его изменчивость на протяжении жизни человека, наличие т. н. «окон экспозиции», когда эффекты воздействующих факторов наиболее значимы, а также влияние на фенотип индивида вследствие мутационной и модификационной изменчивости [3].

Количество публикаций, касающихся роли экспосома в развитии заболеваний – онкологических, респираторных, аллергических, а также болезней кожи, неуклонно растет [5–7]. Кожа представляет собой пограничный орган и постоянно подвергается воздействиям окружающей среды, т. е. является мишенью для экспосома. Влияние его компонентов описано при старении кожи [8], акне, atopическом дерматите [9], злокачественных новообразованиях кожи [10]. Наиболее значимыми из них считают солнечное излучение, поллютанты, характер питания, а также гормональное и психологическое влияния [8].

Акне является одним из наиболее распространенных воспалительных дерматозов. По данным на 2010 г., им страдает 9,4% населения [11]. Пик заболеваемости приходится на возраст 16–20 лет [12]. Вообще, в последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости дерматозом во всем мире, особенно в странах с высоким уровнем дохода [13]. При этом число женщин, больных акне, в три раза превышает количество мужчин, но также можно говорить о том, что гендерные различия уменьшаются из-за выраженного роста заболеваемости среди взрослых мужчин. Цель данного обзора – проанализировать данные об эффектах экспосома на характер течения и проявления акне.

АКНЕ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭКСПОСОМА

В 2018 г. B. Dréno et al. опубликовали результаты всестороннего поиска и анализа литературы, посвященного изучению влияния факторов экспосома на акне [14]. К наиболее значимым из них авторы отнесли характер питания, прием некоторых лекарственных препаратов, поллютанты и сигаретный дым, психологические факторы и образ жизни, профессиональные и климатические влияния. Помимо этого, в последнее время предметом изучения является микробиом кожи и желудочно-кишечного тракта, который, с одной стороны, участвует в патогенезе дерматозов, в т. ч. акне [15], а с другой – изменяется под влиянием факторов экспосома, выступая посредником между окружающей средой и организмом человека [16].

Акне и характер питания

Значение характера питания в патогенезе акне – один из наиболее противоречивых вопросов. В представлении пациентов характер питания влияет на возникновение, течение и эффективность лечения акне [17]. Однако в профессиональной среде долгое время доминировало представление о том, что дерматоз не зависит от особенностей диеты [18]. К настоящему времени получены данные, что употребление молока, пищи с высоким гликемическим индексом – сладкого, выпечки, шоколада – может влиять на течение акне [19–21]. В основе этого влияния лежат молекулярные механизмы, запускаемые инсулином и инсулиноподобным фактором [22]. Так, инсулин и инсулиноподобный фактор активируют внутриклеточный PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь, регулирующий пролиферацию клеток и их защиту от апоптоза, а также подавляет активность фактора транскрипции FoxO1, участвующего в негативной регуляции mTORC1. Повышение экспрессии mTORC1 обнаруживается в коже пациентов с акне, в т. ч. при сочетании дерматоза с инсулинорезистентностью [23]. Активация указанных сигнальных путей индуцирует дифференцировку себоцитов, синтез липидов, а также секрецию цитокинов, в т. ч. интер-

лейкинов 1, 6, 8, 12, и матриксных металлопротеиназ. Более того, некоторые авторы связывают высокую активность mTOR с наступлением раннего пубертата и ранним началом акне, персистированием акне, а также других заболеваний – сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности, ожирения, некоторых нейродегенеративных заболеваний [24, 25]. С другой стороны, соблюдение диеты с низким содержанием углеводов (25% – белок и 45% – углеводы) сопровождается значимым снижением количества высыпаний у пациентов с акне, повышением чувствительности к инсулину, снижением массы тела [26].

Акне и сывороточные белки

Обогащение пищи сывороточными белками – распространенный подход к увеличению мышечной массы. По разным оценкам, до 11% пациентов с акне принимают белковые добавки, что существенно чаще, чем в общей популяции (7,3%) [20–22]. В ходе целого ряда исследований продемонстрировано, что с приемом белково-калорийных добавок (спортивного питания) ассоциировано как начало акне, так и усиление его тяжести [27]. Так, C. Pontes Tde et al. наблюдали 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин), получавших спортивное питание, содержащее сывороточные протеины, и отметили, что перед началом терапии 56% больных страдали акне легкой и средней степени тяжести, а через 3 мес. 30% из них имели тяжелое поражение кожи ($p < 0,0005$) [28]. Основным посредником этих эффектов считают инсулиноподобный фактор роста [29, 30]. Однако не исключается, что спортивное питание может содержать стероидоподобные ингредиенты или синтетические стероиды. По данным J. Tucker et al., они обнаруживаются в 89,1% биологически активных добавок для наращивания мышечной массы [31]. Спортивное питание рассматривают как один из наиболее значимых факторов персистирования акне у мужчин [29, 30]. Кроме того, биологически активные добавки – фактор риска развития лекарственной гепатотоксичности у пациентов, получающих лечение по поводу акне, в т. ч. изотретиноин [32].

Стресс и нарушения сна

Представления о том, что стресс может быть причиной обострения акне, распространены как среди пациентов, так и в медицинском сообществе [33]. Тем не менее роль психогенных факторов в манифестации или обострении акне представлялась сомнительной из-за недостатка данных. Доступные исследования в основном представляют описания одиночных наблюдений или небольших неконтролируемых серий случаев. Хрестоматийным является исследование J. Green, R.D. Sinclair, в котором они наблюдали значимое обострение акне у студентов-медиков во время сессии [34]. Хотя авторы и обнаружили зависимость частоты обострения дерматоза от уровня стресса ($r = 0,61$, $P < 0,1$), они не исключали влияния других факторов, например недостатка сна и употребления легких углеводов. Аналогичное наблюдение за школьниками выпускных классов позволило обнаружить зависимость тяжести папуло-пустулезного акне от уровня стресса ($r = 0,23$, $p = 0,029$) [35, 36].

Одним из факторов, связанных со стрессом, является нарушение сна – его продолжительность и качество [37]. По данным L. Misery et al. за 2015 г., акне ассоциировано с плохим качеством сна (усталость после сна) ($p < 0,0001$), уровнем стресса, нарушениями сна ($OR = 1,975$; $p < 0,0001$) [38]. С другой стороны, даже без сопутствующего стресса сон продолжительностью менее 8 ч является фактором риска акне [39–41]. B. Dreno et al. также относят значимый стресс ($OR 1,15$; $p < 0,0001$), нарушения сна ($OR 1,15$; $p < 0,0001$) к существенным факторам риска акне [19]. У взрослых женщин факторы стресса и нарушений сна предрасполагают к персистированию акне [42–44].

Курение и поллютанты

Данные о влиянии курения на характер течения акне противоречивы. Одни исследования явно демонстрируют связь между активным курением или курением в анамнезе и акне [45–47], другие такую ассоциацию не обнаруживают [19, 21]. Возможные эффекты сигаретного дыма связывают с усилением продукции клетками цитокинов, например интерлейкина 1, и активизацией перекисного окисления липидов [48]. Кроме того, содержащиеся в сигаретном дыме полициклические углеводороды могут индуцировать формирование MADISH (metabolizing acquired dioxin-induced skin hamartomas) – крупных закрытых комедонов [45].

Кожа – непосредственный барьер, защищающий человека от факторов загрязнения окружающей среды [49]. Причем механизмы повреждающего действия различных поллютантов значительно варьируют. Например, озон, вырабатываемый при работе автотранспорта, домашнего и офисного оборудования, некоторых видов очистителей воздуха, может приводить к образованию продуктов озонирования, взаимодействующих с гидролипидной мантией на поверхности кожи. В результате образуются активные формы кислорода и альдегиды. Твердые частицы могут непосредственно проникать в кожу и индуцировать формирование активных форм кислорода, а переходные металлы – вступать в непосредственные химические реакции с образованием свободных гидроксил-радикалов. В целом воздействие факторов загрязнения среды на кожу приводит к оксидативному стрессу и воспалению, кроме того, по данным F. Ferrara et al., также стимулируется выработка инфламасом – внутриклеточных олигомеров врожденного иммунного ответа, запускающих воспаление [50]. Активизация инфламасом может быть одним из факторов, способствующих ухудшению течения многих дерматозов, в т. ч. акне [19, 51].

Нерациональный косметический уход

Средства дерматокосметики в рамках сопровождающей терапии позволяют достигнуть целого ряда эффектов: восстановить барьер кожи, оказать синергические эффекты с лекарственными препаратами, а также улучшить переносимость последних [52]. Однако пациенты с акне нередко нерационально используют косметические средства. По данным B. Dreno et al., более половины из них (58% по сравнению с 33,1% в контроле, $OR: 4,99$, $CI\ 95\%: 4,28–5,81$, $P < 0,0001$) используют скрабы и пилинги несколько

раз в неделю, а 35% (по сравнению с 16,7% в контроле, OR: 0,44, CI 95%: 0,39–0,48, $P < 0,0001$) применяют различные приспособления (жесткие щетки, очищающие электроприборы) для очищения кожи [19]. Кроме того, пациенты с акне чаще используют растительные и эссенциальные масла (71% по сравнению с 43% в контроле).

Поэтому таким пациентам особое внимание нужно обратить на укрепление барьерной функции кожи, благодаря чему она будет более эффективно противостоять воздействию экспосом-факторов. В этой ситуации целесообразно рекомендовать пациентам с акне для ежедневного ухода NORMADERM PHYTOSOLUTION (Лаборатории VICHY) – корректирующий крем-гель для ухода за кожей лица двойного действия: против акне и для восстановления барьерной функции кожи. Уменьшение выраженности акне происходит за счет противовоспалительного и кератолитического действий салициловой кислоты, витамина C (аскорбил глюкозид – устойчивая форма витамина C) и фикосахарида (комплекс, состоящий из *Laminaria digitata*, глицерина и сульфата цинка). В восстановлении барьерной функции кожи важную роль играют пробиотик Bifidus, гиалуроновая кислота и минерализирующая термальная вода Vichy.

Микробиота кожи и акне

Кожный эпидермальный барьер и микробиота кожи работают как общий защитный механизм, предохраняя кожу от воздействия внешних неблагоприятных факторов. Между хозяином и бактериальными популяциями на коже складывается сбалансированное симбиотическое взаимодействие. На этот баланс влияют как внешние, так и внутренние факторы.

Исследования микробиоты при акне немногочисленны [15, 53, 54]. Известно, что при акне доминирует IA-филотип *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*, IA-1 α , штамм 266), для которого характерна высокая экспрессия гена *gehA*, кодирующего липазу триглицеридов, с активностью которой связан высокий уровень образования олеиновой и пальмитиновой кислот, выступающих как «сигнал опасности» для toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR-2), а также участвующих в формировании биопленок [55]. Кроме того, в ходе секвенирования микроорганизмов кожи человека установлено, что при акне нарушен баланс между *C. acnes* и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) [54]. С активностью последнего связывают подавление адгезии *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), контроль пролиферации *C. acnes*. Его противовоспалительные эффекты осуществляются за счет высвобождения янтарной кислоты, блокады поверхностных TLR-2 на кератиноцитах и подавления продукции интерлейкина-6, индуцированного *C. acnes*, а также стимуляции секреции антимикробных пептидов.

Результаты исследований показывают, что экспосом может влиять на микробиом кожи при акне [16]. В двух разных по уровню загрязнения городах Китая провели исследование, которое показало различие в структуре микробиома кожи жителей сопоставляемых городов. Экспосом изменяет микробиом по нескольким направлениям: увеличивается индекс разнообразия Шеннона,

уменьшается доля комменсальных бактерий в пользу патогенных, потенциально вредных для кожи бактерий, снижается уровень метаболизма аминокислот/витаминов в коже, сети взаимодействия между представителями микробиоты обедняются, редуют [56]. Различия, возможно, вызваны разницей в предельных концентрациях ароматических углеводов, а также очевидными различиями по распространенности акне и себорейного дерматита. Недавно было продемонстрировано, что постоянный психологический стресс может влиять на микробиоту кожи, что, вероятно, неудивительно, поскольку кожа является одним из основных нейроэндокринных органов, а многие кожные гормоны и нейrogормоны могут модулировать физиологию бактерий [57]. Общее количество коринебактерий, пропионовых бактерий и стафилококков увеличивается при стрессе на 59 и 67% и сочетается со снижением pH кожи [58]. Данных о влиянии сна на микробиом недостаточно, хотя есть сведения, показывающие его влияние на вариативность состава микробиома кишечника [59].

Модуляция состава микробиоты кожи является инновационной стратегией в косметике для поддержания или восстановления микробного гомеостаза в случае дисбактериоза и, таким образом, для демонстрации здорового баланса микробиоты кожи [60]. Активные косметические ингредиенты, направленные на восстановление микробиоты кожи, можно разделить на следующие категории: активные ингредиенты на основе водорослей или растений, а также на основе термальной воды, которые не являются источником питательных веществ для микроорганизмов; пребиотики, которые предназначены для поддержания здоровой микробиоты кожи или улучшения состава микробиоты кожи путем ограничения или снижения роста патогенов и одновременного сохранения или стимулирования роста комменсальных бактерий; пробиотики, являющиеся фрагментированными бактериями, и постбиотики, бактериальные метаболиты и компоненты клеточной стенки, выделяемые пробиотическими микроорганизмами¹ [61, 62].

Выводы

На сегодняшний день представляется перспективным дальнейшее и более глубокое изучение экспосом акне. Поиск факторов окружающей среды имеет под собой, по крайней мере, две цели: обнаружение потенциальных патогенетических звеньев, силы их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания для разработки новых методов терапии, нацеленных на новые мишени, а также создание и рекомендация охранительного режима в отношении факторов с доказанным действием на течение заболевания пациентам, страдающим акне. Появление новых высокоточных методик может послужить толчком к развитию научной мысли и новым открытиям в этой области. MC

Поступила / Received 13.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2022
Принята в печать / Accepted 11.02.2022

¹ Parlement Européen et du Conseil. Règlement (CE) No 1223/2009 du PARLEMENT Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009 Relatif Aux Produits Cosmétiques. Office des publications de l'Union européenne; Luxembourg: 2009. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>.

Список литературы / References

- Miller G.W., Jones D.P. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol. Sci.* 2014;137(1):1–2. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft251>.
- Wild C.P. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol.* 2012;41(1):24–32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>.
- Wild C.P. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1847–1850. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>.
- Rappaport S.M. Genetic factors are not the major causes of chronic diseases. *PLoS ONE.* 2016;11:e0154387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154387>.
- Passeron T., Krutmann J., Andersen M.L., Katta R., Zouboulis C.C. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4 Suppl.):4–25. <https://doi.org/10.1111/jdv.16614>.
- Moran T.P. The External Exposome and Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(8):37. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00936-2>.
- Subramanian A., Khatri S.B. The Exposome and Asthma. *Clin Chest Med.* 2020;34(1):107–123. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.017>.
- Krutmann J., Boulouc A., Sore G., Bernard B.A., Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85(3):152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.09.015>.
- Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):63–74. <https://doi.org/10.1111/all.13946>.
- Gracia-Cazaña T., González S., Parrado C., Juarranz Á., Gilaberte Y. Influence of the Exposome on Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(6):460–470. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.008>.
- Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C., Bolliger I.W., Dellavalle R.P., Margolis D.J. et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.466>.
- Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(1 Suppl.):3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>.
- Chen H., Zhang T.C., Yin X.L., Man J.Y., Yang X.R., Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol.* 2021;10.1111/bjd.20882. <https://doi.org/10.1111/bjd.20882>.
- Dréno B., Bettoli V., Araviiskaia E., Sanchez Viera M., Boulouc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):812–819. <https://doi.org/10.1111/jdv.14820>.
- Lee Y.B., Byun E.J., Kim H.S. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2019;8(7):987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.
- Khmaladze I., Leonardi M., Fabre S., Messara C., Mavon A. The Skin Interactome: A Holistic "Genome-Microbiome-Exposome" Approach to Understand and Modulate Skin Health and Aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:1021–1040. <https://doi.org/10.2147/CCID.S259367>.
- Kulkarni M., Keny D., Potey A.V., Tripathi R.K. A cross-sectional study to assess the incompatible dietary behavior of patients suffering from skin diseases: A pilot study. *J Ayurveda Integr Med.* 2016;7(2):113–118. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2016.06.001>.
- Fulton J.E. Jr., Plewig G., Kligman A.M. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA.* 1969;210:2071–2074. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4243053>.
- Dreno B., Shourick J., Kerob D., Boulouc A., Taieb C. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1057–1064. <https://doi.org/10.1111/jdv.16119>.
- Spencer E.H., Ferdowsian H.R., Barnard N.D. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol.* 2009;48(4):339–347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04002.x>.
- Wolkenstein P., Machovcová A., Szepletowski J.C., Tennstedt D., Veraldi S., Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):298–306. <https://doi.org/10.1111/jdv.14475>.
- Cong T.X., Hao D., Wen X., Li X.H., He G., Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(5):337–349. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>.
- Monfrecola G., Lembo S., Caiazza G., De Vita V., Di Caprio R., Balato A., Fabbrocini G. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp Dermatol.* 2016;25(2):153–155. <https://doi.org/10.1111/exd.12885>.
- Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(1):20–32. <https://doi.org/10.4161/derm.19288>.
- Melnik B.C. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):29–40. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.006>.
- Smith R.N., Mann N.J., Braue A., Mäkeläinen H., Varigos G.A. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):107–115. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.107>.
- Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev.* 2004;9:136–156. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253675>.
- Pontes Tde C., Fernandes Filho G.M., Trindade Ade S., Sobral Filho J.F. Incidence of acne vulgaris in young adult users of protein-calorie supplements in the city of João Pessoa—PB. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):907–912. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132024>.
- McCarty M. Evaluation and Management of Refractory Acne Vulgaris in Adolescent and Adult Men. *Dermatol Clin.* 2016;34(2):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.11.007>.
- Chlebue E., Chlebue M. Factors affecting the course and severity of adult acne. Observational cohort study. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):737–744. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1329500>.
- Tucker J., Fischer T., Upjohn L., Mazzera D., Kumar M. Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e183337. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3337>.
- DeKlotz C.M.C., Roby K.D., Friedlander S.F. Dietary Supplements, Isotretinoin, and Liver Toxicity in Adolescents: A Retrospective Case Series. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20152940. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2940>.
- Tan J.K., Vasey K., Fung K.Y. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):439–445. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.111340>.
- Green J., Sinclair R.D. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol.* 2001;42(2):98–101. <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2001.00489.x>.
- Yosipovitch G., Tang M., Dawn A.G., Chen M., Goh C.L., Huak Y., Seng L.F. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):135–139. <https://doi.org/10.2340/00015555-0231>.
- Chiu A., Chon S.Y., Kimball A.B. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):897–900. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.897>.
- Schroem K.P., Ahsanuddin S., Baecholdt M., Tripathi R., Ramser A., Baron E. Acne Severity and Sleep Quality in Adults. *Clocks Sleep.* 2019;1(4):510–516. <https://doi.org/10.3390/clocks1sleep1040039>.
- Misery L., Wolkenstein P., Amici J.M., Maghia R., Brenaut E., Cazeau C. et al. Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders and sexual activity: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(4):485–488. <https://doi.org/10.2340/00015555-1998>.
- Wei B., Pang Y., Zhu H., Qu L., Xiao T., Wei H.C. et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):953–957. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03590.x>.
- Suh D.H., Kim B.Y., Min S.U., Lee D.H., Yoon M.Y., Kim N.I. et al. A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. *Int J Dermatol.* 2011;50(6):673–681. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04726.x>.
- Kubota Y., Shirahige Y., Nakai K., Katsura J., Moriue T., Yoneda K. Community-based epidemiological study of psychosocial effects of acne in Japanese adolescents. *J Dermatol.* 2010;37(7):617–622. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00855.x>.
- Albuquerque R.G., Rocha M.A., Bagatin E., Tufik S., Andersen M.L. Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res.* 2014;306(8):683–688. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1482-6>.
- Jović A., Marinović B., Kostović K., Čević R., Basta-Juzbašić A., Bukvić Mokos Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2017;25(2):1133–1141. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871928>.
- Aslan Kayiran M., Karadag A.S., Jafferany M. Psychodermatology of acne: Dermatologist's guide to inner side of acne and management approach. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14150. <https://doi.org/10.1111/dth.14150>.
- Ko J.S., Kang H., Woo Choi S., Kim H.O. Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. *Int J Derm.* 2002;41(1):21–27. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01352.x>.
- Shen Y., Wang T., Zhou C., Wang X., Ding X., Tian S. et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):40–44. <https://doi.org/10.2340/00015555-1164>.
- Schäfer T., Nienhaus A., Vieluf D., Berger J., Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):100–104. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04290.x>.
- Yang Y.S., Lim H.K., Hong K.K., Shin M.K., Lee J.W., Lee S.W., Kim N.I. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol.* 2014;26(1):11–16. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.1.11>.
- Schraufnagel D.E., Balmes J.R., Cowl C.T., De Matteis S., Jung S.H., Mortimer K. et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest.* 2019;155(2):417–426. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.041>.
- Ferrara F., Prioux R., Woody B., Valacchi G. Inflammation Activation in Pollution-Induced Skin Conditions. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(1S-2):15S–24S. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007617>.
- Liu W., Pan X., Vierkötter A., Guo Q., Wang X., Wang Q. et al. A time-series study of the effect of air pollution on outpatient visits for acne vulgaris in Beijing. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(2):107–113. <https://doi.org/10.1159/000484482>.
- Araviiskaia E., Lopez Esteban J.L., Pincelli C. Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(1):3–10. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1628173>.
- Dreno B., Martin R., Moyal D., Henley J.B., Khammari A., Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol.* 2017;26(9):798–803. <https://doi.org/10.1111/exd.13296>.
- Kelhlä H.L., Aho V.T.E., Fyhrquist N., Pereira P.A.B., Kubin M.E., Paulin L. et al. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp Dermatol.* 2018;27(1):30–36. <https://doi.org/10.1111/exd.13397>.

55. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2 Suppl):5–14. <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>.
56. Leung M.H.Y., Tong X., Bastien P., Guinot F., Tenenhaus A., Appenzeller B.M.R. et al. Changes of the human skin microbiota upon chronic exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon pollutants. *Microbiome*. 2020;8(1):100. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00874-1>.
57. Borrel V, Thomas P, Catovic C, Racine PJ, Konto-Ghiorgi Y, Lefeuve L. et al. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on *Cutibacterium acnes*. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:155. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00155>.
58. Morvan P.Y., Vallee R. Evaluation of the effects of stressful life on human skin microbiota. *Appl Microbiol Open Access*. 2018;4:01. <https://doi.org/10.4172/2471-9315.1000140>.
59. Smith R.P., Easson C., Lyle S.M., Kapoor R., Donnelly C.P., Davidson E.J. et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0222394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394>.
60. Fournière M., Latire T., Souak D., Feuille M.G.J., Bedoux G. Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms*. 2020;8(11):1752. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111752>.
61. Sfriso R., Egert M., Gempeler M., Voegeli R., Campiche R. Revealing the secret life of skin – with the microbiome you never walk alone. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(2):116–126. <https://doi.org/10.1111/ics.12594>.
62. Holland K.T., Bojar R.A. Cosmetics: what is their influence on the skin microflora? *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(7):445–449. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203070-00001>.

Информация об авторах:

Смирнова Ирина Олеговна, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог Городского центра дерматологии и венерологии, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; driosmirnova@yandex.ru

Желонкина Ангелина Олеговна, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; lina.zhelonkina@gmail.com

Желонкин Антон Романович, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; good.tony@yandex.ru

Петунова Янина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог Городского центра дерматологии и венерологии, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; yaninapetunova@yandex.ru

Шин Наталья Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>; shinataly@mail.ru

Бессалова Анна Юрьевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, врач-патологоанатом, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-1744-7610>; doctor.bessalova@gmail.com

Куликова Евгения Александровна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-6592-1914>; dr.e.kulikova@yandex.ru

Новикова Надежда Евгеньевна, ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-1551-8115>; nadyalekseev@yandex.ru

Пташникова Полина Дмитриевна, студент медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; enternita7@yandex.ru

Information about the authors:

Irina O. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; City Dermatovenereological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; driosmirnova@yandex.ru

Angelina O. Zhelonkina, Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Dermatovenereologist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; lina.zhelonkina@gmail.com

Anton R. Zhelonkin, Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Dermatovenereologist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; good.tony@yandex.ru

Yanina G. Petunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Dermatovenereologist of the City Center of Dermatology and Venereology, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; yaninapetunova@yandex.ru

Natalia V. Shin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>; shinataly@mail.ru

Anna Y. Bessalova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Pathologist, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1744-7610>; doctor.bessalova@gmail.com

Evgenia A. Kulikova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Cosmetologist, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6592-1914>; dr.e.kulikova@yandex.ru

Nadezhda E. Novikova, Resident of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1551-8115>; nadyalekseev@yandex.ru

Polina D. Ptashnikova, Student of the Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; enternita7@yandex.ru

Современные достижения в биологической терапии псориаза: эффективность препарата гуселькумаб в реальной клинической практике

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

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

Псориаз – хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, которое на сегодняшний день рассматривается как системный процесс с учетом связи со множеством коморбидных состояний. При псориазе происходит сложное взаимодействие Т-клеток и кератиноцитов. Всесторонне патогенез псориаза до конца не изучен, однако известно, что ключевым в развитии заболевания является путь ИЛ-23/Th17. С появлением генно-инженерных биологических препаратов лечение псориаза претерпело значительные перемены благодаря их высокой эффективности за счет таргетного воздействия. Гуселькумаб – первый препарат для лечения псориаза средней и тяжелой степени, который имеет направленное действие на субъединицу p19 интерлейкина (ИЛ) 23. Эффективность гуселькумаба была доказана рядом клинических исследований. К настоящему времени в литературе опубликовано небольшое количество серий случаев из реальной клинической практики, отражающих применение гуселькумаба при псориазе тяжелой степени, включая показатель выживаемости в течение длительного периода времени, а также сохранение эффективности у пациентов с сопутствующими патологиями. В статье рассматриваются результаты ключевых исследований эффективности гуселькумаба, а также приведены собственные клинические случаи успешного применения препарата. Отмечено, что гуселькумаб способен воспроизвести результаты, полученные в исследованиях, в условиях реальной клинической практики. При этом представленные случаи также вызывают интерес с учетом наличия в них сопутствующего метаболического синдрома, ожирения, которое зачастую затрудняет ответ на терапию. Данная группа пациентов обычно отличается особой торпидностью течения псориаза и определенной рефрактерностью к проводимому лечению. Таким образом, гуселькумаб отличается эффективным и безопасным профилем, помимо этого, удобством применения, а улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии определяет его перспективным в качестве препарата первой линии среди генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза.

Ключевые слова: генно-инженерная биологическая терапия, псориаз, гуселькумаб, клинический случай, ингибитор интерлейкина-23

Для цитирования: Жукова О.В., Артемьева С.И. Современные достижения в биологической терапии псориаза: эффективность препарата гуселькумаб в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(3):71–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-71-78>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current advances in biological therapy of psoriasis: efficacy of guselkumab in real clinical practice

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

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

Psoriasis is an immune-mediated, chronic inflammatory skin disease, which is currently regarded as a systemic process given its association with multiple comorbid conditions. In psoriasis, there is a complex interaction between T cells and keratinocytes. The pathogenesis of psoriasis is not fully understood, but the IL-23/Th17 pathway is known to play the key role in the development of the disease. With the advent of genetically engineered biological drugs (GED), the treatment of psoriasis has undergone significant changes due to their high efficacy through targeted effects. Guselkumab is the first drug for the treatment of moderate to severe psoriasis to target the p19 subunit of interleukin (IL) 23. The efficacy of guselkumab has been demonstrated in a number of clinical trials. To date, only a few case studies from actual clinical practice have been published in the literature reflecting the use of guselkumab in severe psoriasis, including long-term drug survival and continued efficacy in patients with comorbidities. The article reviews the results of key efficacy studies of guselkumab and presents its own clinical case studies of successful use of the drug. It is noted that guselkumab is able to replicate the results obtained in studies in real clinical practice.

tice. However, the cases presented are also of interest in view of their concomitant metabolic syndrome, obesity, which often makes it difficult to respond to therapy. This group of patients is usually characterised by a particularly torpid course of psoriasis and a certain refractoriness to the ongoing treatment. Thus, guselkumab has an effective and safe profile, in addition it is convenient to use, and the improvement in the quality of life of patients during therapy makes it promising as a first-line GEBD therapy in the treatment of psoriasis.

Keywords: genetically engineered biological therapy, psoriasis, guselkumab, clinical case, interleukin-23 inhibitor

For citation: Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Current advances in biological therapy of psoriasis: efficacy of guselkumab in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):71–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-71-78>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, которое поражает более 125 млн чел. во всем мире, при этом у 30–40% пациентов также диагностирован псориазный артрит [1–3]. Бляшечный псориаз – наиболее распространенная клиническая форма псориаза, для которой характерно наличие резко отграниченных эритематозных бляшек с серебристо-белым мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Частота встречаемости данной формы составляет около 90% случаев [4].

В настоящее время псориаз рассматривается как системное воспалительное заболевание, оказывающее выраженное негативное влияние на различные аспекты жизни пациентов. С учетом значительной заболеваемости и психосоциального воздействия, связанного с этим дерматозом, неудивительно, что оно оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов [5].

Бремя псориазной болезни включает и социальную стигматизацию, и снижение эмоционального и физического благополучия. Псориаз также связан с рядом других хронических состояний, коморбидных патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, депрессию и метаболический синдром [6–10].

Традиционные методы лечения псориаза средней и тяжелой степени включают системные иммуносупрессивные агенты: метотрексат, циклоспорин, ацитретин. Однако их применение ограничено неблагоприятными побочными воздействиями и (или) низкой эффективностью.

Более глубокое понимание патогенеза псориаза позволило разработать высокоэффективные биологические методы лечения, революционизировать лечение псориаза и в конечном счете существенно повысить качество жизни, предотвратить инвалидизацию пациентов и снизить риск сопутствующих заболеваний [11–14].

Современные генно-инженерные биологические методы терапии включают несколько групп препаратов: ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α); ингибитор интерлейкина (ИЛ) 12/23 устекинумаб; ингибиторы ИЛ-17; ингибиторы ИЛ-23 [15].

Понимание ключевой роли ИЛ-23 в патогенезе заболевания позволило изменить терапевтическую направленность и существенно повысить эффективность лечения псориаза [16].

ИНТЕРЛЕЙКИН-23 И ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА

ИЛ-23 – это гетеродимерный цитокин, состоящий из субъединиц p19 и p40. Он является важнейшим компонентом патогенеза псориаза [17]. Центральным звеном в развитии заболевания является ось ИЛ-23/Th17 [16, 18, 19]. Уровень ИЛ-23 в сыворотке крови и в очагах пораженной кожи значительно повышен у пациентов с псориазом [20, 21].

Псориаз – это многофакторное заболевание комплексной иммунной активации у восприимчивых людей. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , активируют дермальные дендритные клетки, вызывая повышенную выработку ИЛ-23 [17, 18, 22].

ИЛ-23 является основным регулятором индукции и поддержания провоспалительных популяций Th17-клеток, ответственных за развитие заболевания при псориазе [16, 23]. В результате экспансии Th17-клеток вырабатывается значительное количество ИЛ-17, который стимулирует воспалительный ответ, вызывающий гиперплазию эпидермиса, иммунную активацию кератиноцитов и тканевое воспаление [16–18, 23].

Первым биологическим препаратом, разработанным для ингибирования этого пути, был устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело против общей субъединицы p40 цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23, после чего было одобрено несколько ингибиторов ИЛ-17.

Несмотря на эффективность этих препаратов, последующее открытие ИЛ-23 как главного регулятора Th17-клеток привело к разработке нескольких антагонистов субъединицы p19 для селективного ингибирования ИЛ-23 без нарушения функции каскада ИЛ-12 [24, 25].

К настоящему времени разработаны три ингибитора субъединицы p19 ИЛ-23: гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб. Гуселькумаб и рисанкизумаб одобрены к применению на территории РФ. Тилдракизумаб одобрен к применению в США и странах Европы. Еще один препарат, мирикизумаб, находится на III фазе разработки.

ГУСЕЛЬКУМАБ

Гуселькумаб – первый препарат своего класса, одобренный для лечения взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная терапия. Он представляет собой полностью человеческое IgG1 λ моноклональное антитело, которое

избирательно связывается с субъединицей p19 ИЛ-23, вводимое в виде подкожных инъекций в дозе 100 мг на 0-й, 4-й неделях, а затем каждые 8 недель. Субъединица p19 является общей для цитокинов ИЛ-23 и ИЛ-39. Блокада субъединицы p19 теоретически может нейтрализовать как ИЛ-23, так и ИЛ-39 – другой провоспалительный цитокин. Однако роль ИЛ-39 в патогенезе псориаза не установлена [26].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

Клиническая эффективность гуселькумаба при лечении псориаза средней и тяжелой степени была установлена в восьми клинических исследованиях III и IV фазы.

ИССЛЕДОВАНИЯ VOYAGE

VOYAGE были самыми ранними рандомизированными двойными слепыми исследованиями III фазы, в которых оценивалась эффективность гуселькумаба у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени [27, 28].

Участники исследования VOYAGE 1 были рандомизированы на 3 группы: гуселькумаба 100 мг, плацебо с последующим применением гуселькумаба 100 мг или адалимумаба 80 мг с последующим приемом адалимумаба 40 мг [27].

Основными конечными точками была доля пациентов, достигших полного очищения кожи или минимальной активности заболевания согласно IGA 0/1, и доля пациентов, у которых было достигнуто улучшение на 90% или более по сравнению с исходным уровнем индекса площади и тяжести псориаза (PASI 90 – Psoriasis Area and Severity Index 90).

Вторичные конечные точки измерялись с помощью индексов для оценки поражений специфических локализаций: кожи головы (ss-IGA – Scalp-specific Investigator Global Assessment), ногтей (f-PGA – Fingernail Physician Global Assessment), индекса тяжести псориаза ногтей (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index), рук и (или) ног (hf-PGA – hand and/or feet Physician Global Assessment), дерматологического индекса качества жизни (DLQI – The Dermatology Life Quality Index) и PSSD (Post SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor) sexual dysfunction).

Гуселькумаб был эффективнее плацебо по показателям IGA 0/1 (85,1 против 6,9%), PASI 90 (73,3 против 2,9%) и всем вторичным конечным точкам в конце 16-й недели (все $p < 0,001$) [27].

Более того, больший ответ на гуселькумаб по сравнению с плацебо наблюдался уже через 2 нед. Больше количество пациентов, получавших гуселькумаб, достигли IGA 0/1, в сравнении с теми, кто получал адалимумаб (80,5 против 55,4%, $p < 0,001$) на 48-й неделе. Аналогично показатель PASI 90 был достигнут большим количеством пациентов в группе гуселькумаба (76,3%), чем в группе адалимумаба (47,9%, $p < 0,001$) на 48-й неделе. Отмечено, что доля пациентов с f-PGA 0/1 была сопоставима между группами гуселькумаба и адалимумаба на 24-й неделе, однако доля пациентов, достигших f-PGA 0/1 на 48-й неде-

ле, была выше в группе гуселькумаба (74,7 против 61,8%, $p = 0,038$). При этом средний процент улучшения показателей NAPSI был сопоставим между гуселькумабом и адалимумабом на 24-й (49,8 против 49,4%) и 48-й (68,1 против 61,4%) неделях. Гуселькумаб был эффективнее адалимумаба по всем другим вторичным конечным точкам на 48-й неделе [27].

В исследовании VOYAGE 2 оценивалась эффективность гуселькумаба в сравнении с плацебо и адалимумабом, включая одну группу с прекращением приема гуселькумаба и другую, в которой неответчики на адалимумаб были переведены на гуселькумаб [28]. Результаты плацебо-контролируемого периода (0–16-я недели) были сопоставимы с результатами исследования VOYAGE 1. Во время рандомизированного периода отмены и повторного лечения (28–48-я недели) ответ PASI 90 был потерян в группе отмены в среднем через 23 нед. после приема последней дозы гуселькумаба. Кроме того, клинические ответы (IGA, PASI) были более значительными в группе поддерживающей терапии гуселькумабом по сравнению с группой отмены на 48-й неделе ($p < 0,001$). Из группы пациентов, которые не отвечали на адалимумаб и были переведены на гуселькумаб, на 48-й неделе 66,1% достигли PASI 90, а 28,6% – PASI 100. В последующих долгосрочных исследованиях VOYAGE результаты, зарегистрированные врачами (IGA и PASI) и пациентами (DLQI и PSSD), сохранялись на протяжении 3 и 4 лет непрерывного лечения гуселькумабом [29, 30].

В целом гуселькумаб обладает большей эффективностью при сходных нежелательных явлениях (НЯ) при дозировке 100 мг каждые 8 нед. по сравнению с адалимумабом.

Таким образом, в исследованиях VOYAGE 1 и 2 сравнивались клинические показатели гуселькумаба и адалимумаба, и оба исследования дали схожие результаты. В объединенном анализе VOYAGE 1 и VOYAGE 2 ответ на гуселькумаб был одинаковым у более легких и более тяжелых пациентов, в то время как адалимумаб был менее эффективен у более тяжелых пациентов, чем у более легких [31].

NAVIGATE

NAVIGATE – это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы для оценки клинической эффективности гуселькумаба у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, которые адекватно не ответили на устекинумаб – ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23 [32].

После начала приема устекинумаба (45 или 90 мг – в зависимости от массы тела) пациенты с PGA ≥ 2 были рандомизированы для получения гуселькумаба 100 мг или продолжения приема устекинумаба.

Клинический ответ, измеряемый количеством визитов пациентов, достигших PGA 0/1 и хотя бы относительного улучшения в 2 раза, был выше у пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с устекинумабом (1,5 против 0,7, $p < 0,001$).

Доля пациентов с ответом PASI 90 на 28-й неделе была выше в группе гуселькумаба по сравнению с группой устекинумаба (48,1 против 22,6%, $p < 0,001$).

Большая доля пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с устекинумабом достигла ответа PASI 90 (51,1 против 24,1%, $p < 0,001$) и PASI 100 (20,0 против 7,5%, $p < 0,001$), а также оценки DLQI 0/1 (38,8 против 19,0%) на 52-й неделе.

Это исследование показало, что гуселькумаб является предпочтительным вариантом для лечения пациентов с псориазом, которые не ответили на устекинумаб к 16-й неделе.

ECLIPSE

ECLIPSE – это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором сравнивались эффективность и безопасность препаратов гуселькумаб и секукинумаб (ингибитор ИЛ-17A) у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени [33].

Участники исследования получали либо гуселькумаб 100 мг и инъекции плацебо, либо секукинумаб 300 мг до 44-й недели. Гуселькумаб был более эффективен, чем секукинумаб в достижении PASI 90 (84 против 70%, $p < 0,001$) на 48-й неделе. Пациенты в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукинумаба достигли более высокой доли ответа PASI 100 (58,2 против 48,4%), IGA 0 (62,2 против 50,4%) и IGA 0/1 (85,0 против 74,9%) на 48-й неделе. Однако основные вторичные конечные точки, измеренные на 12-й неделе, показали, что доля пациентов в группе секукинумаба была выше. 89,3% пациентов в группе гуселькумаба достигли показателя PASI 75 на 12-й неделе по сравнению с 91,6% пациентов в группе секукинумаба. Ответ PASI 100 на 12-й неделе в группе гуселькумаба составил 69,1 против 76,1% в группе секукинумаба.

Таким образом, исследование ECLIPSE показало, что долгосрочная эффективность лечения гуселькумабом выше, чем секукинумабом.

Эффективность и скорость возникновения улучшения являются важными параметрами при выборе вариантов лечения, однако необходимо учитывать и долгосрочную эффективность.

NCT02325219

M. Ohtsuki et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, целью которого была оценка эффективности гуселькумаба у японских пациентов с бляшечным псориазом [34].

Пациенты были рандомизированы для получения гуселькумаба 50 или 100 мг на 0-й, 4-й неделях, а затем каждые 8 нед. или плацебо с переходом на гуселькумаб 50 или 100 мг на 16-й неделе.

Дополнительными конечными точками были доли пациентов, достигших ответов IGA 0/1 и PASI 90 на 16-й неделе. На 16-й неделе большая доля пациентов, получавших гуселькумаб 50 и 100 мг, по сравнению с плацебо достигла IGA 0/1 (92,3 и 88,9 против 7,8%, $p < 0,001$) и PASI 90 (70,8 и 69,8 против 0%, $p < 0,001$).

Большая доля пациентов в группах гуселькумаба 50 и 100 мг достигли ответа PASI 75 при сравнении с плацебо (89,2 и 84,1 против 6,3%, $p < 0,001$) на 16-й неделе.

Гуселькумаб был более эффективен, чем плацебо в японской популяции пациентов в данном исследовании, что согласуется с результатами предыдущих исследований.

ORION

ORION – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность гуселькумаба, вводимого с помощью шприц-ручки, контролируемой пациентом (One-Press), при псориазе средней и тяжелой степени.

Гуселькумаб ранее изучался с помощью автоматизированного механизма доставки препарата шприцем UltraSafe Plus™ [27, 28].

One-Press позволяет пациенту вручную контролировать скорость инъекции, а не функционирует как автоинжектор [35].

Пациенты были рандомизированы для получения гуселькумаба 100 мг на 0, 4, 12, 20 и 28-й неделях или плацебо 0, 4 и 12-й на неделях с переходом на гуселькумаб 100 мг на 16, 20 и 28-й неделях. Дополнительной конечной точкой была доля пациентов, достигших ответа IGA 0/1 или PASI 90 на 16-й неделе.

Большее число пациентов на 16-й неделе в группе, получавшей гуселькумаб, при сравнении с плацебо достигли ответа IGA 0/1 (80,6 против 0%, $p < 0,001$) и PASI 90 (75,8 против 0%, $p < 0,001$). Больше пациентов, получавших гуселькумаб, также достигли основных вторичных конечных точек – ответов IGA 0 (56,5 против 0%, $p < 0,001$) и PASI 100 (50,0 против 0%, $p < 0,001$). 99% пациентов были удовлетворены применением препарата с технологией One-Press на 28-й неделе.

Стабильные концентрации в сыворотке крови были достигнуты к 20-й неделе применения устройства One-Press, что соответствует результатам исследований с использованием шприца UltraSafe Plus.

Это исследование продемонстрировало, что введение гуселькумаба с помощью инжектора One-Press, контролируемого пациентом, эффективно и приемлемо для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени.

IXORA-R

IXORA-R – рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы, в котором иксекизумаб, ингибитор ИЛ-17, сравнивался с гуселькумабом у пациентов со средним и тяжелым псориазом [26]. Первичной целью было сравнение раннего и полного очищения кожи, измеряемого по первичной конечной точке PASI 100 на 12-й неделе. Пациенты были рандомизированы для получения иксекизумаба (начальная доза 160, затем 80 мг каждые 4 нед.) или гуселькумаба (100 мг на 0, 4 и 12-й неделях). Пациентам в группе гуселькумаба вводили плацебо для сохранения «ослепления». Через 12 нед. доля пациентов, достигших PASI 100 для иксекизумаба и гуселькумаба, составила 41 и 25% соответственно ($p < 0,001$).

Иксекизумаб был более эффективен, чем гуселькумаб на первой неделе лечения (медиана улучшения PASI от исходного уровня 34 против 17% соответственно). На 24-й неделе лечения гуселькумаб и иксекизумаб имели схожие показатели PASI 100 (52 против 50%, $p = 0,41$) [26].

Ответы PASI 100 были более быстрыми при использовании иксекизумаба, чем гуселькумаба на 12-й неделе, однако на 24-й неделе гуселькумаб и иксекизумаб были одинаково эффективны [26].

POLARIS

Определенный научный интерес представляет исследование POLARIS. Эфиры фумаровой кислоты рекомендованы в Европейском руководстве S3 для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени и часто назначаются в качестве препаратов первой линии в Германии [36, 37]. POLARIS – это открытое слепое рандомизированное клиническое исследование III фазы, оценивающее эффективность гуселькумаба и эфиров фумаровой кислоты у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, наивных к системному лечению (не получавших его) [38].

Пациенты были рандомизированы для перорального ежедневного приема эфиров фумаровой кислоты в виде фиксированной комбинации диметилфумарата или гуселькумаба (100 мг на 0-й, 4-й неделе, а затем каждые 8 нед.).

На 24-й неделе гуселькумаб был более эффективен, чем фумаровая кислота по показателям PASI 75 (90 против 27%), PASI 90 (82 против 14%), PASI 100 (32 против 3%) и DLQI 0/1 (62 против 17%), все $p < 0,001$. В целом эфиры фумаровой кислоты были менее эффективны в сравнении с гуселькумабом.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Несколько клинических исследований подтвердили стабильный профиль безопасности гуселькумаба. В исследовании I фазы (NCT01484587) сообщалось о зуде, фолликулите, назофарингите и эритеме в месте инъекции как наиболее распространенных НЯ [39].

В исследовании II фазы сообщалось об инфекциях как наиболее распространенных НЯ, но также и о случае возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени и о сердечно-сосудистых осложнениях среди пациентов, получавших гуселькумаб [40].

В исследованиях I и II фазы не было обнаружено доказательств наличия НЯ, связанных с дозой. Многочисленные исследования II и III фаз выявили сходную частоту НЯ в группах гуселькумаба и плацебо [27, 28, 40].

В ходе основного исследования VOYAGE сообщалось, что наиболее распространенными НЯ были назофарингит, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Реакции в месте инъекции были легкими и нечастыми. Отмечено, что до 6,6 и 9,0% пациентов имели положительные антитела к гуселькумабу на 48-й и 60-й неделе соответственно. Однако иммуногенность гуселькумаба не имела клинического значения, поскольку

не отмечено связи между эффективностью и выработкой антител к препарату или развитием НЯ [41].

Ни в одном из клинических исследований не сообщалось о возникновении болезни Крона, анафилактических реакций. Более того, частота НЯ не увеличивалась в течение трех лет непрерывного лечения гуселькумабом [29]. Эти данные по безопасности сохранялись даже после четырех лет непрерывного лечения гуселькумабом [30].

На сегодняшний день нет опубликованных результатов относительно безопасности применения гуселькумаба у пациенток, которые беременны и (или) кормят грудью [42]. Кроме того, нет возрастных различий в клиренсе препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с пациентами < 65 лет. Поэтому нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста. Несмотря на различия в клиренсе и объеме распределения, связанных с массой тела, ни в одном исследовании не было опубликовано обоснований безопасности дозирования гуселькумаба в зависимости от веса [31, 42].

Исследования III фазы выявили сопоставимую частоту побочных эффектов между гуселькумабом и другими биологическими препаратами (адалимумабом, секукинумабом, иксекизумабом) [26–28, 33].

Однако исследование NAVIGATE выявило несколько более высокую частоту НЯ в группе гуселькумаба (64,4%) по сравнению с устекинумабом (55,6%). Эти НЯ в основном были связаны с инфекциями (назофарингит) и жалобами со стороны опорно-двигательного аппарата [32].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что препарат гуселькумаб хорошо переносится и является безопасным методом лечения псориаза.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Под наблюдением на базе Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии находились пациенты со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, которым с учетом тяжести течения псориазического процесса, резистентности к проводимым методам лечения был назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб. Всем больным препарат гуселькумаб был назначен в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций с режимом введений на 0-й, 4-й неделе, затем один раз каждые 8 нед. Эффективность оценивалась с использованием высоковалидных индексов: распространенности и тяжести псориазического процесса (PASI) и дерматологического качества жизни (ДИКЖ).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Г., 32 года (рис. 1а, 1б), находился под наблюдением с эритродермическим псориазом. ДИКЖ – 27 баллов. Индекс массы тела (ИМТ) – 32,6 кг/м². Сопутствующие заболевания: метаболический синдром, гиперлипидемия, ожирение. Болен псориазом более 15 лет, кожный патологический процесс постепенно принял хроническое рецидивирующее течение, в связи с чем больной неодно-

- **Рисунок 1.** Пациент Г., 32 года. До и после 12 недель терапии препаратом гуселькумаб
- **Figure 1.** A 32 year-old patient G. Before and after 12 weeks of guselkumab therapy



Динамика кожного процесса на фоне терапии: а – до начала терапии, псориазная эритродермия; б – 12-я неделя терапии, PASI 3,7 балла.

кратно находился на амбулаторном и стационарном лечении. Помимо стандартных методов терапии, получал системную базисную противовоспалительную терапию, фототерапию, препарат метотрексат без выраженного эффекта. Последние 4 года процесс носил торпидный характер, отмечалась резистентность к проводимой терапии. До начала лечения препаратом гуселькумаб кожный процесс принял характер эритродермии. Пациенту был инициирован прием препарата гуселькумаб по стандартной схеме. На 12-й неделе от начала терапии наблюдалось практически полное разрешение высыпаний на коже. PASI – 3,7 баллов на 12-й неделе терапии, ДИКЖ – 0. Пациент продолжает получать лечение с достижением стойкой ремиссии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент П., 63 года (рис. 2а, 2б), находится под наблюдением с диагнозом «псориаз обыкновенный, L40.0». PASI – 43 балла, ДИКЖ – 22 балла. ИМТ – 36 кг/м². Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й стадии, 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, сахарный диабет 2-го типа, ожирение. Болеет псориазом более 20 лет. В связи с тяжестью заболевания получал препарат метотрексат в дозе до 20 мг/нед без выраженного эффекта с отменой в связи с повышением уровня печеночных трансаминаз. Также пациенту неоднократно проводились курсы физиотерапевтического лечения. В течение 3 лет ремиссии не наблюдалось. В связи с торпидным течением

- **Рисунок 2.** Пациент П., 63 года. До и после 12 недель терапии препаратом гуселькумаб
- **Figure 2.** A 63 year-old patient P. Before and after 12 weeks of guselkumab therapy



Динамика кожного процесса на фоне терапии: а – до начала терапии, PASI 43 балла; б – 12-я неделя терапии, PASI 3,2 балла.

псориаза в течение 2 лет получал устекинумаб с временным положительным эффектом и отменой в связи с ускользанием эффекта. С учетом тяжести псориаза пациенту проведена смена генно-инженерных биологических препаратов на гуселькумаб по стандартной схеме. На фоне терапии на 12-й неделе отмечен клинически значимый ответ на лечение: PASI – 3,2 балла, ДИКЖ – 0. Пациент продолжает терапию препаратом гуселькумаб с выраженным положительным эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность избирательного воздействия на ключевой путь патогенеза псориаза ИЛ-23/Th17 изменила парадигму лечения псориаза. С открытием ИЛ-23 как ключевого регулятора Th17-клеток были одобрены для лечения псориаза несколько антагонистов ИЛ-23, включая гуселькумаб. В отличие от устекинумаба, этот класс препаратов позволяет ИЛ-12-зависимым функциям оставаться незатронутыми, сохраняя ось ИЛ-12/Th1, жизненно важную для врожденной и адаптивной иммунной защиты против внутриклеточных патогенов и злокачественных клеток [43–45]. Цитокин ИЛ-12 может также оказывать противовоспалительное действие на Th17-центрированное воспаление в коже, способствуя дифференцировке Th17-клеток в регуляторные Т-клетки или Th1-клеточные популяции [16, 18].

Представитель класса ингибиторов ИЛ-23 гуселькумаб обладает высокой эффективностью и безопасностью при лечении псориаза средней и тяжелой степени. В кли-

нических исследованиях препарат был эффективнее адалимумаба, устекинумаба, секукинумаба и эфиров фумаровой кислоты.

Представленные в статье клинические случаи демонстрируют, что в условиях реальной клинической практики гуселкумаб воспроизвел результаты клинических исследований. Кроме того, полученные результаты показывают, что терапия с применением группы ингибиторов

ИЛ-23 может быть стратегией переключения у пациентов, которые не отвечают должным образом на другие биологические препараты при лечении тяжелого псориаза, а также могут быть препаратами выбора у пациентов с коморбидным ожирением.



Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2022
Принята в печать / Accepted 09.02.2022

Список литературы / References

- Springate D.A., Parisi R., Kontopantelis E., Reeves D., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):650–658. <https://doi.org/10.1111/bjd.15021>.
- Gladman D.D., Antoni C., Mease P., Clegg D.O., Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2 Suppl):ii14–17. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032482>.
- Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):441–447. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304070-00001>.
- Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61128-3).
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70112-x](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70112-x).
- Ni C., Chiu M.W. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:119–132. <https://doi.org/10.2147/CCID.S44843>.
- Mehta N.N., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000–1006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp567>.
- Jindal S., Jindal N. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus.* 2018;10(2):e2195. <https://doi.org/10.7759/cureus.2195>.
- Fu Y., Lee C.H., Chi C.C. Association of Psoriasis with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417–1423. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3631>.
- 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>.
- Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(12):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>.
- Bhutani T., Patel T., Koo B., Nguyen T., Hong J., Koo J. A prospective, interventional assessment of psoriasis quality of life using a nonskin-specific validated instrument that allows comparison with other major medical conditions. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):e79–e88. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.009>.
- Gelfand J.M. Commentary: Does biologic treatment of psoriasis lower the risk of cardiovascular events and mortality?: A critical question that we are only just beginning to answer. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):69–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.046>.
- Wu J.J., Sundaram M., Cloutier M., Gauthier-Loiselle M., Guérin A., Singh R., Ganguli A. The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus phototherapy: An observational cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.050>.
- Mehta N.N., Shin D.B., Joshi A.A., Dey A.K., Armstrong A.W., Duffin K.C. et al. Effect of 2 Psoriasis Treatments on Vascular Inflammation and Novel Inflammatory Cardiovascular Biomarkers: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):e007394. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007394>.
- Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H., Kivelevitch D., Prater E.F., Stoff B. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>.
- Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C., Krueger J.G. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–1613. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>.
- Chan T.C., Hawkes J.E., Krueger J.G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111–119. <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>.
- Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>.
- Fragoulis G.E., Siebert S., McInnes I.B. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annu Rev Med.* 2016;67:337–353. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051914-021944>.
- Piskin G., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006;176(3):1908–1915. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1908>.
- Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L., Pittman D., Wang F., Chamian F. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199(1):125–130. <https://doi.org/10.1084/jem.20030451>.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0804595>.
- Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–1350. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
- Machado A., Torres T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis. *BioDrugs.* 2018;32(2):119–128. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0265-6>.
- Yang E.J., Smith M.P., Ly K., Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1993–2000. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137588>.
- Blauvelt A., Papp K., Gottlieb A., Jarell K., Reich K., Maari C. et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1348–1358. <https://doi.org/10.1111/bjd.18851>.
- Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
- Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Wasfi Y., Randazzo B. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418–431. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.
- Reich K., Griffiths C.E.M., Gordon K.B., Papp K.A., Song M., Randazzo B. et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):936–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.040>.
- Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Miller M., Shen Y.K. et al. Maintenance of Response Through up to 4 Years of Continuous Guselkumab Treatment of Psoriasis in the VOYAGE 2 Phase 3 Study. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(6):881–890. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00555-7>.
- Gordon K.B., Blauvelt A., Foley P., Song M., Wasfi Y., Randazzo B. et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):132–139. <https://doi.org/10.1111/bjd.16008>.
- Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., Song M., Randazzo B., Wasfi Y. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an

- inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):114–123. <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>.
33. Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., Flavin S., Randazzo B., Li S. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831–839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31773-8).
 34. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H., Goto R., Zheng R., Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018;45(9):1053–1062. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14504>.
 35. Ferris L.K., Ott E., Jiang J., Hong H.C., Li S., Han C., Baran W. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(2):152–159. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1587145>.
 36. Balak D.M. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:9–23. <https://doi.org/10.2147/PTT.S51490>.
 37. Nast A., Spuls P.I., van der Kraaij G., Gisondi P., Paul C., Ormerod A.D. et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1951–1963. <https://doi.org/10.1111/jdv.14454>.
 38. Thaçi D., Pinter A., Sebastian M., Termeer C., Sticherling M., Gerdes S. et al. Guselkumab is superior to fumaric acid esters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatment: results from a randomized, active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):265–275. <https://doi.org/10.1111/bjd.18696>.
 39. Nemoto O., Hirose K., Shibata S., Li K., Kubo H. Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):689–696. <https://doi.org/10.1111/bjd.16236>.
 40. Gordon K.B., Duffin K.C., Bissonnette R., Prinz J.C., Wasfi Y., Li S. et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(2):136–144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501646>.
 41. Zhu Y., Marini J.C., Song M., Randazzo B., Shen Y.K., Li S., Zhou H. Immunogenicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1830–1834.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.018>.
 42. Galluzzo M., D'Adamio S., Campione E., Bianchi L., Talamonti M. A safety evaluation of guselkumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):741–751. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1488963>.
 43. Liu J., Cao S., Kim S., Chung E.Y., Homma Y., Guan X. et al. Interleukin-12: an update on its immunological activities, signaling and regulation of gene expression. *Curr Immunol Rev*. 2005;1(2):119–137. <https://doi.org/10.2174/1573395054065115>.
 44. Kleinschek M.A., Muller U., Brodie S.J., Stenzel W., Kohler G., Blumenschein W.M. et al. IL-23 enhances the inflammatory cell response in *Cryptococcus neoformans* infection and induces a cytokine pattern distinct from IL-12. *J Immunol*. 2006;176(2):1098–1106. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.1098>.
 45. Langowski J.L., Zhang X., Wu L., Mattson J.D., Chen T., Smith K. et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*. 2006;442(7101):461–465. <https://doi.org/10.1038/nature04808>.

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

Артемяева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, 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

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

Управление постпроцедурным периодом в косметологии – профилактика осложнений и сокращение сроков реабилитации

М.Н. Острецова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

А. Корневская¹, <https://orcid.org/0000-0002-8394-2700>, aija.korenevskaya@mail.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

С.С. Исмагуллаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>, morgunova85ss@gmail.com

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

Постпроцедурный уход играет особую роль в профилактике развития осложнений, а также в ускорении реабилитационного периода у пациентов врача-косметолога. В статье приводится актуальная международная статистика о количестве ежегодно выполняемых косметологических процедур по данным Международного общества эстетической и пластической хирургии (ISAPS). Также описан успешный клинический опыт применения крема с экстрактом ростков овса, дипептида аланилглутамин и гиалуроновой кислоты в качестве постпроцедурного ухода на примере 2 пациентов. В первом случае пациенту 32 лет с рубцами постакне была выполнена процедура фракционной радиочастотной абляции с последующим нанесением на левую сторону лица крема с экстрактом ростков овса, на правую сторону – крема с декспантенолом в течение 10 дней. Через 5 мин после нанесения кремов на левой стороне пациент отмечал выраженное уменьшение жжения, покалывания, зуда и болезненности. Весь постпроцедурный период в целом также объективно и субъективно протекал с более быстрой и комфортной реабилитацией на той стороне лица, где наносился крем с экстрактом ростков овса, и благополучно завершился к 8 дню после процедуры. На стороне сравнения процесс полной реабилитации занял 10 дней. Во втором случае пациентке 27 лет с акне после процедуры химического пилинга в качестве завершающего средства и дальнейшего постпроцедурного ухода на одну сторону лица был назначен крем с экстрактом ростков овса, на другую – завершающий крем, рекомендованный компанией-производителем пилинговых систем. При повторном осмотре через 7 дней также наблюдался более быстрый регресс воспалительных элементов, постпроцедурной эритемы и отека на той стороне лица, где применялся крем на основе экстракта ростков овса. Субъективно сухость кожи после применения пилинга и дискомфорт также были менее выражены при использовании вышеописанного состава, чем препарата сравнения. Крем с экстрактом ростков овса, дипептида аланилглутамин и гиалуроновой кислоты показал отличную эффективность и переносимость. Препарат обладает синергической эффективностью (увлажнение, заживление и предупреждение формирования эстетических дефектов) и может быть рекомендован в качестве средства постпроцедурной реабилитации.

Ключевые слова: косметология, инъекционные процедуры, постпроцедурный уход, экстракт ростков овса, дипептид аланилглутамин, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Острецова М.Н., Корневская А., Касихина Е.И., Исмагуллаева С.С. Управление постпроцедурным периодом в косметологии – профилактика осложнений и сокращение сроков реабилитации. *Медицинский совет*. 2022;16(3):80–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-80-87>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of the post-procedural period in aesthetic medicine – prevention of complications and reduction of the rehabilitation period

Maria N. Ostretsova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Aija Korenevskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-8394-2700>, aija.korenevskaya@mail.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Svetlana S. Ismatullaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>, morgunova85ss@gmail.com

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

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

Abstract

The post-treatment period plays a great role in the prevention of complications and shortens the rehabilitation time. The article provides up-to-date international statistics on the number of cosmetic procedures performed annually according to the International Society for Aesthetic and Plastic Surgery (ISAPS). A successful clinical experience of using a repair cream con-

taining oat plantlets extract, l-ALA-l-GLU dipeptide and hyaluronic acid as post-procedure care on the example of 2 patients is described. In the first case, a 32-year-old patient presented with postacne scars underwent a fractional radiofrequency ablation procedure followed by application of a cream with oat plantlets extract on the left side of the face, and a cream with dexpanthenol on the right side for 10 days. 5 minutes after application on the left side, the patient noted a pronounced reduction in burning, tingling, itching and soreness sensation. The entire post-treatment period also was faster and more comfortable on the side of the face, where the cream with oat plantlets extract was applied and ended successfully by the 8th day after the procedure. On the comparison side, the full rehabilitation process took 10 days. In the second case, a 27-year-old patient with acne, after a chemical peeling procedure, as a final remedy and further post-procedure care used the cream with oat plantlets extract on one side of the face, and a cream recommended by the manufacturer of peeling systems on the other side. When re-examined after 7 days, there was also a faster regression of inflammatory elements, post-procedural erythema and edema, dryness and discomfort after peeling were less pronounced on the side of the face where the cream with oat plantlets extract was applied. Repair cream containing oat plantlets extract, l-ALA-l-GLU dipeptide, and hyaluronic acid showed excellent efficacy and tolerability, had synergistic efficacy (moisturizing, healing, preventing aesthetic defects). The authors consider to recommend it as a mean of post-procedural rehabilitation.

Keywords: cosmetology, injection procedures, post-procedural care, oat sprout extract, alanylglutamine dipeptide, hyaluronic acid

For citation: Ostretsova M.N., Korenevskaya A., Kasikhina E.I., Ismatullaeva S.S. Management of the post-procedural period in aesthetic medicine – prevention of complications and reduction of the rehabilitation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-80-87>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная косметология представляет собой прогрессивно развивающуюся и высокотехнологичную область эстетической медицины. Ежегодно появляются новые методы и технологии, активно внедряющиеся в косметологическую практику, публикуются новые данные об эффективности и безопасности процедур, накапливается опыт их использования и отсроченные результаты их применения. Востребованность и доступность косметологических процедур продолжают расти, особенно это касается инъекционных и аппаратных методик. Нельзя не отметить, что продолжающаяся пандемия COVID-19 внесла определенные коррективы в статистические показатели работы пластических хирургов и врачей-косметологов. Согласно отчету Международного общества эстетической и пластической хирургии (ISAPS) за 2020 г.¹ общее количество проведенных пластическими хирургами операций в 2020 г. сократилось на 10,9% по сравнению с 2019 г., а число нехирургических манипуляций (инъекционных процедур, лазерного омоложения и т. д.) выросло на 5,7%. Лидерство по количеству проведенных процедур традиционно принадлежит инъекциям ботулинического нейротоксина типа А и внутрикожным наполнителям, а также процедурам удаления волос (рис. 1).

КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ В РОССИИ

Согласно данным ISAPS за 2020 г. ситуация в общемировом масштабе представляла следующую картину: введение ботулинического нейротоксина типа А было произведено более 6,2 млн раз, филлеров на основе гиалуроновой кислоты – более 4 млн, гидроксиапатита кальция – 222 тыс. процедур, полимолочной кислоты – 121 тыс. раз, процедур удаления волос – 1,82 млн, нехирургиче-

ская коррекция жировых отложений проводилась 560 тыс. раз, фотоомоложение – 517 тыс. раз, микроаблятивных и аблятивных процедур омоложения – 465 тыс., химический пилинг – 409 тыс. (табл. 1).

Согласно данным ISAPS в Российской Федерации лидирующие позиции также занимают инъекции ботулинического нейротоксина и гиалуроновой кислоты, на третьей строке с большим отрывом – аблятивные

● **Рисунок 1.** Общее количество проведенных косметологических манипуляций в мире по данным Международного общества эстетической пластической хирургии ISAPS (адаптировано)

● **Figure 1.** Number of worldwide nonsurgical procedures according to the International Society of Aesthetic Plastic Surgery ISAPS (adapted)



¹ ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2017. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. Available at: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey_2020.pdf.

● **Таблица 1.** Общее количество проведенных косметологических манипуляций в мире по данным Международного общества эстетической пластической хирургии ISAPS в сравнении с 2016 и 2019 гг. (адаптировано)

● **Table 1.** Number of worldwide nonsurgical procedures according to the International Society of Aesthetic Plastic Surgery ISAPS in comparison with 2016 and 2019 (adapted)

Процедура	Общее кол-во процедур в 2020 г.	Процент от общего числа процедур	Общее кол-во процедур в 2019 г.	Общее кол-во процедур в 2016 г.	Процентное соотношение процедур в 2020 г. к 2019 г.	Процентное соотношение процедур в 2020 г. к 2016 г.
Ботулинический нейротоксин	6 213 859	43,2%	6 271 488	4 931 577	-0,9%	26,0%
Гиалуроновая кислота	4 053 016	28,1%	4 315 859	3 372 445	-6,1%	20,2%
Удаление волос	1 837 052	12,8%	1 042 951	1 146 523	76,1%	0,2%
Нехирургическая коррекция жировых отложений	560 464	3,9%	462 769	433 351	21,1%	29,3%
Фотоомоложение	517 675	3,6%	391 415	623 243	32,3%	-16,9%
Микроаблятивные и аблятивные процедуры омоложения	465 353	3,3%	461 728	394 276	-0,8%	15,3%
Гидроксипатит кальция	222 785	1,5%	212 762	164 911	4,7%	35,1%
Полимолекулярная кислота	121 087	0,8%	90 259	79 664	34,2%	52,0%
Общее количество	14 400 347		13 618 735	11 731 603	5,7%	22,7%

методики омоложения. Необходимо отметить, что действительное число выполняемых процедур значительно выше, поскольку многие страны не принимают участия в опросах ISAPS, которые учитывают статистику, поступающую преимущественно от пластических хирургов. Кроме того, часто косметологические процедуры выполняются вне рамок правового поля.

Интересно, что по данным K. Thawanyarat et al., в период с начала пандемии в интернете резко возрос интерес к эстетическим процедурам в области головы, шеи и декольте. Эту тенденцию авторы назвали «zoom-эффектом», связанным с переходом на удаленную работу и видеоконференции, во время которых сотрудники находят у себя различные эстетические недостатки [1].

Общемировая статистика подтверждает востребованность эстетических процедур, которая, безусловно, основывается на достижении положительного результата от перечисленных манипуляций и препаратов. В свою очередь, этот результат во многом зависит от того, насколько грамотно специалист будет «вести» пациента после выполнения операций или различных манипуляций, особенно это касается микроаблятивных и аблятивных процедур.

РЕАБИЛИТАЦИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Постпроцедурный реабилитационный период имеет очень большое значение для получения желаемого эффекта, поскольку любые нежелательные явления на этом этапе повлияют на комплаентность и возвращаемость пациентов врача-косметолога, поэтому мы активно применяем средства, которые не только улучшают комфортность манипуляций, но и предупреждают такие осложнения, как присоединение бактериальной инфекции, поствоспалительная пигментация, длительная гиперемия и отек. Данные условия особенно важны при рабо-

те с хемозксфолирующими системами, дермабразией, фракционной лазерной абляцией, игольчатым RF, IPL и др. методами, а также для пациентов с нарушенным кожным барьером. Рассматривая длительную перспективу, мы также задумываемся о профилактике таких отсроченных нежелательных явлений, как биопленки [2]. Биопленка состоит из непрерывного мультислойного гетерогенных бактериальных клеток, прикрепленных к поверхности раздела фаз и к друг другу посредством биополимерного гликокаликса [3]. Они могут быть активированы различными способами. Будучи активными, биопленки могут вызывать острые гнойные инфекции, сепсис или хроническое воспаление с последующей гранулематозной реакцией. Биопленки менее восприимчивы к иммунной системе хозяина и проявляют устойчивость к антибиотикам [2, 4].

При анализе видового состава флоры, обнаруживаемой при развитии бактериальных осложнений, чаще встречаются грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*), хотя описаны случаи присоединения *Pseudomonas aeruginosa*, что приводит к тяжелым поражениям мягких тканей с лимфаденопатией [5, 6]. Смешанная инфекция присутствует примерно у половины пациентов [7]. Инфекционные осложнения достаточно хорошо поддаются коррекции, однако описаны случаи, приводящие к длительным воспалительным процессам и образованию рубцовых деформаций.

Развитие осложнений сопряжено со многими факторами. Здесь играют роль ингредиенты препаратов, выбор метода и, возможно, пренебрежение рекомендуемыми инструкцией параметрами, несоблюдение правил асептики и антисептики, наличие воспалительных элементов в месте проведения процедуры или соматической патологии, индивидуальная непереносимость, а также неправильное ведение постпроцедурного периода со стороны врача и нарушение рекомендаций по уходу со стороны

пациента [8, 9]. Механизмы развития нежелательных явлений могут быть опосредованы рядом изменений, которые возникают в коже в ответ на повреждающие действия. К ним относятся:

- 1) неспецифическое воспаление;
- 2) увеличение скорости деления клеток базального слоя;
- 3) активация меланоцитов;
- 4) активация ферментов, разрушающих межклеточное вещество дермы;
- 5) усиление отшелушивания рогового слоя;
- 6) активация синтеза компонентов межклеточного вещества дермы;
- 7) секреция ламеллярных гранул, содержащих повышение скорости синтеза эпидермальных липидов [10].

Согласно классификации, предложенной экспертной группой F. Urdiales-Galvez et al. в 2018 г. [11] и адаптированной Е.И. Карповой и др. в 2019 г., вышеописанные реакции могут возникать как в немедленные, так и в ранние постпроцедурные сроки [12] (табл. 2).

Среди ранних осложнений, кроме инфекционных, в аппаратной косметологии выделяют ожог, травму, разрыв эпидермиса, к поздним осложнениям относят рубцы, дисхромии и телеангиэктазии [13].

Среди факторов, способствующих неблагоприятному течению постпроцедурного периода, следует отметить неправильно составленные и донесенные до пациента рекомендации по уходу после процедуры, недостаточное количество контрольных осмотров и нерасположенность пациента к лечению [9]. Важно отметить, что повысить комплаентность пациента можно путем подробного вербального разбора всех необходимых этапов постпроцедурного периода, возможных осложнений и ожидаемых эффектов. Рекомендации больному необходимо выдавать в письменном виде и категорически ограничить применение несогласованных с врачом лекарств, средств ухода или процедур.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОСТПРОЦЕДУРНОГО ПЕРИОДА

Ввиду вышесказанного в практике необходимо активно использовать все меры предосторожности для ведения пациентов в постпроцедурном периоде с мини-

мизацией частоты осложнений. На сегодняшний день существует достаточно широкий спектр препаратов, помогающих не только предупреждать развитие осложнений, но и сделать постпроцедурный период более комфортным и сжатым по срокам. В качестве эффективного и безопасного средства зарекомендовал себя крем на основе экстракта ростков овса Реальба® EPITHELIALE A.H. ULTRA бренда A-DERMA (производитель Pierre Fabre), который рассматривается в данной статье с теоретической и практической точки зрения.

В состав данного средства входит запатентованный органический растительный компонент – экстракт ростков овса Реальба®, который специально культивируют в коммуне Пюилоран на юге Франции. Экстракт получают в определенный период роста растения, когда в его составе еще нет белковых компонентов, которые потенциально могут быть аллергенами. Отсутствие белковых компонентов доказано в ряде исследований [14, 15].

Экстракт ростков овса Реальба® содержит флавоноиды и сапонины – молекулы, представляющие интерес для профилактики и лечения целого ряда заболеваний (атопический дерматит, экзема, контактный дерматит, акне и др.). Флавоноиды обладают восстанавливающими и заживляющими свойствами для хрупкой кожи с несбалансированным или поврежденным кожным барьером. Исследования *in vitro* показали, что флавоноиды ингибируют ферменты (фосфолипаза A2), которые участвуют в клеточном воспалительном ответе, а также способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β и фактор некроза опухолей-α (TNF-α) [16, 17]. Сапонины, как известно, снижают трансэпидермальную потерю воды и pH кожи, повышают гидратацию рогового слоя и ингибируют продукцию IL-2 и IL-13 [18, 19].

При воспалении одновременно с повышенной активностью фосфолипазы A2 в коже наблюдается рост уровня эйкозаноидов и арахидоновой кислоты. Фосфолипаза A2 запускает высвобождение арахидоновой кислоты в клеточной мембране, и затем циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2) катализирует образование из арахидоновой кислоты эйкозаноидов [18]. Экстракт ростков овса Реальба® оказывает регулирующее действие на циклооксигеназный

● **Таблица 2.** Классификация осложнений инъекционных процедур по времени их возникновения [12]

● **Table 2.** Complications of injection procedures by the time of their development [12]

Немедленные (до 24 ч с момента процедуры)	Ранние (от 24 ч до 4 нед.)	Отсроченные (более 4 нед.)
• Гиперчувствительность 1-го 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, прозопа́лгия (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 (биоопленки) – бактериемия • Дисхромия • Неоваскуляризация • Реакции гиперчувствительности • Смещение филлера • Эффект Тиндаля и/или визуализация • Отек/персистирующий отек

путь, а его противовоспалительное действие проявляется через прямое ингибирование ферментативных свойств ЦОГ-2 [20].

Помимо экстракта ростков овса Реальба®, в состав формулы входит запатентованный комплекс Cicalumide (цикагидролизат), состоящий из двух аминокислот (L-аланина и L-глутамина) и гиалуроновая кислота (ГК). Дипептид аланилглутамин обладает противовоспалительным действием и оказывает положительное влияние на заживление поврежденной кожи, способствуя миграции кератиноцитов [21]. В свою очередь, гиалуроновая кислота играет важную роль в заживлении. При наружном нанесении она увеличивает пролиферацию кератиноцитов и облегчает движение клеток внутри внеклеточного матрикса [22].

Для изучения эффективности и безопасности крема на основе экстракта ростков овса Реальба®, дипептида аланилглутамина и гиалуроновой кислоты в постпроцедурном периоде были проведены несколько исследований, по результатам которых более чем у 85% пациентов отмечалась хорошая переносимость тестируемого препарата [23–25].

В исследовании Fabbrocini G. et al., проведенном с участием 22 добровольцев после шлифовки Er:YAG лазером, измерение площади обработанной кожи показало, что полное ее заживление происходило значительно быстрее при использовании испытуемого крема ($12,5 \pm 3,1$ дня) по сравнению с активным препаратом сравнения ($17,6 \pm 3,5$ дня, $p < 0,0001$). У 50% пациентов, использовавших крем на основе экстракта ростков овса Реальба®, дипептида аланилглутамина и гиалуроновой кислоты полное заживление произошло в течение 12 дней, а в группе сравнения – за 15 дней [25].

Более масштабное открытое наблюдательное исследование с участием 2 363 пациентов после различных манипуляций было проведено в 2018 г. в 8 странах [20]. Первичная эффективность крема EPITHELIALE A.H. ULTRA оценивалась через 5 мин после его нанесения на поврежденную поверхность кожи и выражалась в уменьшении болезненности, зуда, почесывания и жжения (рис. 2).

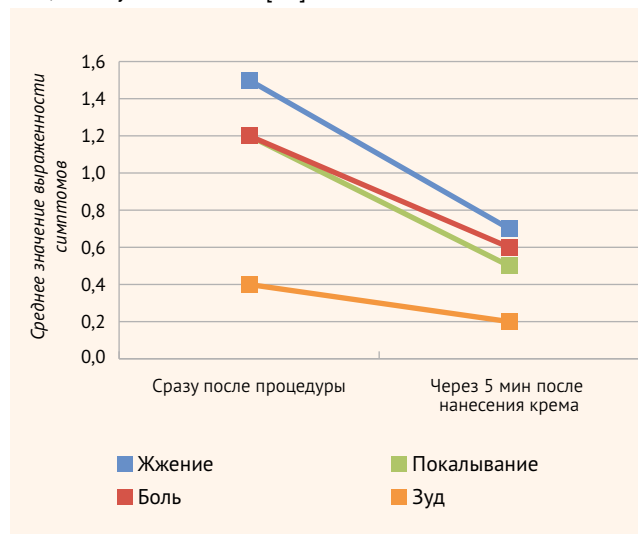
При окончательной оценке эффективности в 96,8% случаев специалисты классифицировали результат как хороший или очень хороший. Длительность процесса заживления после косметологических вмешательств значительно сократилась у 91,7% пациентов, незначительно сократилась у 7,8% и не отличалась от обычной у 0,5%. В 99% случаев переносимость исследуемого крема оценивалась как хорошая или очень хорошая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент В., 32 года, обратился с жалобами на атрофические рубцы постакне в области лица. Общее состояние удовлетворительное, соматически здоров. Аллергоанамнез не отягощен, хронические заболевания и вредные привычки отрицает. Наличие рубцов отмечает на протяжении последних 16 лет. Объективно на момент осмотра хронический процесс представлен атрофиче-

● **Рисунок 2.** Первичная оценка эффективности применения крема на основе экстракта ростков овса Реальба®, дипептида аланилглутамина и гиалуроновой кислоты [20]

● **Figure 2.** Primary evaluation of the efficacy of a repair cream containing Rhealba® oat plantlets extract L-ALA-L-GLU dipeptide, and hyaluronic acid [20]



скими рубцами постакне в основном сколотого и прямоугольного типов с преимущественной локализацией в области кожи щек и висков. С целью улучшения качества кожи и восстановления эстетической составляющей рубцовой ткани пациенту была проведена процедура фракционной радиочастотной абляции в средней и нижней трети лица. Предварительно лицо было обработано 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата и нанесена аппликационная анестезия кремом на основе лидокаина и прилокаина на 20 мин. Непосредственно после процедуры радиочастотной абляции на правую сторону лица был нанесен крем на основе декспантенола, на левую – крем на основе экстракта ростков овса Реальба®, дипептида аланилглутамина и гиалуроновой кислоты (EPITHELIALE A.H. ULTRA). Через 5 мин после нанесения кремов на левой стороне пациент отмечал более выраженное, чем на противоположной стороне, уменьшение жжения, почесывания, зуда и болезненности, которую, несмотря на топическую анестезию, он все же ощущал во время и после процедуры. Этот split-face-протокол был рекомендован пациенту в домашнем уходе 2 раза в день на чистое сухое лицо в течение 10 дней. На фотографиях (рис. 3А, В) представлен результат через сутки после радиочастотного воздействия. Выраженность отека и эритемы, а также субъективные ощущения в виде болезненности, чувствительности, зуда в значительной степени были выражены меньше на левой стороне лица (рис. 3А), чем на правой (рис. 3В). Весь постпроцедурный период в целом также объективно и субъективно протекал с более быстрой и комфортной реабилитацией на той стороне лица, где наносился крем с экстрактом ростков овса Реальба®, и благополучно завершился к 8 дню после процедуры. На стороне сравнения процесс полной реабилитации занял 10 дней.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Е., 27 лет, обратилась по поводу высыпаний на коже лица. Соматический статус без особенностей, аллергоанамнез не отягощен, вредные привычки отрицает. Высыпания беспокоят с 20 лет, обостряясь в предменструальном периоде. Периодически самосто-

ятельно применяет топические препараты с содержанием салициловой кислоты, бензоил пероксида без значительных улучшений. На момент первичного осмотра кожный патологический процесс носил распространенный характер и преимущественно был представлен папулами, пустулами и множественными комедонами. Ярко была выражена секреция кожного сала, кожа

● **Рисунок 3.** Результат через сутки после радиочастотного воздействия и нанесения восстанавливающих кремов: А – на данную сторону лица наносили крем на основе экстракта ростков овса Реальба®, дипептида аланилглутамина и гиалуроновой кислоты (Эпителиаль Ультра); В – на данную сторону лица наносили крем с декспантенолом

● **Figure 3.** One day after radiofrequency ablation and application of repair creams: А – a cream containing Rhealba® oat plantlets extract l-ALA-l-GLU dipeptide, and hyaluronic acid (Epithelial DUO); В – a cream with dexpanthenol



● **Рисунок 4.** Результат сразу после проведения процедуры пилинга и нанесения восстанавливающих кремов (А, В) и при повторном осмотре через 7 дней (С, D)

● **Figure 4.** The result immediately after the peeling procedure and the application of restorative creams (А, В) and at a re-examination after 7 days (С, D)



плотная, пористая, местами отмечались очаги поствоспалительной гиперпигментации. Пациентке была рекомендована топическая терапия с препаратами гиалуроната цинка и 15% азелаиновой кислоты. После уменьшения выраженности воспалительных элементов был назначен курс хеомэксфолиации (салициловый и пировиноградный пилинг). В качестве завершающего средства на одну сторону лица был нанесен крем с экстрактом ростков овса Реальба® (рис. 4А), на другую – завершающий крем, рекомендованный компанией производителем пилинговых систем (рис. 4В). Такой split-face-протокол был рекомендован пациентке в домашнем уходе 2 раза в день на чистое сухое лицо в течение 7 дней. В данном случае при повторном осмотре через 7 дней наблюдался более быстрый регресс воспалительных элементов, постпроцедурной эритемы и отека на той стороне лица, где применялся крем на основе экстракта ростков овса Реальба® (рис. 4С). Субъективно сухость кожи после применения пилинга и дискомфорт также были менее выражены при использовании вышеописанного состава (рис. 4Д).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вследствие усиливающегося роста количества косметологических процедур и методик качество постпроцедурного периода, приводящее к наиболее положительному результату, все чаще выходит на первый план. В связи с этим играют важную роль как состояние кожи пациента, наличие сопутствующих патологий, выбранный метод коррекции, так и средства, назначенные для реабилитации и домашнего ухода. В данном контексте можно утверждать, что и с точки зрения исследовательской базы, и исходя из практических соображений, крем с экстрактом ростков овса Реальба®, дипептида аланилглутамин и гиалуроновой кислоты (EPITHELIALE A.H. ULTRA) показал высокую результативность, хорошую переносимость и синергическую эффективность (увлажнение, заживление и предупреждение формирования эстетических дефектов).



Поступила / Received 24.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2022

Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

- Thawanyarat K., Francis S., Kim T., Arquette C., Morrison S., Nazerali R. The Zoom Effect: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J.* 2022;42(1):NP76–NP82. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab347>.
- Rohrich R.J., Monheit G., Nguyen A.T., Brown S.A., Fagien S. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(4):1250–1256. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181cb4620>.
- Рахматулина М.Р., Нечаева И.А. Биопленки микроорганизмов и их роль в формировании резистентности к антибактериальным препаратам. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;91(2):58–62. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-2-58-62>.
- Rakhmatulina M.R., Nechayeva I.A. Biofilms of microorganisms and their role for the formation of resistance to anti-bacterial drugs. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;91(2):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-2-58-62>.
- Beer K., Avelar R. Relationship between delayed reactions to dermal fillers and biofilms: facts and considerations. *Dermatol Surg.* 2014;40(11):1175–1179. <https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000452646.76270.53>.
- Потекаев Н.Н., Индилова Н.И., Румянцев Е.Е. Наружная терапия гнойных осложнений в косметологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010;8(6):55–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2010/6/031997-28492010610>.
- Potekaev N.N., Indilova N.I., Rumiantseva E.E. External therapy of suppurative complications in cosmetology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2010;8(6):55–61. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2010/6/031997-28492010610>.
- Касихина Е.И., Абальян С.А. Бактериальные осложнения в косметологической практике: лечение и профилактика. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.).* 2016;(2):10–15. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/eb6/eb6a58203351c2d1c37c60cc5ea589c9.pdf>.
- Kasihina E.I., Abalyan S.A. Bacterial complications in cosmetic practice: treatment and prevention. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.).* 2016;(2):10–15. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/eb6/eb6a58203351c2d1c37c60cc5ea589c9.pdf>.
- Sripachaya-Anunt S., Fitzpatrick R.E., Goldman M.P., Smith S.R. Infections complicating pulsed carbon dioxide laser resurfacing for photoaged facial skin. *Dermatol Surg.* 1997;23(7):527–536. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1997.tb00679.x>.
- Davies E., Vaghela D., Convery C., Walker L., Murray G. Guideline for the Prevention, Diagnosis, and Management of Acute Bacterial Soft Tissue Infections Following Nonsurgical Cosmetic Procedures. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(9 Suppl. 1):S29–S35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8562943/>.
- Kalashnikova N.G., Jafferany M., Lotti T. Management and prevention of laser complications in aesthetic medicine: An analysis of the etiological factors. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14373. <https://doi.org/10.1111/dth.14373>.
- Эрнандес Е.И. (ред.). *Косметический пилинг: теоретические и практические аспекты.* М.: Фирма «Клавель»; 2003. 214 с. Режим доступа: <http://kubshn.ru/document/%20library/cosmetics/2.pdf>.
- Hernandez E.I. (ed.). *Cosmetic peeling: theoretical and practical aspects.* Moscow: Firma "Clavel"; 2003. 214 p. (In Russ.) Available at: <http://kubshn.ru/document/%20library/cosmetics/2.pdf>.
- 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. *Aesth Plast Surg.* 2018;42(2):498–510. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1063-0>.
- Карпова Е.И., Потекаев Н.Н., Мураков С.В., Данищук О.И., Демина О.М. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2019;(4):54–75. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904154>.
- 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. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2019;(4):54–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904154>.
- Ронзина В.Л., Игошина А.В. Комплексная терапия осложнений после лазерных процедур: опыт применения эрбиевого лазера со SMA-насадкой. *Аппаратная косметология.* 2015;(2):40–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25122787>.
- Ronzina V.L., Igoshina A.V. Complex therapy of complications after laser procedures: experience with the use of an Erbium: YAG laser combined with Spatially Modulated Ablation. *Apparatnaya Kosmetologiya.* 2015;(2):40–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25122787>.
- Mandau A., Aries M.F., Boé J.F., Brenk M., Crebassa-Trigueros V., Vaissière C. et al. Rhealba® oat plantlet extract: evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. *Planta Med.* 2011;77(9):900–906. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250649>.
- Wollenberg A., Fölster-Holst R., Saint Aroman M., Sampogna F., Vestergaard C. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1 Suppl.):1–15. <https://doi.org/10.1111/jdv.14846>.
- Lodhi S., Singhai A.K. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Med.* 2013;6(4):253–259. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60053-X](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60053-X).
- Middleton E. Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol.* 1998;439:175–182. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5335-9_13.
- Man M.Q., Hupe M., Sun R., Man G., Mauro T.M., Elias P.M. Topical apigenin alleviates cutaneous inflammation in murine models. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:912028. <https://doi.org/10.1155/2012/912028>.
- Greaves M.W., Camp R.D. Prostaglandins, leukotrienes, phospholipase, platelet activating factor, and cytokines: an integrated approach to inflammation of human skin. *Arch Dermatol Res.* 1988;280(Suppl.):S33–S41. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2841909/>.

20. Saint Aroman M., Guillot P., Dahan S., Coustou D., Mortazawi K., Zourabichvili O., Aardewijn T. Efficacy of a repair cream containing Rhealba oat plantlets extract L-ALA-L-GLU dipeptide, and hyaluronic acid in wound healing following dermatological acts: a meta-analysis of >2,000 patients in eight countries corroborated by a dermatopediatric clinical case. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:579–589. <https://doi.org/10.2147/CCID.S177614>.
21. Raizel R., Leite J.S., Hypólito T.M., Coqueiro A.Y., Newsholme P., Cruzat VF, Tirapegui J. Determination of the anti-inflammatory and cytoprotective effects of L-glutamine and L-alanine, or dipeptide, supplementation in rats submitted to resistance exercise. *Br J Nutr*. 2016;116(3):470–479. <https://doi.org/10.1017/s0007114516001999>.
22. Petrey A.C., de la Motte C.A. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol*. 2014;5:101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00101>.
23. Rossi A.B., Thouvenin M.D., Ribet V. Tolerance of a dermo-cosmetic cream after chemical peels, LASERs and light's procedures. *JAAD*. 2017;76(6 Suppl. 1):AB262. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1016>.
24. Thouvenin M.D., Ribet V., Saint Aroman M., Rossi B. Tolerance of a dermo-cosmetic cream containing cicalyalmide® after chemical peels, LASERs and light's procedures. *EADV Meeting Vienne*. 2016;2.
25. Fabbrocini G., Rossi A.B., Thouvenin M.D., Peraud C., Meneaud V., Bacquey A., Saint Aroman M. Fragility of epidermis: acne and post-procedure lesional skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6 Suppl.):3–18. <https://doi.org/10.1111/jdv.14410>.

Информация об авторах:

Острецова Мария Николаевна, 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; ostretsova-mn@rudn.ru

Корневская Айя, ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; aija.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

Исмагуллаева Светлана Сергеевна, ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; morgunova85ss@gmail.com

Information about the authors:

Maria N. Ostretsova, 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; ostretsova-mn@rudn.ru

Aija 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; aija.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, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Svetlana S. Ismatullaeva, 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; aija.korenevskaya@mail.ru

Эффективность применения активированного пиритиона цинка при лечении IgE-независимого типа атопического дерматита у детей

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

М.Н. Острецова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Г.П. Терещенко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

А.М. Немер¹, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

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. Колонизация кожи стафилококками *S. aureus* и *S. epidermidis*, выявляемая у детей с атопическим дерматитом (АтД), приводит к инициации воспаления и утяжелению заболевания. Проблема возможности контроля за избыточной колонизацией *S. aureus* в детской дерматологической практике стоит остро, при этом для достижения ее управляемого уровня предпочтительно назначение нестероидных наружных препаратов. Активированный пиритион цинка обладает широким спектром взаимодополняющих фармакодинамических эффектов, включая противовоспалительный, проапоптогенный, противомикробный и противогрибковый. В статье приводятся результаты использования пиритиона цинка при легком течении IgE-независимого АтД у детей. Проанализированы результаты основных зарубежных и российских клинических исследований, подтверждающих влияние пиритиона цинка на микробиом при АтД и тяжесть течения заболевания.

Цель – оценить терапевтическую и микробиологическую эффективность активированного пиритиона цинка в виде монотерапии у пациентов с IgE-независимым АтД по сравнению с комбинированным глюкокортикостероидом (ГКС).

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 2 до 8 лет с клиническим диагнозом «АтД, легкая степень тяжести, стадия обострения», разделенные на две группы.

Результаты. В обеих группах пациентов при лечении как активированным пиритионом цинка, так и комбинированными ГКС отмечалось достоверно значимое снижение колонизации кожи *S. aureus*. Получено значительное снижение степени выраженности клинических проявлений заболевания в обеих группах в сравнении с исходным состоянием. Терапевтическая эффективность активированного пиритиона цинка составила 93,3%, клиническая ремиссия констатирована в 73,3% случаев.

Заключение. Совокупность имеющихся в настоящее время данных о клинической эффективности и безопасности активированного пиритиона цинка позволяет рекомендовать его как одно из эффективных средств для наружной терапии легкого течения IgE-независимого АтД. Применение активированного пиритиона цинка показало быстрый выраженный положительный результат лечения, уменьшение риска вторичного инфицирования у наблюдаемых детей с IgE-независимым АтД.

Ключевые слова: *S. aureus*, активированный пиритион цинка, IgE-независимый атопический дерматит, детский возраст, наружная терапия

Для цитирования: Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П., Немер А.М. Эффективность применения активированного пиритиона цинка при лечении IgE-независимого типа атопического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(3):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-88-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy of activated zinc pyrithione in the treatment of IgE-independent atopic dermatitis in children

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Alaa A.M. Nemer¹, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

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. Colonization of the skin with *S. aureus* and *S. epidermidis* in children with atopic dermatitis leads to the initiation of inflammation and worsening of the disease. The control of overcolonization with *S. aureus* is an important issue in pediatric dermatological practice. At the same time, to achieve a controlled level of colonization, it is preferable to prescribe non-steroidal

external agents. Activated zinc pyrithione has a wide range of complementary pharmacodynamic effects, including anti-inflammatory, pro-apoptogenic, antimicrobial, and antifungal. The article presents the results of the use of zinc pyrithione in mild IgE-independent atopic dermatitis in children. The results of the main clinical studies confirming the effect of zinc pyrithione on the microbiome in AD and the severity of the disease were analyzed.

Aim. To evaluate the therapeutic and microbiological efficacy of activated zinc pyrithione as monotherapy in patients with IgE-independent atopic dermatitis.

Materials and methods. 30 patients aged 2 to 8 years with mild atopic dermatitis in the acute stage were divided into 2 groups. Group 1 received activated zinc pyrithione, group 2 received a combined topical steroid.

Results. Both groups showed a significant reduction in *S. aureus* skin colonization. In both groups, in comparison with the initial state, a significant decrease in the severity of clinical manifestations of AD was obtained. The therapeutic efficacy of zinc pyrithione was 93.3%, clinical remission was observed in 73.3% of cases.

Conclusion. The totality of currently available data on the clinical efficacy and safety of activated zinc pyrithione allows us to recommend it as one of the effective agents for external therapy of mild IgE-independent atopic dermatitis. The use of activated zinc pyrithione showed a rapid, pronounced positive result of treatment, a decrease in the risk of secondary infection in observed children with IgE-independent atopic dermatitis.

Keywords: *S. aureus*, activated zinc pyrithione, IgE-independent atopic dermatitis, childhood, external therapy

For citation: Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Tereshchenko G.P., Nemer A.M. The efficacy of activated zinc pyrithione in the treatment of IgE-independent atopic dermatitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-88-94>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой мультифакторное аллергическое заболевание кожи с наследственной предрасположенностью и хроническим рецидивирующим течением. Самыми частыми жалобами при данной патологии являются зуд и эритематозно-лихеноидные высыпания на коже. Зуд при этом является основной причиной обращения к врачу. Наибольшую распространенность АтД имеет среди детей, что определяет медико-социальную значимость данного заболевания [1]. Современными особенностями АтД являются неуклонный рост первичной заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте [2] с постепенным формированием респираторной аллергии [3]. Вариабельность клинических проявлений, непрерывно рецидивирующее течение затрудняют диагностику АтД и, как следствие, приводят к росту резистентных к лечению форм заболевания [4].

Своевременное адекватное лечение позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с АтД, которое нарушено по причине кожных высыпаний, сопровождающихся выраженным зудом, нарушением сна и психоэмоционального состояния пациента [5]. Воспаленная, поврежденная (экскорирующая) кожа больше подвержена колонизации патогенными микроорганизмами, в частности золотистым стафилококком (*S. aureus*), которые являются источником антигенов, стимулирующих процесс сенсибилизации [6]. Исследованиями доказано, что у большинства пациентов с АтД врожденные нарушения строения эпидермального барьера и иммунных механизмов напрямую связаны с высоким уровнем колонизации *S. aureus* [6–8]. Золотистый стафилококк может обнаруживаться в составе микробиоты кожи здоровых людей, однако колонизация им кожи больных АтД достоверно чаще приводит к развитию инфекционных осложнений [8]. В последние годы в патогенезе заболевания уделяется

особое внимание роли раздражающего действия факторов окружающей среды, которые усугубляют дисфункцию эпидермального барьера и способствуют длительной персистенции *S. aureus* [9]. Среди факторов окружающей среды в данном случае стоит отметить резкий перепад температуры воздуха внутри и снаружи помещений из-за сезонного включения обогревательных систем, недостаточную относительную влажность воздуха и низкий УФ-индекс. Данные факторы способствуют повышению значения pH рогового слоя эпидермиса, активации протеаз и снижению активности ферментов липидного синтеза [10]. Как следствие, уменьшение общего количества керамидов обнаруживали у пациентов с АтД как в пораженных, так и в визуально здоровых участках кожи [11, 12]. Большинство исследователей предполагают, что кожный микробиом также изменяется и находится под влиянием физической, окружающей и социальной среды, в которой находится пациент [13–16].

Стафилококки являются частью постоянной микрофлоры кожи человека, состав которой меняется в разные периоды жизни [17]. Существует мнение, что стафилококки-комменсалы (например, *S. epidermidis*), оказывают положительное влияние на иммунную систему кожи человека. Эпидермицидины и антибиотики, продуцируемые *S. epidermidis*, обладают бактерицидным действием в отношении золотистого стафилококка. Благодаря воздействию аутоиндуцирующих антимикробных пептидов эпидермальные стафилококки подавляют агрессию и чувствительность кворума *S. aureus* [17–19].

В последние годы появились исследования, ставящие под сомнение полезность активности *S. epidermidis* против *S. aureus*. Было показано, что оба вида имеют схожие факторы агрессии и триггеры воспаления, в связи с чем свои защитные свойства *S. epidermidis* проявляет только при определенных условиях: целостности эпидермального барьера, отсутствии воспалительного процесса, сбалансированности микробиоты кожи. Все эти условия при

АтД не соблюдаются, что ведет к повышению вирулентных свойств *S. aureus* [20, 21].

В исследованиях, посвященных изучению вирулентных свойств штаммов, индуцирующих обострение воспалительного процесса при АтД, выявлено, что кожу больных чаще всего колонизируют *S. aureus* и *S. epidermidis* [22–25]. Они характеризуются высокими адгезивными свойствами, устойчивостью к внешним аэробным условиям, высокой активностью ферментов распространения и антиоксидантной защиты, что значительно повышает резистентность к проводимой терапии и ухудшает прогноз и тяжесть течения АтД. Среди других видов стафилококков также выявляются *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. hominis*, *S. saprophyticus* и *S. sciuri*, которые относятся к коагулазонегативным стафилококкам. Данные о частоте колонизации стафилококками кожи пациентов с IgE-независимым АтД отсутствуют. В то же время частота колонизации *S. aureus* у пациентов с IgE-зависимым АтД составляет 60–100% и варьирует в пределах 5–30% у здоровых людей [8, 23]. *S. aureus* вырабатывает энтеротоксины А, В (SEA и SEB), эксфолиативный токсин – суперантиген, вызывающий синдром токсического шока (TSST). Перечисленные токсины благодаря наличию свойств суперантигенов активируют Т-лимфоциты. Особого внимания заслуживает тот факт, что стафилококковые энтеротоксины вносят вклад в формирование резистентности больных к терапии топическими глюкокортикоидами (ГКС) через воздействие на Т-клетки [26]. В исследовании М. Moriaki et al. показано, что *S. aureus* с помощью белков клеточной стенки бактерий способен накапливаться в лизосомах кератиноцитов и индуцировать выработку интерлейкина (IL) 1 α через Toll-подобный рецептор 9 (TLR9) [27].

В развитии атопического процесса также принимают участие такие провоспалительные цитокины, как тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33 активированные Т-хелперы 2-го типа, провоцирующие цитокин-опосредованное воспаление (IL-4, -5, -13), эозинофилию и выработку иммуноглобулина Е (IgE) [11, 28, 29].

Вопросы терапии АтД, осложненного вторичным инфицированием, вызывают постоянные дискуссии в научном мире. С одной стороны, проблема усугубляется ростом антибиотикорезистентности *S. aureus* и *S. epidermidis* к антибактериальным препаратам: пенициллину (до 80% штаммов), тетрациклину (до 65%), эритромицину (до 40%), гентамицину (до 30% штаммов) [30]. С другой – существует мнение, что неоднократное использование антибактериальных препаратов способствует усилению колонизации устойчивых микроорганизмов, а также увеличению числа метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (MRSA), которые характеризуются высокой способностью продуцировать суперагенты [31]. Особенно много вопросов возникает к применению антибиотиков у детей в раннем детском возрасте. Как известно, потенциал индукции толерантности к комменсальным стафилококкам максимален в неонатальном периоде, при этом способность к развитию толерантности снижается по мере взросления человека [32]. Данный факт объяс-

няет взаимосвязь между применением антибиотиков в раннем возрасте и рисками последующего дебюта АтД, резистентного к проводимой терапии [33]. Возможно, поэтому некоторые зарубежные клинические рекомендации по лечению АтД ориентированы на использование уходовых увлажняющих средств, хлорных ванн и топических стероидов, восстанавливающих бактериальное разнообразие до уровня, более близкого к здоровой коже [34, 35].

Однако применение ГКС имеет ряд побочных эффектов, что значительно ограничивает длительность их назначения, особенно среди пациентов детского возраста. Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям по лечению АтД, детям старше 1 года для местного применения рекомендуется назначение 0,2%-го крема или аэрозоля пиритиона цинка [36]. В качестве эффективного средства зарекомендовал себя препарат активированного пиритиона цинка (торговое название – Скин-кап).

Цинк играет важную роль в сохранении эпидермального благополучия кожи [37]. Дефицит цинка приводит к замедлению регенерации кожи и различным патологическим процессам. Цинк принимает участие в пролиферации, апоптозе и дифференцировке иммунных клеток. Доказано, что острая нехватка этого микроэлемента приводит к развитию дерматитов. Длительный дефицит цинка способствует иммунной дисрегуляции, за счет чего снижаются адаптивные возможности клеток кожи. Баланс Th-клеток сдвигается в сторону Th2-ответа. При недостатке цинка повышается уровень трансэпидермальной потери воды, что приводит к развитию сухости кожи и повышению ее проницаемости для токсинов, аллергенов, микробов и других патологических агентов [38].

Рядом отечественных исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность препарата [39, 40]. Сравнительная оценка динамики гистологической картины при использовании активированного пиритиона цинка и топического метилпреднизолона ацепоната показала равнозначное снижение количества расширенных сосудов, уменьшение отека и гиперплазии эндотелия. При этом действие нестероидного активированного пиритиона цинка характеризовалось более значимой нормализацией структуры рогового слоя эпидермиса и уменьшением плотности периваскулярного инфильтрата в дерме [39]. Клиническая эффективность применения активированного пиритиона цинка была доказана результатами иммуногистохимического анализа, который продемонстрировал выраженную динамику снижения количества Т-лимфоцитов в дерме и меньшее, чем топические ГКС, воздействие на плотность эпидермальных клеток Лангерганса [40].

Активированный пиритион цинка обладает антибактериальным эффектом в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*) и противогрибковой активностью (*Malassezia furfur*, грибы рода *Candida*, мицелиальные дерматофиты, *Rhodotorula rubra*), которые реализуются путем деполаризации мембран и ингибирования внутриклеточ-

ного уровня аденозинтрифосфата за счет связывания с ионами металлов с последующей гибелью бактериальной или грибковой клетки [38, 41, 42]. В результате исследований установлено, что активированный пиритион цинка обладает способностью повышать фагоцитарную активность кератиноцитов, а также устойчивость ионов Ca^{2+} , способствующих связи *Staphylococcus aureus* с белками кожи. Важным свойством активированного пиритиона цинка является его способность уменьшать выработку гистамина тучными клетками кожи и влиять на выраженность зуда [43–45]. В нескольких исследованиях также продемонстрирована эффективность применения активированного пиритиона цинка в качестве поддерживающей терапии, что выражалось в пролонгации межрецидивного периода [42, 46, 47].

Цель работы – оценить терапевтическую и микробиологическую эффективность активированного пиритиона цинка в виде монотерапии у пациентов с IgE-независимым АтД по сравнению с комбинированным ГКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 2 до 8 лет с диагнозом «IgE-независимый АтД», получавшие амбулаторное лечение в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии в 2021 г.

Критерии включения в исследование:

- возраст детей от 2 до 8 лет;
- клинический диагноз «IgE-независимый АтД», установленный не менее чем за 6 мес. до начала исследования;
- легкая степень тяжести (индекс SCORAD ≤ 25 (SCORing Atopic Dermatitis – оценка степени тяжести АтД);
- пациенты не получали другого наружного или системного лечения за 6 нед. до начала и на протяжении всего исследования, за исключением базисной наружной терапии (эмоленты);
- лабораторно подтвержденная избыточная бактериальная колонизация в области высыпаний;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия родителей/опекунов на участие в исследовании.

Методом случайных чисел все соответствующие критериям включения пациенты были разделены на 2 группы по 15 чел. Половозрастная характеристика пациентов представлена в *табл.*

Первая группа пациентов получала наружную терапию активированным пиритионом цинка в виде

● **Таблица.** Характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

● **Table.** Characteristics of patients participating in the study

Показатель	1-я группа	2-я группа	уровень р
Средний возраст, лет	4,7 $\pm$ 2,3	4,9 $\pm$ 2,4	0,05
Пол (м/ж), абс.	7/8	9/6	0,05
Индекс SCORAD до лечения, баллы	20,4 $\pm$ 2,07	20,7 $\pm$ 2,16	0,05

0,2%-го крема, который наносился на пораженные участки кожи 2 раза в сутки, вторая – наружное лечение комбинированным ГКС кремом (топический стероид + антибактериальный препарат) 2 раза в сутки.

До начала лечения, на 7-й и 14-й дни всем пациентам производились оценка тяжести кожных проявлений с помощью индекса SCORAD и исследование уровня бактериальной колонизации в очагах АтД с использованием микробиологического метода исследования биоматериала (бактериологическое исследование). Идентификация микроорганизмов в бактериологической лаборатории производилась классическим способом с использованием тест-систем фирм Erba Lachema, Bio-Rad Laboratories и bioMérieux. Полученный от больных материал помещался в транспортную среду Эймса.

До начала лечения среднее значение индекса SCORAD у пациентов 1-й группы составило 20,4 $\pm$ 2,07 балла, у пациентов 2-й группы – 20,7 $\pm$ 2,16 балла ($p < 0,05$).

При микробиологическом исследовании материала из очагов на коже в 1-й группе у 10 (67,0%) пациентов получен обильный рост *S. aureus*, у 5 (33%) – умеренный рост *S. aureus* и *S. epidermidis*. У пациентов 2-й группы обильный рост *S. aureus* определялся у 9 (60,0%) пациентов, умеренный рост *S. aureus* – у 1 (6,7%), умеренный рост сочетанной флоры (*S. aureus* и *S. epidermidis*) – у 3 (20,0%) и у 2 пациентов (13,4%) – скудный рост сочетанной флоры (*S. aureus* и *S. epidermidis*).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с представлением средней арифметической (М) и стандартной ошибки среднего (m). Для установления статистически значимых различий в сравниваемых группах применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

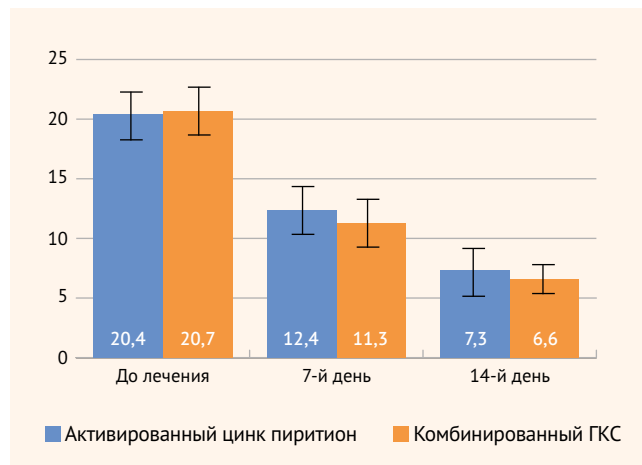
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По истечении 7 дней от начала лечения у пациентов 1-й группы, получавших наружное лечение активированным пиритионом цинка 0,2%, индекс SCORAD составил 12,4 $\pm$ 2,01. Через 14 дней со дня начала лечения значение индекса SCORAD достигло 7,3 $\pm$ 2,01. Таким образом, произошло существенное снижение индекса (в 2,8 раза) по сравнению с исходным уровнем (исходное значение 20,4 $\pm$ 2,07, $p < 0,05$). Дальнейшая длительность применения 0,2%-го крема активированного пиритиона цинка определялась в соответствии с регрессом клинических проявлений у пациентов. Терапевтическая эффективность составила 93,3%, при этом клиническая ремиссия констатирована в 73,3% случаев. Отсутствие эффекта не замечено ни в одном случае.

У пациентов 2-й группы, получавших наружное лечение комбинированным ГКС (топический стероид + анти-

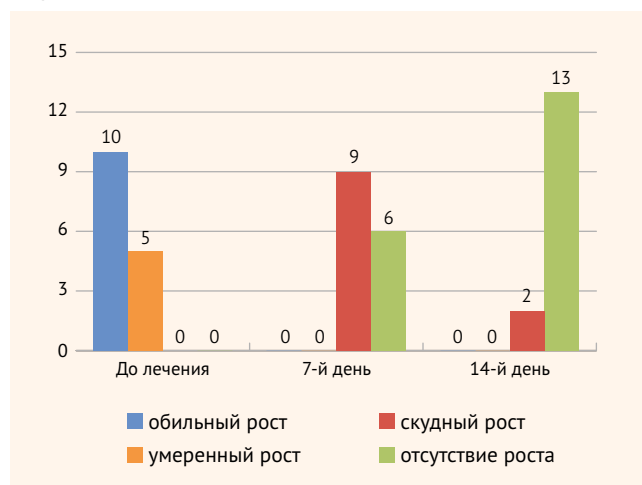
● **Рисунок 1.** Показатели индекса SCORAD пациентов до начала лечения, на 7-й и 14-й дни, баллы

● **Figure 1.** SCORAD index of patients before treatment, on days 7 and 14



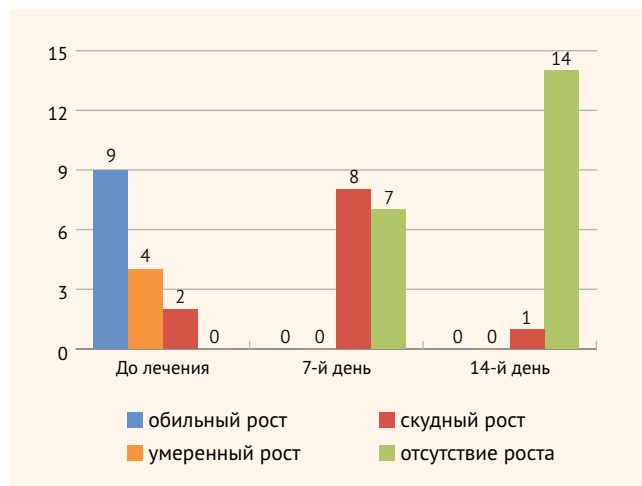
● **Рисунок 2.** Динамика уровня обсемененности кожи *S. aureus* в первой группе

● **Figure 2.** *S. aureus* skin contamination level in patients of group 1



● **Рисунок 3.** Динамика уровня обсемененности кожи *S. aureus* во второй группе

● **Figure 3.** *S. aureus* skin contamination level in patients of group 2



бактериальный препарат), через 7 дней от начала лечения снижение индекса SCORAD составило $11,3 \pm 1,9$. Через 2 нед. терапии значение индекса SCORAD снизилось в 3,1 раза ($6,6 \pm 1,08$ при исходном $20,7 \pm 2,16$, $p < 0,05$). Данные для наглядности представлены на рис. 1. Достоверное снижение индекса SCORAD было отмечено в обеих группах ($p < 0,05$). Различий в степени снижения выявлено не было ($p = 0,276$). У пациентов 2-й группы терапевтическая эффективность составила 86,6%, при этом клиническая ремиссия составила 66,6%.

В процессе лечения с улучшением клинической картины пропорционально улучшались показатели колонизации кожи стафилококками. Результаты бактериологического исследования пациентов 1-й группы на 7-й день лечения показали отсутствие роста патогенной и условно-патогенной флоры у 6 (40,0%) пациентов, у остальных 9 (60%) определялся скудный рост. На 14-й день лечения у 12 пациентов рост патогенной и условно-патогенной флоры не определялся (80,0%), у 2 (13,4%) был получен скудный рост *S. aureus* и *S. epidermidis* и у 1 (6,7%) – только скудный рост *S. epidermidis*. Динамика уровня обсемененности кожи *S. aureus* в очагах поражения у пациентов 1-й группы представлена на рис. 2.

Бактериологическое исследование во 2-й группе на 7-й день лечения показало отсутствие роста флоры у 8 (53%) пациентов, у 7 (47%) определялся скудный рост условно-патогенной флоры. На 14-й день лечения у 14 пациентов (86,6%) выявлено отсутствие роста условно-патогенной и патогенной флоры, у 1 отмечался скудный рост *S. epidermidis* и *S. aureus* (6,7%). Результаты исследований представлены на рис. 3.

Таким образом, в обеих группах после проведенного местного лечения как 0,2%-м кремом активированного пиритиона цинка, так и комбинированным двухкомпонентным ГКС отмечалось достоверное снижение уровня колонизации очагов поражения *S. aureus*.

Результаты обследования детей продемонстрировали, что легкое течение IgE-независимого АтД не исключает риска повышенной колонизации стафилококками. Можно предположить, что для данной формы АтД такой дополнительный диагностический критерий J.M. Hanifin и G. Rajka, как склонность к кожным инфекциям, является более значимым, чем традиционное определение дерматологами уровня содержания общего IgE в сыворотке крови. Доказанная патогенетическая роль *S. aureus* в формировании нарушений эпидермального барьера, формирующая в результате известный клинический признак, не может не учитываться при ведении пациентов с IgE-независимым АтД. Присоединение инфекции играет важную роль в поддержании воспаления и утяжелении клинических проявлений любой формы АтД. Исходя из этого, использование цинксоодержащих препаратов в местной терапии IgE-независимого АтД с патогенетической точки зрения представляется вполне оправданным. Полученные нами результаты микробиологической эффективности активированного пиритиона цинка согласуются с результатами проведенных исследований, подтверждающих выраженную терапевтическую активность препарата

в отношении лечения и профилактики инфекционных осложнений АтД [38–43, 45–47]. Наряду с выраженной клинической эффективностью препарат хорошо переносился, не вызывал побочных эффектов и раздражений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность имеющихся в настоящее время данных о клинической эффективности и безопасности активированного пиритиона цинка позволяет рекомендовать его как одно из эффективных средств для наружной терапии легкого течения IgE-независимого АтД. Применение активированного пиритиона цинка показало быстрый выраженный положительный результат лечения и умень-

шение риска вторичного инфицирования у наблюдаемых детей с IgE-независимым АтД.

Следует отметить, что использование топических ГКС в современной дерматологической практике существенно облегчает работу врача, но имеет ограниченный срок применения в детской практике в соответствии с инструкциями к препаратам. Препараты активированного пиритиона цинка, не уступающего по эффективности комбинированным ГКС, могут быть использованы для проведения пролонгированной интермиттирующей терапии АтД с высоким риском присоединения вторичной инфекции.

Поступила / Received 14.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2022

Принята в печать / Accepted 08.02.2022

Список литературы / References

- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В., Материкин А.И., Амбарян Э.Т., Опрятин Л.А. и др. Синдром чувствительной кожи при atopическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(4):285–293. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>.
- Murashkin N.N., Epishev R.V., Fedorov D.V., Materikin A.I., Ambarchyan E.T., Opryatyn L.A. et al. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Current Pediatrics*. 2019;18(4):285–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>.
- Kay J., Gawkrödger D.J., Mortimer M.J., Jaron A.G. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35–39. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(94\)70004-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(94)70004-4).
- Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
- Ahn K., Kim B.E., Kim J., Leung D.Y. Recent advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.02.007>.
- Di Agosta E., Salvati L., Corazza M., Baiardini I., Ambrogio F., Angileri L. et al. Quality of life in patients with allergic and immunologic skin diseases: in the eye of the beholder. *Clin Mol Allergy*. 2021;19(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00165-6>.
- Lee H.J., Lee S.H. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):276–287. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.4.276>.
- De Benedetto A., Agnihotri R., McGinn L.Y., Bankova L.G., Beck L.A. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):14–30. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.259>.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMr074081>.
- Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63–74. <https://doi.org/10.1111/all.13946>.
- McKenzie C., Silverberg J.I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):173.e1–178.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.05.014>.
- Li H., Zhang Z., Zhang H., Guo Y., Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324–338. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3>.
- Danso M., Boiten W., van Drongelen V., Gmelig Meijling K., Gooris G., El Ghalbzouri A. et al. Altered expression of epidermal lipid bio-synthesis enzymes in atopic dermatitis skin is accompanied by changes in stratum corneum lipid composition. *J Dermatol Sci*. 2017;88(1):57–66. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.05.005>.
- Prescott S.L., Larcombe D.L., Logan A.C., West C., Burks W., Caraballo L. et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5>.
- Hwang J., Jaros J., Shi V.Y. Staphylococcus aureus in Atopic Dermatitis: Past, Present, and Future. *Dermatitis*. 2020;31(4):247–258. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000589>.
- Paller A.S., Kong H.H., Seed P., Naik S., Scharschmidt T.C., Gallo R.L. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>.
- Kim J., Kim B.E., Ahn K., Leung D.Y. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.5.593>.
- Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
- Scharschmidt T.C., Vasquez K.S., Truong H.A., Gearty S.V., Pauli M.L., Nosbaum A. et al. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity*. 2015;43(5):1011–1021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.016>.
- Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014;346(6212):954–959. <https://doi.org/10.1126/science.1260144>.
- Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A., Two A.M., Yun T. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>.
- Peng P., Baldry M., Gless B.H., Bojer M.S., Espinosa-Gongora C., Baig S.J. et al. Effect of Co-inhabiting Coagulase Negative Staphylococci on S. aureus agr Quorum Sensing, Host Factor Binding, and Biofilm Formation. *Front Microbiol*. 2019;10:2212. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02212>.
- Leung D.Y.M. The microbiome and allergic diseases: A struggle between good and bad microbes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):231–232. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.01.003>.
- Shi B., Leung D.Y.M., Taylor P.A., Li H. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization Is Associated with Decreased Skin Commensal Bacteria in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1668–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.022>.
- Kim D.W., Park J.Y., Park K.D., Kim T.H., Lee W.J., Lee S.J., Kim J. Are there predominant strains and toxins of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis patients? Genotypic characterization and toxin determination of S. aureus isolated in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2009;36(2):75–81. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00592.x>.
- Rojo A., Aguinaga A., Monecke S., Yuste J.R., Gastaminza G., España A. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):651–658. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2000-z>.
- Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С. Активированный цинк пиритион при atopическом дерматите у детей. Механизм действия, клиническая эффективность. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(2):67–71. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1023>.
- Petrovsky F.I., Korostovtsev D.S. Activated zinc pyrithione application for the atopic dermatitis among children: mechanism of action, clinical efficiency. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(2):67–71. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1023>.
- Moriwaki M., Iwamoto K., Niitsu Y., Matsushima A., Yanase Y., Hisatsune J. et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1α secretion via TLR9. *Allergy*. 2019;74(3):560–571. <https://doi.org/10.1111/all.13622>.
- Qurashi T.A., Bhat G.A., Khan M.S., Rasool R., Sameen F., Hassan I., Mudassar S. Interleukin 4 and Interleukin 4 receptor alpha gene variants and risk of atopy – A case control study based assessment. *Clin Immunol*. 2021;229:108783. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108783>.
- Tsakok T., Woolf R., Smith C.H., Weidinger S., Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464–474. <https://doi.org/10.1111/bjd.16934>.
- Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.027>.
- Nakamura N., Tamagawa-Mineoka R., Yasuike R., Masuda K., Matsunaka H., Murakami Y. et al. Stratum corneum interleukin-33 expressions correlate with the degree of lichenification and pruritus in atopic dermatitis lesions. *Clin Immunol*. 2019;201:1–3. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.02.006>.
- Scharschmidt T.C. Establishing tolerance to commensal skin bacteria: timing is everything. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.07.007>.
- Tsakok T., McKeever T.M., Yeo L., Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):983–991. <https://doi.org/10.1111/bjd.12476>.

34. Seite S., Flores G.E., Henley J.B., Martin R., Zelenkova H., Aguilar L., Fierer N. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1365–1372. Available at: <https://jddonline.com/articles/microbiome-of-affected-and-unaffected-skin-of-patients-with-atopic-dermatitis-before-and-after-emollient-treatment>. S1545961614P1365X/.
35. Gonzalez M.E., Schaffer J.V., Orlov S.J., Gao Z., Li H., Alekseyenko A.V., Blaser M.J. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):481.e8–493.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.066>.
36. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчан Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
37. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaibov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
38. Mali S.S., Bautista D.M. Basophils add fuel to the flame of eczema itch. *Cell.* 2021;184(2):294–296. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.035>.
39. Елисютин О.Г., Штырбул О.В. Опыт применения цинк-содержащих препаратов в лечении атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал.* 2016;13(1):47–51. <https://doi.org/10.36691/RJA388>.
40. Elisyutina O.G., Shtyrbul O.V. Zinc preparations in atopic dermatitis treatment. *Russian Journal of Allergy.* 2016;13(1):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA388>.
41. Латий О.В., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммуногистологические особенности применения препарата Скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2005;81(1):46–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10018062>.
42. Laty O.V., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunohistological aspects of Skin Cap application as compared with topical corticosteroids in atopic dermatitis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2005;81(1):46–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10018062>.
43. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;85(5):35–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13006739>.
44. Kubanov A.A., Petrovskiy F.I. Activated zinc pyrithione. Mechanisms of action. Clinical efficacy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2009;85(5):35–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13006739>.
45. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2013;89(6):100–116. <https://doi.org/10.25208/vdv626>.
46. Khlebnikova A.N., Petrunin D.D. Zinc, its biological role and use in dermatology. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2013;89(6):100–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv626>.
47. Мокроносова М.А. Противостафилококковая иммунотерапия у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;85(1):88–95. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12590505>.
48. Mokronosova M.A. Antistaphylococcal immunotherapy in patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2009;85(1):88–95. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12590505>.
49. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2008;87(4):90–95. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/293/2008_4_2170.pdf.
50. Korotkiy N.G., Tikhomirov A.A., Gamayunov B.N. Modern external therapy of chronic inflammatory skin diseases in children (experience in the clinical use of Skin-cap). *Pediatrics.* 2008;87(4):90–95. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/293/2008_4_2170.pdf.
51. Holmes A.M., Kemson I., Turnbull T., Paterson D., Roberts M.S. Imaging the penetration and distribution of zinc and zinc species after topical application of zinc pyrithione to human skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;343:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.02.012>.
52. Шарова Н.М. Роль наружной противовоспалительной терапии дерматозов у детей. *Медицинский совет.* 2018;(17):177–182. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-177-180>.
53. Sharova N.M. The role of external anti-inflammatory therapy of dermatoses in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(17):177–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-177-180>.
54. Фассахов Р.С. Пиритион цинка в комплексной терапии атопического дерматита: патогенетическое обоснование и результаты исследований. *Медицинский совет.* 2017;(20):171–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-171-176>.
55. Fassakhov R.S. Zinc pyrithione in combination therapy of atopic dermatitis: pathogenetic substantiation and results of studies. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(20):171–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-171-176>.
56. Пирогова З.И., Рябчук Ф.Н. Эффективность сочетания этиопатогенетической терапии и наружных дерматосредств у детей с кожно-интестинальной аллергией. *Медицинский совет.* 2018;(2):177–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-177-180>.
57. Pirogova Z.I., Ryabchuk F.N. Efficacy of a combination of etiopathogenetic therapy and topical dermatological medications in children with skin-intestinal allergy. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(2):177–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-177-180>.

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., доцент 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., доцент 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

Немер Алаа А.М., аспирант кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.alaa.nemer@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, 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, Medicine Institute, 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.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Allergologist-Immunologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; gala_ter@mail.ru

Alaa A.M. Nemer, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dr.alaa.nemer@gmail.com

Нарушение кожного барьера у больных аллергодерматозами: причины, последствия, возможности коррекции

М.М. Тлиш, <http://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlsh_mm@mail.ru

Ж.Ю. Наатыж, <https://orcid.org/0000-0001-9754-5063>, nzhannau@mail.ru

Т.Г. Кузнецова, <http://orcid.org/0000-0002-0426-5167>, taya1504@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Резюме

В статье рассмотрена актуальная дерматологическая проблема – нарушение целостности кожного барьера у больных аллергодерматозами. Роговой слой кожи у таких пациентов может быть нарушен в результате многочисленных внешних воздействий: эксфолиаций, травм, аллергенов, раздражителей и др. Эти факторы, в свою очередь, содействуют активации эндогенных кожных протеаз и уменьшению синтеза эпидермальных липидов, что приводит к снижению эластичности корнеоцитов, увеличению межклеточных промежутков и облегчает доступ для антигенных стимуляторов, которые способствуют развитию воспаления. Снижение барьерной функции кожи сопровождается развитием иммунного воспаления, продукцией провоспалительных цитокинов, которые ингибируют выработку противомикробных факторов, индуцируют гиперплазию и апоптоз кератиноцитов. Учитывая специфику патогенеза и течения аллергодерматозов, в терапии заболевания ведущим является интегральный подход. Также в практике дерматолога важное место занимают топические глюкокортикостероиды. С их помощью удастся в короткие сроки справиться с симптомами воспаления при многих дерматозах.

В данной работе представлен обзор новейших медицинских сведений о роли керамидов в восстановлении эпидермального барьера. Отмечается, что эпидермис пациентов, страдающих различными дерматозами, характеризуется уменьшением продукции и нарушением функционирования физиологических липидов. Следовательно, наружный слой кожи больных становится предрасположен к увеличению частоты возникновения патологических изменений. Поэтому при аллергодерматозах предпочтительнее лекарственные средства, содержащие в своем составе керамиды, которые обеспечивают снижение трансэпидермальной потери влаги, укрепление структур эпидермального барьера, позволяют в дальнейшем минимизировать рецидивы заболевания и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эпидермальный барьер, керамиды, топическая терапия, топические глюкокортикостероиды, аллергодерматозы

Для цитирования: Тлиш М.М., Наатыж Ж.Ю., Кузнецова Т.Г. Нарушение кожного барьера у больных аллергодерматозами: причины, последствия, возможности коррекции. *Медицинский совет*. 2022;16(3):95–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-95-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Violation of the skin barrier in patients with allergic dermatoses: causes, consequences, possibilities of correction

Marina M. Tlish, <http://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlsh_mm@mail.ru

Zhanna Yu. Naatyzh, <https://orcid.org/0000-0001-9754-5063>, nzhannau@mail.ru

Taisiya G. Kuznetsova, <http://orcid.org/0000-0002-0426-5167>, taya1504@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The article considers the topical dermatological issue concerning the breach of the integrity of the skin's barrier in patients with allergic dermatosis. The horny layer of the skin in such patients can be broken as a result of numerous external causes: exfoliations, injuries, allergens, irritants, etc. These factors, in turn, contribute to the activation of endogenous dermal proteases and decrease in the synthesis of epidermal lipids, which leads to reduced elasticity of corneocytes, increased intercellular spaces, and facilitates access for antigenic stimulants that promote the development of inflammation. The decrease in the skin's barrier is accompanied by the development of immune inflammation, production of pro-inflammatory cytokines that inhibit the generation of antimicrobial factors, induce hyperplasia and apoptosis of keratinocytes. The integral approach plays a leading role in the treatment of the disease due to the specifics of the pathogenesis and course of allergic dermatoses. In the practice of a dermatologist, topical glucocorticosteroids occupy an important place. With their help, it is possible to quickly cope with the symptoms of inflammation in many dermatoses.

The introduction presents current literature data on the role of skin ceramides in the restoration of the epidermal barrier. It is indicated that the epidermis of patients suffering from various dermatoses is characterized by a decrease in the production and dysfunction of physiological lipids, and, therefore, is prone to an increase in the incidence of pathological skin changes. Therefore, in allergic dermatoses, it is preferable to use products containing ceramides in their composition, which reduce transepidermal moisture loss, strengthen the structures of the epidermal barrier, and allow further elimination of relapses of the disease and improve the quality of life of patients.

Keywords: epidermal barrier, ceramides, clinical efficacy, topical therapy, topical glucocorticosteroids, allergic dermatosis

For citation: Tlish M.M., Naatyzh Z.Yu., Kuznetsova T.G. Violation of the skin barrier in patients with allergic dermatoses: causes, consequences, possibilities of correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-95-100>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В практике дерматолога часто встречаются пациенты с хроническими дерматозами, которые характеризуются нарушением целостности барьерного слоя и метаболизма кожи, воспалением, что является ключевым звеном патогенеза, в т.ч. и аллергодерматозов [1]. Неблагоприятное действие на целостность рогового слоя кожи оказывают многочисленные внешние воздействия (экскориации, травмы, аллергены, ирританты и др.). Эти факторы, в свою очередь, содействуют активации эндогенных кожных протеаз и уменьшению синтеза эпидермальных липидов, что приводит к снижению эластичности корнеоцитов, увеличению межклеточных промежутков и облегчает доступ для антигенных стимуляторов, которые способствуют развитию воспаления [2].

Эпидермальный барьер образуется двумя составляющими – корнеоцитами и липидами двух фракций: жирами, входящими в состав гидролипидной мантии, и межклеточными липидами, заполняющими пространства между роговыми чешуйками и связывающими их между собой [3]. Керамиды способствуют восстановлению эпидермального барьера и выполняют роль проводников активных биологических веществ в дерму, отвечают за транскутанную регуляцию потери воды, контроль темпа десквамации, дифференцировку кератиноцитов [4]. При атопическом дерматите (АД) уменьшается общее количество липидов, нарушаются структуры керамидов, увеличивается трансэпидермальная потеря влаги (ТЭПВ) и снижается антимикробная активность кожи [5]. В результате нарушения процессов кератинизации, повышенной трансэпидермальной потери жидкости, повреждения структурных белков происходит снижение барьерной функции кожи, что способствует развитию иммунного воспаления, продукции провоспалительных цитокинов, которые ингибируют выработку противомикробных факторов, индуцируют гиперплазию и апоптоз кератиноцитов [6].

Учитывая специфику патогенеза и течения аллергодерматозов, в терапии заболевания основным и наиболее эффективным является интегральный подход с применением топических глюкокортикостероидов (ГКС), т.к. они обладают выраженным противовоспалительным, противоэдематозным и противоаллергическим действием [7].

ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

Наибольший интерес среди топических ГКС представляет крем Комфодерм К, который содержит 0,1% метилпреднизолона ацепонат (МПА) и керамиды. У МПА высокий терапевтический индекс и оптимальное сочетание эффективности, минимального системного влияния и местного побочного действия. Данный эффект МПА обусловлен включением в его структуру эфирных боковых цепей [7]. Процесс биоактивации МПА в очаге воспаления происходит значительно быстрее, чем в здоровой коже. Более высокое средство метаболитов МПА к стероидным рецепторам кожи проявляется в выраженном подавлении воспаления, гиперпролиферации и аллергических реакций. Это позволяет применять данное средство у детей с 4-х мес. и у взрослых различных возрастных групп. Комфодерм К также является препаратом выбора за счет гидрофильной основы, что позволяет применять его для снятия островоспалительных явлений на чувствительных участках кожи (на лице, шее, складках). Комбинация МПА с керамидами обеспечивает восстановление кожи и обладает протективным и репаративным эффектом.

Ниже приводится описание 3 клинических случаев пациентов с аллергодерматозами, которым проводилась комплексная терапия с включением крема Комфодерм К.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Больному А., 23 года, студенту факультета архитектуры и дизайна, был установлен диагноз экземы истинной 2 года назад. Пациент отмечал периодическое появление высыпаний на коже правой кисти после стрессовых ситуаций и контакта с лакокрасочными средствами. Он неоднократно обращался к дерматологу по месту жительства, при обострении проводилась терапия в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями российского общества дерматовенерологов и косметологов по лечению экзем с использованием гипосенсибилизирующей терапии, антигистаминных препаратов, топических ГКС. Применяемое лечение имело временный эффект. Последний год пациент лечился самостоятельно, нерегулярно, время от времени использовал косметические кремы и антигистаминные средства без улучшения.

За последний год кожный патологический процесс распространился на кожу левой кисти, очаги на коже правой кисти увеличились в размерах, появились новые высыпания, частота обострений увеличилась. Последнее обострение возникло за 5 дней до обращения после контакта с растворителем.

На момент осмотра пациент был тревожен, предъявлял жалобы на нарушение сна, интенсивный зуд, сухость, чувство стягивания. Кожный патологический процесс носил ограниченный симметричный характер, располагался на коже кистей. Кожа II, III пальцев правой кисти с трансгредийным переходом на боковую поверхность пальцев и ладонную поверхность гиперемирована, инфильтрирована, имеются очаги шелушения, участки инфильтрации и трещин, на V пальце по сгибательной и боковой поверхностям обнаружены шелушения с единичными эрозиями и геморрагическими корочками (рис. 1А). На IV пальце левой кисти и ладонной поверхности (в основании III и IV пальцев) кожа гиперемирована, инфильтрирована, имеет четкие границы. По периферии очага на коже ладонной поверхности левой кисти визуализировались единичные везикулы. Очаги поражения на обеих кистях чередуются с участками здоровой кожи – симптом «архипелаг островов» (рис. 1Б).

В результате лабораторных исследований крови (общий и биохимический анализы) и общего анализа мочи отклонений не выявлено. На основании показаний пациента, физикального осмотра и результатов анализов был установлен диагноз: Экзема истинная кистей (L25).

Пациенту было назначено следующее лечение: Цетиризин в дозировке 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, Гидроксизин в дозировке 25 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед. В качестве наружной терапии был выбран крем Комфодерм К 1 раз в сутки в течение 2 нед. Было рекомендовано исключить контакт с синтетическими моющими и лакокрасочными средствами, ограничить стрессовые ситуации и водные процедуры. Также больному было назначено строгое соблюдение гипоаллергенной диеты.

На 7-й день терапии практически полностью регрессировали гиперемия, отечность, зуд, исчезло чувство стягивания и сухости, эпителизовались трещины и эрозии (рис. 2А, 3А). На 14-й день терапии стало отчетливо прослеживаться уменьшение площади поражения кожи и тяжести течения экзематозного процесса, отсутствовали жалобы на кожный зуд и нарушение сна (рис. 2Б, 3Б). Учитывая наличие положительной динамики кожного патологического процесса, хроническое течение заболевания и высокую вероятность рецидивов, было рекомендовано продолжить наружную терапию препаратом крем Комфодерм К в «проактивном» режиме 2 раза в нед. в комплексе с эмолянтами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка С., 16 лет, ученица средней общеобразовательной школы. Девушка болеет около 3 нед., когда после регулярной обработки кистей антисептическим средством (в связи с проведением индивидуальных противоэпидеми-

● **Рисунок 1.** Больной А. Клинические проявления истинной экземы на коже правой (А) и левой (Б) кистей. Начало терапии
● **Figure 1.** Patient A. Clinical manifestations of the true eczema on the skin of the right (A) and left (B) hands. Onset of the therapy



● **Рисунок 2.** Больной А. Клинические проявления экземы на 7-й (А) и 14-й (Б) дни лечения на коже правой кисти
● **Figure 2.** Patient A. Clinical manifestations of eczema on Day 7 (A) and Day 14 (B) of treatment on the skin of the right hand



● **Рисунок 3.** Больной А. Динамика экзематозного процесса на коже левой кисти в процессе терапии на 7-й (А) и 14-й (Б) дни терапии

● **Figure 3.** Patient A. Changes in the eczematous process on the skin of the left hand in the course of the treatment on Day 7 (A) and Day 14 (B) of the therapy



● **Рисунок 4.** Пациентка С. Клинические проявления аллергического контактного дерматита. Начало терапии
 ● **Figure 4.** Patient S. Clinical manifestations of allergic contact dermatitis. Onset of the therapy



● **Рисунок 5.** Пациентка С. 7-й день терапии. Яркость островоспалительных явлений практически регрессировала, трещины частично эпителизовались, визуализируется слабо выраженное шелушение
 ● **Figure 5.** Patient S. Day 7 of the therapy. The intensity of acute inflammatory events has virtually regressed, the cracks are partially epithelialized, mild desquamation is observed



● **Рисунок 6.** Пациентка С. 14-й день терапии, кожный патологический процесс разрешился
 ● **Figure 6.** Patient S. Day 14 of therapy, the skin pathological process has resolved



ческих мероприятий по COVID-19) появились высыпания на коже левой кисти. Больная самостоятельно обрабатывала очаг косметическим кремом для рук. Эффект от проводимой терапии не отмечался: на тыльной поверхности левой кисти интенсивность гиперемии и отечность усилились. Пациентка обращалась к терапевту по месту жительства, который рекомендовал мазь флуоцинолона ацетонид 0,025%. Через 5–7 дней от начала терапии яркость высыпаний несколько уменьшилась, но очаг воспаления увеличился в размерах, появились сильный зуд и чувство стягивания. Пациентка стала принимать хлоропирамин в дозировке 25 мг 2 раза в день. Несмотря на проводимое лечение, улучшение не наступало, в связи с чем больная обратилась на консультацию к дерматологу с жалобами на зуд, сухость, покраснение кожи левой кисти.

На момент осмотра кожный патологический процесс носил ограниченный, асимметричный характер, располагался на коже левой кисти. На коже тыльной поверхности левой кисти визуализировалась эритема ярко-розового цвета с нечеткими границами. Кожа в очаге была местами несколько отечна, присутствовал выраженный кожный рисунок с наличием единичных трещин (рис. 4). Отклонений показателей лабораторных исследований крови и мочи не отмечалось. Был установлен диагноз: Аллергический контактный дерматит (L23). В анамнезе было перенесенное заболевание – астма аллергическая.

Пациентке было назначено следующее лечение: крем Комфодерм К 1 раз в сутки в течение 14 дней. Было рекомендовано исключить контакт с аллергенами, в т. ч. с антисептическими средствами.

Пациентка явилась на 7-й день терапии, к этому времени практически полностью регрессировали островоспалительные явления, трещины частично эпителизовались, в очаге местами визуализировалось слабо выраженное шелушение (рис. 5). Субъективно больная жалоб не предъявляла. Пациентке была дана рекомендация

продолжить наружную терапию кремом Комфодерм К в течение 14 дней. К моменту окончания курса терапии на коже левой кисти кожный патологический процесс разрешился (рис. 6).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Больной К., 27 лет, прораб, болен atopическим дерматитом с детства. Согласно представленной медицинской документации периоды обострения и ремиссии чередовались до 3 лет, основным триггерным фактором был алиментарный. Полная ремиссия отмечалась в период с 3-летнего возраста до 7 лет, в дальнейшем заболевание приняло рецидивирующее течение с обострениями от 2 до 4 раз в год. Основными провоцирующими факторами являлись нарушение пищевого режима и стрессовые ситуации. Периодически согласно федеральным клиническим рекомендациям российского общества дерматовенерологов и косметологов пациент получал амбулаторное и стационарное лечение в Клиническом кожно-венерологическом диспансере, что давало временное улучшение. После выписки больной выполнял рекомендации нерегулярно, гипоаллергенной диеты и охранительного режима придерживался не всегда, эмоленды не использовал. Последние 3 года пациент к дерматологу не обращался, при обострениях лечился самостоятельно, время от времени прибегал к использованию топических ГКС и антигистаминных препаратов. Последнее обострение, которое наступило за 5 дней до обращения, пациент связывает со стрессовой ситуацией и контактом со строительными материалами.

На момент обращения пациент предъявлял жалобы на нарушение сна, тревожность, раздражительность, интенсивный зуд, сухость, чувство стягивания и высыпания. При осмотре кожный патологический процесс носил распространенный симметричный характер, располагался на коже лица, туловища, конечностей. На коже лица отме-

● **Рисунок 7.** Больной К. Клинические проявления atopического дерматита на коже лица. Начало терапии

● **Figure 7.** Patient K. Clinical manifestations of atopical dermatitis on the skin of the face. Onset of the therapy



● **Рисунок 8.** Больной К. 14-й день терапии. «Лицо atopика»

● **Figure 8.** Patient K. Day 14 of the therapy. Atopic patient's face



чались сухость, периорбитальная гиперпигментация, наличие складок Денни-Моргана (рис. 7). На коже шеи и локтевых сгибов с переходом на кожу предплечий и нижнюю треть плеч, на подколенных складках располагались на фоне гиперемии очаги лихенизации, которые в подколенных областях были покрыты местами гнойными корочками и имели мелкие мокнущие эрозии (рис. 9А, 10А, 11А).

При обследовании пациента уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) составил 239 МЕ/мл. Отклонений в ОАК, биохимическом анализе крови и ОАМ зарегистрировано не было. На основании полученных данных был установлен следующий диагноз: Атопический дерматит, распространенный, взрослая форма, стадия выраженных проявлений (обострение) средней степени тяжести, осложнен вторичной бактериальной инфекцией (L20.9).

Пациенту было рекомендовано следующее лечение: Лоратадин в дозировке 10 мг 1 табл. в сутки в течение 20 дней, раствор тиосульфата натрия 30% 10 мл совместно с раствором натрия хлорида 0,9% 200 мл в/в капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней, цефтриаксон в дозировке 2,0 г в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней, наружная терапия – метиленовый синий водный раствор 1% наружно на область высыпаний 2 раза в сутки в течение 7 дней, крем Комфодерм К 1 раз в сутки длительностью 14 дней. Были даны рекомендации исключить стрессовые ситуации, контакт со строительными материалами, лаками, красками, синтетическими моющими средствами, а также гипоаллергенная диета.

На 7-й день терапии пациент не явился на прием. К 14-у дню терапии кожный патологический процесс разрешился (рис. 8, 9Б, 10Б, 11Б). В связи с особенностями течения дерматоза пациенту было рекомендовано продолжить топическую терапию кремом Комфодерм К в проактивном режиме.

Таким образом, при сборе анамнеза было обнаружено, что у всех пациентов отмечалось уменьшение зуда,

● **Рисунок 9.** Больной К. Динамика кожного патологического процесса на коже шеи в процессе терапии на 1-й (А) и 14-й (Б) дни терапии

● **Figure 9.** Patient K. Changes in the skin pathological process on the skin of the neck during therapy on Day 1 (A) and Day 14 (B) of the therapy



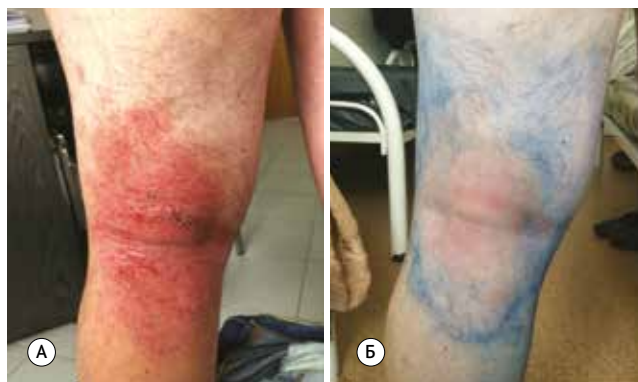
● **Рисунок 10.** Больной К. Сравнительная динамика клинических проявлений atopического дерматита на коже локтевых сгибов, плеч и предплечий в процессе терапии на 1-й (А) и 14-й (Б) дни терапии

● **Figure 10.** Patient K. A comparison of changes in the clinical manifestations of atopical dermatitis on the skin of elbows, shoulders and forearms in the course of the treatment on Day 1 (A) and Day 14 (B) of the therapy



● **Рисунок 11.** Больной К. Клинические проявления atopического дерматита на коже подколенных сгибов в процессе терапии на 1-й (А) и 14-й (Б) дни терапии. Островоспалительные проявления и признаки бактериальной инфекции разрешились

● **Figure 11.** Patient K. Clinical manifestations of atopical dermatitis on the skin of the popliteal bends in the course of the treatment on Day 1 (A) and Day 14 (B) of the therapy. Acute inflammatory manifestations and signs of bacterial infection have resolved



отечности и яркости эритемы на 3-й день от начала терапии. На 5-й день лечения у пациентов исчезли жалобы на сухость и чувство стягивания в очагах поражения, а на 7-й день восстанавливался ночной сон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, применявших в комплексной терапии аллергодерматозов крем Комфодерм К, отмечался ранний регресс кожного патологического процесса, что проявлялось значительным снижением выраженности

воспаления, уменьшением площади поражения кожи и интенсивности симптомов. Наряду с высокой эффективностью пациенты отмечали хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений при применении крема Комфодерм К, что обуславливает перспективность его применения в качестве препарата выбора топической терапии аллергодерматозов.



Поступила / Received 18.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022

Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

1. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Кожевникова П.Е. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):513–518. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041513>. Kovaleva Yu.S., Vedler A.A., Kozhevnikova P.E. The role of ceramides in preserving the epidermal barrier. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(4):513–518. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041513>.
2. Kato A., Fukai K., Oiso N., Murakami T., Ishii M. Association of SPINK₂ gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol*. 2003;148(4): 665–669. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x>.
3. Волошин Р.Н., Тлиш М.М., Наатыж Ж.Ю., Кузнецова Т.Г. Клиническая эффективность препарата «Айсида»-бальзам для укрепления жирных волос при жирной себорее. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(2):122–124. Режим доступа: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/204/205>. Voloshin P.H., Tlish M.M., Naatish J.U., Kuznetsova Y.G. Clinical efficiency of "Aisida" is a balm for hair with oily fat. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(2):122–124. (In Russ.) Available at: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/204/205>.
4. Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Технологии микронизации лекарственных препаратов: новые возможности топических глюкокортикостероидов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(1):43–48. <http://doi.org/10.17116/klinderma201716143-48>. Matushevskaya E.V., Svirshchetskaya E.V. Drug micronization technique: new possibilities of topical corticosteroids in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(1):43–48. (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/klinderma201716143-48>.
5. Соколовский Е.В. *Кожные и венерические болезни*. СПб.: Фолиант; 2008. 520 с. Режим доступа: <https://docplayer.com/29153680-Sokolovskiy-e-v-kozhnye-i-venericheskie-bolezni-uchebnoe-posobie-dlya-studentov-medicinskih-vuzov-spb-foliant-s.html>. Sokolovskiy E.V. *Skin and venereal diseases*. St Petersburg: Foliant; 2008. 520 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/29153680-Sokolovskiy-e-v-kozhnye-i-venericheskie-bolezni-uchebnoe-posobie-dlya-studentov-medicinskih-vuzov-spb-foliant-s.html>.
6. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Наружная терапия atopического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2017;(19):149–152. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-149-152>. Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. External therapy of atopic dermatitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):149–152. (In Russ.) <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-149-152>.
7. Хардикина С.А., Дмитрук В.С. Современные аспекты топической терапии atopического дерматита у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(1):56–62. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801156>. Khardikova S.A., Dmitruk V.S. Modern aspects of topical therapy of atopic dermatitis in children. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(1):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801156>.

Информация об авторах:

Тлиш Марина Моссовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; tlish_mm@mail.ru

Наатыж Жанна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; nzhannau@mail.ru

Кузнецова Таисия Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; taya1504@mail.ru

Information about the authors:

Marina M. Tlish, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; tlish_mm@mail.ru

Zhanna Yu. Naatyzh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; nzhannau@mail.ru

Taisiya G. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; taya1504@mail.ru

Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита

Ю.С. Ковалева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

М.В. Оробей, <https://orcid.org/0000-0003-0665-709X>, orobei77@mail.ru

Н.К. Зяблицкая, <https://orcid.org/0000-0002-1774-0334>, oceann7@yandex.ru

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

Резюме

В последние десятилетия в индустриально развитых странах регистрируется неуклонный рост заболеваемости атопическим дерматитом (АтД). Патогенез АтД сложен и многообразен и включает наследственную детерминированность, приводящую к нарушению кожного барьера, а также Th2 иммунный ответ, который поддерживается широким спектром провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммунокомпетентными и эпителиальными клетками, которые играют ключевую роль в активации и поддержании воспаления в коже. Прогресс в лечении иммуновоспалительных заболеваний, в т. ч. кожных, был достигнут с появлением нового класса таргетных синтетических пероральных иммуномодулирующих препаратов – ингибиторов янус-киназ. Янус-киназы входят во внутриклеточную сигнальную систему JAK – STAT, белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 60 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы. В настоящее время разработаны ингибиторы JAK второго поколения, основным отличием которых от панингибиторов JAK является их селективность в отношении определенных изоформ JAK, например, упадацитиниб (upadacitinib). В июне 2021 г. Министерство здравоохранения РФ одобрило применение препарата упадацитиниб (УПА) по показанию «лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия»; препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг в дозе 15 мг в сутки. Результаты программы клинических исследований 3-й фазы с участием более 2500 пациентов во всем мире в трех глобальных ключевых исследованиях: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия УПА в дозе 15 или 30 мг в сутки) и AD Up (УПА в тех же дозах в комбинации с топическими глюкокортикостероидами (ТГКС)) продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль «польза/риск» УПА как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ТГКС у взрослых и подростков с 12 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, янус-киназы, ингибиторы янус-киназ, сигнальный путь JAK – STAT, упадацитиниб

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К. Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита. *Медицинский совет.* 2022;16(3):103–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-103-110>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selective reversible JAK1 inhibitor in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis

Yuliya S. Kovaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Mariia V. Orobei, <https://orcid.org/0000-0003-0665-709X>, orobei77@mail.ru

Nadezhda K. Zyblytskaya, <https://orcid.org/0000-0002-1774-0334>, oceann7@yandex.ru

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

Abstract

In recent decades, industrialized countries have recorded a steady increase in the incidence of atopic dermatitis (AD). The pathogenesis of AD is complex and diverse and includes hereditary determinism leading to a disruption of the skin barrier, as well as the Th2 immune response, which is supported by a wide range of pro-inflammatory mediators released by immunocompetent and epithelial cells, which play a key role in the activation and maintenance of inflammation in the skin. Progress in the treatment of immunoinflammatory diseases, including in the skin, has been achieved with the advent of a new class of targeted synthetic oral immunomodulatory drugs, Janus kinase inhibitors. Janus kinases are part of the JAK – STAT intracellular signaling system; STAT proteins are responsible for signaling more than 60 cytokines, hormones and growth factors that regulate key cellular processes. Currently, second generation JAK inhibitors have been developed, such as upadacitinib (trade name Rinvoq), which distinguish them from non-selective JAK inhibitors by their selectivity for certain JAK isoforms. In June 2021, the Ministry of Health of the Russian Federation approved the use of upadacitinib (UPA) for the indication “treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and children aged 12 years and older who are indicated for treatment with systemic drugs”; the drug can be used in monotherapy or in combination with topical therapy in adults at a dose of 15 or 30 mg per day depending on the individual characteristics of the course, in adolescents weighing at least 40 kg – at a dose of 15 mg per day. Results from a Phase 3 clinical trial program involving more than 2500 patients worldwide in three global key studies: Measure Up 1, Measure

Up 2 (UPA monotherapy at a dose of 15 mg or 30 mg per day) and AD Up (UPA in the same doses in combination with topical glucocorticosteroids (TGCS) demonstrated high efficacy and favorable benefit/risk profile of UPA both in monotherapy and in combination with TGCS in patients with moderate to severe AD.

Keywords: atopic dermatitis, Janus kinases, Janus kinase inhibitors, JAK – STAT signaling pathway, upadacitinib

For citation: Kovaleva Yu.S., Orobei M.V., Zablitskaya N.K. Selective reversible JAK1 inhibitor in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-103-110>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Проведенные многочисленные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о различных фенотипах АтД, обуславливающих различную эффективность и ответ на проводимую стандартную терапию, что связано с многообразием триггеров и факторов окружающей среды в разных странах мира, влияющих на течение заболевания [1–4]. В настоящее время большинство исследователей выделяют группу больных с ранним дебютом АтД и высоким риском развития сопутствующих респираторных проявлений аллергии, таких как бронхиальная астма и аллергический ринит [5]. Отмечено, что данные коморбидности достоверно чаще развиваются у детей раннего возраста с тяжелым течением АтД [6, 7]. Изучение многочисленных сложных генетических особенностей врожденного и адаптивного иммунитета служит основой для описания различных фенотипов и эндотипов АтД и разработки новых диагностических и терапевтических подходов [8, 9].

По литературным данным, в последние десятилетия в индустриально развитых странах регистрируется рост заболеваемости АтД [10–12]. В соответствии с ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) заболеваемость АтД значительно варьируется в разных регионах, а частота встречаемости у детей колеблется от 0,2 до 24,6%. Наибольшая распространенность АтД зарегистрирована среди детского населения в Эквадоре (22,5%), Швеции (22,3%), на Кубе (18,2%), в Австралии (17,1%) и Великобритании (16%) [10]. Фаза III исследования ISAAC [13] показала, что доля АтД выше и относительно стабильна в развитых странах и городских районах, в то время как в развивающихся странах распространенность неуклонно растет.

В РФ распространенность АтД среди всего населения в 2020 г. была зарегистрирована на уровне 379,5 на 100 тыс. населения. Высокими остаются показатели распространенности и заболеваемости АтД в детских возрастных группах: среди детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. этот показатель достигает 1424, заболеваемость – 660 на 100 тыс. соответствующего населения, в возрастной группе 15–17 лет высокая распространенность АтД также сохра-

няется, составляя 1021 на 100 тыс. соответствующего населения. Среди взрослого населения РФ распространенность АтД составила в 2020 г. 122,2, заболеваемость – 40,6 на 100 тыс. соответствующего населения [14].

ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В патогенезе АтД установлена наследственная детерминированность, обуславливающая неполноценность кожного барьера, дефекты иммунной системы, гиперчувствительность к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизацию кожи и слизистых *Staphylococcus aureus* и *Malassezia furfur*, а также дисбаланс в регуляции вегетативной нервной системы и повышенную продукцию медиаторов воспаления. К генетическим факторам развития АтД относят наличие мутации гена филаггрина, приводящую к нарушению функции эпидермального барьера, что вызывает активацию иммунной системы. Основным иммунопатологическим процессом при АтД, приводящим к развитию воспаления в коже, является Th2 иммунный ответ, который поддерживается широким спектром провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммунокомпетентными и эпителиальными клетками, а также гиперпродукция специфических IgE. Th2-воспаление вызывается преимущественно лимфоцитами CD4+, Th2 и лимфоидными клетками врожденного иммунитета (Innate lymphoid cells) типа 2 (ILC2), а цитокины интерлейкин (IL) 4 и IL-13, выделяемые этими клетками, играют ключевую роль в развитии воспаления и зуда при АтД. Также было установлено, что эозинофилы, базофилы, тучные клетки, клетки CD8+ и NK-клетки также могут секретировать эти цитокины [15].

Биологические функции IL-4 и IL-13 осуществляются посредством связывания двух подтипов рецептора (IL-4R), оба из которых имеют общую субъединицу IL-4Rα. IL-4R типа I экспрессируются гемопоэтическими клетками и фибробластами, связываются исключительно с IL-4 и состоят из общей субъединицы IL-4Rα с γс-цепью. IL-4R типа II состоит из общей субъединицы IL-4R с рецептором связывания с низкой аффинностью для IL-13 (IL-13Rα1) с образованием гетеродимерного комплекса, связывающего IL-13 и IL-4 с высокой аффинностью и экспрессируются кроветворными и негемопоэтическими клетками, в т. ч. клетками эпителия кожи. Связывание IL-4 или IL-13 с их рецепторами запускает реакции трансфосфорилирования и активации протеинкиназ семейства янус (Janus), связанных с рецепторными субъединицами JAK1, JAK2/

ТЯК и JAK3, ассоциированные с IL-4R α , IL-13R α 1 и γ -цепочкой соответственно. JAK-активация индуцирует рекрутирование преобразователя сигнала фактора транскрипции и активатора транскрипции 6 (STAT6), который активирует программы транскрипции специфических генов и играет ключевую роль в дифференцировке Th2-клеток и переключении В-клеток на синтез IgE, что запускает проаллергические реакции иммунного ответа [16].

Исследования последних лет установили фундаментальную роль путей IL-4R в модулировании иммунной толерантности путем взаимодействия с аллергенспецифическим регуляторным Т-клеточным ответом, который является ведущим при персистирующем воспалении при АтД. Было показано, что постоянная передача сигналов через ось IL-4R – STAT6 изменяет иммунотолерантность и способствует полной субверсии клеток Treg в лимфоциты Th2, что поддерживает хроническое Th2-воспаление [17, 18]. Избыточное образование IL-4 и IL-13 у больных АтД способствует нарушению созревания кератиноцитов, повышает пролиферативную активность эпидермиса, замедляет экспрессию структурных протеинов эпидермиса (филаггрина, лорикрина и др.) и снижает выработку антимикробных пептидов, что усиливает колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* [19–22]. Помимо IL-4 и IL-13, ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы АтД, являются IL-5, IL-22, IL-31, TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) и ИФН- γ (интерферон), которым для передачи сигнала также требуется участие сигнальной системы JAK – STAT, в т. ч. янус-киназы 1 (JAK1) [23, 24].

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) и открытие многочисленных цитокинов, лежащих в основе аллергических, воспалительных и аутоиммунных расстройств, послужили основой для разработки высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нацеленных на ключевые провоспалительные цитокины или их рецепторы, что привело к значимому улучшению прогноза при этих заболеваниях. К сожалению, ГИБП не лишены недостатков, таких как воздействие лишь на одну мишень (реже – 2 мишени), иммуногенность, парентеральный путь введения, длительный период полувыведения (важно в ситуации, когда необходимо срочно прервать на время терапию или прекратить ее совсем), недостаточная стабильность состава препарата при изменении условий производства.

ЯНУС-КИНАЗЫ

Серьезный прогресс в лечении ИВЗ (ревматоидного артрита, псориазического артрита, АтД и пр.) был достигнут с появлением нового класса таргетных синтетических иммуномодулирующих препаратов – ингибиторов янус-киназ. Это таргетные синтетические препараты, которые благодаря своей молекулярной массе (менее 1 кДа) также называются малыми молекулами и, в отличие от ГИБП, проникают в клетки, целенаправленно воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, которые, в частности, задействованы в передаче сигнала от провоспалительных цитокинов к ядру клетки [25].

Человеческий геном содержит около 518 протеинкиназ, которые регулируют большинство клеточных путей, в частности, те, которые принимают участие в трансдукции (передаче) сигнала. Тирозинкиназы являются подгруппой широкого класса протеинкиназ и делятся на два класса: рецепторные и нерецепторные. Янус-киназы представляют собой семейство нерецепторных тирозинкиназ, которые были открыты в начале 1990-х гг. и названы сначала сокращенно JAK (Just Another Kinase – просто еще одна киназа), а затем появился термин «янус-киназы» благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, «смотрящих» в разные стороны, наподобие двух лиц римского бога Януса [26]. JAK – белки-энзимы (молекулярная масса 120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов цитокинов, ряда других биологически активных веществ и имеют тирозинкиназный домен, ответственный за их ферментную активность. В семейство янус-киназ входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (ТЯК2). Гены, кодирующие четыре JAK, локализируются на трех разных хромосомах: гены для первой открытой киназы из семейства JAK – тирозинкиназы – находятся на хромосоме 19p13.2 совсем рядом с участком для JAK3 (19h13.1), гены, кодирующие JAK1 и JAK2, – на 1p31.3 и 9p24 соответственно [25].

Янус-киназы входят во внутриклеточную сигнальную систему JAK – STAT, которая включает также сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription). При соединении цитокинов с рецепторами I и II JAK фосфорилируют сигнальные молекулы STAT (в т. ч. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6) с участием АТФ. Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки. Там они сами или с участием других белковых факторов активируют транскрипцию соответствующих генов, за индукцию которых отвечает данный цитокин (цитокины). Белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 60 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы, такие как выживание, пролиферация, дифференцировка и апоптоз [25–28].

Сигнальная система JAK – STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза. JAK1 широко представлена в клетках млекопитающих, опосредует сигнализацию, индуцируемую цитокиновыми рецепторами типа II (IL-10R, IL-19R, IL-20R, IL-22R) и типа I, имеющими общую γ -цепь (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R и IL-21R), а также gp130-субъединицей IL-6R и IL-11R. Также JAK1 участвует в сигнализации рецепторов суперсемейства IL-6 (IL-11R, рецепторы лейкомиического ингибиторного фактора, онкостатина М, кардиотрофина 1, нейтрофина 1 и лептина) и ИФН типов I и II. JAK2 опосредует сигнализацию рецепторов цитокиноподобных гормонов (гормон роста, пролактин, эритропоэтин, тромбопоэтин), IL-3, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора и рассматривается как один из ключевых регуляторов гемопоэза. Как и JAK1, JAK2 участвует в передаче сигнала от нескольких цитокиновых

рецепторов типа II (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22) и семейства gp130 R (IL-6 и IL-11). JAK3 экспрессируется преимущественно в клетках иммунной системы (В- и Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки, моноциты) и осуществляет трансдукцию внутриклеточного сигнала от рецепторов цитокинов типа I (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-13R, IL-15R и IL-21R). Эти цитокины играют важную роль в активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток. TYK2 участвует в сигнализации относительно небольшой группы цитокинов: IL-12, IL-23 и ИФН типа I и II [29].

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ

Создание ингибиторов JAK, обладающих уникальными механизмами действия, существенно расширило возможности фармакотерапии ИВЗ. Ингибиторы JAK (Jakinibs – джакинибы) представляют собой синтетические пероральные базисные (модифицирующие болезнь) препараты, обладающие схожей с биологическими препаратами эффективностью. Избирательное воздействие на внутриклеточные мишени сближает ингибиторы янус-киназ с ГИБП, но, в отличие от последних, ингибиторы янус-киназ не являются белками (моноклональными антителами или циркулирующими рецепторами). Ингибиторы янус-киназ представляют собой низкомолекулярные вещества, не обладающие иммуногенностью, а значит, не вызывающие образование нейтрализующих антител, которые могут снижать эффективность этой группы лекарственных препаратов [30].

Ингибиторы янус-киназ, подавляя сигнальный путь JAK – STAT, блокируют последующие события, связанные с активацией цитокинов I/II типа, что приводит к значимому снижению биологических эффектов цитокинов и других воспалительных медиаторов. В отличие от ГИБП, полностью блокирующих функцию определенного провоспалительного цитокина, например IL-6, ингибиторы янус-киназ модулируют сигнальную активность от различных биологически активных молекул. Соответственно, целью применения ингибиторов янус-киназ является обратимое снижение активности одного или нескольких изоферментов, а не полное выключение системы JAK – STAT в целом. Ингибиторы янус-киназ могут обладать различной селективностью в отношении разных изоформ фермента: так, блокада JAK1 и JAK3 в большей степени влияет на биологические эффекты провоспалительных цитокинов, поэтому препараты с преимущественным влиянием на эти изоферменты обладают свойствами базисных противовоспалительных препаратов и применяются при иммуновоспалительных заболеваниях. Ингибирование JAK2 уменьшает последствия гиперпродукции факторов роста (эритропоэтин, колониестимулирующие факторы и др.), поэтому препараты с такой селективностью могут быть эффективны при гематологических заболеваниях. В зависимости от селективности к различным изоформам ингибиторы JAK подразделяются на неселективные (панингибиторы) и селективные ингибиторы JAK. Первые ингибиторы янус-киназ – тофациитиниб и барицитиниб – считают неселективными, так как тофациитиниб оказывает дей-

ствие на JAK1, JAK2 и JAK3 и в меньшей степени на TYK2, а барицитиниб обладает наибольшей активностью в отношении JAK1 и JAK2 [31, 32].

В настоящее время разработаны и продолжают активно разрабатываться несколько ингибиторов JAK второго поколения, основным отличием которых от панингибиторов JAK является их селективность в отношении определенных изоформ JAK. Например, упадацитиниб (УПА), филготиниб, итацитиниб и др. относят к селективным ингибиторам янус-киназ JAK1. Применение селективных ингибиторов JAK, подавляющих активность преимущественно одной изоформы JAK, снижает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Например, селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженную блокаду эффектов IL-6, принимающих участие в развитии многих ИВЗ, при этом существенно меньше влияя на гемоцитопоз, ассоциирующийся с JAK2 [25, 29, 33, 34].

Селективность действия ингибиторов янус-киназ проявляется относительной специфичностью в отношении определенных изоформ JAK, т. е. зависит от дозы препарата и его концентрации в крови, метода исследования, степени проникновения лекарственного вещества в ткани, генетических факторов и т. д. Например, увеличение концентрации селективного ингибитора JAK1 в крови, которая зависит не только от дозы, но и особенностей фармакокинетики у конкретного пациента, может сопровождаться малым воздействием и на другие изоформы JAK [35].

Многочисленные воспалительные дерматозы развиваются при непосредственном участии растворимых медиаторов воспаления, которые зависят от передачи сигналов JAK – STAT, и ингибирование этого пути с использованием ингибиторов JAK может быть важной терапевтической стратегией для этих заболеваний. Все больше данных свидетельствуют о том, что ингибиторы JAK эффективны в дерматологии при таких заболеваниях, как АтД, очаговая алопеция, витилиго, псориаз, ладонно-подошвенный пузыр, идиопатическая многоформная эритема, эозинофильный фасциит, саркоидоз с преимущественным поражением кожи [36, 37].

Таким образом, ингибиторы JAK – новый класс быстроразвивающихся противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, эффективных при многих ИВЗ. Ингибиторы JAK, уникальный механизм действия которых связан с обратимым подавлением сигнала широкого спектра провоспалительных цитокинов, обеспечивают быстрый и стабильный эффект за счет влияния на разнообразные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития заболеваний.

В июне 2021 г. Министерство здравоохранения РФ одобрило применение УПА по показанию «лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия»; препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг в дозе 15 мг в сутки.

Основанием для регистрации УПА послужили результаты внушительной программы клинических исследований 3-й фазы с участием более 2500 пациентов во всем мире в трех глобальных ключевых исследованиях: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия УПА в дозе 15 мг или 30 мг в сутки) и AD Up (УПА в тех же дозах в комбинации с топическими глюкокортикостероидами (ТГКС)), 847, 836 и 901 пациент соответственно. В них принимали участие подростки в возрасте 12–17 лет и взрослые 18–75 лет. Все перечисленные исследования проводились в группах пациентов с АтД, имевших показания к системной терапии, включали 16-недельный двойной слепой плацебо-контролируемый период, а затем пациенты, получавшие плацебо, в продленном периоде были повторно рандомизированы 1 : 1 для приема УПА 15 или 30 мг. Первичными конечными точками во всех трех исследованиях было по крайней мере 75%-е снижение индекса площади поражения кожи экземой и степени ее тяжести (Eczema Area and Severity Index – EASI-75) и уменьшение валидизированной оценки тяжести проявлений АтД (vIGA-AD) до 0/1 (т. е. до состояния чистой или почти чистой кожи) на 16-й неделе. Вторичные конечные точки включали уменьшение зуда, определяемое как улучшение на ≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от исходного уровня, а также достижение EASI-90 и EASI-100 на 16-й неделе [38, 39].

Результаты исследования Measure Up 1 продемонстрировали высокую эффективность УПА в режиме монотерапии у больных АтД: среди пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг, через 16 нед. терапии показатель EASI-75 был достигнут у 70 и 80% соответственно по сравнению с 16,3% пациентов в группе плацебо. Эффективность УПА на 16-й неделе лечения была сопоставима у взрослых и подростков, причем у подростков в возрасте от 12 до 18 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД доля достигших EASI-75 составила 71,4% (15 мг УПА) и 83,3% (30 мг УПА). Достижение индекса vIGA 0/1, свидетельствующее о регрессе кожного процесса до состояния чистой или почти чистой кожи, наблюдалось у 48,1 (15 мг УПА) и 62,0% (30 мг УПА) по сравнению с 8% пациентов, получавших плацебо. Клинически значимое снижение интенсивности кожного зуда ≥ 4 балла по ЧРШ было достигнуто через 16 нед. у значительно более высокой доли пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг (52,2 и 60,0% соответственно), по сравнению с плацебо (12%). Сопоставимые данные по перечисленным показателям были достигнуты и в исследовании Measure Up 2. Стоит отметить, что уменьшение зуда – одного из самых мучительных проявлений АтД – наблюдалось уже через 1 нед. после начала терапии УПА (Measure Up 1: 15,0% в группе УПА 15 мг, 19,6% в группе 30 мг и 0,4% в группе плацебо; Measure Up 2: 7,4% в группе УПА 15 мг, 15,7% в группе 30 мг, и 3,6% в группе плацебо) и сохранялось на всем протяжении лечения. У части пациентов уменьшение зуда по ЧРШ максимальной интенсивности зуда на ≥ 4 балла отмечалось уже на следующий день после начала лечения УПА 30 мг (8–12%) в сравнении с плацебо (1–4%) и через день на УПА 15 мг (12–16%) в сравнении с пла-

цебо (3%) соответственно [38]. Высокая эффективность обеих доз УПА была продемонстрирована и по достижении ответа EASI-75 через 2 нед. по сравнению с плацебо (Measure Up 1: 38,1% в группе УПА 15 мг, 47,4% в группе 30 мг и 3,6% в группе плацебо; Measure Up 2: 33,0% в группе УПА 15 мг, 44,0% в группе 30 мг и 3,6% в группе плацебо) [38].

Исследование 3-й фазы AD Up посвящено изучению эффективности и безопасности сочетанного применения УПА в дозе 15 и 30 мг в сутки с ТГКС у подростков и взрослых со среднетяжелым и тяжелым АтД. В исследовании принял участие 901 пациент, который получал УПА в дозе 15 мг и ТГКС (n = 300), УПА 30 мг и ТГКС (n = 297) или плацебо и ТГКС (n = 304). Первичные результаты плацебо-контролируемого периода AD Up, опубликованные на 16-й неделе лечения, показали высокую эффективность комбинированной терапии с использованием УПА. Так, доля пациентов, достигших EASI-75, была значительно выше в группах, получавших УПА 15 и 30 мг (64,6 и 77,1% соответственно) по сравнению с плацебо (26,4%). Аналогичная динамика по результатам vIGA-AD 0/1 продемонстрирована у 40 и 59% пациентов в группах УПА 15 и 30 мг в сочетании с ТГКС и у 11% в группе плацебо. Снижение интенсивности зуда на ≥ 4 балла по ЧРШ уже через 1 нед. была значительно выше у пациентов, получавших 15 и 30 мг УПА с терапией ТГКС, чем в группе плацебо с ТГКС (12,2, 19,2, 3,1% соответственно). Кроме того, в обеих группах УПА был продемонстрирован стероид-сберегающий эффект: большее количество дней без стероидов при сохранении результата очищения кожи (EASI-75) в сравнении с группой плацебо [39].

В целом продемонстрированная через 16 нед. эффективность УПА в дозе 15 и 30 мг в комбинации с ТГКС сохранялась и до 52-й недели лечения: пропорции пациентов, достигших EASI-75, составили 50,8 и 69,0% соответственно, регресс высыпаний по индексу vIGA-AD 0/1 продемонстрирован у 33,5 и 45,2%, уменьшение зуда ≥ 4 балла по ЧРШ от исходного уровня наблюдался у 45,3 и 57,5% пациентов соответственно. Высокие результаты были показаны через 52 нед. лечения и для более строгих показателей – EASI-90 (37,7 и 55,4%) и EASI-100 (13,1 и 23,6%).

В группе пациентов, получавших до 16-й недели плацебо и ТГКС и продолживших терапию УПА и ТГКС, достижение регресса индекса EASI на 75% от исходного уровня на 52-й неделе лечения было отмечено у 79,1% пациентов, получавших 15 мг в сутки, и у 84,7%, пролеченных дозой 30 мг в сутки. Регресс кожного процесса отмечался после добавления УПА к стандартной терапии ТГКС и по показателям EASI-90, EASI-100, vIGA-AD 0/1, уменьшению выраженности зуда по ЧРШ.

Представленные в исследовании AD Up результаты указывают на долгосрочную эффективность комбинированной терапии ТГКС и УПА, и хотя статистических сравнений между дозами не проводилось, четкая зависимость «доза – реакция» наблюдалась со 2-й по 52-ю неделю лечения: пациенты, получавшие УПА 30 мг, демон-

стрировали лучшие показатели по всем конечным точкам [40].

Согласно проведенному субанализу результатов трех регистрационных исследований III фазы (Measure Up 1, 2 и AD Up), на 16-й неделе частота достижения EASI-75 и vIGA-AD 0/1 при применении УПА в дозе 15 и 30 мг у всех пациентов была схожей независимо от возраста, пола, расовой принадлежности, индекса массы тела, степени тяжести АтД, поражения площади поверхности тела, наличия сопутствующей атопии или бронхиальной астмы в анамнезе, а также системной терапии и применения циклоспорина в предшествующий период [41, 42].

В настоящее время все три регистрационных исследования перешли в фазу продленного слепого периода.

Еще одним этапом клинических испытаний стало проведение 24-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования Heads Up по сравнению эффективности и безопасности УПА и дупилумаба при среднетяжелом и тяжелом АтД у 692 взрослых пациентов. Пациенты были рандомизированы в две группы и получали УПА внутрь в дозе 30 мг один раз в сутки (1-я группа) или дупилумаб подкожно в дозе 300 мг один раз в 2 недели (2-я группа). В качестве первичной конечной точки выбрано улучшение индекса EASI как минимум на 75% на 16-й неделе лечения. EASI-75 достигли 71,0% участников из 1-й группы и 61,1% – из 2-й. Все вторичные конечные точки также продемонстрировали превосходство УПА по сравнению с дупилумабом, в т. ч. процентное уменьшение выраженности зуда по ЧРШ уже на 1-й неделе (на 31,4% в 1-й группе и на 8,8% во 2-й), достижение EASI-75 уже на 2-й неделе (43,7% пациентов в группе УПА и 17,4% в группе дупилумаба), позволив добиться более высокого уровня очищения кожи и облегчения зуда и быстрого начала действия по сравнению с дупилумабом [43].

В опубликованном J.I. Silverberg et al. [44] обзоре литературы и сетевом метаанализе по эффективности различных препаратов для системной терапии АтД средней и тяжелой степени, включавшем 19 рандомизированных контролируемых исследований 2-й и 3-й фазы, краткосрочная (12–16 нед.) эффективность в режиме монотерапии по динамике EASI-50 была максимальной для УПА 30 мг (83,6% пациентов достигли $\geq 50\%$ улучшения EASI), за которым следовали аброцитиниб 200 мг (74,6%), УПА 15 мг (70,5%), дупилумаб 300 мг каждые 2 нед. (63,4%) и аброцитиниб 100 мг 1 раз в сутки (56,7%). Сопоставимые тенденции наблюдались в ответах EASI-75 и EASI-90.

Изучение вопросов безопасности и мониторингование нежелательных явлений (НЯ) УПА в режиме монотерапии и в комбинации с ТГКС, проведенные во время двойного слепого 16-недельного периода всех исследований, продемонстрировали хорошую переносимость препарата в дозах 15 и 30 мг в сутки. На фоне сочетанного применения УПА и ТГКС частота НЯ, приведших к отмене исследуемого препарата (по 1% в группах УПА и ТГКС и 2% в группе плацебо и ТГКС) и серьезные НЯ (1–2% в группах УПА и ТГКС и 3% в группе плацебо и ТГКС) были

одинаковыми в группах лечения. Наиболее часто регистрируемыми НЯ, возникающими при лечении ($\geq 5\%$ в любой группе терапии), были акне, которые в среднем возникали у 10–14% больных; назофарингит (5–8%), инфекции верхних дыхательных путей (7–12%), были зарегистрированы немногочисленные случаи возникновения герпеса полости рта, незначительного повышения уровня креатинфосфокиназы в крови (3–6%), головные боли (4–7%) [38]. При использовании УПА в режиме монотерапии в течение 16 нед. частота и характер НЯ в группах терапии и плацебо были сопоставимыми, обратимыми и редко требовали прекращения лечения [38].

Обе дозировки УПА хорошо переносились, профиль безопасности на протяжении 52 нед. в целом соответствовал таковому плацебо-контролируемого периода. Наиболее частыми НЯ ($\geq 10\%$ в любой группе лечения) были акне, ринофарингит, связанное с физической нагрузкой повышение креатинфосфокиназы в крови и инфекции верхних дыхательных путей [40].

Таким образом, стоя перед выбором лекарственного препарата для терапии пациентов с тяжелым и среднетяжелым АтД, необходимо учитывать сложность патогенеза, многообразие факторов, определяющих эндотип и фенотип АтД, а также степень влияния проявлений АтД (зуда, клинических признаков и ухудшения качества жизни) на повседневную жизнь конкретного пациента. Применение новых таргетных препаратов, избирательно воздействующих на внутриклеточные мишени и подавляющих сигналы от множества ключевых цитокинов, а не только IL-4/IL-13, патогенетически обосновано. Это позволит обеспечить комплексный универсальный контроль за симптомами болезни и улучшить качество жизни пациентов независимо от их исходных характеристик, факторов, определяющих эндотип и фенотип АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД, особенно формы, рефрактерные к лечению топическими препаратами, относят к хроническим тяжелым системным заболеваниям кожи. Несмотря на доступные методы терапии, пациенты продолжают страдать от сильного зуда и кожных симптомов, существенно ухудшающих качество жизни. Многие цитокины, играющие центральную роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний, передают сигнал по пути JAK – STAT (преобразователи сигналов янус-киназы и активаторы транскрипции). УПА – селективный обратимый ингибитор JAK1 – представляет собой уникальную возможность для расширения терапевтических опций системного таргетного лечения среднетяжелого и тяжелого АтД у подростков с 12 лет и взрослых благодаря достижению высоких уровней очищения кожи (EASI-75, EASI-90 и EASI-100), быстрому началу и в то же время стойкому действию, пероральному применению, благоприятному профилю «польза/риск» и переносимости при долгосрочной терапии. 

Поступила / Received 22.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2022
Принята в печать / Accepted 11.02.2022

Список литературы / References

- Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.). *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 656 с. Khaitov R.M., Ilyina N.I. (eds.). *Allergology and immunology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 656 p. (In Russ.)
- Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я. и др. Согласительный документ АДАИР: atopический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;60(1):4–25. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>. Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Y. et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version). Part 1. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;60(1):4–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
- Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., Barington T., Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–845. <https://doi.org/10.1111/all.12619>.
- Gustafsson D., Sjöberg O., Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240–245. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x>.
- Wollenberg A., Barabot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>.
- Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., Eichenfield L.F., Spergel J.M., Dakovic R., Paller A.S. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol Trial*. 2016;33(4):388–398. <https://doi.org/10.1111/pde.12867>.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнева Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279–294. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Vishneva E.A. et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
- Boothe W.D., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21–37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_3.
- Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(1):8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):83–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMp074081>.
- Lam J., Friedlander S.F. Atopic dermatitis: a review of recent advances in the field. *Pediatric Health*. 2008;2(6):733–747. <https://doi.org/10.2217/17455111.2.6.733>.
- Civelek E., Sahiner U., Yüksel H., Boz A., Orhan F., Uner A. et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 0–11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunology*. 2011;21(4):270–277. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue4/3.pdf>.
- Odhiamblo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunology*. 2009;124(6):1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>.
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(4):8–32. <https://doi.org/10.25208/vdv1261>. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2021;97(4):8–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1261>.
- Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. Современные возможности терапии больных атопическим дерматитом ингибиторами янус-киназы. *Лечащий врач*. 2021;9(24):68–71. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.9.012>. Zilberberg N.V., Kokhan M.M., Keniksfest Yu.V. New possibilities of the therapy of patients with atopic dermatitis with Janus kinase inhibitors. *Lechaschi Vrach*. 2021;9(24):68–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.9.012>.
- Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. и др. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):432–443. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>. Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S., Opryatyn L.A., Epishev R.V., Materikin A.I., Ambarchian E.T. et al. Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children. *Current Pediatrics*. 2020;19(6):432–443. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>.
- Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med*. 1997;337(24):1720–1725. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712113372403>.
- Noval Rivas M., Burton O.T., Wise P., Charbonnier L.M., Georgiev P., Oettgen H.C. et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>.
- Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):29–32. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-29-32](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32). Kruglova L.S., Gensler E.M. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet*. 2019;1(7):29–32. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-29-32](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32).
- Honzke S., Wallmeyer L., Ostrowski A., Radbruch M., Mundhenk L., Schäfer-Korting M. et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):631–639. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.007>.
- Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., O'Mahony L., Leung D.Y.M., Muraro A. et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities – 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>.
- Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В. Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(5):304–309. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>. Murashkin N.N., Materikin A.I., Opryatyn L.A., Epishev R.V., Ambarchian E.T., Ivanov R.A., Fedorov D.V. Features of Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options. *Pediatric Pharmacology*. 2019;16(5):304–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>.
- Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Alekseyeva E.A., Ambarchian E.T. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
- Klonowska J., Glerf J., Nowicki R.J., Trzeciak M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3086. <https://doi.org/10.3390/ijms19103086>.
- Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацинитиб. *Современная ревматология*. 2014;8(1):39–44. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>. Karateev D.E. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2014;8(1):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>.
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолипролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):314–325. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325>. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of myeloproliferative malignancies. *Klinicheskaya Onkogematologiya/Clinical Oncohematology*. 2016;9(3):314–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325>.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Мисюк А.С. Российский и международный опыт применения ингибитора янус-киназы при ревматоидном артрите. *Медицинский совет*. 2017;(10):87–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>. Karateev D.E., Luchikhina E.L., Misiuk A.S. Russian and international experience in the application of the Janus-kinases inhibitor in rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(10):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>.
- Широкова И. Ингибиторы янус-киназы в терапии ревматоидного артрита – новые возможности и перспективы. *Ремедиум*. 2020;(7–8):42–46. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-7-8-42-46>. Shirokova I. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: new opportunities and perspectives. *Remedium*. 2020;(7–8):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-7-8-42-46>.

29. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):98–107. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000406>.
- Nasonov E.L. New directions of pharmacotherapy of immune – inflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000406>.
30. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Достижения и перспективы применения малых молекул в терапии ревматоидного артрита. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):24–31. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/dostizheniya_i_perspektivy_primeneniya_malykh_molekul_v_terapii_revmatoidnogo_artrita.html.
- Mazurov V.I., Belyayeva I.B. Achievements and Prospects for the Use of Small Molecules in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(7):24–31. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/dostizheniya_i_perspektivy_primeneniya_malykh_molekul_v_terapii_revmatoidnogo_artrita.html.
31. Насонов Е.Л., Лила А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304–316. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2898>.
- Nasonov E.L., Lila A.M. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304–316. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2898>.
32. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214–224. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2880>.
- Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (part II). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214–224. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2880>.
33. Новиков П.И., Шевцова Т.П., Шеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):51–60. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
- Novikov P.I., Shevtsova T.P., Shchegoleva E.M., Moiseev S.V. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(1):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
34. Белоглазов В.А., Гончаров Г.С., Шадуру Д.В. Ингибиторы Janus-киназ. Перспективы и опыт применения в мировой клинической практике. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(4):95–104. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37279019>.
- Beloglazov V.A., Goncharov G.S., Shaduro D.V. Janus-kinase inhibitors. perspective and experience of application in the global clinical practice. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2018;21(4):95–104. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37279019>.
35. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J., Silvennoinen O. Selective JAKinib: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>.
36. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>.
37. Hosking A.M., Juhasz M., Mesinkovska N.A. Topical Janus kinase inhibitors: A review of applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):535–544. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.018>.
38. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., Papp K.A., Pangan A.L., Blauvelt A. et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151–2168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).
39. Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., Bieber T., Soong W., Kabashima K. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169–2181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4).
40. Silverberg J.I., de Bruin-Weller M., Bieber T., Soong W., Kabashima K., Costanzo A. et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;145:6749(21)01212–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.036>.
41. Thyssen J. Efficacy of Upadacitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Stratified Analysis From Three Phase 3 Trials by Key Baseline Characteristics. *European Academy of Dermatology and Venerology Congress*. 2021. P0183.
42. Simpson E.L. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 From Replicate, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies: Measure Up 1 and Measure Up 2. Poster. *Dermatology Education Foundation (DEF) Essential Resource Meeting (DERM2021)*. 2021.
43. Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., Costanzo A., De Bruin-Weller M., Barbarot S. et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047–1055. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>.
44. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrbach K., Mickel K., Cappelleri J.C., Romero W. et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1797–1810. <https://doi.org/10.1111/jdv.17351>.

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

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

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

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

Актуализация вопросов эффективной наружной терапии микробной экземы: описание клинических случаев

Л.В. Силина, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

В настоящем исследовании обсуждаются этиопатогенетические теории возникновения экземы – часто встречающегося в практике врача-дерматовенеролога хронического рецидивирующего аллергического заболевания кожи, формирующегося под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов, характеризующегося появлением полиморфной сыпи, воспалительной реакции, нарушений различных систем и органов, способствующих дебюту или эскалации патологического процесса. Среди причинных влияний отмечены и различные экзогенные факторы: инфекционные агенты – резидентные и транзитные симбионты – бактерии и грибки, вирусы, а также физические и химические прямые и опосредованные воздействия, пищевые продукты, некоторые медикаменты. Описаны разнообразные иммунологические нарушения, указана современная классификация экземы с выделением клинических форм, описание клинического поэтапного течения экземы, особенности эффоресценций при острой и хронической экземе и вариантах ее эволюции при различных клинических формах, рассмотрены стандартные схемы терапии: назначение препаратов общего действия и местных лекарственных форм. В настоящей публикации нами описаны различные клинические случаи лечения пациентов, страдающих хронической микробной экземой на фоне соматического здоровья или с коморбидной отягощенностью, применяющих традиционные схемы терапии с включением в них комбинированных наружных средств, содержащих глюкокортикостероид, антибиотик и антимикотик, в соответствии с клиническими рекомендациями. Все пациенты по окончании курса назначенной терапии отметили существенное улучшение в виде практически полного купирования эритемы, значительного нивелирования зуда, исчезновения мокнутия, папулезных и папуло-везикулезных высыпаний и проявлений инфильтрации, шелушения и лихенизации пораженных участков дермы.

Ключевые слова: хроническая микробная экзема, этиологические факторы, течение болезни, стандартная терапия, комбинированные наружные средства, клинический случай

Для цитирования: Силина Л.В. Актуализация вопросов эффективной наружной терапии микробной экземы: описание клинических случаев. *Медицинский совет.* 2022;16(3):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-112-118>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Actualization of the issues of effective external therapy of microbial eczema: description of clinical cases

Larisa V. Silina, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

The present study discusses the etiopathogenetic theories of the occurrence of eczema – a chronic recurrent allergic skin disease often encountered in the practice of a dermatovenerologist, formed under the influence of exogenous and endogenous trigger factors, characterized by the appearance of polymorphic rash, inflammatory reaction, disorders of various systems and organs that contribute to the debut or examination of the pathological process. Among the causal influences, various exogenous factors are also noted: infectious agents – resident and transit symbionts – bacteria and fungi, viruses, as well as physical and chemical direct and indirect effects, food products, some medicines. a variety of immunological disorders are described, a modern classification of eczema with the isolation of clinical forms is indicated, a description of the clinical stage-by-stage course of eczema, features of efflorescence in acute and chronic eczema and their variants of evolution in various clinical cases the standard treatment regimens are considered - the appointment of general-acting drugs and local dosage forms. We have described in this publication various clinical cases of treatment of patients suffering from chronic microbial eczema, against the background of their somatic health or with comorbid burden using traditional therapy regimens with the inclusion of combined external agents containing a corticosteroid, an antibiotic and an antimycotic, in accordance with clinical recommendations. All patients at the end of the course of prescribed therapy noted a significant improvement in the form of almost complete relief of erythema, significant leveling of itching, disappearance of wetness, the presence of papular and papulovesicular rashes and manifestations of infiltration, peeling and lichenization of the affected areas of the dermis.

Keywords: chronic microbial eczema, etiological factors, course of the disease, standard therapy, combined external agents, clinical case

ВВЕДЕНИЕ

Экзема (от греч. Ekzeo – вскипаю) – хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов, характеризующееся появлением полиморфной сыпи, воспалительной реакцией [1]. К причинам, вызывающим манифестацию экземы, относят целый ряд факторов, не конкурирующих, а дополняющих друг друга: наследственно обусловленных, инфекционно-аллергических, вегетодистонических, сосудистых, стрессогенных, метаболических и нейроэндокринных. Стрессовые ситуации, поражение периферических нервов, нарушения трофики кожи являются важными пусковыми факторами в развитии экземы у лиц с генетической предрасположенностью. У больных экземой часто констатируют функциональные изменения в деятельности центральной нервной системы, преобладание активности безусловных рефлексов над активностью условных, нарушение равновесия между деятельностью симпатического и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы (с преобладанием парасимпатических влияний). При экземе установлены выраженные нарушения состояния глюкокортикоидного и тиреоидного звеньев эндокринной системы: повышение уровня адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина. В патогенезе экземы определенную роль играют свободнорадикальные процессы (оксидантный стресс). Свободные радикалы активируют фосфолипазу A2, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты, из которой после воздействия циклооксигеназы и липооксигеназы возникают медиаторы воспаления – лейкотриены, простагландины и тромбоксаны. У лиц с наследственной предрасположенностью повышается синтез простагландина F2 α , что вызывает усиленную стимуляцию синтеза циклического гуанозинмонофосфата, который активирует выработку гистамина, серотонина и других медиаторов аллергических реакций. Экзематозные изменения кожи являются результатом гиперчувствительности замедленного типа. По современным представлениям в развитии экземы главную роль играют Т-лимфоциты (в основном Th1), несущие на своей поверхности специфические рецепторы к антигену и выделяющие ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон- γ . Выброс биологически активных веществ (простагландинов, лейкотриенов, гистамина) вызывает развитие тканевых воспалительных реакций, что клинически проявляется гиперемией, отеком, зудом. Важное патогенетическое значение в развитии и дальнейшем течении экземы, особенно у детей, имеет патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной сферы, сопровождающаяся ферментопатиями, дискинезиями, дисбиозом кишечника, нарушением мембранного пищеварения

и всасывания. Несостоятельность кишечного барьера, наиболее характерная для детей раннего возраста, приводит к всасыванию в кровь недостаточно переваренных продуктов, в т. ч. нерасщепленного белка.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЭКЗЕМЫ

Обилие патогенетических механизмов возникновения экземы и ее течения объясняет и выраженный клинический полиморфизм проявлений. Хотелось бы отметить, что, помимо указанных причинных влияний, болезнь вызывается экзогенными факторами: инфекционными агентами – резидентными и транзитными симбионтами – бактериями и грибами, вирусами, физическими и химическими прямыми и опосредованными воздействиями, пищевыми продуктами, некоторыми медикаментами. К эндогенным же триггерам относят антигенные детерминанты микроорганизмов из очагов хронической инфекции, которые и образуют комплексы «антиген – антитело», оказывающие свое специфическое влияние на организм и на состояние дермы в частности [1, 2]. Слабость иммунитета при наличии инфекционных антигенных раздражителей проявляется персистенцией бактериальных антигенов с формированием хронического рецидивирующего воспаления в эпидермисе и дерме. При этом возникают патологические циркулирующие иммунные комплексы, повреждающие собственные микроструктуры с образованием серии суперантигенов, инициирующих в дальнейшем формирование аутоагрессивных антител [3].

Обращает на себя внимание тот факт, что с аллергическим воспалением не связывают сосудистые нарушения, выявляемые при паратравматическом варианте микробной экземы, обусловленной варикозным симптомокомплексом. При дальнейшем распространении экзематозного процесса возникают различные сбои в свертывающей системе крови: постепенно нарастает гиперкоагуляция, усиливается тромбопластическая активность; угнетается система фибринолиза, возникают нарушения транскapиллярного обмена. Возникающая имбибиция белка и безбелкового экссудата в интерстициальное пространство, сочетающаяся с нарушением мембранной проницаемости, является механизмом своеобразной адаптации, поддерживающим необходимый уровень окислительных процессов в дерме. Определена прямая взаимосвязь между выраженностью кожного поражения и степенью нарушения проницаемости сосудов [4, 5].

Известно, что стартовой функцией у больных микробной экземой является микробная сенсibilизация, причем она же поддерживает и утяжеляет клиническое течение заболевания. Длительно существующие хронические инфицированные очаги воспаления в миндалинах и придаточных пазухах носа, в желчном пузыре и бронхах, гинекологическая и многообразная стоматологическая

патология, проведение антибиотикотерапии при выявленных заболеваниях, наличие соматической утяжеляющей коморбидной составляющей – все это создает определенные условия для развития сенсibilизации к микробам, грибам и вирусам – как резидентным, так и транзиторным, тем самым формируя поливалентную сенсibilизацию из моновалентной. В этом механизме следует также учитывать константное или периодическое влияние различных экзогенных и эндогенных факторов. Хотелось бы отметить и тот факт, что изменения специфического и неспецифического иммунитета при экземе находятся в тесном контакте и взаимодействии с процессом сенсibilизации к гноеродной флоре и продуктам их жизнедеятельности. Неэффективность иммунных механизмов организма демонстрирует значимое уменьшение титров комплемента, активности лизоцима и фагоцитов, причем это происходит при высоком сенсibilизирующем действии кокковой микробиоты; некоторые особенности микроорганизмов демонстрировать аллергизирующие свойства увеличиваются при нервно-эндокринных регуляторных и метаболических нарушениях, а также возникающей при этом сенсibilизации к аутоантигенам кожи. Необходимо отметить, что сенсibilизирующая активность у микотических аллергенов, как правило, более выражена по сравнению с бактериальными [6].

Единой классификации экземы в настоящее время не существует. В зависимости от особенностей клинической картины и в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (2020), одобренными Научно-практическим советом Минздрава РФ, выделяют следующие клинические формы заболевания [1]:

- экзема истинная (идиопатическая, дисгидротическая, пруригинозная, роговая);
- экзема микробная (нуммулярная, паратравматическая, микотическая и др.);
- экзема себорейная;
- экзема детская;
- экзема профессиональная.

Особый интерес представляют микробная экзема и ее разновидности по причине многообразия клинических проявлений с полиморфизмом эфлоресценций, длительностью течения, этиологической связью с микробным агентом, зависимостью от имеющихся коморбидных состояний, утяжеляющих заболевание и его прогноз.

Как правило, микробная экзема манифестирует в местах существующих хронических пиодермических очагов (как поверхностных, так и глубоких) – вокруг инфицированных язв, свищей, ссадин, эскориаций. Она представляет собой расположенные асимметрично округлые инфильтрированные и отечные патологические эритематозные очаги, одиночные или немногочисленные, с четкими границами, характеризуется наличием папулезных и везикулезных экзантем, имеющих на своей поверхности серозно-гнойные корки. По удалении возникающих корок возникает мокнутие, и затем появляется гнойное отделяемое. На местах, освобожденных от корок, кожа лишена эпидермиса, имеет лаково-красный цвет, легко кровоточит. По периферии таких очагов располагается

фестончатый ободок отслаивающегося эпидермиса, иногда с ярко-розовым воспалительным венчиком, свидетельствующим о склонности к распространению заболевания. На поверхности очага и рядом с ним располагаются отдельные пустулы, отмечаются фолликулиты. При уменьшении воспалительных явлений эксфолиация на поверхности очага микробной экземы становится крупнопластинчатой, покрывая его практически полностью, по снятии чешуек выявляется блестящая, сухая, застойно-красная инфильтрированная поверхность [7, 8].

Обострение очагов микробной экземы, возникающее в результате нерационального лечения или частой/постоянной травматизации, сопровождается возникновением вторичных аллергических высыпаний, полиморфных, чаще проявляющихся эритематозно-сквамозными пятнами или папуло-везикулезными элементами с интенсивным зудом. В дальнейшем при прогрессирующем течении процесса у пациентов возникают обильные сливные вскрывающиеся мелкие везикулы и точечные эрозии (серозные колодцы). Наиболее характерными локациями очагов микробной экземы являются дистальные участки конечностей, область пупка, заушные складки, у женщин – участки под молочными железами [7].

Грибковая инфекция играет важную роль в поддержании хронического инфекционного и аллергического воспалительного процессов в коже при экземе, участвуя в патогенезе заболевания путем дополнительной активации дермальных лимфоцитов, развития сенсibilизации. Вследствие этого микотическая инфекция при экземе не только вызывает грибковые поражения кожи, но и способствует микотической сенсibilизации организма пациентов. Сочетанная же микрофлора еще более утяжеляет клиническую симптоматику болезни, тем самым влияя на все звенья патогенеза и затрудняя терапию. В соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. и на основании практического клинического опыта больным рекомендуются общесоматическое обследование для выявления очагов фокальной инфекции и эффективная комплексная терапия [1, 9].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Пациент, страдающий этим заболеванием, ожидает от назначенной дерматовенерологом терапии не только скорейшего и эффективного нивелирования воспалительных и субъективных симптомов заболевания, как то: жжение, зуд кожи, минимизации сроков лечения, но также удобного, приятного и комфортного общего и местного терапевтического воздействия, не блокирующего его социальную и профессиональную активность и значимого влияния на качество жизни в сторону его улучшения. Следовательно, требования к тактике ведения пациентов с микробной экземой в настоящее время значительно возросли, особенно к средствам, назначаемым наружно. Препарат должен обладать активным противовоспалительным действием, хорошо переноситься, иметь высокий профиль безопасности, обладать пролонгированным действием, не требующим многократного применения, быть эстетич-

чески привлекательным и не ограничивать привычный образ жизни. Во многом эти задачи стали реальностью благодаря введению в клиническую практику комбинированных глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов. В соответствии с последними федеральными клиническими рекомендациями в комплексной терапии микробной экземы показано использование фиксированных комбинаций [1].

Акридерм ГК – комбинированный ГКС препарат, который обладает широким спектром действия, активен в отношении множества возбудителей: стафилококков, патогенных дерматофитов, как дрожжевых, так и плесневых грибов. Акридерм ГК содержит бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат (бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов) и клотримазол (антигрибковое средство микоцидного действия из группы производных имидазола для локального использования). К гентамицину чувствительны грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, он с успехом используется во взрослой и педиатрической практике, а также у пациентов с сахарным диабетом различного возраста при заселении дермы метициллин-резистентными *S. aureus* [10, 11]. Эти эффекты потенцирует входящий в состав основы энхансер – пропиленгликоль. Результаты многочисленных отечественных исследований [12–14] показали, что Акридерм ГК обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении дерматозов, осложненных бактериальной и микотической инфекцией. Препарат хорошо переносится пациентами, не имеет побочных эффектов и осложнений, удобен в применении, не пачкает одежду, не имеет запаха. Появление широкого спектра современных ГКС в дерматологической практике существенно облегчает работу врача и позволяет обеспечить пациентам более высокое качество жизни. Акридерм ГК – высокоэффективный препарат для лечения инфекционных дерматозов, осложненных экзематизацией, и хронических воспалительных заболеваний, течение которых отягощается присоединением грибково-бактериальной инфекции. Применение препарата обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект и высокий уровень микологического и бактериального излечения микробной экземы, протекающей как хронически (мазь), так и с островоспалительными явлениями (крем). Лекарственные формы препарата Акридерм ГК в виде крема и мази позволяют лечить экзему с различной локализацией и на различных стадиях течения экзематозного процесса, длительность применения препарата может составлять от 7 до 14 дней, конечно же, под контролем лечащего врача-дерматовенеролога. Безусловно важно, что Акридерм ГК (бетаметазон + гентамицин + клотримазол) производят в России, что является весьма актуальным в рамках импортозамещающих программ [10–14].

В нашей клинической практике под наблюдением находилось множество пациентов, страдающих микробной экземой с различными клиническими формами и локализациями. В данной статье мы делимся собственным клиническим опытом и приводим в качестве примера некоторые случаи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К., 22 года, жительница Орла, на приеме у дерматовенеролога с жалобами на зудящие высыпания на правой кисти. Жалобы общего характера на эмоциональную нестабильность, плаксивость, плохой сон.

Анамнез болезни: первые проявления заболевания отмечает год назад после новогодних праздников, когда впервые появились высыпные элементы и мокнутие на коже кисти и пальцев – большого и указательного. Спустя несколько дней состояние ухудшилось, высыпания прогрессировали, появились чешуйки, гнойные корки, пациентка занималась самолечением, незначительные улучшения сменялись ухудшениями в течение нескольких месяцев и наконец после визита к врачу-дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства установлен диагноз «микробная экзема». В лечении использовали антигистаминные средства, сорбенты, увлажняющие средства, топические ГКС препараты. Последнее ухудшение около месяца назад после перенесенной энтеровирусной инфекции.

Анамнез жизни: росла и развивалась нормально. Не замужем. Аллергических и хронических заболеваний не отмечает, на учете у узких специалистов не состоит, регулярно проходит медицинскую диспансеризацию. Травм, операций, гемотрансфузий не было. Вредных привычек нет.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений (ЧДД) 12 в мин, хрипов в легких нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд/мин.

● **Рисунок 1.** Пациентка К., 22 года, диагноз «микробная экзема» до и после лечения (крем бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Акридерм ГК) дважды в день в течение недели и эмолиенты средства линии «Сенсадерм»)

● **Figure 1.** Patient K., 22 years old, diagnosed with microbial eczema before and after treatment (betamethasone cream + gentamicin + clotrimazole (Acriderm GC) twice a day for a week and emollients of the “Sensaderm” line)



Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптомов раздражения брюшины нет, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный характер, локализуется на тыльной стороне правой кисти (рис. 1), представлен эритематозно-папулезными, папуло-везикулезными высыпаниями. Проведено диагностическое обследование очага на паразитарные грибки – обнаружены грибки рода *Candida albicans*. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, иммуноферментный анализ (ИФА) на сифилис и ВИЧ отрицательный, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус отрицательная. Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л; лейкоциты $5,9 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 24,2%, эозинофилы 2%, тромбоциты 250×10^9 /л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 7 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевина 5,1 ммоль/л; креатинин 62 мкмоль/л, глюкоза крови 5,1 ммоль/л; общий билирубин 7,62 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) 22 ЕД/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) 25 ЕД/л; холестерин 3,5 г/л; общий белок 64 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1020, pH 5, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты – 0–1 в поле зрения; эпителий – единицы в поле зрения. Общий IgE 42 МЕ/мл. Кал на яйца глистов – отрицательно. Ультразвуковое исследование органов (УЗИ) брюшной полости без патологии. Флюорография легких и электрокардиография (ЭКГ) без патологии.

С учетом данных анамнеза, типичной клинической картины и данных обследования дерматовенерологом выставлен диагноз «микробная экзема (L30.3) средней степени тяжести, стадия обострения». Рекомендовано общее лечение плюс местное: на очаги – крем Акридерм ГК (бетаметазон + гентамицин + клотримазол) дважды в день в течение 7 дней, а затем через 15 мин эмолиентный крем с физиологическими липидами «Сенсадерм специальный крем» 2 раза в день. При повторном визите через неделю на коже отмечается существенное улучшение в виде практически полного купирования эритемы, значительного нивелирования зуда, исчезновения папулезных и папуло-везикулезных высыпаний и проявлений инфильтрации, лихенизации. Рекомендовано продолжить уход за кожей эмолиентным кремом или эмульсией «Сенсадерм» сроком до 4–6 нед. с визитом к врачу по окончании курса лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент В., 50 лет, житель Курска, на приеме у дерматовенеролога с жалобами на длительно существующие зудящие высыпания на правой голени. Жалобы общего характера на раздражительность, бессонницу.

Анамнез болезни: клинические симптомы болезни беспокоят в течение 5 лет как небольшие эритематозные шелушащиеся пятна, которые в дальнейшем разрастались, сливались, отмечалось мокнутие, эпизодическое применение наружных средств улучшало состояние. Затем год назад после перенесенной коронавирусной инфекции

очаг на голени резко увеличился в размерах, после визита к врачу-дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства установлен диагноз «микробная экзема». В лечении использовали антигистаминные средства, сорбенты, увлажняющие средства, топические ГКС препараты.

Анамнез жизни: не женат, работает электриком. Аллергических и хронических заболеваний не отмечает, на учете у узких специалистов не состоит, регулярно проходит медицинскую диспансеризацию. Травм, операций, гемотрансфузий не было. Курит на протяжении 35 лет, алкоголь употребляет умеренно.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: ЧДД 14 в мин, хрипов в легких нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 70 уд/мин. АД 135/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный характер, локализуется на правой голени (рис. 2), представлен инфильтрированным эритематозным очагом, на поверхности чешуйки. Проведено диагностическое обследование очага на паразитарные грибки – обнаружены грибки рода *Candida albicans*. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, ИФА на сифилис и ВИЧ отрицательный, ПЦР на коронавирус отрицательная. Общий анализ крови: гемоглобин 125 г/л; лейкоциты $4,3 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 30,1%, эозинофилы 1%, тромбоциты 280×10^9 /л; СОЭ 11 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевина 6,2 ммоль/л; креатинин

● **Рисунок 2.** Пациент В., 50 лет, диагноз «микробная экзема» до и после лечения (крем бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Акридерм ГК) дважды в день в течение 10 дней и эмолиент «Сенсадерм» через 15 мин после основного лечения)

● **Figure 2.** Patient V., 50 years old, diagnosed with microbial eczema before and after treatment (betamethasone + gentamicin + clotrimazole (Acriderm GC) cream twice a day for 10 days and "Sensaderm" emollient 15 min after basic treatment)



75 мкмоль/л, глюкоза крови 3,1 ммоль/л; общий билирубин 11,02 ммоль/л; АСТ 25 ЕД/л; АЛТ 27 ЕД/л; холестерин 9,15 г/л; общий белок 60 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1011, pH 4,9, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты – 2–3 в поле зрения; эпителий – единицы в поле зрения. Общий IgE 42 МЕ/мл. Кал на яйца глистов – отрицательно. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены проявления хронического панкреатита. Флюорография легких и ЭКГ без патологии.

С учетом данных анамнеза, типичной клинической картины и данных обследования дерматовенерологом выставлен диагноз «микробная экзема (L30.3) средней степени тяжести, стадия обострения». Рекомендовано общее лечение плюс местное: на очаги – крем Акридерм ГК (бетаметазон + гентамицин + клотримазол) дважды в день в течение 10 дней, а затем через 15 мин эмоментный крем с физиологическими липидами «Сенсадерм специальный крем» 2 раза в день. При повторном визите через 10 дней на коже отмечается значительное улучшение в виде уменьшения выраженности эритемы и чувства зуда, исчезновения папулезных высыпаний и инфильтрации, эксфолиации. Рекомендовано продолжить уход за кожей средствами «Сенсадерм» (крем или эмульсия) сроком до 4–6 нед. с повторным визитом к врачу.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка В., 50 лет, жительница районного центра Курской области, на приеме у дерматовенеролога с жалобами на длительно существующие зудящие высыпания на правой голени, отечность, чувство жара в ноге.

Анамнез болезни: больна в течение 3 лет, после того как на левой голени после травмы веткой при работе в саду появились округлые шелушащиеся пятна ярко-красного цвета, которые в дальнейшем сливались воедино, отделялась прозрачная жидкость, эпизодические применения наружных средств улучшали состояние. Настоящее обострение появилось месяц назад, используемые ранее наружные средства должного эффекта не оказали, после визита к врачу-дерматовенерологу в районную поликлинику установлен диагноз «микробная экзема». В лечении в соответствии с клиническими рекомендациями использовали антигистаминные средства, сорбенты, эмоменты, топические комбинированные ГКС препараты.

Анамнез жизни: разведена, работает продавцом. Аллергических и хронических заболеваний не отмечает, ежегодно проходит медицинскую диспансеризацию. Травм, операций, гемотрансфузий не было. Вредных привычек нет. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, повышенного питания. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации. Органы дыхания: ЧДД 14 в мин, хрипов в легких нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 75 уд/мин. АД 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

● **Рисунок 3.** Пациентка Р., 50 лет, диагноз «микробная экзема» до и после лечения (крем бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Акридерм ГК) дважды в день в течение 10 дней)

● **Figure 3.** Patient R., 50 years old, diagnosed with microbial eczema before and after treatment (betamethasone cream + gentamicin + clotrimazole (Acriderm GC) twice a day for 10 days)



Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный характер, локализуется на левой голени, представлен инфильтрированным эритематозным очагом, на поверхности чешуйки, анализ на паразитарные грибки отрицательный. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, ИФА на сифилис и ВИЧ отрицательный, ПЦР на коронавирус отрицательная. Общий анализ крови: гемоглобин 135 г/л; лейкоциты $5,7 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 32,6%, эозинофилы 2%, тромбоциты 250×10^9 /л; СОЭ 13 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 6,33 ммоль/л; креатинин 70 мкмоль/л, глюкоза крови 5,5 ммоль/л; общий билирубин 13,7 ммоль/л; АСТ 27 ЕД/л; АЛТ 28 ЕД/л; холестерин 10,6 г/л; общий белок 70 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1011, pH 5,02, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты – 3–4 в поле зрения; слизь, эпителий – 3–4 в поле зрения. Общий IgE – 50 МЕ/мл. Кал на яйца глистов – отрицательно. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены проявления жирового гепатоза печени, единичные мелкие конкременты в желчном пузыре. Флюорография легких и ЭКГ без патологии.

С учетом данных анамнеза, типичной клинической картины и данных обследования дерматовенерологом выставлен диагноз «микробная экзема (L30.3) средней степени тяжести, стадия обострения». Рекомендовано общее лечение плюс местное: на очаги – крем Акридерм ГК (бетаметазон + гентамицин + клотримазол) дважды в день в течение 10 дней, а затем через 15 мин эмоментное средство с физиологическими липидами «Сенсадерм специальный крем» 2 раза в день. При повторном визите через 10 дней на коже отмечается значительное улучшение в виде уменьшения интенсивности эритемы и зуда, минимизации экзематозных высыпаний и инфильтрации, явлений шелушения. Рекомендовано продолжить уход за кожей эмоментными средствами «Сенсадерм» (крем или эмульсия) сроком до 4–6 нед. с повторными визитами к врачу-дерматовенерологу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение в терапии пациентов, страдающих хронической микробной экземой на фоне соматического здоровья или с коморбиднойотягощенностью, комбинированных наружных средств, содержащих глюкокортикостероид, антибиотик и антимикотик, наряду

со стандартной терапией, в соответствии с клиническими рекомендациями весьма эффективно приводит к выраженному улучшению дерматологического и психологического статусов, а также их общего состояния.



Поступила / Received 28.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2020
Принята в печать / Accepted 26.01.2020

Список литературы / References

1. Кубанов А.А., Харди́кова С.А., Заславский Д.В., Новиков Ю.А., Радул Е.В., Правдина О.В. и др. *Экзема: клинические рекомендации*. М.; 2020. 44 с. Режим доступа: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/КР Экзема 2020.docx. Kubanov A.A., Khardikova S.A., Zaslavskiy D.V., Novikov Yu.A., Radul E.V., Pravdina O.V. et al. *Eczema: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 44 p. (In Russ.) Available at: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/КР Экзема 2020.docx.
2. Солнцева В.К., Быков А.С., Воробьев А.А., Иванов О.Л., Солнцев В.В., Быков С.А. Микробиоценоз кожи больных хроническими дерматозами. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2000;(6):51–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14951704>. Solntseva V.K., Bykov A.S., Vorobyov A.A., Ivanov O.L., Solntsev V.V., Bykov S.A. Skin microbiocenosis in patient with chronic dermatoses. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2000;(6):51–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14951704>.
3. Шендеров В.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997;(1):61–65. Shenderov V.A. Normal microflora and its role in maintaining human health. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1997;(1):61–65. (In Russ.)
4. Gao Z., Perez-Perez G.I., Chen Y., Blaser M.J. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3575–3581. <https://doi.org/10.1128/jcm.00597-10>.
5. Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К. Кожа: морфология, гистохимия, гистофизиология. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(1):37–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46470806>. Tsibulevsky A.Yu., Dubovaya T.K. Skin: morphology, histochemistry, histophysiology. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(1):37–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46470806>.
6. Потеекаев Н.Н., Шерина Т.Ф. К вопросу об ассоциации дерматозов и микозов кожи. *Российский журнал экспериментальной и клинической дерматологии и венерологии*. 2004;(6):55–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17337014>. Potekaev N.N., Sherina T.F. On the question of the association of dermatoses and mycoses of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2004;(6):55–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17337014>.
7. Kobayashi H. Skin disinfection. In: Noble W. (ed.). *The Skin Microflora and Microbial Skin Disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993, pp. 373–386. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511527012.017>.
8. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2010;(4):6–11. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5047/>. Kotrekova L.P. Diagnosis and rational therapy of dermatoses of combined etiology. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2010;(4):6–11. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5047/>.
9. Харди́кова С.А. Рациональный выбор комбинированного топического глюкокортикостероида в условиях амбулаторного приема врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(2):70–76. <https://doi.org/10.17116/klinderma201817270-76>. Khardikova S.A. Rational choice of a coformulated topical glucocorticosteroid in treatment of dermatologic and venereologic outpatients. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201817270-76>.
10. Герасимчук Е.В. Крем Акридерм ГК как средство для лечения смешанных инфекций кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2005;3(4):142–146. Gerasimchuk E.V. Cream Akriderm GK as a remedy for the treatment of mixed skin infections. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2005;3(4):142–146. (In Russ.)
11. Харди́кова С.А. Эффективность и переносимость различных форм Акридерма ГК в ежедневной практике дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(5):55–61. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615555-61>. Khardikova S.A. Efficacy and tolerability of various forms of Akriderm GK in routine dermatological practice. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2016;15(5):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615555-61>.
12. Матушевская Е.В., Шакуров И.Г., Хисматуллина З.Р. Эффективность и переносимость линии Акридерм в практике дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008;6(2):45–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11576955>. Matushevskaya E.V., Shakurov I.G., Khismatullina Z.R. Effectiveness and tolerance of Akriderm preparations in dermatovenereologic practice. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2008;6(2):45–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11576955>.
13. Эртнеева И.Я., Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Клинико-иммунологические показатели у больных atopическим дерматитом при лечении препаратами линии Акридерм. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008;6(5):39–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11757212>. Ertneeva I.Ya., Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Clinic-immunologic indices in patients with atopie dermatitis over treatment with Akriderm preparations. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2008;6(5):39–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11757212>.
14. Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418–427. <https://doi.org/10.17116/klinderma2019180418>. Ustinov M.V., Chaplygin A.V. Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(4):418–427. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2019180418>.

Информация об авторе:

Силина Лариса Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; si11ar@mail.ru

Information about the author:

Larisa V. Silina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; si11ar@mail.ru

Аллергический контактный дерматит на никель

О.Б. Тамразова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

С.П. Селезнев³, <https://orcid.org/0000-0002-7045-4636>, selezserpavl@mail.ru

¹ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

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

³ Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Резюме

В статье представлены основные сведения о никель-ассоциированном аллергическом контактом дерматите (НАКД). Никель является распространенным металлом, который повсеместно применяется в сплавах при изготовлении украшений, фурнитуры и бытовых предметов. Контакт с данным металлом нередко приводит к развитию аллергического контактного дерматита у сенсibilизированных людей. Частота распространенности НАКД среди населения велика: заболеванием страдают до 19% взрослого населения и около 10% детей и подростков. Отмечено, что у лиц женского пола сенсibilизация к никелю наблюдается в несколько раз чаще, чем у мужчин. Определяющее значение в развитии аллергической реакции на никель имеет целостность кожного барьера, частота контактов с никельсодержащими предметами быта, наличие пирсинга, повышенная влажность и гипергидроз. Ионы никеля, поступающие в организм алиментарным путем, способны приводить как к сенсibilизации организма, так и формировать к нему толерантность. В основе патогенеза НАКД лежит классическая реакция гиперчувствительности замедленного типа. В работе представлены основные клинические формы данного алергодерматоза, а также характерные особенности течения заболевания. Детально разобраны особенности течения НАКД у пациентов с atopическим дерматитом (АтД). Представленные данные наглядно демонстрируют, что контактная аллергия на никель способна не только поддерживать, но и значительно отягощать течение АтД. Схематически отображены основные критерии дифференциальной диагностики между простым контактным и аллергическим контактным дерматитами. Отмечена необходимость ранней идентификации и прекращения контакта с никельсодержащими предметами быта в качестве начального этапа лечения НАКД. Основным методом лечения заболевания является местная терапия топическими глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: никель, аллергический контактный дерматит, пирсинг, atopический дерматит, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Тамразова О.Б., Селезнев С.П. Аллергический контактный дерматит на никель. *Медицинский совет.* 2022;16(3):121–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nickel allergic contact dermatitis

Olga B. Tamrazova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Sergey P. Seleznev³, <https://orcid.org/0000-0002-7045-4636>, selezserpavl@mail.ru

¹ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

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

³ City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Abstract

The article provides basic information about nickel-associated allergic contact dermatitis (NACD). Nickel is a common metal that is commonly used in alloys for jewelry, accessories and household items. Contact with this metal often leads to the development of allergic contact dermatitis in sensitized individuals. The prevalence of NACD among the population is high: up to 19% among adults and about 10% among children and adolescents. It is noted that in female's sensitization to nickel is observed several times more often than in males. On the risk of developing an allergic reaction to nickel, the integrity of the skin barrier, the frequency of contacts with nickel-containing household items, the presence of piercings, high humidity and hyperhidrosis are of decisive importance. Nickel ions entering the body through the alimentary route are capable of both sensitizing the body and forming tolerance to it. The pathogenesis of NACD is based on the classic delayed-type hypersensitivity reaction. The main clinical forms of this allergic dermatosis, as well as the characteristic features of the course of the disease are presented. The features of the course of NACD in patients with atopical dermatitis (AD) are analyzed in detail. The presented data clearly demonstrate that contact allergy to nickel can not only maintain, but also significantly aggravate the course of AD. The main criteria for the differential diagnosis between simple contact and allergic contact dermatitis are shown schematically. The need for early identification and termination of contact with nickel-containing household items is noted as the initial stage of NACD treatment. The main treatment for NACD is local therapy with topical glucocorticosteroids.

Keywords: nickel, allergic contact dermatitis, piercing, atopical dermatitis, glucocorticosteroids

For citation: Tamrazova O.B., Seleznev S.P. Nickel allergic contact dermatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дерматит – заболевание, характеризующееся воспалением кожи, которое возникает в результате воздействия на кожу агентов внешней среды химической или физической природы. Дерматиты, вызванные облигатными раздражителями, называются простыми, вызванные факультативными факторами – аллергическими. Аллергические контактные дерматиты могут развиваться в результате реакции на любое вещество. В этом случае определяющим фактором является не характер химического вещества, а чувствительность к нему определенного человека.

Несмотря на расхожее представление о никель-ассоциируемом аллергическом контактном дерматите (НАКД), это заболевание распространено отнюдь не только среди работников больших производственных цехов, сталелитейных предприятий и среди людей, постоянно контактирующих с данным металлом. При более глубоком изучении вопроса становится ясно, что на сегодняшний день сенсибилизация к никелю в подавляющем большинстве случаев развивается в повседневной жизни. Среди металлов, которые могут стать причиной аллергического контактного дерматита, никель значительно преобладает над серебром и золотом. Украшения, бижутерия, часы, рабочие инструменты, ключи, монеты, аксессуары для одежды, гитарные струны – все эти предметы могут содержать никелевый сплав. Разнообразие локализации и выраженность аллергической реакции нередко отражает образ жизни пациента, что делает диагностику данного дерматоза трудоемким, но увлекательным процессом, заставляющим использовать как клиническое, так и дедуктивное мышление.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Никель был впервые идентифицирован как элемент в 1751 г. швейцарским химиком Акселем Кронстедтом. В 1800-х гг. никель был внедрен в производство металлических сплавов с медью и цинком. Высокая ценность никеля связана со многими присущими ему качествами: высокой прочностью, длительным сроком службы, антикоррозийной стойкостью, жаропрочностью, низкой стоимостью и минимальными требованиями к обработке [1]. Впервые НАКД был описан в конце XIX в. как профессиональное заболевание рук и предплечий у мужчин, работающих с никелевым покрытием [2]. В дальнейшем при улучшении промышленной гигиены и технических разработок количество случаев поражения данным аллергодерматозом на производстве значительно уменьшилось. Тем не менее среди населения сенсибилизация к никелю остается высокой, что связано с увеличением объемов производства и применения никелевых сплавов в повседневной жизни. Так, в Дании экзема рук, связанная с никелем, была наиболее частой причиной стойкой инвалидности среди дерматологических заболеваний в период с 1970 по 1976 гг. [3]. Именно в Дании в 1990 г. впервые в мире был принят закон о регулировании применения в быту никельсодержащих сплавов с целью

снижения развития контактных аллергических реакций [4]. В 2001 г. после длительного согласования вступила в силу директива Европейского союза (ЕС) по защите граждан от воздействия данного металла [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ГРУППЫ РИСКА

По результатам патч-тестирования в течении последних трех десятилетий никель занимает 1-е место среди всех контактных аллергенов [5]. Распространенность сенсибилизации к данному металлу в общей популяции составляет приблизительно от 8 до 19% случаев среди взрослых и от 8 до 10% случаев среди детей и подростков [6–8]. Для всех стран характерна высокая сенсибилизация к никелю среди женщин и девочек-подростков, что обусловлено ношением бижутерии и ювелирных изделий, а также большей распространенностью пирсинга и прокалывания ушей. Разница в данном показателе между девочками и мальчиками с возрастом становится более значимой [9, 10]. Исследователями отмечено, что чувствительность к никелю возрастает с увеличением количества проколов (с 14,3% при 1 пирсинге до 34,0% при ≥5 пирсингах) [11]. Другими факторами риска развития аллергии у девушек-подростков является высокий уровень эстрогенов и повышенная проницаемость кожи, которая развивается при снижении уровня железа, что наблюдается при установлении менструального цикла. При обследовании взрослых женщин было выявлено, что аллергия на никель является фактором риска развития эндометриоза, однако объяснение данному факту пока не найдено [12].

Транскутанное поступление никеля в организм зависит от многих факторов. Поскольку роговой слой является основным препятствием для ионов данного металла, проникновение никеля значительно облегчается на участках с тонкой кожей (складки, лицо, шея, запястье) или при наличии дефектов кожного покрова, что способствует более быстрой диффузии частиц никеля [13]. Риск развития контактной аллергии значительно увеличивается при взаимодействии никельсодержащих бытовых предметов с сильными неорганическими кислотами (например, соляной и азотной кислотами), а также при избыточной секреции пота или при повышении его кислотности [14, 15]. Кроме этого, важным фактором, влияющим на сенсибилизацию, является продолжительность и количество контактов изделия с никелем с кожей путем трения [16, 17].

Наиболее часто причиной развития НАКД у детей и подростков является ношение бижутерии и украшений из драгоценных металлов, в сплаве которых содержится никель, а также металлической фурнитуры одежды и браслетов часов. К альтернативным источникам никеля, способствующим развитию контактной аллергии у детей, могут относиться самые разные предметы, с которыми контактировал ребенок [18, 19]. Например, заколки для волос, канцелярские товары, металлические коробки, игрушки и пр. [20, 21]. В некоторых случаях аллергические реакции развиваются на ортодонтические конструкции, содержащие никель, что может способствовать также развитию сенсибилизации к другим металлам: кобальту

и палладию. Является ли данный факт примером подлинной перекрестной аллергической реакцией, до сих пор не установлено [22–24]. М.-А. Morgen и А. Goossens отмечают, что распространенность аллергии на никель ниже у лиц, которые носили зубные скобки до пирсинга, чем у тех, кто сначала сделал пирсинг [25].

Доказано, что исход реакции организма на никель зависит не только от длительности, но и от типа воздействия. Интересным фактором, влияющим на риск развития НАКД, является употребление в повседневной жизни воды, богатой ионами никеля. Регулярное питье воды с высокой концентрацией никеля снижает вероятность развития контактных аллергических реакций в будущем [26]. Тем не менее у лиц, имеющих сенсibilизацию к данному металлу, пероральное поступление высоких доз никеля может способствовать развитию системного контактного дерматита. Спровоцировать развитие генерализованной аллергической реакции может частое употребление в пищу натуральных продуктов, богатых никелем (гречневая и овсяная крупы, пшеничные отруби, шоколад), а также пищевых продуктов, которые были подвергнуты консервированию в металлических банках (фасоль, горох, шпинат, малина, инжир, ананасы и др.) [9, 27]. В. Krecisz et al. представили клинический случай подростка без атопии, у которого развился аллергический контактный дерматит на металлы (никель, палладий и др.) после употребления какао [28]. Было установлено, что системные реакции на никель дозозависимы. Результаты исследований показывают, что у 1% людей может развиться системный контактный дерматит при ежедневном потреблении никеля, содержащегося в питьевой воде и пище в дозах от 0,22 до 0,35 мг [29]. При ведении пациентов с выявленной сенсibilизацией больным следует рекомендовать специальную диету с низким содержанием никеля [30]. Противоречивые факты об оральном воздействии никеля на организм свидетельствуют о том, что формирование толерантности или сенсibilизации к данному металлу во многом зависит от индивидуальных особенностей организма.

ПАТОГЕНЕЗ

НАКД является классической формой реакции гиперчувствительности замедленного типа, для инициации которой необходима предварительная сенсibilизация организма (фаза индукции) аллергеном. Поскольку сенсibilизирующие кожу ионы никеля являются гаптенами и характеризуются малой величиной, то для формирования аллергических реакций данные вещества должны соединиться с белковой фракцией и сформировать устойчивую антигенную ассоциацию. Гаптен-протеиновый комплекс захватывается дендритными клетками (клетки Лангерганса) и переносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит представление этого комплекса Т-лимфоцитам [31, 32]. В дальнейшем в паракортикальной зоне образуется клон специфических клеток памяти и Т-эффекторов, которые попадают в кровоток. По окончании данной фазы человек становится чувствительным к аллергену [33].

Фаза возбуждения или клинических проявлений иницируется при повторных контактах с никельсодержащими предметами быта. Ионы никеля захватываются дендритными клетками и представляются специфическими эффекторными Т-клетками главному комплексу гистосовместимости II класса. Данные процессы приводят к выделению медиаторов воспаления, активации резидентных в коже Т-клеток памяти и привлечению их из системы кровообращения через активацию эндотелия [34]. Представленный каскад событий сопровождается развитием экзематозной воспалительной кожной реакции на месте контакта. Воспалительный ответ проявляется миграцией моноцитов в поврежденную область, созреванием их до макрофагов и привлечением большего количества Т-клеток. Специфические Т-лимфоциты воздействуют на кератиноциты, вследствие чего выделяются многочисленные цитокины, которые усиливают воспалительный ответ и вызывают воспаление кожи [35].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют следующие клинико-морфологические варианты течения НАКД:

- эритематозный (эритематозно-сквамозный);
- везикулезный и буллезный;
- папулезный (лихеноидный, лимфоматоидный);
- гиперкератотический (при хроническом течении) [36].

Как и все аллергические контактные дерматиты, НАКД характеризуется определенными клиническими особенностями течения заболевания:

- полиморфностью высыпаний с преобладанием экзематозного компонента;
- длительностью течения с рецидивами при повторных контактах;
- наличием скрытого периода между первым контактом с раздражителем и развитием клинической картины;
- четкой специфичностью – дерматит развивается под влиянием строго определенного аллергена;
- интенсивной воспалительной реакцией, развивающейся при попадании на кожу даже низких концентраций аллергена и при коротком времени его воздействия;
- постепенным усилением воспалительных симптомов и зуда (феномен «crescendo»);
- распространенностью (обширностью) поражения, выходящего далеко за пределы площади воздействия раздражителя;
- наличием папулезных элементов в очагах поражения;
- жалобами пациентов на зуд.

Фаза клинических проявлений НАКД всегда сопровождается зудом. При остром течении заболевания в случаях появления везикулезно-буллезной сыпи пациентов могут беспокоить и болевые ощущения. Остро протекающий НАКД характеризуется эритемой, зудящими папулами, везикулами и буллами, серозными корками (рис. 1–3), тогда как хроническая форма протекает с застойной гиперемией, инфильтрацией, лихенификацией, трещинами, шелушением и сухостью кожи, а иногда и атрофией (рис. 4–6) [37–39].

- **Рисунок 1.** Атопический дерматит и аллергический контактный дерматит на никель в серьгах у девочки
- **Figure 1.** Atopic dermatitis and allergic contact dermatitis to nickel in earrings in a girl



Эритематозно-сквамозные очаги на щеках и эритематозно-везикулезные высыпания на мочке уха

- **Рисунок 3.** Аллергический контактный дерматит на никель в серьгах
- **Рисунок 3.** Allergic contact dermatitis to nickel in earrings



Эритематозно-везикулезные высыпания на мочке уха

- **Рисунок 2.** Аллергический контактный дерматит на никель у подростка, развившийся после ношения ремня с металлической пряжкой
- **Figure 2.** Allergic contact dermatitis to nickel in a teenager who developed after wearing a belt with a metal buckle



Эритематозно-сквамозные очаги на коже в околопупочной области

- **Рисунок 4.** Аллергический контактный дерматит на сульфат никеля у женщины 43 лет
- **Figure 4.** Allergic contact dermatitis to nickel sulfate in a 43-year-old woman



Лихеноидные пигментированные очаги на коже в области спины на месте постоянного трения кожи с металлической застежкой нижнего белья

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАКД У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Отмечено, что у 34% детей с положительным результатом никелевой контактной аллергии при тестировании в анамнезе обнаруживался сопутствующий атопический дерматит (АтД), сопровождающийся тяжелым течением с выраженным зудом. В некоторых случаях стоматологические металлосодержащие конструкции с никелем могут не только вызвать системно индуцированное развитие дерматита на веках, пальцах, ушах, периорбитальной области, но и «поддерживать» тяжелое течение АтД [40]. На сенсибилизацию к никелю при АтД может влиять несколько факторов, которые связаны как с факторами окружающей среды, так и с генетикой [41].

Дефект эпидермального барьера у пациентов с АтД в большей степени ассоциирован с мутациями в гене

филаггрина (FLG). Нарушение хелатных функций кожного покрова и пониженное подкисление, связанное с дефицитом филаггрина, приводят к усиленному проникновению ионов никеля через роговой слой, обедненный гистидином [42]. Кроме того, известно, что продукты разложения филаггрина у здоровых детей ингибируют колонизацию золотистого стафилококка, поэтому у пациентов с АтД, имеющих дефицит данного белка, может отмечаться как тенденция к развитию аллергии на никель, так и значительное инфицирование кожи стафилококком (рис. 7) [42]. В совокупности эти два фактора значительно утяжеляют течение атопического заболевания [43]. Связь между *S. aureus*, АтД и аллергией на никель осложняется тем, что никель, как и другие металлы, влияет на фагоцитарную активность бактерий [44]. Было обнаружено, что никель подавляет процесс фагоцитоза бактерий полиморфноядерными лейкоцитами, что приводит к сохранению *S. aureus* на коже, образованию

● **Рисунок 5.** Аллергический контактный дерматит на никель
 ● **Figure 5.** Allergic contact dermatitis to nickel



Гиперкератотические очаги в надлобковой области на месте постоянного трения кожи с пуговицей брюк

● **Рисунок 6.** Аллергический контактный дерматит на никель у ребенка 12 лет
 ● **Figure 6.** Allergic contact dermatitis to nickel in a 12-year-old child



Эритематозно-сквамозные очаги на коже в околопупочной области на месте постоянного трения кожи с пуговицей джинсов

биофлек и, таким образом, способствует дальнейшему ухудшению течения АгД. Полифосфатные тельца в клетках бактерий ответственны за связывание и секвестрацию больших количеств никеля во время инфицирования *S. aureus*, что делает стафилококк уникальным переносчиком следов металлов и играет важную роль в поддержании бактериальной колонизации у пациентов с АгД [45].

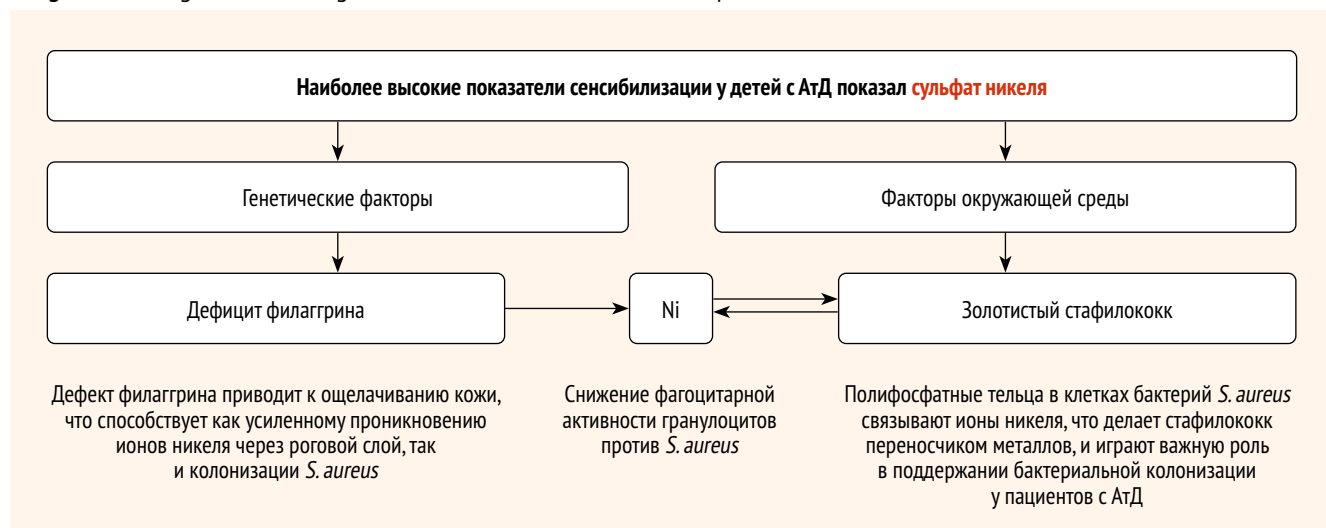
ДИАГНОСТИКА

Для своевременной диагностики НАКД необходимо тщательно собрать анамнез заболевания. Стоит обратить внимание на особенности быта пациента, его привычки, соответствующие возрасту и образу жизни. При всех клинических и анамнестических признаках аллергического контактного дерматита необходимо идентифицировать аллерген.

Основным методом диагностики НАКД является патч-тестирование 5%-м сульфатом никеля ($2,0 \text{ мг/см}^2$) [46]. Несмотря на то, что хлорид никеля более точно имитирует реальное воздействие никелевых сплавов на кожу человека, 5%-й сульфат никеля вызывает меньшее раздражение, сохраняя при этом диагностическую точность данного метода исследования [47, 48]. С целью изучения индивидуальной степени чувствительности организма практикуется поочередное нанесение пластырей с различной концентрацией ионов никеля [49].

Вследствие схожести клинических проявлений нередко могут возникать трудности в дифференциальной диагностике между простым контактным дерматитом и аллергическим контактным дерматитом. В представленной схеме отражены основные отличительные черты обеих нозологий (табл. 1) [50].

● **Рисунок 7.** Патогенез аллергического контактного дерматита на никель при atopическом дерматите
 ● **Figure 7.** Pathogenesis of allergic contact dermatitis to nickel in atopическом дерматите



● **Таблица.** Дифференциальная диагностика простого контактного дерматита и аллергического контактного дерматита, основанная на клинических проявлениях

● **Table.** Differential diagnosis of irritant contact dermatitis and allergic contact dermatitis based on clinical manifestations

Дифференциальная диагностика ПКД и АКД (клинические проявления)		
Критерии	Простой контактный дерматит	Аллергический контактный дерматит
Топическая локализация	ограничивается областью контакта	высыпания выходят за границы воздействия
Границы пораженной области	четко очерченные	размытые
Особенности течения	острое с постепенным разрешением	медленное развитие заболевания с нарастанием симптомов
	феномен «decrecendo»*	феномен «crescendo»*
Клиническая картина	эритема, пузыри, корки, шелушение, лихенификация, трещины	эритема, пузыри, шелушение, лихенификация, трещины + папулезные элементы*
Жалобы	боль, стянутость кожи, болезненность	зуд/жжение

* дифференциальный диагноз между ПКД и АКД, основанный исключительно на клинических признаках, может быть затруднен – требуется проведение патч-тестов

ЛЕЧЕНИЕ

Ведение пациентов с НАКД целесообразно начинать с полного прекращения контакта с аллергеном. Однако иногда полной элиминации не удастся добиться в связи с возможными перекрестными реакциями.

Общая терапия. При генерализованном и системном НАКД (если распространенность поражения больше 20% кожного покрова), а также дерматите, протекающем с формированием выраженной везикулезной и буллезной сыпью, показано назначение кортикостероидов короткого действия (в/в или в/м) в дозе 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней с постепенным снижением дозы. При распространенных дерматитах, сопровождающихся выраженным зудом, рекомендованы инъекционные антигистаминные препараты (в/м или в/в). Сочетанное применение системных стероидов и антигистаминных препаратов назначается для предотвращения обострения кожного процесса, в котором контактный аллерген может выступать в роли триггера, в том случае, если НАКД ассоциирован с аллергодерматозами (например, с атопическим дерматитом).

Местная терапия. Основные наружные средства, применяемые при лечении НАКД, – топические глюкокортикостероиды (ТГКС). При остром и подостром течении заболевания рекомендовано начинать терапию со стероидов сильной потенции, что поможет остановить зуд и предотвратит развитие распространенных форм. При развитии НАКД у детей, а также при локализации дерматита на лице, веках, в складках и на гибкательных поверхностях конечностей рекомендовано использовать негалоенизированные глюкокортикостероидные препараты. В случае осложнения НАКД микробной инфекцией целесообразно применять комбинированные наружные ЛС, содержащие, помимо ГКС, антибиотик и противогрибковые компоненты [51].

Эксперты CALM-IT (Course of Advanced Learning for the Management of Itch) в рекомендациях по местному купиро-

ванию зуда при различных кожных заболеваниях выделяют топический кортикостероид – метилпреднизолон ацепонат – как препарат, обладающий наиболее высоким терапевтическим индексом в лечении зудящих дерматозов, в т. ч. и аллергического контактного дерматита [52]. Метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) – современный негалоенизированный топический глюкокортикостероид 4-го поколения, относящийся к классу сильных стероидов. Доказана его высокая противовоспалительная активность: особенности механизма действия препарата заключаются в активации пролекарства эстеразами в очаге воспаления, в высокой скорости адгезии в кожу и быстрым началом действия благодаря высокой липофильности и сродству к рецепторам клеток-эффекторов воспаления. Метилпреднизолон ацепонат характеризуется минимальным проникновением в кровеносное русло (0,27–2,5%), полной и быстрой инактивацией за счет связывания с глюкуроновой кислотой [52, 53].

Высокая противовоспалительная активность метилпреднизолон ацепоната сочетается с минимальной выраженностью нежелательных явлений (атрофогенным потенциалом, влиянием на системный баланс кортикостероидов). Соотношение указанных «положительных» и «отрицательных» факторов препарата исчисляется как терапевтический индекс топических кортикостероидов (ТИХ). Установлено, что метилпреднизолон ацепонат имеет один из самых высоких терапевтических индексов (ТИХ 2,0) в сравнении с другими топическими стероидами¹ [54, 55], что позволяет применять его не только у взрослых, но и у детей. Выраженное противозудное действие после применения препарата Адвантан у большинства пациентов отмечается через 2–3 дня [56, 57]. Эффективность крема Адвантан, применяемого 1 или 2 раза в день, была сопоставима с эффективностью крема бетаметазона валерата, применяемого 2 раза в день, у взрослых с АтД [58, 59].

¹ Advantan, methylprednisolone aceponate, SmPC, Intendis GmbH, Max-Dohrn-Str. 10, 10589, Berlin, Germany Approval code: G.ADV.09.2013.0003.

Преимуществом Адвантана является наличие 4-х лекарственных форм препарата, содержащих 0,1% действующего вещества (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь), что делает возможным грамотное применение препарата пациентами с различными формами и стадиями кожного процесса [55]. Большинство систематических классификаций определяют метилпреднизолон ацепонат как сильнодействующее вещество, независимо от своей лекарственной формы, что еще раз подчеркивает уникальность препарата [60–62].

Адвантан является оригинальным немецким препаратом. Весь массив данных научных клинических исследований получен с использованием этого препарата, поэтому результаты исследований не могут быть прямо экстраполированы на воспроизведенные препараты (дженерики). На это, в частности, указывает тот факт, что в инструкциях по применению воспроизведенных препаратов нет следующего указания, которое имеется в инструкции к Адвантану: «в ходе клинических исследований при применении Адвантана до 12 нед. у взрослых и до 4 нед. у детей (в т. ч. раннего возраста) не было выявлено развития атрофии кожи, телеангиэктазий, стрий и угреподобных высыпаний»².

² Адвантан® (Advantan®) инструкция по применению. Справочник лекарственных средств VIDAL. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/advantan_11#:~:text=D0%92D0%B7D1%80D0%BE%D1%81D0%BB%D1%88D0%BC%20%D0%B8%20D0%B4D0%B5D1%82D1%8FD0%BC%20D1%81%204.%D0%B%D0%B5%20D0%B4D0%BE%D0%BB%D0%B6D0%B5%D0%BD%20D0%BF%D1%80D0%B5D0%B2D1%8BD1%88D0%B0D1%82D1%8C%20%20D0%BD0%B5D0%B4D0%B5D0%BB%D1%8C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря своим уникальным характеристикам никель еще длительное время будет применяться в изготовлении бытовых предметов, неизбежно способствуя развитию аллергического контактного дерматита у сенсibilизированных лиц. В последние десятилетия активно принимаются законы и директивы по урегулированию допустимых концентраций никеля в предметах быта, что способствует снижению распространенности контактной аллергии среди населения [63]. Однако никель и по сей день остается «главным» контактным аллергеном, который приводит к развитию НАКД не только у детей, но и у взрослых [64]. Данный факт обуславливает необходимость ограничения прямых контактов с никельсодержащими предметами в быту особенно среди детей и подростков, проведения диагностического патч-тестирования и активной терапии НАКД для предотвращения развития вторичного инфицирования. Важно объяснить пациенту, что основой профилактики НАКД служит отказ от пирсинга, регулярного ношения бижутерии, в особенности, во время интенсивной физической деятельности, пребывания на солнце и купания. Пациентам с подтвержденными НАКД рекомендуется также ограничить поступление цинка с продуктами питания и водой [65].



Поступила / Received 17.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.11.2021
Принята в печать / Accepted 04.02.2022

Список литературы / References

- Weston W.L., Weston J.A. Allergic contact dermatitis in children. *Am J Dis Child.* 1984;138(10):932–936. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140480034012>.
- Blascho A. Die Berufsdermatosen der Arbeiter. Das Galvanisiererekm. *Dtsch Med Wschr.* 1889;15:925–927.
- Menné T., Bachmann E. Permanent disability from skin diseases. A study of 564 patients registered over a six year period. *Derm Beruf Umwelt.* 1979;27(2):37–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/487941/>.
- Menné T., Rasmussen K. Regulation of nickel exposure in Denmark. *Contact Dermatitis.* 1990;23(1):57–58. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1990.tb00093.x>.
- Thyssen J.P., Uter W., McFadden J., Menné T., Spiewak R., Vigan M. et al. The EU Nickel Directive revisited – future steps towards better protection against nickel allergy. *Contact Dermatitis.* 2011;64(3):121–125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01852.x>.
- Diepgen T.L., Ofenloch R.F., Bruze M., Bertuccio P., Cazzaniga S., Coenraads P.-J. et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):319–329. <https://doi.org/10.1111/bjd.14167>.
- Mortz C.G., Lauritsen J.M., Bindlev-Jensen C., Andersen K.E. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):523–532. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04078.x>.
- Fors R., Persson M., Bergström E., Stenlund H., Stymne B., Stenberg B. Nickel allergy – prevalence in a population of Swedish youths from patch test and questionnaire data. *Contact Dermatitis.* 2008;58(2):80–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01257.x>.
- Herro E.M., Russell K., Jacob S.E. Allergic Contact Dermatitis in Children: A Guide to Diagnosis and Management. *Practical Dermatology for Pediatrics.* 2010;27–34. Available at: http://bmctoday.net/practicaldermatologypdfs/pdfs/PEDS1010_AllergiesFea.pdf.
- Silverberg N.B., Licht J., Friedler S., Sethi S., Laude T.A. Nickel contact hypersensitivity in children. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(2):110–113. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2002.00057.x>.
- Warshaw E.M., Aschenbeck K.A., Dekoven J.G., Maibach H.I., Taylor J.S., Sasseville D. et al. Piercing and Metal Sensitivity: Extended Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2007–2014. *Dermatitis.* 2017;28(6):333–341. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000324>.
- Yuk J.-S., Shin J.S., Shin J.-Y., Oh E., Kim H., Park W.I. Nickel Allergy Is a Risk Factor for Endometriosis: An 11-Year Population-Based Nested Case-Control Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139388>.
- Fullerton A., Andersen J.R., Hoelgaard A., Menné T. Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis.* 1986;15(3):173–177. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01320.x>.
- Hostýnek J.J., Dreher F., Nakada T., Schwindt D., Anigbogu A., Maibach H.I. Human stratum corneum adsorption of nickel salts. Investigation of depth profiles by tape stripping in vivo. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 2001;(212):11–18. <https://doi.org/10.1080/000155501753279587>.
- Hostýnek J.J., Dreher F., Pelosi A., Anigbogu A., Maibach H.I. Human stratum corneum penetration by nickel. In vivo study of depth distribution after occlusive application of the metal as powder. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 2001;(212):5–10. <https://doi.org/10.1080/000155501753279578>.
- Jellesen M.S., Hilbert L.R., Menné T., Møller P. Nickel-containing coins: a health risk for nickel-sensitive individuals? *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1301–1302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07550.x>.
- Fournier P.-G., Govers T.R. Contamination by nickel, copper and zinc during the handling of euro coins. *Contact Dermatitis.* 2003;48(4):181–188. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2003.00028.x>.
- Jacob S.E. X-box – a source of nickel exposure in children. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):115–116. <https://doi.org/10.1111/pde.12254>.
- Seidenari S., Manzini B.M., Motolese A. Contact sensitization in infants: report of 3 cases. *Contact Dermatitis.* 1992;27(5):319–320. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb03288.x>.
- Jensen P., Hamann D., Hamann C.R., Jellesen M.S., Jacob S.E., Thyssen J.P. Nickel and cobalt release from children's toys purchased in Denmark and the United States. *Dermatitis.* 2014;25(6):356–365. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000084>.
- Parker J.K., Eng D.J., Rasmussen A., Rundle C.W., Bergman D., Jacob S.E. Unreported Sources of Nickel Exposure in Community-Based Facilities Frequented by Children. *Dermatitis.* 2017;28(3):224–226. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000271>.

22. Olms C., Schor J., Yahiaoui-Doktor M. Potential Co-Factors of an Intraoral Contact Allergy-A Cross-Sectional Study. *Dent J (Basel)*. 2020;8(3):83. <https://doi.org/10.3390/dj8030083>.
23. Muris J., Goossens A., Gonçalves M., Bircher A.J., Giménez-Arnau A., Foti C. et al. Sensitization to palladium and nickel in Europe and the relationship with oral disease and dental alloys. *Contact Dermatitis*. 2015;72(5):286–296. <https://doi.org/10.1111/cod.12327>.
24. Lagrelus M., Wahlgren C.-F., Matura M., Kull I., Lidén C. High prevalence of contact allergy in adolescence: results from the population-based BAMSE birth cohort. *Contact Dermatitis*. 2016;74(1):44–51. <https://doi.org/10.1111/cod.12492>.
25. Morren M.-A., Goossens A. Contact Allergy in Children. In: Johansen J.D., Frosch P.J., Lepoittevin J.-P. *Contact Dermatitis*. 8th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. 1252 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03827-3_48.
26. Smith-Sivertsen T., Tschachtchine V., Lund E. Environmental nickel pollution: Does it protect against nickel allergy? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):460–462. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120443>.
27. Nijhawan R.I., Matiz C., Jacob S.E. Contact dermatitis: from basics to allergodermis. *Pediatr Ann*. 2009;38(2):99–108. <https://doi.org/10.3928/00904481-20090201-07>.
28. Krecisz B., Chomiczewska D., Kiec-Swierczynska M., Kaszuba A. Systemic contact dermatitis to nickel present in cocoa in 14-year-old boy. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):335–336. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01235.x>.
29. Jensen C.S., Menné T., Johansen J.D. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2006;54(2):79–86. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00773.x>.
30. Warshaw E.M., Aschenbeck K.A., DeKoven J.G., Maibach H.I., Taylor J.S., Sassequille D. et al. Epidemiology of pediatric nickel sensitivity: Retrospective review of North American Contact Dermatitis Group (NACDG) data 1994–2014. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):664–671. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.071>.
31. Martin S.F. New concepts in cutaneous allergy. *Contact Dermatitis*. 2015;72(1):2–10. <https://doi.org/10.1111/cod.12311>.
32. Schmidt M., Goebeler M. Nickel allergies: paying the Toll for innate immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(10):961–970. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0780-0>.
33. Kaplan D.H., Igyártó B.Z., Gaspari A.A. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):114–124. <https://doi.org/10.1038/nri31510>.
34. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*. 2014;41(5):694–707. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.008>.
35. Malten K.E., Nater J.P., van Ketel W.G. *Patch testing guidelines*. Nijmegen: Dekker & van de Vegt, 1976. 135 p.
36. Mowad C.M., Anderson B., Scheinman P., Pootongkam S., Nedorost S., Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1029–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1139>.
37. Кроучук Д.П., Манчини А.Дж. (ред.). *Детская дерматология*. М.: Практическая медицина; 2010. 608 с. Режим доступа: <https://docplayer.com/27023123-Detskaya-dermatologiya-pediatric-dermatology-a-quick-reference-guide-spravochnik-otdel-dermatologii-amerikanskoj-akademii-pediatrii.html>.
38. Krowchuk D.P., Mancini A.J. (eds.). *Pediatric Dermatology*. Elk Grove Village, IL: Section on Dermatology, American Academy of Pediatrics; 2007. 553 p. Available at: <https://archive.org/details/pediatricdermato0000unse>.
39. Cheng J., Zug K.A. Fragrance allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2014;25(5):232–245. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000067>.
40. Saary J., Qureshi R., Palda V., DeKoven J., Pratt M., Skotnicki-Grant S., Holness L. A systematic review of contact dermatitis treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):845. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.075>.
41. Goossens A., Neyens K., Vigan M. Contact allergy in children. In: *Textbook of contact dermatitis*. Berlin: Springer; 2001. 581 p. https://doi.org/10.1007/978-3-662-10302-9_30.
42. Allen H.B., Vaze N.D., Choi C., Hailu T., Tulbert B.H., Cusack C.A., Joshi S.G. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):260–265. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8627>.
43. Ross-Hansen K., Østergaard O., Tanassi J.T., Thyssen J.P., Johansen J.D., Menné T., Heegaard N.H.H. Filaggrin is a predominant member of the denaturation-resistant nickel-binding proteome of human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1164–1166. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.445>.
44. Bogdali A.M., Antoszczyk G., Dyga W., Obtulowicz A., Bialecka A., Kasprowicz A. et al. Nickel allergy and relationship with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;33:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.06.009>.
45. Rae T. The action of cobalt, nickel and chromium on phagocytosis and bacterial killing by human polymorphonuclear leucocytes; its relevance to infection after total joint arthroplasty. *Biomaterials*. 1983;4(3):175–180. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(83\)90006-6](https://doi.org/10.1016/0142-9612(83)90006-6).
46. Gonzalez H., Jensen T.E. Nickel sequestering by polyphosphate bodies in *Staphylococcus aureus*. *Microbios*. 1998;93(376):179–185. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9721673/>.
47. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T., Andersen K.E., Bircher A., Bruze M. et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195–221. <https://doi.org/10.1111/cod.12432>.
48. Menné T., Calvin G. Concentration threshold of non-occluded nickel exposure in nickel-sensitive individuals and controls with and without surfactant. *Contact Dermatitis*. 1993;29(4):180–184. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03533.x>.
49. Lidén C., Andersson N., Julander A., Matura M. Cobalt allergy: suitable test concentration, and concomitant reactivity to nickel and chromium. *Contact Dermatitis*. 2016;74(6):360–367. <https://doi.org/10.1111/cod.12568>.
50. Fischer L.A., Johansen J.D., Menné T. Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):723–729. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08095.x>.
51. Mateeva V., Angelova-Fischer I. Irritant Contact Dermatitis: Clinical Aspects. In: Maibach H., Honari G. *Applied Dermatotoxicology*. Boston: Academic Press; 2014, 11–39 p. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-420130-9.00002-5>.
52. Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический контактный дерматит (L23). *Российский аллергологический журнал*. 2016;13(6):52–57. <https://doi.org/10.36691/RIA377>.
53. Fedenko E.S., Elisyutina O.G. Federal clinical recommendations. Allergic contact dermatitis (L23). *Russian Journal of Allergy*. 2016;13(6):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RIA377>.
54. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x>.
55. Самгин М.А., Иванов О.Л., Монахов С.А. Авантан в терапии воспалительных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005;(2):30–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17327420>.
56. Sagmin M.A., Ivanov O.L., Monakhov S.A. Advantan in the treatment of inflammatory dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2005;(2):30–34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17327420>.
57. Волкова Е.Н., Ланге Д.А., Родина Ю.А., Тарасова М.В. Метилпреднизолон ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;(5):84–88. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9014/>.
58. Volkova E.N., Lange D.A., Rodina Yu.A., Tarasova M.V. The use of methylprednisolone aceponate in the combined treatment of chronic dermatoses: analysis of erroneous applications. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010;(5):84–88. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9014/>.
59. Тамразова О.Б. Зуд у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2014;4(39):27–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27192793>.
60. Tamrazova O.B. Itching in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2014;4(39):27–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27192793>.
61. Niedner R., Zaumseil R.-P. Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses – An Observational Study in 558 Children. *Akt Dermatol*. 2004;30(6):200–203. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814472>.
62. Ponte G.L., Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 6:9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04711.x>.
63. Curto L., Carnero L., López-Aventin D., Travería G., Roura G., Giménez-Arnau A.M. Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(10):1356–1362. <https://doi.org/10.1111/jdv.12292>.
64. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat*. 1992;3 (Suppl 2):13–15. <https://doi.org/10.3109/09546639209092767>.
65. Самараса Ж.Г., Гименез-Арнау А. Глюкокортикоиды местные. В: Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.) *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 736 с.
66. Samarasa J.G., Gimenez-Arnau A. Glucocorticoids locales. In: Katsambas A.D., Lotti T.M. (eds.) *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin, New York: Springer; 2003. 804 p.
67. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol*

- Venerol.* 2011;25(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x>.
62. Korting H.C., Maibach H.I. (eds.) Topical Glucocorticoids with Increased Benefit / Risk Ratio. *Curr Probl Dermatol.* 1993;21:157–169. <https://doi.org/10.1159/000422375>.
63. Johansen J.D., Menné T., Christophersen J., Kaaber K., Veien N. Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in denmark between 1985–86 and 1997–98, with a special view to the effect of preventive strategies. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):490–495. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03362.x>.
64. Ahlström M.G., Menné T., Thyssen J.P., Johansen J.D. Nickel allergy in a Danish population 25 years after the first nickel regulation. *Contact Dermatitis.* 2017;76(6):325–332. <https://doi.org/10.1111/cod.12782>.
65. Silverberg N.B., Pelletier J.L., Jacob S.E., Schneider L.C. Nickel Allergic Contact Dermatitis: Identification, Treatment, and Prevention. *Pediatrics.* 2020;145(5):e20200628. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0628>.

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры дерматовенерологии, факультет повышения квалификации медицинских работников, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; anait_tamrazova@mail.ru

Селезнев Сергей Павлович, врач-дерматоонколог, Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1; selezserpavl@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of the Department of Dermatovenerology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; anait_tamrazova@mail.ru

Sergey P. Seleznev, Oncologist, City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; selezserpavl@mail.ru

Иммунные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии

Н.Н. Потекаев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Г.П. Терещенко^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Р.А. Ханферьян³, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

А.Л. Савастенко³, <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>, savastenko-al@rudn.ru

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные об иммунопатогенезе, роли цитокинов в воспалении при атопическом дерматите. Рассматриваются патогенетические фенотипы заболевания, связанные с различными нарушениями иммунных механизмов и дисфункцией эпидермального барьера. Показано, что воспалительные процессы при атопическом дерматите реализуются, главным образом, через Th2-лимфоциты и продуцируемые ими IL-4 и IL-13, которые играют ключевую роль в каскаде аллергических реакций. Именно воздействием цитокинов IL-4 и IL-13 обусловлены основные патофизиологические механизмы, такие как уменьшение экспрессии белков эпидермального барьера и подавление терминальной дифференцировки кератиноцитов, нарушение микробиоты, ремоделирование тканей, переключение изотипа иммуноглобулинов В-лимфоцитами и синтез IgE, дегрануляция тучных клеток и базофилов, направленная миграция воспалительных клеток в ткани, зуд. Среднетяжелые и тяжелые формы атопического дерматита требуют назначения системной терапии, которая до недавнего времени была представлена неселективными иммуносупрессивными препаратами, обладающими умеренной эффективностью и выраженными побочными эффектами при их длительном применении. Современная таргетная терапия атопического дерматита предусматривает использование моноклональных антител как против провоспалительных цитокинов, так и их рецепторов. Прицельное воздействие на ключевые механизмы и мишени иммунного воспаления позволяет минимизировать возможные побочные эффекты иммуносупрессивной терапии. Описаны клинические исследования по изучению эффективности и безопасности ингибиторов IL-4 и IL-13 в терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, цитокины, таргетная терапия, дупилумаб, IL-4, IL-13

Для цитирования: Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Ханферьян Р.А., Савастенко А.Л. Иммунные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(3):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-130-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immune mechanisms of atopic dermatitis and new approaches to targeted biological therapy

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Roman A. Khanferyan³, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

Aleksey L. Savastenko³, <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>, savastenko-al@rudn.ru

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Annotation

This review presents current data on immunopathogenesis, the role of cytokines in inflammation in atopic dermatitis (AD). The pathogenetic phenotypes of the disease associated with various abnormalities of immune mechanisms and dysfunction of the epidermal barrier are considered. The inflammatory processes in atopic dermatitis were shown to be implemented mainly through Th2-lymphocytes and IL-4 and IL-13 produced by these cells, which play a key role in the allergic cascade. It is the effects of IL-4 and IL-13 cytokines that determine the main pathophysiological mechanisms, such as decreased expression of epidermal barrier proteins and suppression of terminal differentiation of keratinocytes, microbiota disturbances, tissue remodelling, immunoglobulin isotype switching by B-lymphocytes and IgE synthesis, degranulation of mast cells and basophils, trafficking of inflammatory cells into tissues, itching. Moderate and severe forms of AD require administration of systemic therapy, which has been represented until recently by non-selective immunosuppressive drugs with moderate efficacy and pronounced side effects if they are

used for a long time. Modern targeted therapy of atopic dermatitis provides for the use of monoclonal antibodies against both pro-inflammatory cytokines and their receptors. Directional action on the key mechanisms and targets of immune inflammation can minimize possible side effects of immunosuppressive therapy. Clinical trials on the efficacy and safety of IL-4 and IL-13 inhibitors in the treatment of atopic dermatitis are described.

Keywords: atopic dermatitis, cytokines, targeted therapy, dupilumab, IL-4, IL-13

For citation: Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Khanferyan R.A., Savastenko A.L. Immune mechanisms of atopic dermatitis and new approaches to targeted biological therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-130-136>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи с распространенностью до 25–30% среди детей и до 7–10% среди взрослых. Уровень заболеваемости в XXI в. увеличился практически во всех популяциях – не только среди детей, но и взрослого населения [1, 2]. Манифестация заболевания в большинстве случаев отмечается в первый год жизни (до 80%) и ассоциируется с частым сочетанием с пищевой аллергией, однако у 16,8% наблюдается развитие АтД после подросткового возраста [3]. Зачастую АтД является первым проявлением атопического марша с присоединением других аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит, а также эозинофильный эзофагит и гастроэнтерит, которые также относят к Т2-ассоциированным воспалительным патологическим состояниям [4–8]. Основными симптомами АтД являются экзематозные высыпания на коже в сочетании с интенсивным мучительным зудом, что оказывает значительное влияние на сон, повседневную активность, эмоциональное состояние, увеличивая вероятность тревожных и депрессивных расстройств [9, 10]. Для оценки степени тяжести АтД применяют несколько шкал, наиболее популярные из них SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index), которые объединяют ряд объективных и субъективных параметров, таких как выраженность морфологических симптомов, площадь поражения кожи и зуд. По разным данным легкое течение АтД наблюдается у 60% пациентов, почти 29% имеют среднетяжелую форму и 11% соответствуют критериям тяжелого течения [11, 12]. Степень тяжести заболевания определяет тактику и подходы к лечению, что отражено в рекомендациях по ступенчатому подходу к терапии АтД [13].

Традиционные методы лечения АтД включают местные смягчающие средства, кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. В различных комбинациях эти препараты значительно улучшают течение заболевания легкой и умеренной степени тяжести и остаются базисным методом терапии. Однако около 20% пациентов страдают среднетяжелой и тяжелой формами, когда одной из причин является развитие системного воспаления и местные методы лечения часто бывают малоэффективными [11, 14, 15].

Большинство клиницистов оправданно считают показанием к системной терапии не только распространенные поражения кожи и интермиттирующее течение, но и стойкое поражение кожи лица и видимых участков тела, рефрактерность к адекватной топической терапии, негативное влияние на психосоциальные сферы жизни, частые бактериальные, грибковые и вирусные инфекции [16]. Тяжелые и среднетяжелые формы АтД нередко сочетаются не только с другими атопическими заболеваниями, но и имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, предрасположенность к курению и злоупотреблению алкоголем, более высокий индекс массы тела и, как следствие, развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца [17–20]. Это позволяет назвать АтД системным заболеванием с корреляцией тяжести симптомов и влияния на качество жизни, связанное со здоровьем, что имеет важное значение с позиции необходимости системной терапии.

Традиционная системная терапия АтД подразумевает применение препаратов с иммуносупрессивным действием, таких как циклоспорин А и системные глюкокортикостероиды. Системные глюкокортикостероиды иногда применяются в рутинной практике и могут быть приемлемой опцией в некоторых случаях, например, при назначении короткими курсами для быстрого облегчения состояния при выраженном обострении. Однако их относительная эффективность и тяжелые побочные реакции ставят под сомнение пользу от их длительного применения.

Применение циклоспорина может быть эффективно при АтД, однако, согласно клиническим рекомендациям по АтД от 2020 г. и инструкции по медицинскому применению, в число противопоказаний по применению циклоспорина входит детский возраст до 18 лет [21]. Иммуносупрессивную, системную терапию АтД необходимо проводить до достижения клинической ремиссии заболевания при регулярном контроле лабораторных показателей и оценки тяжести заболевания с учетом сопутствующих заболеваний. Длительное применение циклоспорина во многом ограничено не только его умеренной эффективностью, но и большим количеством серьезных побочных эффектов и нередко требует изменения режима терапии, дозировки, вплоть до прекращения лечения [22]. Одним из важных факторов при назна-

чении системной терапии являются приверженность самих пациентов к лечению, удобство применения и безопасность лекарственных средств. Назначение неселективных иммуносупрессивных препаратов с высокими рисками развития побочных реакций зачастую приводит к отказу или самостоятельному прекращению лечения пациентами.

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм при АтД показывает хорошую эффективность у некоторых пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами, однако определенные факторы, включая ряд противопоказаний, длительность наступления терапевтического эффекта, труднодоступность методики, во многом ограничивают ее применение [23].

ОСНОВНЫЕ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Сложный патогенез АтД связан с нарушениями врожденного и адаптивного иммунных ответов, дисфункцией кожного барьера при участии факторов окружающей среды. Развитие заболевания обусловлено взаимодействием различных подтипов Тh-лимфоцитов (Th2, Th17, Th22) и других иммунокомпетентных клеток (врожденные лимфоидные клетки, дендритные клетки и клетки кожного барьера – кератиноциты). Ключевыми механизмами считают иммунную дисрегуляцию, включающую многочисленные нарушения Th2-лимфоцитов, и выделяемые ими цитокины: интерлейкин (IL) 4, IL-5, IL-13, которые приводят к повышенной выработке IgE, усилению и поддержанию воспаления в коже и усугубляют дефекты кожного барьера [24].

Эпидермальная барьерная функция обеспечивается различными барьерными протеинами, такими как филаггрин (FLG) и лорикрин (LOR), и их белковыми продуктами, а также липидными слоями [25]. Филаггрин является одним из основных белков рогового слоя и синтезируется преимущественно в зернистом слое эпидермиса в виде предшественника – профилаггрина. При дезаминировании и разрушении филаггрина вырабатывается естественный фактор увлажнения, который играет ключевую роль в поддержании гидратации рогового слоя [26, 27]. Мутации, ведущие к нарушению функции филаггрина, являются наиболее частой генетической предрасположенностью к АтД, однако они обнаруживаются лишь у 10–40% пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД [28–30]. Тем не менее при АтД независимо от статуса наличия мутаций экспрессия филаггрина и других маркеров эпидермальной дифференцировки снижена как в пораженной, так и в непораженной коже. Экспрессия генов барьерной дифференцировки регулируется различными внешними и внутренними стимулами, включая Th2 (IL-4, IL-13) и Th22 (IL-22) цитокины [26, 31, 32]. Установлено, что цитокины IL-4, IL-13 посредством активации STAT6 (сигнальный белок и активатор транскрипции б) значительно снижают экспрессию ключевых структурных белков: филаггрина, лорикрина, инволюкина, кератина, что способствует тран-

сэпидермальной потере воды. Кератиноциты, дифференцированные в присутствии IL-4 и IL-13, показывают значительное подавление уровня белков эпидермиса даже у пациентов без наличия мутаций в генах эпидермальной дифференцировки, что приводит к значительному нарушению барьерной функции кожи [31, 33].

Известно, что эволюционно Т2-иммунный ответ развивался для защиты от паразитарных инфекций. Помимо Th2-лимфоцитов, в этом иммунном ответе участвуют и другие клетки, такие как врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), тучные клетки, базофилы, которые являются источником ключевых воспалительных цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5) [34, 35].

С помощью Th2-цитокинов активированные В-клетки начинают синтезировать IgE, часть из которых характеризуется аутореактивностью. Дисфункция кожного барьера и колонизация *Staphylococcus aureus* способствуют прогрессированию заболевания и aberrантной продукции IgE при АтД [36].

Предполагается, что эпидермальные клетки играют важную роль в первых фазах АтД: генетически обусловленный дефект кожного барьера индуцирует продукцию медиаторов кератиноцитами в ответ на раздражение. Эти медиаторы, или аллармины, основные из которых TSLP, IL-33, IL-35, способствуют инициации местной воспалительной реакции, которая, вероятно, способствует возникновению и развитию IgE-сенситизации. Так, в контексте атопического воспаления встревоженные кератиноциты запускают активацию ILC2 и синтез TSLP, IL-25, IL-31, что приводит к усилению продукции IL-4/IL-13 в коже и привлечению эозинофилов, базофилов в период воспаления [37–39]. Кроме того, эти медиаторы снижают продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами, способствуя сильной колонизации кожи золотистым стафилококком. Более ранние исследования сходились на том, что АтД является Th2-заболеванием с передачей сигналов IL-4, поскольку этот цитокин играет ключевую роль в синтезе IgE. Последние исследования убедительно показали, что IL-13 является не менее важным медиатором Th2-ответа в коже [40]. Помимо общих с IL-4 влияний на кожный барьер и иммунное воспаление при АтД, IL-13, по всей видимости, является индуктором повышенного отложения коллагена и ремоделирования фиброзной ткани, приводя к фиброзу с избыточным отложением коллагена, что наблюдается в хронических лихенифицированных очагах кожи при АтД [41, 42]. Также предполагают, что IL-4 и IL-13, наряду с IL-31, могут стимулировать периферические нейроны, чувствительные к зуду [43]. Хронический интенсивный зуд, который наблюдается у больных с АтД, вносит вклад в формирование своего рода порочного круга. Цитокины IL-4, IL-13 и IL-22 подавляют экспрессию структурных белков эпидермиса и ухудшают состояние кожного барьера. Кератиноциты выделяют воспалительный медиатор TSLP, который усиливает Т2 иммунный ответ, и медиаторы зуда (субстанция Р, фактор роста нервов и др.). Расчесывание вследствие интенсивного зуда еще больше ухудшает дисфункцию кожного барьера, а эмоциональный дистресс спо-

способствует нарушению нейровегетативной регуляции и усилению ощущения зуда [44].

Последние достижения молекулярно-генетических исследований позволяют говорить об АтД как о гетерогенном заболевании с наличием нескольких подтипов. При АтД преобладает Т2-воспаление, но также наблюдаются выраженная клеточная инфильтрация кожи или повышенный уровень синтеза цитокинов и хемокинов, продуцируемых Th1-, Th17- и Th22 субпопуляциями лимфоцитов. Показано, что при некоторых подтипах АтД, помимо Th2-лимфоцитов, существенную роль играют Th17- и Th22-лимфоциты, выделяющие цитокины IL-17, IL-19 и IL-22. При этом Th17- и Th22-подтипы демонстрируют сходную активацию с Th2 субпопуляцией лимфоцитов [45, 46]. По сравнению со взрослыми у детей наблюдается низкая экспрессия Th1-цитокинов и хемокинов в коже, и, наоборот, цитокины и хемокины, продуцируемые Th2-клетками, обнаруживаются в детской коже в более высоких уровнях по сравнению со взрослыми. Наряду с этим показано, что маркеры, связанные с Th17/Th22 субпопуляциями, включая антимикробные пептиды, связанные с IL-17, у детей с АтД обнаруживаются в большей степени, чем у взрослых, и их уровень нередко доходит до уровней, часто сравнимых с таковыми у взрослых с псориазом [47].

Необходимо отметить, что IgE-опосредованный механизм не является обязательным условием развития АтД, и на основании уровня IgE в сыворотке крови можно выделить две группы: внешний (extrinsic) и внутренний (intrinsic) АтД. В отличие от внутреннего АтД, внешний тип, который встречается в большинстве случаев (80%), обычно связан с гиперпродукцией IgE и эозинофилией в сыворотке крови, личным и семейным atopическим анамнезом, более тяжелым течением заболевания, что обусловлено также выраженными нарушениями кожного барьера с большей долей мутаций филаггрина и повышенной трансэпидермальной потерей воды [46, 48].

Системный характер АтД подтверждают исследования, в которых показано, что активация иммунной системы выходит далеко за пределы только пораженной кожи. У пациентов с АтД выявляются специфические воспалительные маркеры не только в очагах поражения, но и в видимых здоровых участках кожи, а также в сыворотке крови. Интересно, что у младенцев с ранним началом заболевания еще до появления высыпаний в коже выявляются значительная гиперплазия и активация цитокинов, в частности TSLP, который является основным одним из инициаторов Th2 клеточной дифференцировки наряду с IL-4 [49, 50].

СОВРЕМЕННАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Успехи, достигнутые в последние годы в лечении широко распространенного воспалительного иммуноопосредованного кожного заболевания – псориаза – с применением специфических ингибиторов цитокинов, во много способствовали разработке методов иммунобиотерапии АтД [51, 52]. Новые классы системных методов

лечения АтД представлены биологическими препаратами, которые представляют собой моноклональные антитела, блокирующие ключевые цитокины воспаления или рецепторы к ним. Учитывая многочисленные эффекты IL-4 и IL-13 в механизмах развития и течения АтД, включая нарушение кожного барьера, индукцию бактериального связывания и колонизации, а также привлечение воспалительных клеток, эти цитокины и их рецепторы являются привлекательными кандидатами терапевтического нацеливания. Действительно, за последние годы было разработано несколько терапевтических подходов, направленных на ингибирование этих цитокинов, и дупилумаб является первым биологическим препаратом, одобренным для лечения АтД от среднетяжелой до тяжелой степени [53, 54].

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4, которое взаимодействует с альфа-цепью рецептора IL-4R (IL-4Rα), общей для обоих рецепторов IL-4 и IL-13. Блокирование передачи сигналов IL-4R подавляет Т2-воспаление при воспалительных заболеваниях, таких как АтД, бронхиальная астма и хронический полипозный риносинусит [55–58]. Хотя повышенные уровни IL-4 и IL-13 цитокинов были описаны у пациентов с АтД еще в 1994 г., целевое действие и доказанная клиническая эффективность антагониста альфа-субъединицы рецептора IL-4 дупилумаба позволили подтвердить важность Т2 иммунного пути в патогенезе заболевания. Рецептор IL-4 и IL-13 имеют общую субъединицу рецептора – IL4Rα (рецептор типа II), связываясь с которым, они посредством передачи сигналов через янус-киназу (JAK) 1 и JAK2/TYK2 активируют пути транскрипции STAT. Клинически доказанное эффективное воздействие дупилумаба на основные патофизиологические механизмы иммунного Т2-воспаления сочетается с низкой частотой побочных эффектов. В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности и безопасности применения дупилумаба при других Т2-воспалительных заболеваниях. [55].

Дупилумаб впервые был одобрен в FDA в 2017 г. и в настоящее время во всем мире является препаратом для системной терапии АтД первой линии. В США дупилумаб показан для лечения пациентов с умеренным и тяжелым АтД при недостаточном контроле заболевания с помощью топической лекарственной терапии или наличии к ним противопоказаний; в Японии также рекомендуется в случае неэффективности других местных методов лечения, а в Европе показан пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением, являющихся кандидатами на системную терапию [59]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, дупилумаб также является одним из основных средств системной терапии АтД для пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания. Дупилумаб показал высокую клиническую эффективность в масштабных независимых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Так, в третьей фазе исследований SOLO 1 и 2, CHRONOS, CAFÉ на фоне применения дупилумаба отмечались устойчивое увеличение частоты достижения оценки по шкале глобальной оценки исследователя IGA (Investigator Global

Assessment) 0–1 и частоты достижения показателя EASI-75. Среди побочных эффектов чаще наблюдались реакции в месте инъекции (около 8%), конъюнктивит (8,2%), реже регистрировались местные реакции в виде покраснения, отека и зуда век, боль в горле, респираторные инфекции, эпизоды герпетических высыпаний в области рта. При этом частота кожных инфекционных осложнений АТД, включая герпетиформную экзему, достоверно снижалась в сравнении с группой плацебо [60–62].

Дупилумаб оценивался более чем в 30 клинических исследованиях с участием более 7 тыс. пациентов, в т. ч. в возрасте от 12 до 17 лет при среднетяжелом и тяжелом АТД. В течение 52 нед. профиль безопасности применения дупилумаба у пациентов детского возраста соответствовал профилю безопасности в исследованиях с участием взрослой популяции. По шкале оценки площади и степени тяжести экземы (EASI) у пациентов контрольной группы наблюдалось трехкратное улучшение по сравнению с группой плацебо. Отмечалось более чем в 10 раз больше пациентов, достигших полной ремиссии кожного процесса, и в 7 раз больше пациентов, сообщивших об уменьшении или прекращении зуда, в сравнении с группой плацебо¹. По результатам исследования LIBERTY AD ADOL у подростков на фоне применения дупилумаба отмечалось выраженное снижение баллов по шкалам тяжести IGA, EASI и SCORAD, значимое снижение выраженности зуда (по шкале Peak Pruritus NRS) и статистически и клинически достоверное устойчивое повышение качества жизни (согласно индексам и опросникам CDLQI (The Children's Dermatology Life Quality Index), POEM (Patient Oriented Eczema Measure), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)) [63, 64]. В настоящее время с успешным результатом завершены клинические исследования 3-й фазы, и препарат дупилумаб одобрен в России для лечения неконтролируемого среднетяжелого и тяжелого АТД у пациентов в возрасте с 6 лет [65].

Таким образом, большое количество клинических исследований показало хорошую эффективность и высокий профиль безопасности дупилумаба, однако именно накопленные к настоящему времени данные о его применении в реальной клинической практике, приверженности пациентов к лечению в условиях, не связанных с клиническими испытаниями, переносимости при длительном применении, позволяют считать дупилумаб современным препаратом для системного лечения АТД с высокой терапевтической эффективностью и низкой частотой побочных эффектов. По данным немецкого регистра атопической экземы TREAT, через 3 мес. от начала лечения дупилумабом доля пациентов, достигших показателя EASI-50, EASI-75 и EASI-90 (улучшение показателя EASI на 50, 75 и 90% и более, соответственно) составила 77,1, 57,1 и 25,7% соответственно. Через 6 мес. соответствующие показатели составили 85, 52 и 32%. Показателей индекса IGA 0–1 (т. е. чистая или практически чистая кожа) удалось достичь у 29,5% через 3 мес. и у 33% через 6 мес. Средние

числовые показатели интенсивности зуда через 6 мес. лечения улучшились на 72,2%. Побочные эффекты от лечения в виде конъюнктивита наблюдались у 13,3% через 3 мес. и у 23% пациентов через 6 мес. после начала терапии [66]. В другом сообщении представлены данные о 70 пациентах, получавших дупилумаб, среди них через 6 мес. у 60–70% отмечались улучшение состояния кожи и снижение зуда [67]. Точных опубликованных сведений о приверженности пациентов к лечению не представлено, однако, исходя из плановых посещений и анализа по выполнению рекомендаций специалистов, можно сказать о более чем 90%-й комплаентности. В настоящее время в эпоху пандемии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 вопросы безопасности и повышенных рисков инфицирования у пациентов, получающих системную терапию, особенно актуальны. На сегодняшний день повышенного риска инфицирования у пациентов, принимающих дупилумаб, не наблюдается [68–70]. В отличие от других таргетных препаратов, в период лечения дупилумабом скрининг и лабораторный мониторинг на туберкулез, гепатиты В и С не требуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярная неоднородность АТД и новые возможные терапевтические мишени для инновационных методов лечения являются важнейшим предметом современных исследований. На сегодняшний день активация Т2 иммунной оси однозначно признана ведущей и является общей молекулярной чертой для всех подтипов АТД. Различные варианты АТД в настоящее время рассматриваются как единая нозологическая форма, требующая общих подходов к терапии. Учитывая многочисленные эффекты IL-4 и IL-13 в патофизиологии АТД, в т. ч. в нарушении кожного барьера, индукции бактериального инфицирования и привлечении воспалительных клеток, раннее блокирование иммунного Т2-воспаления предотвращает цитокиновый каскад и активацию сопутствующих клеток в органах-мишенях. Несмотря на то что основной механизм действия дупилумаба напрямую связан с подавлением эффектов ключевых Т2-цитокинов, установлено, что он также приводит к подавлению синтеза некоторых маркеров, продуцируемых Th17 и Th22 субпопуляциями, что доказывает его более широкие фармакологические эффекты, выходящие за рамки только прямого ингибирования IL-4 и IL-13 цитокинов [71]. Активация Т2 сигнального пути включает и другие важные иммунные механизмы, отличные от IL-4 и IL-13, такие как пути продукции IL-31, TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин, способствующий дифференцировке Т-лимфоцитов в Th2-клетки) и др., что обуславливает необходимость дальнейших научных и клинических исследований для анализа более глубоких патофизиологических механизмов развития и течения АТД и последующей разработки новых биотерапевтических подходов лечения [47].

¹ FDA approves Dupixent® (dupilumab) for moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-dupixent-dupilumab-moderate-severe-atopic/>.

Список литературы / References

- Yew Y.W., Thyssen J.P., Silverberg J.I. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):390–401. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.035>.
- Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
- Sugita K., Akdis C.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020;69(2):204–214. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.013>.
- Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–137. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>.
- Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
- Ridolo E., Melli V., De Angelis G., Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:17. <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0055-y>.
- Guarino M.P., Cicala M., Behar J. Eosinophilic esophagitis: New insights in pathogenesis and therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):66–77. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.66>.
- Hill D.A., Grundmeier R.W., Ramos M., Spergel J.M. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>.
- Yu S.H., Attarian H., Zee P., Silverberg J.I. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2016;27(2):50–58. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000161>.
- Yu S.H., Silverberg J.I. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J Invest Dermatol*. 2015;135(12):3183–3186. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.337>.
- Chiesa Fuxench Z.C., Block J.K., Boguniewicz M., Boyle J., Fonacier L., Gelfand J.M. et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):583–590. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.028>.
- Silverberg J.I., Simpson E.L. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014;25(3):107–114. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000034>.
- 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 II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>.
- Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. EADV/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. <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>.
- Ungar B., Garcet S., Gonzalez J., Dhingra N., Correa da Rosa J., Shemer A. et al. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):603–613. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.09.037>.
- Simpson E.L., Bruin-Weller M., Flohr C., Ardern-Jones M.R., Barbarot S., Deleuran M. et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):623–633. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.042>.
- Silverberg J.I., Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):721–728.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.023>.
- Zhang A., Silverberg J.I. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):e606–e616.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.12.013>.
- Silverberg J.I., Becker L., Kwasy M., Menter A.S., Cordoro K.M., Paller A.S. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):144–152. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3059>.
- Hjuler K.F., Böttcher M., Vestergaard C., Deleuran M., Raaby L., Bøtker H.E. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis. *Am J Med*. 2015;128(12):1325–1334.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.05.041>.
- Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.: 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
- Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaïtov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
- Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S65–S76. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
- Johnson B.B., Franco A.I., Beck L.A., Prezzano J.C. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:181–192. <https://doi.org/10.2147/CCID.S163814>.
- Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.008>.
- Furue M., Tsuji G., Mitoma C., Nakahara T., Chiba T., Morino-Koga S., Uchi H. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci*. 2015;80(2):83–88. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.07.011>.
- Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Selvakumar T.A., McPherson T., Taylor S., Ogg G.S. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*. 2012;21(2):104–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x>.
- Bin L., Leung D.Y. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.
- Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A., Campbell L.E., Pohler E., Kezic S. et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):98–104. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.342>.
- Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.
- Howell M.D., Kim B.E., Gao P., Grant A.V., Boguniewicz M., De Benedetto A. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.031>.
- Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Taylor S., Ogg G.S. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):492–498. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x>.
- Takei K., Mitoma C., Hashimoto-Hachiya A., Uchi H., Takahara M., Tsuji G. et al. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol*. 2015;42(2):171–180. <https://doi.org/10.1111/1546-8138.12717>.
- Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. <https://doi.org/10.1038/nrd4624>.
- Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443>.
- Furue M., Chiba T., Tsuji G., Ulzji D., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66(3):398–403. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>.
- Saunders S.P., Moran T., Floudas A., Wurlod F., Kaszklikowska A., Salimi M. et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):482–491. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.045>.
- Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):289–300. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1558-1>.
- Furue M., de Veer S., Jallat M., Briot A., Robin A., Deraison C., Hovnanian A. Transgenic kallikrein 5 mice reproduce major cutaneous and systemic hallmarks of Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2014;211(3):499–513. <https://doi.org/10.1084/jem.20131797>.
- Bao K., Reinhardt R.L. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015;75(1):25–37. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.05.008>.
- He C.H., Lee C.G., Dela Cruz C.S., Lee C.M., Zhou Y., Ahangari F. et al. Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor $\alpha 2$. *Cell Rep*. 2013;4(4):830–841. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.07.032>.
- Oh M.H., Oh S.Y., Yu J., Myers A.C., Leonard W.J., Liu Y.J. et al. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol*. 2011;186(12):7232–7242. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100504>.
- McCormick S.M., Heller N.M. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine*. 2015;75(1):38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.05.023>.
- Klasa B., Cichocka-Jarosz E. Atopic Dermatitis – Current State of Research on Biological Treatment. *J Mother Child*. 2020;24(1):53–66. <https://doi.org/10.54763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010>.
- Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B., Kim S.J., de Guzman Strong C., Xu H. et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1254–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.015>.
- Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Gittler J., Shemer A., Cardinale I., de Guzman Strong C. et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):361–370. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.046>.
- Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):28–35. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.005>.

48. Martel B.C., Litman T., Hald A., Norsgaard H., Lovato P., Dyring-Andersen B. et al. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2016;25(6):453–459. <https://doi.org/10.1111/exd.12967>.
49. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., Czarnowicki T., Huynh T., Tran G. et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.013>.
50. Kim J., Kim B.E., Lee J., Han Y., Jun H.Y., Kim H. et al. Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1282–1285.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1306>.
51. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):387–397. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.012>.
52. Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):324–336. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.015>.
53. Moyle M., Cevikbas F., Harden J.L., Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):756–768. <https://doi.org/10.1111/exd.13911>.
54. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723–1734. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.004>.
55. Harb H., Chatila T.A. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>.
56. Massoud A.H., Charbonnier L.M., Lopez D., Pellegrini M., Phipatanakul W., Chatila T.A. An asthma-associated IL4R variant exacerbates airway inflammation by promoting conversion of regulatory T cells to TH17-like cells. *Nat Med*. 2016;22(9):1013–1022. <https://doi.org/10.1038/nm.4147>.
57. Thaçi D., Simpson E.L., Beck L.A., Bieber T., Blauvelt A., Papp K. et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10013):40–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8).
58. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
59. Deleuran M., Thaçi D., Beck L.A., de Bruin-Weller M., Blauvelt A., Forman S. et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):377–388. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.074>.
60. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., Weisman J., Pariser D. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
61. De Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–1101. <https://doi.org/10.1111/bjd.16156>.
62. Gooderham M.J., Hong H.C., Eshtiahi P., Papp K.A. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3 Suppl 1):S28–S36. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>.
63. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Boguniewicz M., Sher L., Gooderham M.J. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>.
64. Paller A.S., Bansal A., Simpson E.L., Boguniewicz M., Blauvelt A., Siegfried E.C. et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):119–131. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>.
65. Paller A.S., Siegfried E.C., Thaçi D., Wollenberg A., Cork M.J., Arkwright P.D. et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>.
66. Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A. et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATGermany. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):382–384. <https://doi.org/10.1111/bjd.18958>.
67. Ruiz-Villaverde R., Dominguez-Cruz J., Armario-Hita J.C., Martinez-Pilar L., Alcantara-Luna S., Pereyra-Rodriguez J.J. Dupilumab: short-term effectiveness and security in real clinical practice – A retrospective multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):e21–e22. <https://doi.org/10.1111/jdv.15118>.
68. Carugno A., Raponi F., Locatelli A.G., Vezzoli P., Gambini D.M., Di Mercurio M. et al. No evidence of increased risk for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in patients treated with Dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area – Bergamo, Lombardy, Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):e433–e434. <https://doi.org/10.1111/jdv.16552>.
69. Ceryn J., Niedźwiedz M., Skibińska M., Ciężńska M., Lesiak A., Narbutt J. COVID-19 in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: Three Cases and a Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1131–1138. <https://doi.org/10.2147/CCID.S321003>.
70. Kridin K., Schommern Y., Solomon A., Onn E., Bitan D.T., Weinstein O., Cohen A.D. Risk of COVID-19 and its complications in patients with atopic dermatitis undergoing dupilumab treatment—a population-based cohort study. *Immunol Res*. 2022;70(1):106–113. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09234-z>.
71. Hamilton J.D., Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Cardinale I., Li X., Kostic A. et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1293–1300. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.013>.
72. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>.

Информация об авторах:

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; 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; klinderma@mail.ru

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром «Клиника аллергических болезней кожи» филиала «Юго-Западный», Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gala_ter@mail.ru

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; khanfer1949@gmail.com

Савастенко Алексей Леонидович, заведующий учебной частью кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; savastenko-al@rudn.ru

Information about authors:

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 the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center "Clinic of Allergic Skin Diseases" of the South-West Branch, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Allergology with a Course in Immunology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gala_ter@mail.ru

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; khanfer1949@gmail.com

Aleksey L. Savastenko, Head of the Educational Department of the Department of Dermatovenereology and Allergology with a Course of Immunology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; savastenko-al@rudn.ru