

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



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 13

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, академик 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

### 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 29 июля 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 аудитории 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	«Акушерство и 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	«Акушерство и 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:**  
REMIIDIUM GROUP LLC

**Editor-in-Chief:**

Aydar Ishmukhametov, Acad. 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@remidium.ru

**Address of the founder and editorial office:**

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,  
Moscow, 105082, Russia  
e-mail: remidium@remidium.ru

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

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of REMIDIUM GROUP LLC:**

<https://remidium.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 "Fontgrafika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on July 29, 2022.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

**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 Valery M. Svistushkin</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**, академик 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.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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., доцент, 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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) (*аллергология, дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Никифоров В.С.**, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

**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*)

**Свистушкин 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*)

**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**, Acad. 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 Dermatovenerology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia)

### Editorial review board:

**S.N. Avedev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (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 Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

**D.N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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. Vizev**, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

**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) (*Allergology, Dermatovenerology*)

**A.I. Kryukov**, Dr. Sci., Prof., Sverzhovskiy 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*)

**VI. 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. Mkrumyan**, 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*)

**V.S. Nikiforov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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

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

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

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

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

**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 Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology 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*)

**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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

**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

<b>Соболев В.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Каткова К.В., Соболева А.Г., Корсунская И.М.</b> Экспрессия гена <i>TNF-α</i> в иммунных клетках больных псориазом и псориазическим артритом	6
<b>Круглова Л.С., Грязева Н.В.</b> Вопросы терапии поствоспалительной гиперпигментации постакне	11
<b>Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М.</b> Нетакимаб в терапии псориазической ониходистрофии	18
<b>Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В., Гусарова Е.С., Набиева Р.Р.</b> Сравнительная оценка результатов терапии акне легкой степени	24
<b>Каткова К.В., Денисова Е.В., Соболева А.Г., Печатникова Е.А., Жукова О.В., Соболев В.В., Корсунская И.М.</b> Коронавирусная инфекция и псориаз: взаимосвязь и последствия	32
<b>Дворянкова Е.В., Шевченко Н.А., Жукова О.В.</b> Психиатрическая коморбидность и психоэмоциональный статус больных с акне	38

### Аллергодерматозы

<b>Тамразова О.Б., Глухова Е.А., Тамразова А.В.</b> Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck)	47
<b>Жильцова Е.Е., Политов С.А., Баковецкая О.В.</b> Клинические особенности и тактика терапии коморбидных дерматозов	54
<b>Ковалева Ю.С., Кокина О.А.</b> Поликомпонентные препараты в терапии интертригинозных дерматозов	60
<b>Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П., Немер А.А.М.</b> Бактериофаги в терапии и профилактике атопического дерматита и дерматозов, осложненных вторичной бактериальной инфекцией	66

## Content

### Dermal diseases

<b>Sobolev V.V., Chebysheva S.N., Geppe N.A., Katkova K.V., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M.</b> <i>TNF-α</i> gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis	6
<b>Kruglova L.S., Gryazeva N.V.</b> Issues of therapy for post-acne post-inflammatory hyperpigmentation	11
<b>Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Al-Hawatma A.A.-H.M.</b> Netakimab in the therapy of psoriatic onychodystrophy	18
<b>Khismatulina I.M., Faizullina E.V., Gusarova E.S., Nabieva R.R.</b> Comparative evaluation of therapy results in mild acne	24
<b>Katkova K.V., Denisova E.V., Soboleva A.G., Pechatnikova E.A., Zhukova O.V., Sobolev V.V., Korsunskaya I.M.</b> Coronavirus infection and psoriasis: relationship and consequences	32
<b>Dvoriankova E.V., Shevchenko N.A., Zhukova O.V.</b> Psychiatric comorbidity and psycho-emotional status of patients with acne	38

### Allergodermatoses

<b>Tamrazova O.B., Glukhova E.A., Tamrazova A.V.</b> Features of the course of atopic dermatitis with facial and neck lesions (head and neck)	47
<b>Zhiltsova E.E., Politov S.A., Bakovetskaya O.V.</b> Clinical features and tactics of therapy of comorbid dermatoses	54
<b>Kovaleva Yu.S., Kokina O.A.</b> Polycomponent drugs in the treatment of intertriginous dermatosis	60
<b>Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Nemer A.A.M.</b> Bacteriophages in the treatment and prevention of atopic dermatitis and dermatoses complicated by secondary bacterial infection	66

# Экспрессия гена *TNF-α* в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом

В.В. Соболев<sup>1,2✉</sup>, vlsobolew@gmail.com, С.Н. Чебышева<sup>3</sup>, Н.А. Геппе<sup>3</sup>, К.В. Каткова<sup>4</sup>, А.Г. Соболева<sup>1,5</sup>, И.М. Корсунская<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

<sup>4</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

## Резюме

**Введение.** Псориатическая болезнь – это гетерогенное воспалительное заболевание с различными клиническими проявлениями, включающими бляшечный псориаз и псориатический артрит. Было показано, что повышенный уровень *TNF-α* наблюдается как при псориатическом артрите, так и при псориазе. Изучение закономерности экспрессии гена *TNF-α* может помочь в дифференциальной диагностике псориатического артрита и псориаза.

**Цель** – изучить закономерность экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках крови больных псориатическим артритом и псориазом для возможной дифференциальной диагностики двух патологий.

**Материалы и методы.** Выделение мононуклеарных клеток проводили из периферической крови 31 пациента с псориазом бляшечного типа, 45 пациентов с псориатическим артритом и 20 здоровых людей из контрольной группы. Экспрессию гена *TNF-α* анализировали методом ПЦР в реальном времени.

**Результаты и обсуждение.** В результате сравнения было выявлено, что уровень экспрессии *TNF-α* у больных псориатическим артритом в 179 раз превышает уровень экспрессии у здоровых волонтеров. Уровень экспрессии *TNF-α* у больных псориазом также значительно (в 106 раз) превышал уровень экспрессии у здоровых людей. Удалось выявить достоверную разницу между пациентами с псориатическим артритом и псориазом.

**Выводы.** Больные псориазом по уровню экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с псориатическим артритом. Высокий уровень экспрессии гена *TNF-α* может стать маркером возможного поражения суставов у больных псориазом и сигналом для пересмотра терапевтического подхода к конкретному пациенту.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, псориаз, *TNF-α*, экспрессия гена, ПЦР-РВ

**Для цитирования:** Соболев В.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Каткова К.В., Соболева А.Г., Корсунская И.М. Экспрессия гена *TNF-α* в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом. *Медицинский совет.* 2022;16(13):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## *TNF-α* gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Vladimir V. Sobolev<sup>1,2✉</sup>, vlsobolew@gmail.com, Svetlana N. Chebysheva<sup>3</sup>, Natalia A. Geppe<sup>3</sup>, Ksenia V. Katkova<sup>4</sup>, Anna G. Soboleva<sup>1,5</sup>, Irina M. Korsunskaya<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

<sup>4</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>5</sup> Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

## Abstract

**Introduction.** Psoriatic disease is a heterogeneous inflammatory disease with different clinical manifestations, including plaque psoriasis and psoriatic arthritis. It has been shown that elevated levels of *TNF-α* are observed in both psoriatic arthritis and psoriasis. Studying the *TNF-α* gene expression pattern can help in the differential diagnosis between psoriatic arthritis and psoriasis.

**The objective** is to study the *TNF-α* gene expression pattern in blood mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and psoriasis for possible differential diagnosis between these two diseases.

**Materials and methods.** Mononuclear cells were isolated from the peripheral blood of 31 patients with plaque psoriasis, 45 patients with psoriatic arthritis and 20 healthy controls. The expression level of the *TNF- $\alpha$*  gene was analysed using a real-time PCR method.

**Results and discussion.** As a result of the comparison, the expression level of *TNF- $\alpha$*  in patients with psoriatic arthritis was found to be 179 times higher than the expression level in healthy volunteers. The expression level of *TNF- $\alpha$*  in patients with psoriasis was also significantly (106 times) higher than the expression level in healthy people. We managed to identify a significant difference between patients with psoriatic arthritis and psoriasis.

**Conclusions.** Patients with psoriasis in terms of *TNF- $\alpha$*  gene expression level in mononuclear cells are close to the condition of patients with psoriatic arthritis. A high level of *TNF- $\alpha$*  gene expression can become a marker of possible joint injury in patients with psoriasis and a signal to revise the therapeutic approach to a particular patient.

**Keywords:** psoriatic arthritis, psoriasis, *TNF- $\alpha$* , gene expression, RT-PCR

**For citation:** Sobolev V.V., Chebysheva S.N., Geppe N.A., Katkova K.V., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M. *TNF- $\alpha$*  gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

TNF $\alpha$  – ключевой цитокин в ответе врожденного иммунитета, при развитии псориаза повышается его концентрация. Белок имеет множество эффектов – от воспаления до апоптоза, кроме того, он стимулирует синтез провоспалительных молекул (интерлейкин (IL) 1, -6, -8, нуклеарный (ядерный) фактор каппа би (NF- $\kappa$ B)), молекул адгезии (молекул клеточной адгезии ICAM-1, P-селектина, E-селектина) [1].

Было показано, что патогенез как псориатического артрита (ПсА), так и псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами клеток Т-хелперов 17 (Th17) и ключевыми цитокинами в структурах суставов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, -17A, -21, -22 и -23 [2–5]. Небольшое количество исследований показало, что повышенные сывороточные уровни провоспалительного цитокина IL-33 и уровни синовиальной ткани ангиогенного цитокина IL-18 также коррелировали с воспалением у пациентов с псориатическим заболеванием [6, 7].

TNF- $\alpha$ , несомненно, играет одну из ключевых ролей в псориатическом процессе, наряду с другими ключевыми игроками, такими как IL-17 [8], STAT3 (signal transducers and activators of transcription – сигнальный белок и активатор транскрипции) [9], PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами) [10–12], IL-22, IL-23 [13], COMT (катехол-О-метилтрансфераза) [14] и др.

Поскольку TNF- $\alpha$  участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний, белок стал терапевтической мишенью для лечения псориаза и ревматоидного артрита. Предполагается, что антагонисты TNF- $\alpha$  действуют двумя путями: блокируют TNF-рецепторы или же, связываясь с TNF- $\alpha$ , инактивируют провоспалительную активность цитокина, что клинически проявляется ремиссией симптомов патологии. Так, этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб широко используются для лечения псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона и некоторых других аутоиммунных заболеваний. Антагонисты TNF- $\alpha$  составляют значительную долю на мировом рынке антипсориатических препаратов [15].

ПсА и псориаз являются многофакторными воспалительными иммуноопосредованными заболеваниями с большим количеством генов, вовлеченных в сигнальные патологические процессы [16–18].

**Целью** нашей работы стало изучение закономерности экспрессии гена *TNF- $\alpha$*  в мононуклеарных клетках крови больных ПсА и псориазом для возможной дифференциальной диагностики двух патологий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы образцы периферической крови пациентов, проходивших лечение в больнице имени В.Г. Короленко Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии и в Клиническом институте детского здоровья имени Н.Ф. Филатова (Университетская детская клиническая больница). Из образцов периферической крови выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС), из которых в свою очередь выделяли рибонуклеиновую кислоту (РНК), синтезировали комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК) и проводили полуколичественный ПЦР-анализ (полимеразная цепная реакция) в реальном времени. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Забор крови проводился с информированного согласия пациентов или их родственников.

Всего было проанализировано 96 образцов, из них – 31 пациент с псориазом бляшечного типа, 45 пациентов с ПсА и 20 здоровых людей из контрольной группы (*таблица*).

Для выделения мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) выполняли центрифугирование в градиенте плотности. Для экстракции клеток применяли метод выделения с помощью фиколла. Для этого 7 мл раствора фиколла (плотность 1,077 г/см<sup>3</sup>, «ДИА-М») помещали в коническую пробирку Эппендорфа объемом 15 мл и затем осторожно покрывали 7 мл цельной крови. После этого пробирку центрифугировали 25 мин при 1200 г и 4 °С. Промежуточную фазу, содержащую клеточ-

- **Таблица.** Характеристика пациентов с псориатическим артритом и псориазом и здоровых волонтеров, M ± SD
- **Table.** Characteristics of patients with psoriatic arthritis and psoriasis, and healthy volunteers, M ± SD

Группа	Пол, n (%)	Возраст, лет	Индекс PASI, баллы
Пациенты с псориатическим артритом	Все пациенты, 45 (100%)	17,08 ± 1,5	24 ± 8,4
	Мужчины, 25 (55,6%)	16,8 ± 1,41	22,4 ± 8,4
	Женщины, 20 (44,4%)	17,45 ± 1,53	26,05 ± 7,8
Пациенты с Psoriasis V. (с тяжелым поражением)	Все пациенты, 14 (100%)	16,85 ± 1,35	15 ± 2,54
	Мужчины, 7 (50%)	16,7 ± 1,3	14,7 ± 2,8
	Женщины, 7 (50%)	17 ± 1,4	15,3 ± 2,1
Пациенты с Psoriasis V. (со среднелегким поражением)	Все пациенты, 17 (100%)	16,76 ± 1,25	7,76 ± 1,75
	Мужчины, 9 (53%)	16,7 ± 1,16	7,7 ± 1,88
	Женщины, 8 (47%)	16,87 ± 1,27	7,9 ± 1,45
Здоровые волонтеры	Все пациенты, 20, (100%)	19,05 ± 0,94	n/a
	Мужчины, 11 (55%)	19,09 ± 0,94	n/a
	Женщины, 9 (45%)	19 ± 1	n/a

Примечание. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза.

ный слой, собирали из пробирки и помещали в новую пробирку объемом 15 мл для дальнейшей процедуры промывки. К осадку клеток добавляли 15 мл буфера DPBS (10X без Ca и Mg, с 0,5% Tween 20, pH 7,4), а затем центрифугировали в течение 15 мин при 400 g при 20 °C. Супернатант осторожно удаляли и промывку повторяли один раз с разницей только в объеме буфера DPBS (10 мл). После последнего центрифугирования и добавления 500 мкл культуральной среды (RPMI) проводили подсчет клеток и оценку жизнеспособности.

Для выделения РНК использовали спин-колонки Qiagen и стандартный набор RNeasy Mini Kit® (Qiagen, Германия). Для удаления следов ДНК использовали дополнительную обработку образцов ДНКазой (Qiagen, Германия). Концентрацию РНК измеряли с помощью NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США).

Обратную транскрипцию проводили в объеме 200 мкл; смесь включала буфер, dNTP, 100 единиц обратной транскриптазы (M\_MLV, Promega, США), 20 единиц ингибитора РНКаз (RNasin, Promega), 500 нг олиго (dT) праймеров (DNA-Synthes®, Россия) и образец РНК (не более 100 нг/мкл). Смесь инкубировали при 37 °C в течение 1 ч.

ПЦР в реальном времени выполняли в 96-луночных оптических планшетах с использованием флуоресцентных красителей SYBR Green (Eurogen®, Россия) и праймеров на ген *TNF-α* (DNA-Synthesis®, Россия).

Для амплификации использовали прибор Bio-Rad, CFX96™, и следующую программу: (1) денатурация при 95 °C в течение 4 мин, (2) денатурация при 94 °C в течение 15 сек, (3–4) отжиг и удлинение при 60 °C в течение

30 сек, (5) этапы 2–4 повторяли 40 раз. В качестве референсного гена использовали *GAPDH*.

Результаты ПЦР анализировали с использованием метода  $2^{-\Delta\Delta CT}$  [19].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В своей работе мы использовали три группы сравнения: больные ПсА, больные псориазом и здоровые волонтеры. Группу больных псориазом мы разделили по тяжести заболевания на две подгруппы: с легким и тяжелым течением.

Поскольку ранее неоднократно было показано, что патогенез ПсА и псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами иммунных клеток и ключевыми цитокинами, то было решено изучить экспрессию ключевых генов на системном иммунном уровне. В качестве исходного образца для всех групп использовали периферическую кровь, из которой выделяли мононуклеарные клетки.

В итоге был проведен анализ экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках, выделенных из крови больных псориазом, ПсА и здоровых добровольцев.

Сравнивая уровни экспрессии больных ПсА и здоровых волонтеров, было выявлено, что уровень экспрессии *TNF-α* у больных ПсА в 179 раз превышает уровень его экспрессии у здоровых волонтеров (рис. 1).

Уровень экспрессии *TNF-α* у больных псориазом также значительно (в 106 раз) превышал уровень экспрессии у здоровых волонтеров (рис. 2).

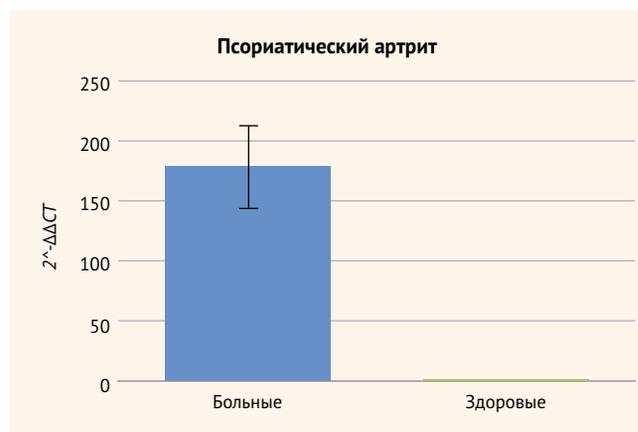
Следует отметить, что достоверно отличались между собой группы больных ПсА и псориазом (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дендритные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты – основные клетки, синтезирующие *TNF-α* при кожном псориазе, в меньшей степени тучные клетки, киллерные

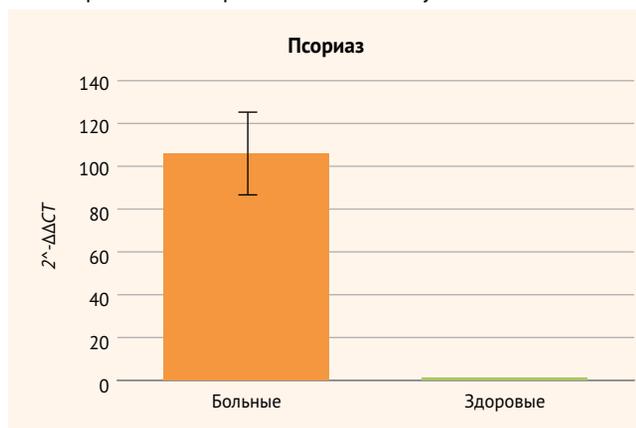
- **Рисунок 1.** Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом и здоровых волонтеров

- **Figure 1.** The level of *TNF-α* gene expression in mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and healthy volunteers



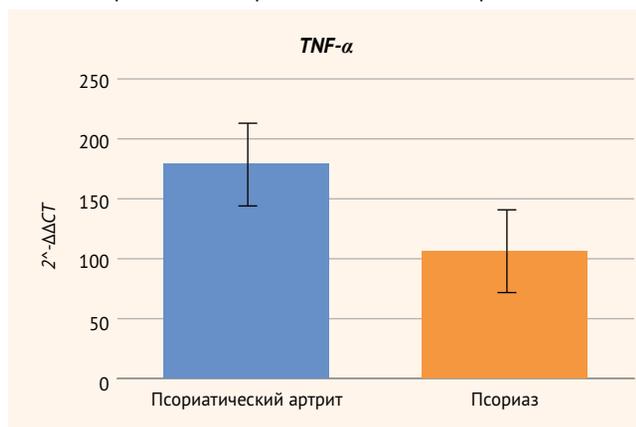
Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ).

- **Рисунок 2.** Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориазом и здоровых волонтеров
- **Figure 2.** The level of *TNF-α* gene expression in mononuclear cells of patients with psoriasis and healthy volunteers



Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ).

- **Рисунок 3.** Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом и псориазом
- **Figure 3.** The level of *TNF-α* gene expression in mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and psoriasis



Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ).

клетки, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, кератиноциты и фибробласты [1].

Не вызывает сомнения, что различные молекулярные пути с участием этого провоспалительного цитокина управляют патогенезом как ПсА, так псориаза, и в целом патогенез ПсА и псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами иммунных клеток.

Известно, что *TNF-α* ассоциирован с активным воспалением и пролиферацией кератиноцитов при ПсА и псориазе, в пораженной коже его концентрация выше в сравнении с непораженными участками и снижается при эффективной терапии [15]. Так, доказана эффективность ацетретины и циклоспорина для лечения бляшечного псориаза средней тяжести. Исследователи показали значимое снижение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза) и концентраций IL-2 и *TNF-α* в сыворотке крови пациентов [20]. Хотя в другой работе при помощи иммуноферментного анализа оценивали эффективность воздействия пропилтиоурацилом на уровень циркулирующего *TNF-α* в сыворотке пациентов со стабильными псориатическими бляшками и индекс PASI значительно снизился, а отсутствие изменений уровня в сыворотке крови пациентов авторы объяснили непродолжительностью периода наблюдения – 12 нед. [21].

Нарушения в специфической передаче сигналов могут объяснить повышение экспрессии провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях, в частности при развитии псориаза. Так, при повышенном содержании белка *TNF-α* в кератиноцитах псориатических бляшек относительно непораженных участков показаны сходные уровни мРНК (матричная РНК). Авторы работы пришли к выводу, что экспрессия *TNF-α* в пораженной коже регулируется посттранскрипционно [22].

Однако работ, изучающих закономерности экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках крови больных ПсА и псориазом для возможной дифференциальной диагностики двух патологий, не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своей работе мы попытались дифференцировать два заболевания – псориаз и ПсА по показателю уровня экспрессии *TNF-α* в иммунных клетках крови. Нам удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии *TNF-α* между пациентами с ПсА и псориазом. При этом уровень экспрессии *TNF-α* в иммунных клетках крови пациентов с ПсА значительно превышал его уровень у пациентов с псориазом.



Поступила / Received 13.06.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2022  
Принята в печать / 08.07.2022

## Список литературы / References

1. Fantuzzi F., Del Giglio M., Gisondi P., Girolomoni G. Targeting tumor necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(9):1085–1096. <https://doi.org/10.1517/14728222.12.9.1085>.
2. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013;630620. <https://doi.org/10.1155/2013/630620>.
3. Marinoni B., Ceribelli A., Massarotti M.S., Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(1):9–19. <https://doi.org/10.1007/s13317-013-0057-4>.
4. Соболев В.В., Денисова Е.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М. Экспрессия гена IL-6 как маркер патологического состояния при псориазе и псориатическом артрите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;173(1):92–95. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-1-92-95>.
5. Соболев В.В., Денисова Е.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(1):77–80. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05497-0>.
6. Sobolev V.V., Soboleva A.G., Denisova E.V., Pechatnikova E.A., Dvoryankova E., Korsunskaya I.M., Mezentsev A. Proteomic Studies of Psoriasis. *Biomedicines*. 2022;10(3):619. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030619>.
7. Li J., Liu L., Rui W., Li X., Xuan D., Zheng S. et al. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology*. 2017;233(1):37–46. <https://doi.org/10.1159/000471798>.
8. Przepiera-Będzak H., Fischer K., Brzosko M. Serum Interleukin-18, Fetuin-A, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, and Endothelin-1 in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1255. <https://doi.org/10.3390/ijms17081255>.
9. Johansen C., Usher P.A., Kjellerup R.B., Lundsgaard D., Iversen L., Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors

- in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):319–324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2135.2008.08902.x>.
9. Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет.* 2020;(12):71–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-71-74>.  
Sobolev V.V., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. Alteration of STAT3 gene expression in psoriasis treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(12):71–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-71-74>.
  10. Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Mezentsev A., Dvoriankova E., Piruzyan A. et al. Analysis of PPAR $\gamma$  Signaling Activity in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8603. <https://doi.org/10.3390/ijms22168603>.
  11. Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Dvoriankova E., Piruzyan A., Mildzikhova D. et al. The Model of PPAR $\gamma$ -Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Res.* 2020;6529057. <https://doi.org/10.1155/2020/6529057>.
  12. Соболев В.В., Соболева А.Г., Потехаев Н.Н., Мельниченко О.О., Корсунская И.М., Артемьева С.И. Анализ экспрессии гена PPAR $\gamma$  при лечении псориаза. *Медицинский совет.* 2021;(8):82–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-82-87>.  
Sobolev V.V., Soboleva A.G., Potekhaev N.N., Melnichenko O.O., Korsunskaya I.M., Artemyeva S.I. PPAR $\gamma$  gene expression analysis in psoriasis treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(8):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-82-87>.
  13. Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J., Ouyang W. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445(7128):648–651. <https://doi.org/10.1038/nature05505>.
  14. Sobolev V., Sakaniya L., Tretiakov A., Kokaeva Z., Naumova E., Rudko O. et al. Association of GA genotype of SNP rs4680 in COMT gene with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(4):309–315. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01904-1>.
  15. Mussi A., Bonifati C., Carducci M., D'Agosto G., Pimpinelli F., D'Urso D. et al. Serum TNF- $\alpha$  levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1997;11(3):115–118. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9498161/>.
  16. Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V., Ivanikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways.* Amsterdam, New York: Elsevier; 2019. 732 p. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-00586-1>.
  17. Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V., Ivanikova N.V. et al. Chapter 11 – Diseases of the skin and subcutaneous tissue. In: Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V., Ivanikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways.* Amsterdam, New York: Elsevier; 2019, pp. 493–532. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817086-1.00011-7>.
  18. Sobolev V.V., Mezentsev A.V., Ziganshin R.H., Soboleva A.G., Denieva M., Korsunskaya I.M., Svitch O.A. LC-MS/MS analysis of lesional and normally looking psoriatic skin reveals significant changes in protein metabolism and RNA processing. *PLoS ONE.* 2021;16(5):e0240956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240956>.
  19. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2 $^{-\Delta\Delta C_T}$  Method. *Methods.* 2001;25(4):402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.
  20. Akçali C., Guven E.H., Kirtak N., Inaloz H.S., Ozgoztasi O., Guvenc U. Serum concentrations of interleukin-2 and tumour necrosis factor- $\alpha$  under cyclosporine versus acitretin treatment in plaque-type psoriasis. *J Int Med Res.* 2014;42(5):1118–1122. <https://doi.org/10.1177/0300060514539280>.
  21. Elias A.N., Nanda V.S., Pandian R. Serum TNF- $\alpha$  in psoriasis after treatment with propylthiouracil, an antithyroid thioureylene. *BMC Dermatol.* 2004;4:4. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-4-4>.
  22. Johansen C., Funding A.T., Otkjaer K., Kragballe K., Jensen U.B., Madsen M. et al. Protein expression of TNF- $\alpha$  in psoriatic skin is regulated at a posttranscriptional level by MAPK-activated protein kinase 2. *J Immunol.* 2006;176(3):1431–1438. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1431>.

### Информация об авторах:

**Соболев Владимир Васильевич**, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; [vsobolew@gmail.com](mailto:vsobolew@gmail.com)

**Чебышева Светлана Николаевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Каткова Ксения Васильевна**, врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-2683-1035>; [gladyshvak@gmail.com](mailto:gladyshvak@gmail.com)

**Соболева Анна Геннадьевна**, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; SPIN-код: 2582-5511; [annasobo@mail.ru](mailto:annasobo@mail.ru)

**Корсунская Ирина Марковна**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; SPIN-код: 3335-2019; [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

### Information about the authors:

**Vladimir V. Sobolev**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; [vsobolew@gmail.com](mailto:vsobolew@gmail.com)

**Svetlana N. Chebysheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

**Natalia A. Geppe**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Ksenia V. Katkova**, Doctor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2683-1035>; [gladyshvak@gmail.com](mailto:gladyshvak@gmail.com)

**Anna G. Soboleva**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Researcher, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; [annasobo@mail.ru](mailto:annasobo@mail.ru)

**Irina M. Korsunskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

## Вопросы терапии поствоспалительной гиперпигментации постакне

Л.С. Круглова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>, [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

Н.В. Грязева, <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>, [tynrik@yandex.ru](mailto:tynrik@yandex.ru)

Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

### Резюме

**Введение.** Поствоспалительная гиперпигментация постакне наиболее часто формируется у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью акне. Пигментация постакне может носить стойкий характер и сохраняться от месяцев до нескольких лет, что оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Она встречается в любом возрасте с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

**Цель исследования.** Оценить влияние дерматокосметических средств – сыворотки с тройным действием (на основе тиамидола, салициловой кислоты и ликохалкона А) и флюида для проблемной кожи SPF30 на состояние кожи у пациентов со среднетяжелой и тяжелой поствоспалительной гиперпигментацией постакне.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 57 пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией постакне с локализацией на коже лица. Возраст пациентов составил  $22,4 \pm 2,7$  года. У 32 пациентов диагностировалась легкая степень тяжести ПВГ постакне, у 25 – среднетяжелая степень ПВГ постакне. Все пациенты использовали дерматокосметические средства – сыворотку с тройным действием (на основе тиамидола, салициловой кислоты и ликохалкона А) и флюид для проблемной кожи SPF30. Оценка эффективности проводилась с учетом данных мексаметрии, GSS, дерматологического индекса качества жизни. Для обработки цифрового материала применялись стандартные медицинские статистические методы: высчитывание среднеарифметического значения ( $\bar{X}$ ), квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ).

**Результаты.** Через 12 нед. показатель мексаметрии снизился: 92,7 и 85,9% при легкой и среднетяжелой степени тяжести соответственно. Индекс ДИКЖ к концу лечения редуцировал на 84,9 и 83,8%.

**Выводы.** Применение инновационных дерматокосметических средств на основе салициловой кислоты и ликохалкона А эффективно уменьшает пигментацию постакне. Все пациенты отметили хорошие органолептические свойства: комфортность нанесения на кожу и отличную переносимость препаратов.

**Ключевые слова:** поствоспалительная гиперпигментация, постакне, лечение, тиамидол, акне

**Для цитирования:** Круглова Л.С., Грязева Н.В. Вопросы терапии поствоспалительной гиперпигментации постакне. *Медицинский совет.* 2022;16(13):11–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-11-16>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Issues of therapy for post-acne post-inflammatory hyperpigmentation

Larisa S. Kruglova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>, [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

Natalia V. Gryazeva, <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>, [tynrik@yandex.ru](mailto:tynrik@yandex.ru)

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

### Abstract

**Introduction.** Post-acne post-inflammatory hyperpigmentation most often develops in patients with moderate to severe acne. Post-acne pigmentation can be persistent and last from months to several years, which has a negative impact on the patients' quality of life. It occurs at any age with the same frequency in men and women.

**Aim.** To evaluate the effect of dermatocosmetic products – a triple effect serum (containing thiamidol, salicylic acid and licochalcone A) and SPF30 fluid for problematic skin on the skin condition in patients with moderate and severe post-acne post-inflammatory hyperpigmentation.

**Material and methods.** A total of 57 patients with post-acne post-inflammatory hyperpigmentation localized on the facial skin were under observation. The age of the patients was  $22.4 \pm 2.7$  years. 32 patients were diagnosed with mild post-acne PIH, 25 patients – with moderate post-acne PIH. All patients used dermocosmetic products such as the triple effect serum (containing thiamidol, salicylic acid and licochalcone A) and SPF30 fluid for problematic skin. Efficacy was evaluated with due account for mexametry findings, GSS, dermatology life quality index. Digital data were processed using standard medical statistical methods: calculation of the arithmetic mean value ( $\bar{X}$ ), square deviation ( $\sigma$ ), Student's t-test ( $t$ ).

**Results.** After 12 weeks the mexometric index decreased: 92.7 and 85.9% in mild and moderate post-acne PIH, respectively. The DLQ index reduced by 84.9 and 83.8% by the end of the treatment.

**Conclusions.** The use of innovative dermocosmetic products containing salicylic acid and licochalcon A effectively reduces post-acne pigmentation. All patients noted good organoleptic properties: skin application comfort and excellent tolerability of the products.

**Keywords:** post-inflammatory hyperpigmentation, post-acne, treatment, thiamidol, acne

**For citation:** Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Issues of therapy for post-acne post-inflammatory hyperpigmentation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-11-16>.

**Conflict of interest:** the authors declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Поствоспалительная гиперпигментация (ПВГ) – это приобретенный гипермеланоз с отложением меланина в эпидермисе или дерме в результате разрешения высыпных элементов кожных заболеваний (результат воспаления) или травмы (например, ожог). Хотя ПВГ наблюдается при всех фототипах, чаще данная патология встречается у лиц с фототипами по Фитцпатрику IV–VI из-за повышенной реактивности меланоцитов в коже [1]. Экспозиция ультрафиолетового (УФ) излучения может усугубить течение ПВГ [2].

ПВГ встречается в любом возрасте с одинаковой частотой у мужчин и женщин. В ряде мировых исследований более высокие показатели пигментных расстройств были зарегистрированы у лиц африканского, азиатского и южноамериканского происхождения [3]. В США одноцентровое исследование 1 412 посещений пациентов показало, что дисхромии, за исключением витилиго, были вторыми по значимости среди чернокожих и латиноамериканских пациентов и не входили в первую десятку диагнозов у пациентов европеоидной расы [4]. Эти данные подтверждались и в других исследованиях в азиатских и арабских странах [5, 6].

При локализации в эпидермисе очаги гиперпигментации исчезают в течение нескольких месяцев при соответствующем лечении. В ряде случаев процесс может носить стойкий характер. Гистопатология очагов ПВГ классически описывается как участки с повышенным содержанием меланина в эпидермисе, меланофагами в поверхностной дерме и незначительным количеством лимфогистиоцитов. Принято выделять два разных патогистологических паттерна ПВГ – эпидермальный и дермальный тип. Тип эпидермального пигмента включает увеличение меланогенеза и отложение меланина в пределах эпидермиса без каких-либо изменений числа меланоцитов [7], дермальный тип формируется за счет усиления меланогенной активности. При обоих типах отмечается значительная дермальная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация и более высокая экспрессия нескольких маркеров (кластер дифференцировки [CD] – 68, c-kit, матриксная металлопротеиназа (MMP-2)), что подтверждает ключевую роль воспалительного повреждения кожи в развитии ПВГ [7].

Ведущая роль в патогенезе отводится повышенному синтезу меланина в ответ на воспаление или экзогенное воздействие [8]. Процесс начинается с окисления арахидоновой кислоты с образованием эйкозаноидов, участвующих в клеточной сигнализации [9]. Простагландины и лейкотриены, наряду с цитокинами и реактивными

формами кислорода и азота, высвобождаются во время воспалительной реакции, стимулируют разрастание меланоцитов и активацию меланогенеза [1]. В частности, было показано, что лейкотриен C<sub>4</sub>, лейкотриен D<sub>4</sub>, простагландин E<sub>2</sub>, гистамин и тромбоксан B<sub>2</sub> стимулируют меланоциты в условиях *in vitro* [10]. Повышение активности этих метаболитов связано с более высоким уровнем иммунореактивной тирозиназы, что приводит к увеличению синтеза и передачи меланина через меланосомы в кератиноциты [10].

Основные причины развития поствоспалительной гиперпигментации представлены в *табл. 1* [11–15].

ПВГ может оказывать глубокое психологическое влияние на пациентов и связано со снижением качества их жизни [16]. Это особенно проблематично, учитывая, что гиперпигментация может носить стойкий характер (от месяцев до нескольких лет), несмотря на применяемое лечение [17]. Основная стратегия терапии ПВГ подразумевает адекватное лечение основного заболевания, применение солнцезащитных средств. Актуальные рекомендации включают использование топических средств,

● **Таблица 1.** Основные причины поствоспалительной гиперпигментации

● **Table 1.** The main causes of post-inflammatory hyperpigmentation

Факторы пигментации	Проявления, симптомы
Воспалительные заболевания кожи	Акне, атопический дерматит, псориаз, красный плоский лишай, розовый лишай, простой хронический лишай
Аутоиммунные заболевания	Красная волчанка, саркоидоз, склеродермия, дерматомиозит, буллезные расстройства
Аллергия/гиперчувствительность	Укус членистоногого, крапивница, контактный дерматит, полиморфный дерматит
Вирусная инфекция	Простой герпес, опоясывающий герпес, вирусные экзантемы
Бактериальная или грибковая инфекция	Импетиго, разноцветный лишай, дерматофития
Лекарственно-индуцированная	Фототоксичные лекарственные высыпания, фиксированная лекарственная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона
Физические факторы	Травма, порезы, ожоги, трение, радиация
Косметологические процедуры	Дермабразия, криотерапия, лазеры, интенсивный импульсный свет, химический пилинг, микрондилинг
Факоматозы	Нейрофиброматоз

химические пилинги и лазерные процедуры, однако последние обладают достаточно высокими рисками развития прогнозируемых побочных эффектов, длительным периодом реабилитации и рисками развития гиперпигментации (табл. 2).

Топическая терапия ПВГ является наиболее приемлемой и используется как в виде монотерапии, так и в виде комбинированных методов. Тирозиназа является ферментом, влияющим на скорость производства меланина, и, соответственно, наиболее привлекательной мишенью для подавления формирования гиперпигментации (рис. 1).

Было идентифицировано множество ингибиторов тирозиназы растительного происхождения, но большинство из них не обладают высокой клинической эффективностью, поскольку они были идентифицированы с использованием грибной тирозиназы в качестве мишени. По данным ряда авторов, гидрохинон и его производное арбутин лишь слабо ингибируют человеческую тирозиназу с полумаксимальной ингибирующей концентрацией (IC50) в миллимолярном диапазоне, койевая кислота также показывает слабую эффективность (IC50 > 500 мкмоль/л). Наиболее мощными ингибиторами тирозиназы человека являются производные резорцинилтиазола, особенно недавно идентифицированный тиамидол (Beiersdorf AG, Гамбург, Германия) – изобутиламидотиазолил резорцин. Тиамидол является конкурентным и очень эффективным ингибитором тирозиназы человека *in vitro* и *in vivo*. Практически все части молекулы взаимодействуют с аминокислотными остатками в связующем участке и, следовательно, блокируют активность фермента. Сравнительно с другими широко известными средствами против гиперпигментации тиамидол является самым мощным соединением.

В сравнительных исследованиях *in vitro* в моделях кожи тиамидол превосходил по ингибирующей активности руцинол, койевую кислоту, гидрохинон и арбутин

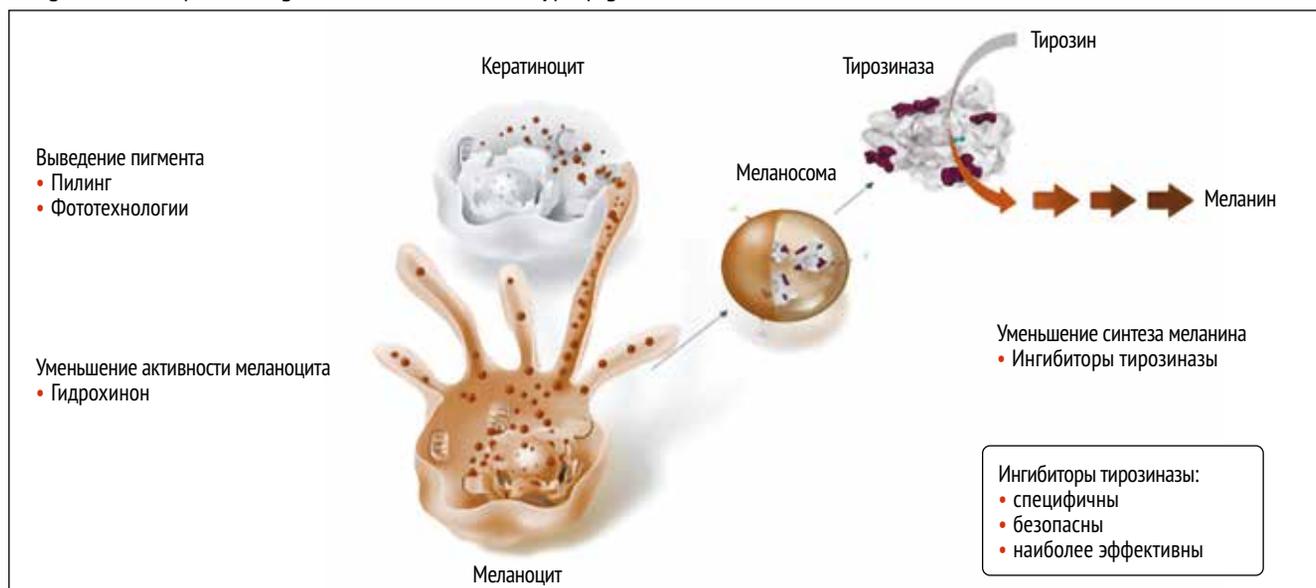
● **Таблица 2.** Методы терапии поствоспалительной гиперпигментации

● **Table 2.** Methods of therapy for post-inflammatory hyperpigmentation

Метод	Комментарии
Лазерная эпиляция, IPL-терапия	Риск развития постпроцедурной ПВГ можно снизить путем тщательного выбора параметров лечения, например, более низкой плотности энергии и более длительных импульсов при лазерной эпиляции. Использование местных осветляющих агентов, местных стероидов, кремов, содержащих фактор роста эпидермиса, транексамовой кислоты может снизить риск ПВГ, однако общие результаты неоднозначны [18]
Фракционные лазеры	Риск снижается при более низкой плотности обработки за счет уменьшения количества проходов за сеанс, увеличения интервала между процедурами и обеспечения дополнительного охлаждения между проходами [19]
Лазеры Q-Switched	Необходимо, чтобы параметры лечения были адаптированы к фототипу кожи пациента. У пациентов с невидимыми порами (гладкая кожа) чаще развивается ПВГ, чем при более грубой текстуре кожи [20]
Аблятивные лазеры	Абляционные лазеры следует использовать с осторожностью у пациентов с более темными фототипами кожи из-за высокого риска ПВГ
Пилинг	Поверхностный химический пилинг (например, 20–30%-ная салициловая кислота, 20–70%-ная гликолевая кислота, 10–30%-ная трихлоруксусная кислота, раствор Джесснера) обычно связан с низким риском ПВГ при титровании до оптимальной концентрации и продолжительности пилинга. Средний (например, 35–50% ТСА, раствор Джесснера плюс 35% ТСА) и глубокий (например, фенол) химические пилинги с высокой вероятностью вызывают ПВГ [21]
Микронидлинг	Риски меньше, чем после лазеров и пилинга, в большей степени отмечаются у лиц с темными фототипами. Комбинация микронидлинга и химического пилинга, включая GA 30% и 20% ТСА, связана с более низким риском ПВГ, чем только микронидлинг [22]

● **Рисунок 1.** Терапевтические мишени в лечении гиперпигментации

● **Figure 1.** Therapeutic targets in the treatment of hyperpigmentation



[23–25]. Тиамидол показывает превосходящую ингибирующую эффективность в отношении тирозиназы – IC50 1,1 мкмоль/л, при этом он слабо ингибирует тирозиназу грибов (IC50 = 108 мкмоль/л). В культурах меланоцитов тиамидол сильно, но обратимо ингибировал продукцию меланина (IC50 = 0,9 мкмоль/л), тогда как гидрохинон необратимо подавлял меланогенез (IC50 = 16,3 мкмоль/л). Клинически тиамидол заметно уменьшал проявление пигментных пятен в течение 4 нед., а через 12 нед. они полностью купировались [23]. Таким образом, синтетическое соединение тиамидола высокоэффективно блокирует тирозиназу в коже человека. После терапии тиамидолом в отличие от гидрохинона меланоциты быстро возобновляют продукцию меланина [23].

В слепом рандомизированном исследовании с оценкой разных участков лица у пациентов с клинически диагностированной легкой и умеренной гиперпигментацией обеих сторон лица в течение 12 нед. наносили крем, содержащий тиамидол, другая сторона лица служила контролем (наносили только солнцезащитный крем). В соответствии с динамикой индекса MASI и оценкой пациентами тиамидол показал высокую эффективность в отношении купирования гиперпигментации [25].

Линия дерматокосметических средств Eucerin с тиамидолом позволяет воздействовать на все основные звенья патогенеза гиперпигментации за счет входящих в состав активных веществ (табл. 3). Помимо тиамидола в состав дерматокосметических средств входит ликохалкон А – хальконоид, полученный из солодки, известный своими противовоспалительным и антиоксидантными свойствами [26]. Поскольку в формировании ПВГ важную роль играет воспаление, данные эффекты дополняют действие тиамидола и способствуют более выраженному терапевтическому эффекту.

**Цель исследования** – изучить эффекты дерматокосметических средств – сыворотки с тройным действием на основе тиамидола, салициловой кислоты и ликохалкона А – Dermopure и флюида для проблемной кожи SPF30 Dermopure при применении у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой поствоспалительной гиперпигментацией постакне.

● **Таблица 3.** Линия дерматокосметических средств Eucerin Dermopure для коррекции акне и постакне

● **Table 3.** Eucerin Dermopure line of dermocosmetic products to manage acne and post-acne

Продукт	Активные ингредиенты
Dermopure. Сыворотка с тройным действием при акне и постакне	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тиамидол,</li> <li>• ликохалкон А,</li> <li>• салициловая кислота,</li> <li>• декандиол,</li> <li>• пантенол,</li> <li>• матирующие частицы</li> </ul>
Dermopure. Флюид для проблемной кожи SPF30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• система фильтров SPF30 (защита от UVA, UVB),</li> <li>• ликохалкон А,</li> <li>• декандиол,</li> <li>• технология контроля себума (матирующие частицы + L-карнитин)</li> </ul>

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в данное исследование: возраст старше 18 лет; фототип кожи по классификации Фитцпатрика I–III; диагноз «поствоспалительная гиперпигментация постакне». Критерии невключения: отказ подписывать информированное согласие, возраст младше 18 лет, пациенты с заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования.

Под нашим наблюдением находилось 57 пациентов с диагностированной поствоспалительной гиперпигментацией постакне с локализацией на коже лица. Возраст пациентов составил  $22,4 \pm 2,7$  года. Лиц женского пола было 39 (68,4%), мужского пола – 18 (31,6%). У всех пациентов в анамнезе были акне средней и тяжелой степени тяжести, в связи с чем они получали топическую терапию (адапален, бензоил пероксид, антибиотики) или системную терапию (изотретиноин, антибиотики, оральные контрацептивы). Клиническая картина была представлена пигментными пятнами (в ряде случаев с застойной эритемой), у части пациентов отмечались атрофические рубцы. У 32 пациентов диагностировалась легкая степень тяжести ПВГ постакне, у 25 – среднетяжелая степень тяжести ПВГ постакне.

Все пациенты использовали дерматокосметические средства Eucerin Dermopure – сыворотку с тройным действием два раза в день (утро и вечер) и дополнительно утром флюид для проблемной кожи SPF30. Длительность наблюдения составила 12 нед., контрольные точки исследования: до терапии (B0) и 4 (B1), 8 (B2), 12 (B3) недель терапии.

Оценка эффективности проводилась с учетом данных мексаметрии (Me) с помощью диагностического аппарата Multi Skin Test Center® MC 900 (Courage – Khazaka Electronic, Германия). Также в работе использовались клинические индексы: глобальной терапевтической эффективности (GSS), дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) (табл. 4).

Для обработки цифрового материала применялись стандартные медицинские статистические методы: вычитывание среднеарифметического значения ( $\bar{X}$ ), квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ).

● **Таблица 4.** Интерпретация индекса глобальной терапевтической эффективности (GSS)

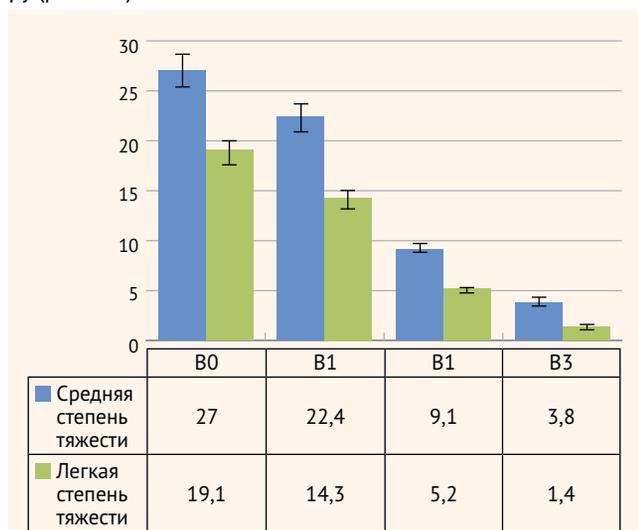
● **Table 4.** Interpretation of the Global Therapeutic Effectiveness Index (GSS)

Значения индекса	Динамика IGA
Клиническая ремиссия	Уменьшение Me на 90–100%
Значительное улучшение	Уменьшение Me на 70–89%
Улучшение	Уменьшение Me на 50–69%
Незначительное улучшение	Уменьшение Me на 30–49%
Без эффекта	Снижение Me менее чем на 30%
Ухудшение	Увеличение Me не менее чем на 10% от исходных значений

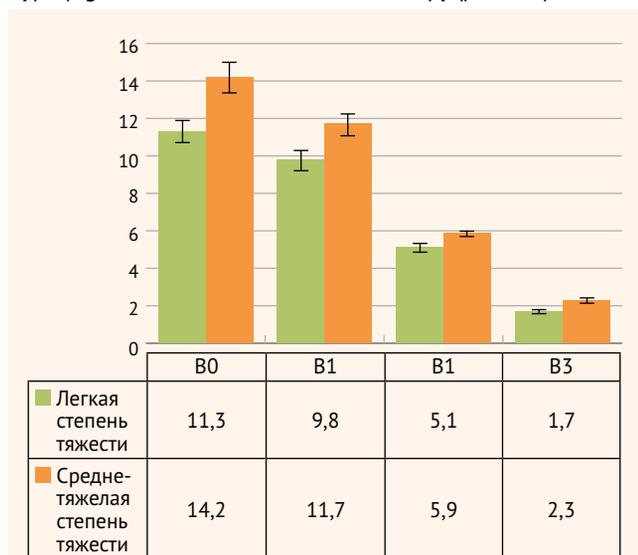
## РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным мексаметрии уже через 2 нед. у всех пациентов отмечалась положительная динамика. У пациентов с легкой степенью тяжести ПВГ постакне ( $n = 32$ ) через 4 нед. (B1) показатель мексаметрии снизился на 25,1% и составил  $14,3 \pm 1,1$  МЕ ( $p \leq 0,02$ ), в B3 показатель редуцировал на 92,7% и составил  $1,4 \pm 0,4$  МЕ ( $p \leq 0,02$ ). У пациентов со среднетяжелой степенью тяжести ПВГ постакне ( $n = 25$ ) через 4 нед. (B1) показатель мексаметрии достоверно значимо снизился на 17,9%

- **Рисунок 2.** Средние значения показателей мексаметрии у пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией постакне до и после терапии ( $p \leq 0,02$ )
- **Figure 2.** Mexametry mean values in patients with post-acne post-inflammatory hyperpigmentation before and after therapy ( $p \leq 0.02$ )



- **Рисунок 3.** Сравнительный анализ динамики дерматологического индекса качества жизни у пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией постакне до и после терапии ( $p \leq 0,02$ )
- **Figure 3.** Comparative analysis of changes in the dermatological life quality index in patients with post-acne post-inflammatory hyperpigmentation before and after therapy ( $p \leq 0.02$ )



и составил  $14,3 \pm 0,6$  МЕ ( $p \leq 0,02$ ), а к концу периода наблюдений (B3) –  $3,8 \pm 0,5$  МЕ при  $p \leq 0,02$  (снижение на 85,9%) (рис. 2).

Количество пациентов с полным купированием гиперпигментации после курса терапии в группе с легкой степенью тяжести ПВГ постакне ( $n = 32$ ) составило 25 (78,1%), значительное улучшение отмечалось у 6 (18,8%), улучшение – у 1 (3,1%). Количество пациентов с полным купированием гиперпигментации после курса терапии в группе со средней степенью тяжести ПВГ постакне ( $n = 25$ ) составило 18 (72%), значительное улучшение отмечалось у 5 (20%), улучшение – у 2 (8%). Отсутствие эффекта или ухудшение не отмечались ни у одного пациента.

Все пациенты отметили комфортность применения дерматокосметических средств Eucerin Dermopure, хорошие органолептические свойства, высокую безопасность и переносимость терапии.

Высокая эффективность и комфортность использования данных дерматокосметических средств отразилась и на показателях качества жизни. Так, у пациентов с легкой степенью тяжести ПВГ постакне индекс ДИКЖ к концу лечения редуцировал на 84,9% ( $p \leq 0,02$ ) и на 83,8% ( $p \leq 0,02$ ) у пациентов со среднетяжелой степенью тяжести ПВГ постакне (рис. 3).

## ВЫВОДЫ

Поствоспалительная гиперпигментация постакне наиболее часто формируется у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести акне. ПВГ постакне может носить стойкий характер и сохраняться от месяцев до нескольких лет, что оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Варианты лечения ПВГ постакне включают препараты местного действия, химические пилинги и аппаратные методы (фототехнологии).

Применение дерматокосметических средств Eucerin Dermopure – сыворотки с тройным действием и флюида для проблемной кожи SPF30 эффективно уменьшает пигментацию постакне. Улучшение отмечается уже через 2–4 нед. применения с последующим нарастанием эффекта.

Для купирования клинических симптомов поствоспалительной гиперпигментации постакне рекомендуется применение два раза в день (утро и вечер) сыворотки Dermopure с тройным действием, дополнительно утром – флюида для проблемной кожи SPF30.

Все пациенты отметили хорошие органолептические свойства дерматокосметических средств Eucerin Dermopure, комфортность нанесения на кожу и отличную переносимость. Таким образом, дерматокосметические средства Eucerin Dermopure – сыворотка с тройным действием и флюид для проблемной кожи SPF30 могут быть рекомендованы к применению у пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией постакне.

Поступила / Received 12.05.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2022  
Принята в печать / Accepted 27.05.2022

## Список литературы / References

- Taylor S., Grimes P., Lim J., Im S., Lui H. Postinflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(4):183–191. <https://doi.org/10.2310/7750.2009.08077>.
- Ruiz-Maldonado R., Orozco-Covarrubias M.L. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16(1):36–43. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(97\)80034-x](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(97)80034-x).
- El-Essawi D., Musial J.L., Hammad A., Lim H.W. A survey of skin disease and skin-related issues in Arab Americans. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):933–938. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.01.031>.
- Alexis A.F., Sergay A.B., Taylor S.C. Common dermatologic disorders in skin of color: a comparative practice survey. *Cutis.* 2007;80(5):387–394. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18189024>.
- Davis S.A., Narahari S., Feldman S.R., Huang W., Pichardo-Geisinger R.O., McMichael A.J. Top dermatologic conditions in patients of color: an analysis of nationally representative data. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(4):466–473. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453583>.
- Balkrishnan R., Feldman S.R., McMichael A.J., Dehart K., Cayce K., Fleischer Jr. A.B. Racial differences in the treatment of pigmentation disorders in outpatient settings: analysis of US national practice data. *J Dermatol Treat.* 2004;15(4):227–230. <https://doi.org/10.1080/09546630410033790>.
- Park J.Y., Park J.H., Kim S.J., Kwon J.E., Kang H.Y., Lee E.-S., Kim Y.C. Two histopathological patterns of postinflammatory hyperpigmentation: epidermal and dermal. *J Cutan Pathol.* 2017;44(2):118–124. <https://doi.org/10.1111/cup.12849>.
- Grimes P.E. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(2):77–85. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2009.04.001>.
- Medrano E.E., Farooqui J.Z., Boissy R.E., Boissy Y.L., Akadiri B., Nordlund J.J. Chronic growth stimulation of human adult melanocytes by inflammatory mediators in vitro: implications for nevus formation and initial steps in melanocyte oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(5):1790–1794. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1790>.
- Lacz N.L., Vafaie J., Kihiczak N.I., Schwartz R.A. Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *Int J Dermatol.* 2004;43(5):362–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02267.x>.
- Yin N.C., McMichael A.J. Acne in patients with skin of color: practical management. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(1):7–16. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-013-0049-1>.
- Shah S.K., Alexis A.F. Acne in skin of color: practical approaches to treatment. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):206–211. <https://doi.org/10.3109/09546630903401496>.
- Perry P.K., Cook-Bolden F.E., Rahman Z., Jones E., Taylor S.C. Defining pseudofolliculitis barbae in 2001: a review of the literature and current trends. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):113–119. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120789>.
- Seghers A.C., Lee J.S., Tan C.S., Koh Y.P., Ho M.S.L., Lim Y.L. et al. Atopic dirty neck or acquired atopic hyperpigmentation? An epidemiological and clinical study from the National Skin Centre in Singapore. *Dermatology.* 2014;229(3):174–182. <https://doi.org/10.1159/000362596>.
- Alexis A.F., Blackcloud P. Psoriasis in skin of color: epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment nuances. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(11):16–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255694>.
- Callender V.D., Alexis A.F., Daniels S.R., Kawata A.K., Burk C.T., Wilcox T.K., Taylor S.C. Racial differences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(7):19–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053980>.
- Park J.H., Kim J.I., Kim W.S. Treatment of persistent facial postinflammatory hyperpigmentation with novel pulse-in-pulse mode intense pulsed light. *Dermatol Surg.* 2016;42(2):218–224. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000627>.
- Alexis A.F., Coley M.K., Nijhawan R.I., Luke J.D., Shah S.K., Argobi Y.A. et al. Nonablative fractional laser resurfacing for acne scarring in patients with Fitzpatrick skin phototypes IV–VI. *Dermatol Surg.* 2016;42(3):392–402. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000640>.
- Kaushik S.B., Alexis A.F. Nonablative fractional laser resurfacing in skin of color: evidence-based review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(6):51–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28979657>.
- Kang H.J., Na J.I., Lee J.H., Roh M.R., Ko J.Y., Chang S.E. Postinflammatory hyperpigmentation associated with treatment of solar lentigines using a Q-Switched 532-nm Nd:YAG laser: a multicenter survey. *J Dermatol Treat.* 2017;28(5):447–451. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1254330>.
- Salam A., Dadzie O.E., Galadari H. Chemical peeling in ethnic skin: an update. *Br J Dermatol.* 2013;169(Suppl. 3):82–90. <https://doi.org/10.1111/bjd.12535>.
- Leheta T.M., Abdel Hay R.M., El Garem Y.F. Deep peeling using phenol versus percutaneous collagen induction combined with trichloroacetic acid 20% in atrophic post-acne scars: a randomized controlled trial. *J Dermatol Treat.* 2014;25(2):130–136. <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.674192>.
- Mann T., Gerwat W., Batzer J., Eggers K., Scherner C., Wenck H. et al. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1601–1608. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.019>.
- Mann T., Scherner C., Röhm K.H., Kolbe L. Structure-Activity Relationships of Thiazolyl Resorcinols, Potent and Selective Inhibitors of Human Tyrosinase. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):28. <https://doi.org/10.3390/ijms19030690>.
- Arrowitz C., Schoelermann A.M., Mann T., Jiang L.I., Weber T., Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol.* 2019;139(8):1691–1698.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.013>.
- Yang P.C., Jafri M.S. Ca<sup>2+</sup> signaling in T lymphocytes: The interplay of the endoplasmic reticulum, mitochondria, membrane potential, and CRAC channels on transcription factor activation. *Heliyon.* 2020;6(3):e03526. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03526>.

**Информация об авторах:**

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)  
**Грязева Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; [tynrnk@yandex.ru](mailto:tynrnk@yandex.ru)

**Information about the author:**

**Larisa S. Kruglova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pro-Vice-Chancellor for Academic Affairs, Head of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

**Natalia V. Gryazeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; [tynrnk@yandex.ru](mailto:tynrnk@yandex.ru)

## Нетакимаб в терапии псориатической ониходистрофии

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

**С.И. Артемьева**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

**А.А.-Х.М. Аль-Хаватми**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@mail.ru

**Е.А. Печатникова**<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4097-4884>, evavasilevska@gmail.com

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

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

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

<sup>4</sup> Клиника дерматовенерологии и аллергологии-иммунологии Европейского медицинского центра; 123104, Россия, Москва, Спиридоньевский пер., д. 5/1

### Резюме

Псориатическая ониходистрофия поражает до 50% пациентов с псориазом и до 80% пациентов с псориатическим артритом, при этом риск возникновения изменений ногтевых пластин у данной категории больных в течение жизни оценивается до 90%. Псориаз ногтей характеризуется наличием различных морфологических изменений, возникающих в результате воспаления в матрикс ногтя или ногтевом ложе, что приводит к функциональным нарушениям и негативному влиянию на качество жизни. Псориатическая ониходистрофия представляет собой особую терапевтическую проблему, т. к. является торпидной к проводимому лечению локализацией. Ограниченное проникновение топических средств через ногтевую пластину плюс плохая приверженность к лечению делают их обычно неэффективными. Системная терапия часто рассматривается дерматологами как нецелесообразная для пациентов без или с ограниченным кожным поражением. Тем не менее многие системные препараты, особенно биологические, эффективны в лечении псориаза ногтей, однако с отсроченным и менее выраженным эффектом по сравнению с улучшением проявлений на коже. Эффективность в отношении изменений ногтей необходимо оценивать не ранее чем через 3–6 мес. Последние исследования показывают, что максимальный эффект достигается после 1 года лечения. В настоящей статье приведены основные клинические особенности псориатической ониходистрофии, информация в отношении препарата – ингибитора интерлейкина 17А нетакимаба в качестве перспективного терапевтического агента у пациентов с поражением ногтевых пластин, а также описан собственный клинический опыт применения данного средства в терапии пациентов с псориазом в сочетании с ониходистрофией. Наш опыт применения нетакимаба в двух случаях резистентного псориаза, сопровождающегося поражением ногтей, подтверждает высокую эффективность препарата при лечении пациентов как с бляшечным псориазом, так и с псориазом сложных, тяжело поддающихся терапии локализаций, таких как поражение ногтевых пластин.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатическая ониходистрофия, псориаз ногтей, ингибиторы ИЛ-17А, нетакимаб

**Для цитирования:** Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М., Печатникова Е.А. Нетакимаб в терапии псориатической ониходистрофии. *Медицинский совет*. 2022;16(13):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-18-23>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Netakimab in the therapy of psoriatic onychodystrophy

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

**Sofya I. Artemyeva**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

**Ahmad Al-Hawatmi**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@mail.ru

**Eva A. Pechatnikova**<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4097-4884>, evavasilevska@gmail.com

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

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

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

<sup>4</sup> Clinic of Dermatovenereology and Allergology-Immunology, European Medical Center; 5/1, Spiridonievsky Lane, Moscow, 123104, Russia

### Abstract

Psoriatic onychodystrophy affects up to 50% of patients with psoriasis and up to 80% of patients with psoriatic arthritis, with an estimated lifetime risk of nail plate changes in this patient population of up to 90%. Nail psoriasis is characterised by a variety of morphological changes resulting from the inflammation in the nail matrix or nail bed, leading to functional impairment and negative impact on patient's quality of life. Psoriatic onychodystrophy is a distinct therapeutic problem, as its localization is torpid to the current treatment. The limited penetration of topical agents through the nail plate together with the poor adherence to treatment make them typically ineffective. Systemic therapy is often regarded by dermatologists as inappropriate for patients with limited cutaneous lesions. Many systemic drugs, especially biologics, are effective in treating nail psoriasis, but with delayed and less pronounced effects compared to the improvement of skin manifestations. Efficacy for nail changes should be evaluated after 3–6 months of therapy. Recent studies demonstrate that the best effect is achieved after 1 year of treatment. This article presents

the main clinical features of psoriatic onychodystrophy and provides information about the interleukin 17A (IL-17A) inhibitor drug netakimab as a promising therapeutic agent for patients with nail psoriasis. It also describes our own clinical experience of using netakimab in the therapy of patients with psoriasis coupled with onychodystrophy. Our experience of using netakimab in two cases of resistant psoriasis accompanied by nail lesions demonstrates its high efficacy in treatment of patients with both plaque psoriasis and psoriasis with “difficult”, hard-to-treat locations, such as nail plate lesions.

**Keywords:** psoriasis, psoriatic onychodystrophy, nail psoriasis, IL-17A Inhibitors, netakimab

**For citation:** Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Al-Hawatma A.A.-H.M., Pechatnikova E.A. Netakimab in the therapy of psoriatic onychodystrophy. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(13):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-18-23>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – гетерогенное заболевание, характеризующееся комплексным взаимодействием экзогенных факторов, генетической предрасположенности, аутоиммунных, а также аутовоспалительных механизмов. Заболевание, по сути, представляет собой клинко-иммунологическую синдромальную патологию за счет разнообразия клинических проявлений, а также широкого спектра коморбидных состояний, связанных с псориазом едиными патогенетическими механизмами [1, 2].

На сегодняшний день псориаз рассматривается как системный воспалительный процесс с учетом развития сопутствующих коморбидных патологий, среди которых псориатический артрит (ПсА) встречается наиболее часто.

Согласно данным статистики, псориазом в мировой популяции страдает около 3% населения. Общая заболеваемость в России составляет 242,4 случая на 100 тыс. населения, а ежегодный прирост – до 0,5%. В настоящее время отмечается тенденция к росту тяжелых форм, количества пациентов с псориазом проблемных локализаций, торпидных к традиционным методам терапии [3]. ПсА встречается в 7,2 случая на 100 тыс. мирового населения, у мужчин этот показатель равен 9,1, у женщин – 5,4. Наблюдается тенденция к росту заболеваемости ПсА, в т. ч. росту инвалидизирующих случаев заболевания [4, 5]. Среди пациентов с легкой степенью тяжести псориаза ПсА встречается в 27,9% случаев, средней степени – в 31,4%, тяжелой – в 46,4% [6]. В среднем у 70% пациентов с ПсА псориаз предшествует суставному синдрому, у 15% артрит появляется более чем за год до возникновения кожного синдрома, а еще у 15% артрит и псориаз развиваются практически одновременно [7].

В последние годы осуществляется много исследований, направленных на определение вероятности развития ПсА у пациентов с псориазом.

На сегодняшний день обсуждаются следующие клинические параметры, ассоциирующиеся с риском развития ПсА при псориазе:

- псориатическая ониходистрофия;
- наличие коморбидных заболеваний;
- избыточная масса тела;
- курение;
- травматизация;
- длительность предшествующего псориаза (>25 лет);
- специфическая локализация (волосистая часть головы, гениталии) [8, 9];
- развитие неспецифических мышечно-скелетных симптомов.

Среди данных клинических маркеров артрита особая роль отведена поражению ногтевых пластин при псориазе. Поражение ногтей – псориатическая ониходистрофия – наблюдается у 40–68% пациентов с бляшечной формой псориаза и у 50–80% больных ПсА [3, 10]. Примечательно, что псориатическая ониходистрофия выделена как особая форма энтезита.

Распространенным вариантом артрита при псориазе является дистальный межфаланговый артрит, при котором воспаление развивается в области дистальных межфаланговых суставов пальцев кистей и стоп [11]. Связь псориатической ониходистрофии и артрита объясняют анатомической близостью ногтевого комплекса и связочно-суставного аппарата. Воспалительный процесс в области матрикса ногтя может распространиться на прилегающие структуры, такие как энтезисы, разгибатели сухожилий пальцев, дистальные межфаланговые суставы [12].

Ряд исследований указывает на то, что поражение ногтей является предиктором развития не только периферического артрита, но и аксиального поражения при ПсА, в т. ч. это подтверждается данными регистра CORRONA, в котором отмечено, что у пациентов, имевших аксиальное поражение, выявлено более тяжелое поражение ногтевых пластин [13, 14]. Также, согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА, пациентам с псориазом ногтей чаще, чем в группе больных без ониходистрофии, был установлен диагноз «псориатический спондилит».

Псориаз ногтей ассоциируется с большей выраженностью всех основных клинических проявлений псориаза и ПсА. Отмечено, что псориатическая ониходистрофия ассоциируется с худшим ответом на терапию и с существенным снижением трудоспособности пациентов. В связи с чем на сегодняшний день многие авторы сообщают о необходимости прицельной диагностики ониходистрофии при псориазе и оптимизации методов лечения, в т. ч. применения высокоэффективной биологической терапии [15].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСОРИАЗА НОГТЕЙ

Псориатическая ониходистрофия проявляется в изменении цвета, формы, толщины и консистенции ногтя. Субъективно псориаз ногтей приводит к боли и дискомфорту, ограничению в выполнении повседневных действий и неэстетическому внешнему виду, что в целом существенно снижает качество жизни пациентов.

Выделяют несколько симптомов псориатической ониходистрофии, развивающихся в зависимости от пораженной части ногтя: ногтевого ложа и ногтевого матрикса [16].

К поражению ногтевого матрикса относят следующие симптомы: наперстковидные вдавления, лейконихии, онихомадез, крошение, онихорексис, линии Бо, продольные гребни, красные пятна на лунке. При поражении ногтевого ложа выявляются подногтевые геморрагии, симптом «масляного пятна», гиперкератоз, трахионихии, койлонихии, онихогрифоз и пахионихия.

Наиболее распространенными симптомами являются наперстковидные вдавления, онихолизис, продольные геморрагии и гиперкератоз [17, 18]. Следует отметить, что клинические симптомы псориатической ониходистрофии неспецифичны и могут выявляться при других дерматозах, ряд симптомов может встречаться у здоровых людей.

Патогенез формирования симптомов псориатической ониходистрофии обусловлен особенностями анатомии ногтевых пластин. Формирование симптома «масляных пятен» обусловлено появлением, по сути, псориатической папулы в области ногтевого ложа, а избыточная пролиферация кератиноцитов с нарушением их дифференцировки приводит к развитию подногтевого гиперпаракератоза и акантоза. Симптом «масляного пятна» широко распространен и встречается у 43–67% пациентов с поражением ногтей при псориазе [19].

Другой симптом – онихолизис, который характеризуется отслоением ногтевой пластинки от ногтевого ложа в его дистальной части, по данным литературы, встречается в 80–94% у пациентов с псориазом [20].

Симптом «заноз» (продольные геморрагии) также широко распространен среди пациентов с псориазом ногтей. Он связан с расширением капилляров, расположенных параллельно бороздам ногтевого ложа.

Формирование таких симптомов, как наперстковидные вдавления и лейконихии, обусловлено появлением зон паракератоза в разных слоях матрикса. В случае развития паракератоза в области дорзального или промежуточного слоя при отрастании ногтевой пластины из-под проксимального ногтевого валика паракератотические клетки в этих зонах будут отшелушиваться и формировать специфические точечные вдавления. Однако, в случае если они выявляются в области проксимального ногтевого валика, процесс проявляется в виде псориатической паронихии. Зоны паракератоза, расположенные в толще ногтя, называют лейконихиями. Они достаточно часто встречаются у здоровых людей, в связи с чем данный симптом считается низкоспецифичным.

Крошение ногтевой пластины – еще один симптом псориатической ониходистрофии. Он развивается при тотальном поражении матрикса ногтя в результате длительного хронического процесса. Данный симптом выявляется у 15–40% пациентов [17].

Следующий симптом поражения ногтевого матрикса – линии Бо, которые выглядят как поперечные борозды на ногтевой пластине. Процесс в данном случае обусловлен острым воспалением на протяжении всего ногтевого матрикса.

Красные пятна на лунке ногтя достаточно редко встречаются. Они развиваются в связи с расширением капилляров дистальной части матрикса.

При тяжелом поражении ногтей при псориазе в результате длительного повреждения всех слоев матрикса может возникать отслойка ногтевой пластины от ногтевого ложа в ее проксимальной части (онихомадез). Если воспалительный процесс затрагивает только часть матрикса, то при отрастании ногтевой пластины происходит ее расщепление в продольном направлении (онихорексис).

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ ОНИХОДИСТРОФИИ

На сегодняшний день единственным валидированным индексом определения тяжести поражения ногтей при псориазе является NAPSИ (Nail Psoriasis Severity Index) [21]. NAPSИ позволяет провести качественную оценку изменений ногтей. Качественные и количественные изменения ногтей оценивают по модифицированному индексу определения тяжести поражения ногтевых пластин mNAPSИ (modified NAPSИ) [22].

## ТЕРАПИЯ

Лечение пациентов с псориазом должно проводиться в соответствии с концепцией «терапия до достижения цели», которая нацелена на достижение клинической ремиссии или минимальной активности заболевания. На сегодняшний день четкого алгоритма лечения псориатической ониходистрофии не разработано. Применяются наружные средства, физиотерапевтические методики, метотрексат, циклоспорин, ацитретин, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Опубликовано ограниченное количество работ с результатами исследований, оценивающих терапевтический эффект разных препаратов в отношении ониходистрофии [3].

Псориатическая ониходистрофия отличается особой торпидностью к проводимым методам терапии.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) являются безусловным прорывом в лечении иммуноопосредованных заболеваний [23]. На сегодняшний день существует достаточно широкий арсенал терапевтических опций среди ГИБП, используемых при псориазе.

Особого внимания за счет выраженного клинического ответа, а также благоприятного профиля безопасности заслуживает группа ингибиторов ИЛ-17А. Среди них нетакимаб – первый российский оригинальный препарат, который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело против ИЛ-17А.

Нетакимаб показывает свою высокую эффективность при лечении бляшечного псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита. Активно ведутся исследования относительно эффективности препарата для лечения псориатической ониходистрофии [3].

По результатам исследований эффективности терапии препаратом нетакимаб выявлены значительные улучше-

ния тяжести течения псориатической ониходистрофии. В анализе результатов 54-недельного исследования PATERA представлена оценка безопасности и долговременной эффективности нетакимаба. Помимо значимых клинических эффектов в отношении суставного синдрома, аксиальных проявлений и поражения кожного покрова у пациентов с ПСА, отмечено уменьшение интенсивности энтезита, дактилита и поражения ногтевых пластин вплоть до полного разрешения [24]. Согласно данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования PLANETA, среди 131 пациента с поражением ногтей при псориазе в группе нетакимаба выявлена положительная динамика относительно скрининга. Медиана изменения состояния ногтей по индексу NAPSI составила более 50% у пациентов, получающих нетакимаб. Среднее изменение балла индекса NAPSI на 12-й нед. составило -11 для пациентов, получающих нетакимаб каждые 2 нед., и -7 – каждые 4 нед.

Опубликован ряд работ, доказывающих высокую эффективность нетакимаба в отношении псориатической ониходистрофии на примере серии клинических случаев [25].

Резюмируя, можно сделать вывод о том, что препарат нетакимаб, воздействуя на ключевые звенья патогенеза псориаза, является перспективным в отношении псориаза с поражением ногтевых пластин.

● **Рисунок 1.** Пациент С., 38 лет. Ds «Псориаз артропатический L40.5». Динамика клинических проявлений до и через 24 нед. терапии препаратом нетакимаб

● **Figure 1.** A 38-year-old patient C. Ds L40.5 Psoriasis arthropica. Changes in clinical features before and after 24-week netakimab therapy



а – выраженная псориатическая ониходистрофия кистей; б – улучшение состояния ногтевых пластин на 24-й нед. терапии препаратом нетакимаб; в – динамика кожного процесса на фоне терапии

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

На базе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» под нашим динамическим наблюдением находятся пациенты с тяжелым бляшечным псориазом, псориатической ониходистрофией и псориатическим артритом, которым ввиду тяжести течения заболевания, резистентности к проводимым методам лечения был назначен нетакимаб (Эфлейра®). Всем больным препарат нетакимаб был назначен подкожно в дозе 120 мг с режимом введения каждые 4 нед. в качестве поддерживающей терапии после окончания курса инициации. Оценка эффективности проведена с помощью индексов распространенности и тяжести псориатического процесса (PASI), поражения ногтевых пластин (NAPSI) и дерматологического качества жизни (ДИКЖ).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент С., 38 лет, находится под динамическим наблюдением с диагнозом «псориаз артропатический L40.5». PASI – 41, NAPSI – 43, ДИКЖ – 28 до начала терапии препаратом нетакимаб (рис. 1а, б, в).

Болен псориазом в течение 28 лет, кожный патологический процесс постепенно принял хроническое рецидивирующее течение. В течение 15 лет диагностирован псориатический артрит. В связи с этим неоднократно получал

- **Рисунок 2.** Пациентка Л., 57 лет. Ds «Псориаз артропатический L40.5». Динамика клинических проявлений до и через 52 нед. терапии препаратом нетакимаб
- **Figure 2.** A 57-year-old patient L. Ds L40.5 Psoriasis arthropica. Changes in clinical features before and after 52-week netakimab therapy



а – выраженная псориазическая ониходистрофия кистей; б – улучшение состояния ногтей пластин на 52-й нед. терапии препаратом нетакимаб; в – динамика кожного процесса на фоне терапии

амбулаторное и стационарное лечение. Из системных методов терапии получал р-р метотрексат в дозе до 20 мг/нед в течение 4 лет, препарат ацитретин в течение 1 года, также проведены курсы UVB-311нм, ПУВА-терапии, противовоспалительной терапии с незначительной кратковременной положительной динамикой. В связи с тяжестью течения кожного и суставного процессов, отсутствием эффективности проводимой терапии после проведенного лабораторно-инструментального скрининга с исключением противопоказаний пациенту рекомендован препарат нетакимаб подкожно в дозе 120 мг 1 раз в 4 нед. с проведением курса инициации. Уже после второго введения отмечена выраженная положительная динамика. Через 12 нед. достигнуто полное разрешение высыпаний на коже, купирование суставного болевого синдрома. Через 24 нед. терапии зафиксировано существенное улучшение состояния ногтей пластин. Динамика индексов тяжести псориаза и его влияния на качество жизни больного: PASI – 0, NAPSИ – 6, ДИКЖ – 0. Пациент продолжает получать лечение с достижением стойкой ремиссии.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Л., 57 лет, находится под наблюдением с диагнозом «псориаз артропатический L40.5». PASI – 39, NAPSИ – 46, ДИКЖ – 21 до терапии препаратом нетакимаб (рис. 2а, б, в).

Больна псориазом с детства. Псориазический артрит в течение 9 лет. Псориазическая ониходистрофия – 11 лет. В связи с тяжестью псориаза неоднократно получала системные методы терапии: препарат метотрексат в дозе до 30 мг/нед, а также в течение 3 лет – пероральный инги-

битор ФДЭ-4 апремиласт внутрь в дозе 30 мг/сут с временным положительным эффектом, без эффекта на псориаз ногтей. В дальнейшем отмечено обострение кожного и суставного процессов, к терапии апремиластом присоединен р-р метотрексат в дозе 15 мг/нед в течение 12 нед. без существенной динамики. В связи с этим пациентке инициирован препарат нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в 4 нед. с проведением курса инициации. На фоне терапии достигнут клинически значимый ответ на лечение. Динамика по окончании года терапии: PASI – 1,8, NAPSИ – 3, ДИКЖ – 0. Пациентка продолжает терапию препаратом нетакимаб с выраженным положительным эффектом.

Следует отметить, что на фоне применения нетакимаба не отмечалось побочных реакций и развития нежелательных явлений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориазическая ониходистрофия считается серьезным, ухудшающим дальнейший прогноз симптомом, который достаточно часто встречается у пациентов с бляшечным псориазом и псориазическим артритом. Проводимая топическая, системная терапия метотрексатом, циклоспорином, ацитретином малоэффективна. На сегодняшний день актуальным является разработка алгоритмов лечения псориаза ногтей, поиск результативных методик. Препарат нетакимаб в данном случае клинически подтверждает свою эффективность и может быть рекомендован для лечения пациентов с псориазом в сочетании с ониходистрофией.

Поступила / Received 12.05.2022  
 Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2022  
 Принята в печать / Accepted 23.06.2022

### Список литературы / References

1. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;(49):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>.
2. Christophers E., van de Kerkhof P.C.M. Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):643–647. <https://doi.org/10.1111/jdv.15339>.
3. Потеекаев 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>.
4. Potekaev 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>.
5. Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Gabriel S.E., Kremers H.M. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over

- 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol.* 2009;36(2):361–367. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080691>.
5. 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):17e26. <https://doi.org/10.1111/jdv.12562>.
  6. Armstrong A.W., Robertson A.D., Wu J., Schupp C., Lebwohl M.G. Undertreatment, Treatment Trends, and Treatment Dissatisfaction Among Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the United States. *JAMA Dermatology.* 2013;149(10):1180. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5264>.
  7. Gladman D.D., Shuckett R., Russell M.L., Thorne J.C., Schachter R.K. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med.* 1987;62(238):127–141. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068085>.
  8. Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Gabriel S.E., Kremers H.M. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233–239. <https://doi.org/10.1002/art.24172>.
  9. Taylor S.L., Petrie M., O'Rourke K.S., Feldman S.R. Rheumatologists' recommendations on what to do in the dermatology office to evaluate and manage psoriasis patients' joint symptoms. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(6):350–353. <https://doi.org/10.3109/09546630902817887>.
  10. Померанцев О.Н., Потехаев Н.Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. *Клиническая дерматология и венерология.* 2013;11(6):4–6. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2013/6/031997-2849201361>.
  11. Pomerantsev O.N., Potekhaev N.N. The incidence of skin and subcutaneous fat diseases as a sociomedical problem. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2013;11(6):4–6. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2013/6/031997-2849201361>.
  12. Kehl A.S., Corr M., Weisman M.H. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):312–322. <https://doi.org/10.1002/art.39458>.
  13. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(Suppl. 1):9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x>.
  14. Chandran V., Tulusso D.C., Cook R.J., Gladman D.D. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):809–815. <https://doi.org/10.3899/jrheum.091059>.
  15. Mease PJ., Palmer J.B., Liu M., Kavanaugh A., Pandurengan R., Ritchlin C.T. et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1389–1396. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171094>.
  16. Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Василенко Е.А., Василенко А.А. и др. Поражение ногтей при псориатическом артрите. Данные общероссийского регистра. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):563–570. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-563-570>.
  17. Gubar E.E., Korsakova Y.L., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Vasilenko E.A., Vasilenko A.A. et al. Nail disease in psoriatic arthritis. Data from the Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):563–570. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-563-570>.
  18. Корюкина Е.Б., Глоба Е.И., Головенко Н.А., Зорин А.Н., Рябов Н.Ю. Современные аспекты диагностики и лечения ониходистрофий. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(3):373–380. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031373>.
  19. Koriukina E.B., Globa E.I., Golovenko N.A., Zorin A.N., Riabov N.Yu. Modern aspects of diagnosis and treatment of onychodystrophy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2020;19(3):373–380. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031373>.
  20. Tan E.S., Chong W.S., Tey H.L. Nail Psoriasis: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375–463. <https://doi.org/10.2165/11597000-000000000-00000>.
  21. van der Velden H.M., Klaassen K.M., van de Kerkhof P.C., Pasch M.C. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.009>.
  22. Arango-Duque L.C., Arango-Duque M., Roncero-Riesco T., Usero Barcena Treatment of nail psoriasis with pulse dye laser plus calcipotriol betamethasone gel vs. Nd:YAG plus calcipotriol betamethasone gel: an intrapatient left-to-right controlled study. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(2):140–144. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.09.009>.
  23. Gregoriou S., Argyriou G., Larios G., Rigopoulos D. Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us. *J Fam Pract.* 2008;57(8):509–514. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687226>.
  24. Rich P., Scher R.K. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206–212. [https://doi.org/10.1067/s0190-9622\(03\)00910-1](https://doi.org/10.1067/s0190-9622(03)00910-1).
  25. Cassell S.E., Bieber J.D., Rich P., Tutuncu Z.N., Lee S.J., Kalunian K.C. et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):123–129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216680>.
  26. Ceccarelli M., Venanzi Rullo E., Berretta M., Cacopardo B., Pellicano G.F., Nunnari G., Guarneri C. New generation biologics for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. State of the art and considerations about the risk of infection. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14660. <https://doi.org/10.1111/dth.14660>.
  27. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лила А.М., Гайдукова И.З., Бакулев А.Л., Самцов А.В. и др. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):47–55. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-47-55>.
  28. Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., Gaydukova I.Z., Bakulev A.L., Samtsov A.V. et al. Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-47-55>.
  29. 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>.
  30. 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>.

### 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](mailto:klinderma@inbox.ru)  
**Артемьева 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](mailto: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](mailto:ahmad-hawatma@mail.ru)

**Печатникова Ева Александровна**, к.м.н., врач-дерматовенеролог, доцент кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; [evavasilevska@gmail.com](mailto:evavasilevska@gmail.com)

### Information about 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](mailto: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](mailto:sofya.chern@gmail.com)

**Ahmad 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](mailto:ahmad-hawatma@mail.ru)

**Eva A. Pechatnikova**, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Associate Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Clinic of Dermatovenereology and Allergology-Immunology, European Medical Center; 5/1, Spiridonievsky Lane, Moscow, 123104, Russia; [evavasilevska@gmail.com](mailto:evavasilevska@gmail.com)

## Сравнительная оценка результатов терапии акне легкой степени

**И.М. Хисматулина**, <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>, xomenko-aa@mail.ru

**Е.В. Файзуллина** , <https://orcid.org/0000-0002-5918-2596>, elenafs@mail.ru

**Е.С. Гусарова**, <https://orcid.org/0000-0002-2450-724X>, katya.gusarova.2018@mail.ru

**Р.Р. Набиева**, <https://orcid.org/0000-0003-4717-3542>, ritanabievarabisovna@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, д. 4

### Резюме

**Введение.** Акне легкой степени является самой недооцененной формой заболевания.

**Цель исследования** – сравнить результаты наружной комбинированной терапии папуло-пустулезных акне легкой степени препаратами 15% гелем азелаиновой кислоты + 1% клиндамицина гелем и бензоила пероксидом + клиндамицином.

**Материалы и методы.** В открытое сравнительное проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах длительностью 12 нед. были включены 96 чел.: 65 пациентов с папуло-пустулезными акне легкой степени, разделенные на две группы, и 30 здоровых лиц (контрольная группа). Первая группа получала 15% гель азелаиновой кислоты + 1% клиндамицин гель, вторая – гель бензоила пероксид + клиндамицин. Фиксировались количество акне-элементов, морфофункциональные показатели кожи лица, побочные эффекты.

**Результаты.** В результате лечения достоверно снизились показатели себуметрии: в 1-й группе в Т-зоне  $47,5 \pm 11,3$  усл. ед. ( $p = 0,043$ ) и в U-зоне  $57,5 \pm 6,3$  усл. ед. ( $p = 0,037$ ) и во 2-й группе в Т-зоне  $37,1 \pm 5,8$  усл. ед. ( $p = 0,015$ ) и в U-зоне  $48,7 \pm 5,6$  усл. ед. ( $p = 0,027$ ). Достоверно уменьшились размеры пор: в 1-й группе в Т-зоне  $0,052 \pm 0,010$  мм ( $p = 0,046$ ) и в U-зоне  $0,054 \pm 0,009$  мм ( $p = 0,049$ ) и во 2-й группе в Т-зоне  $0,039 \pm 0,011$  мм ( $p = 0,064$ ) и в U-зоне  $0,047 \pm 0,013$  мм ( $p = 0,041$ ). У пациентов в 1-й группе нормализовались показатели пигментации в Т-зоне:  $17,0 \pm 2,8$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ) и U-зоне  $17,0 \pm 2,8$  усл. ед. ( $p = 0,048$ ). У больных в обеих группах произошло достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение количества папул и пустул.

**Заключение.** При сравнении результатов терапии препаратами 15% гелем азелаиновой кислоты + 1% клиндамицина гелем и бензоила пероксидом + адапаленом папуло-пустулезных акне легкой степени была выявлена сопоставимая эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** акне, азелаиновая кислота, клиндамицин, себуметрия, корнеометрия

**Благодарность:** авторы выражают благодарность АО «Акрихин» за содействие в написании статьи.

**Для цитирования:** Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В., Гусарова Е.С., Набиева Р.Р. Сравнительная оценка результатов терапии акне легкой степени. *Медицинский совет.* 2022;16(13):24–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-24-30>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Comparative evaluation of therapy results in mild acne

**Irina M. Khismatulina**, <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>, xomenko-aa@mail.ru

**Elena V. Faizullina** , <https://orcid.org/0000-0002-5918-2596>, elenafs@mail.ru

**Ekaterina S. Gusarova**, <https://orcid.org/0000-0002-2450-724X>, katya.gusarova.2018@mail.ru

**Rita R. Nabieva**, <https://orcid.org/0000-0003-4717-3542>, ritanabievarabisovna@mail.ru

Kazan State Medical University; 4, Tolstoy St., Kazan, 420012, Russia

### Abstract

**Introduction.** Mild acne is the most underestimated form of the disease.

**The aim of the study** was to compare the results of external combination therapy with 15% azelaic acid gel + 1% clindamycin gel and benzoyl peroxide + clindamycin for mild papulopustular acne.

**Material and methods.** An open comparative prospective observational study in parallel groups (12 weeks) included 96 people, 65 patients with mild papulo-pustular acne and a control group of 30 healthy individuals. Group I received 15% azelaic acid gel +1% clindamycin gel, group II – benzoyl peroxide gel + clindamycin. The number of acne elements, morphofunctional indicators of the facial skin, side effects were recorded.

**Results.** As a result of treatment, the indicators of sebumetry significantly decreased: in group I in the T-zone  $47.5 \pm 11.3$  units ( $p = 0.043$ ) and in the U-zone  $57.5 \pm 6.3$  units ( $p = 0.037$ ), and in group II in the T-zone  $37.1 \pm 5.8$  units ( $p = 0.015$ ) and in the U-zone  $48.7 \pm 5.6$  units ( $p = 0.027$ ). The pore sizes decreased significantly: in group I in the T-zone  $0.052 \pm 0.010$  mm ( $p = 0.046$ ) and in the U-zone  $0.054 \pm 0.009$  mm ( $p = 0.049$ ), and in group II in the T-zone  $0.039 \pm 0.011$  mm ( $p = 0.064$ ) and in the U-zone  $0.047 \pm 0.013$  mm ( $p = 0.041$ ). In patients in group I, pigmentation indicators in the T-zone of  $17.0 \pm 2.8$  units ( $p < 0.001$ ) and the U-zone of  $17.0 \pm 2.8$  units ( $p = 0.048$ ) were normalized. In patients in both groups, there was a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the number of papulopustules.

**Conclusion.** When comparing the results of therapy with 15% azelaic acid gel + 1% clindamycin gel and benzoyl peroxide + adapalene for mild papulopustular acne, comparable efficacy and safety were revealed.

**Keywords:** acne, azelaic acid, clindamycin, sebumetry, corneometry

**Acknowledgments:** the authors express their gratitude to Akrikhin JSC for their assistance in writing the article.

**For citation:** Khismatulina I.M., Faizullina E.V., Gusarova E.S., Nabieva R.R. Comparative evaluation of therapy results in mild acne. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-24-30>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Акне – часто встречающееся заболевание в возрастной группе от 12 до 30 лет. По данным разных авторов, распространенность среди подростков и молодых людей составляет от 82 до 96% [1–4]. Согласно С.С. Zouboulis, не менее 15–30% пациентов нуждаются в лечении из-за тяжести или продолжительности заболевания [3].

Акне легкой степени является самой недооцененной формой заболевания [5–7]. Известно, что основную долю пациентов с акне, обращающихся к дерматологу, составляют больные со средней и тяжелой формами, в то время как пациенты с легкими формами не получают доказательного лечения, довольствуясь косметологическими процедурами, а также прибегая к самолечению [8–10].

В России лечение акне проводится в зависимости от формы и степени тяжести заболевания согласно федеральным клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020) [4].

Основными препаратами, используемыми для лечения акне легкой степени, являются препараты адапалена, азелаиновой кислоты (Азелик®), бензоила пероксида. Опубликованный в европейских рекомендациях анализ данных мировой литературы свидетельствует о сопоставимой эффективности и безопасности монотерапии этими средствами. Кроме того, применение основных препаратов в комбинации с топическим антибиотиком клиндамицином (Клиндовит®) расширяет возможности ведения пациентов с акне с преобладанием воспалительных элементов [1, 4, 5, 8, 9].

**Азелаиновая кислота** при терапии акне нормализует нарушенные процессы кератинизации в фолликулах сальных желез, а также уменьшает содержание свободных жирных кислот в липидах кожи [10], проявляет противомикробную активность в отношении *Cutibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Можно предположить, что противовоспалительный эффект азелаиновой кислоты обусловлен уменьшением метаболизма нейтрофилов и снижением выработки ими свободнорадикальных форм кислорода [9, 11]. Азелаиновая кислота оказывает зависящее от дозы и времени подавляющее воздействие на рост и жизнедеятельность аномальных меланоцитов, что играет большую роль в терапии пигментных постакне. Приблизительно 2,5 см геля достаточно для всей поверхности лица. У пациентов с *acne vulgaris* выраженное улучшение обычно наблюдается через 4 нед. [11]. Азелаиновая кислота относится к препаратам 2-й линии при лечении папуло-пустулезных акне легкой и средней степени, в том

числе и в комбинации с антибиотиками, а также к препаратам 1-й линии при ведении акне взрослых женщин. Азелаиновая кислота подходит для поддерживающей терапии. Преимуществом препарата является возможность использования пациентками, планирующими беременность. Кроме того, азелаиновая кислота обладает хорошей переносимостью, а также сочетается с высокими дозами ультрафиолетового облучения<sup>1</sup> [12].

**Цель исследования** – сравнить результаты наружной комбинированной терапии папуло-пустулезных акне легкой степени препаратами 15% гелем азелаиновой кислоты + 1% клиндамицина гелем и бензоила пероксидом + адапаленом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета совместно с ООО «Центр Дерматология» (Казань) в 2021 г. Тип исследования – открытое сравнительное проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. В него были включены 96 чел., из них 65 пациентов с папуло-пустулезными акне легкой степени в возрасте от 18 лет до 41 года (средний возраст  $22,7 \pm 3,3$  года), мужчин 20, женщин 45<sup>2</sup>. Контрольную группу для оценки морфофункциональных показателей кожи составили 30 здоровых человек от 18 до 40 лет (средний возраст  $22,1 \pm 3,9$  года), 8 мужчин, 22 женщины без заболеваний кожи в анамнезе. Длительность исследования составила 12 нед.

### Критерии включения:

Лица старше 18 лет, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с папуло-пустулезными акне с количеством воспалительных элементов (папул и пустул) от 1 до 9.

### Критерии исключения:

Лица моложе 18 лет; беременные, планирующие беременность и кормящие; лица, отказавшиеся сотрудничать с исследователями. Также в исследование не включали пациентов, применявших системные ретиноиды в течение последних 6 мес., системные антибиотики и местную терапию в течение 4 нед.

<sup>1</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Азелик, рег. номер, ЛП-001416-130217 изменение №4, ЛП-№(000270)-(ПГ-РУ)-080621. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_50577.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50577.htm); Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Клиндовит, рег. номер, ЛСР-008001/10 2010-08-12. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_46865.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_46865.htm).

<sup>2</sup> Для постановки диагноза акне использовали клинические критерии федеральных клинических рекомендаций 2020 г. Российского общества дерматовенерологов и косметологов, а также European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne, update 2016 [4, 8].

Для анализа результатов лечения на каждого пациента была заведена индивидуальная карта. Жалобы, субъективные ощущения, клинические признаки с подсчетом акне-элементов фиксировали до лечения, при каждом визите в процессе терапии и после ее окончания. Отдельно учитывали морфофункциональные показатели кожи лица в Т- и U-зоне. В индивидуальной карте фиксировали данные при каждом визите пациента: возможные побочные эффекты от терапии, динамику положительных изменений. Основной курс лечения составил 12 нед.

#### Параметры исследования:

1) количество воспалительных элементов (папул и пустул) от 1 до 9 в абсолютных числах на 2, 6, 12-й неделе от начала лечения;

2) количество воспалительных элементов в процентах по отношению к исходному уровню на 2, 6, 12-й неделе от начала лечения;

3) морфофункциональные показатели кожи лица в Т- и U-зоне измерялись при помощи диагностической USB-видеокамеры CosCam (Sometech, Корея, 2016) с прикладным программным обеспечением<sup>3</sup>. Анализировались увлажненность кожных покровов в условных единицах (усл. ед.), себуметрия (усл. ед.), степень выраженности рельефа кожного покрова (усл. ед.), кератин (усл. ед.), пигментация (усл. ед.), размер поры (мм) до начала и на 12-й неделе терапии;

4) результаты терапии оценивались исходя из следующих критериев на сроке 12 нед. от начала исследования:

- клиническое излечение – разрешение клинических проявлений на 90–100%;
- клиническая ремиссия – регресс на 75–90%;
- без изменений – регресс 0–75% акне-проявлений;
- ухудшение – увеличение количества акне-элементов к концу терапии<sup>4</sup>;

5) количество пациентов с местными нежелательными явлениями регистрировалось до 12 нед.;

6) количество пациентов с общими нежелательными явлениями фиксировалось до 12 нед.

В целях изучения успешности терапии пациентов с акне были сформированы следующие группы.

#### Описание групп

Первая группа – 33 пациента с легкой формой папуло-пустулезных акне, средний возраст  $22,1 \pm 4,3$  года, мужчин 10, женщин 23, получавших наружную комбинированную терапию 15% гелем азелаиновой кислоты (Азелик®) + 1% клиндамицина гелем (Клиндовит®). Гель азелаиновой кислоты наносили на предварительно тщательно вымытую и высушенную кожу лица тонким слоем на пораженные участки 2 р/сут (утром и вечером) в течение 12 нед. Все пациенты наносили точно на папулы и пустулы 1% гель клиндамицина 2 р/сут (утром и вечером) в течение 4 нед., после чего топический антибиотик отменяли [8, 9].

Вторая группа – 32 пациента с легкой формой папуло-пустулезных акне, средний возраст  $21,7 \pm 3,9$  года, муж-

чин 10, женщин 22, получавших комбинированную наружную терапию гелем бензоила пероксида + клиндамицином. Комбинированное наружное средство наносилось на элементы акне 1 раз в день на ночь.

Контрольная группа – 30 здоровых лиц от 18 до 40 лет (средний возраст –  $22,1 \pm 3,9$  года), 8 мужчин, 22 женщины – сформирована для контроля морфофункциональных показателей кожи лица.

Медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 8.0). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с папуло-пустулезными акне легкой степени, принимавшие участие в исследовании, имели стаж болезни от 1,5 мес. до 14 лет: в 1-й группе средняя длительность заболевания составила  $5,1 \pm 4,5$  года, во 2-й –  $5,4 \pm 2,1$  года. Среди 65 пациентов, включенных в исследование, 30,8% ( $n = 20$ ) никогда не лечились по поводу акне, 30,8% ( $n = 20$ ) лечились косметологическими методами (пилинг, чистки) или препаратами с недоказанной эффективностью (салициловая кислота, ниацинамид, сера, цинк), 20% ( $n = 13$ ) имели опыт самолечения в форме монотерапии топическими антибиотиками, и только 18,4% ( $n = 12$ ) обращались к врачам-специалистам и получали наружное лечение согласно федеральным клиническим рекомендациям [4]. К моменту начала исследования ни один из пациентов не получал системного или местного лечения в течение последних 3 мес.

Эффективность использования терапии у пациентов с папуло-пустулезным вариантом акне легкого течения выразилась в достоверном снижении количества воспалительных элементов в 1-й группе ( $n = 33$ ) с  $5,2 \pm 2,3$  до лечения до  $0,3 \pm 0,5$  после окончания терапии ( $p = 0,048$ ) и с  $4,7 \pm 2,1$  до  $0,4 \pm 0,5$  ( $p = 0,042$ ) во 2-й группе ( $n = 32$ ).

На рис. 1 представлена динамика разрешения папул и пустул у пациентов в 1-й и 2-й группе. Так, продемонстрировано разрешение воспалительных элементов более чем на 50% от исходного уровня на 6-й неделе терапии в обеих группах. На 12-й неделе лечения количество папул и пустул составило 5,8% от первоначально уровня в 1-й группе и 8,5% – во 2-й (рис. 1).

Исходное состояние кожи лица у пациентов с папуло-пустулезными акне легкой степени в исследованных группах характеризовалось достоверно высокими по сравнению с контрольной группой показателями себуметрии в Т-зоне: в 1-й группе  $83,5 \pm 13,3$  усл. ед. ( $p = 0,004$ ) и во 2-й группе  $83,2 \pm 17,5$  усл. ед. ( $p = 0,020$ ) и в U-зоне: в 1-й группе  $84,4 \pm 10,9$  усл. ед. ( $p = 0,005$ ) и во 2-й группе  $83,8 \pm 14,4$  усл. ед. ( $p = 0,019$ ), а также размера пор в Т-зоне: в 1-й группе  $0,087 \pm 0,014$  мм ( $p = 0,005$ ) и во 2-й группе  $0,085 \pm 0,012$  мм ( $p = 0,003$ ) и в U-зоне: в 1-й группе  $0,081 \pm 0,010$  мм ( $p = 0,0003$ ) и во 2-й группе  $0,084 \pm 0,012$  мм ( $p = 0,001$ ). Достоверно высокими, по сравнению со здоровыми лицами, были показатели пигментации в Т-зоне: 1-я группа –  $47,4 \pm 7,7$  усл. ед.

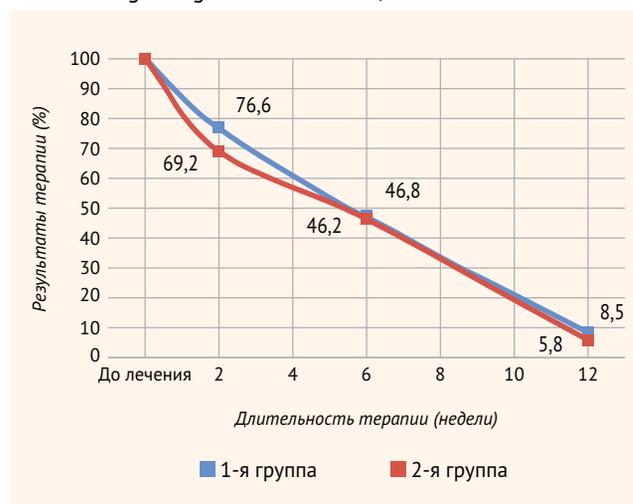
<sup>3</sup> Научно-исследовательское оборудование кафедры дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета, инвентарный номер 453259.

<sup>4</sup> Клинические критерии федеральных клинических рекомендаций 2020 г. Российского общества дерматовенерологов и косметологов, а также European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne, update 2016 [4, 8].

( $p = 0,047$ ) и 2-я группа –  $48,2 \pm 3,9$  усл. ед. ( $p = 0,004$ ) и в U-зоне: 2-я группа –  $48,7 \pm 7,9$  усл. ед. ( $p = 0,036$ ), 2-я группа –  $48,2 \pm 8,2$  усл. ед. ( $p = 0,048$ ) (табл. 1, 2).

После лечения жирность кожи достоверно уменьшилась в 1-й группе в T-зоне –  $47,5 \pm 11,3$  усл. ед. ( $p = 0,043$ ) и в U-зоне –  $57,5 \pm 6,3$  усл. ед. ( $p = 0,037$ ) и во 2-й группе в T-зоне –  $37,1 \pm 5,8$  усл. ед. ( $p = 0,015$ ) и в U-зоне –  $48,7 \pm 5,6$  усл. ед. ( $p = 0,027$ ), став сопоставимой ( $p > 0,05$ ) с показателями контрольной группы. Продемонстрировано достоверное уменьшение размеров пор после лечения в 1-й группе в T-зоне –  $0,052 \pm 0,010$  мм ( $p = 0,046$ ) и в U-зоне –  $0,054 \pm 0,009$  мм ( $p = 0,049$ ) и во 2-й группе в T-зоне –  $0,039 \pm 0,011$  мм ( $p = 0,064$ ) и в U-зоне –  $0,047 \pm 0,013$  мм ( $p = 0,041$ ) до показателей, сопоставимых ( $p > 0,05$ ) с контрольной группой. У пациентов в 1-й группе после лечения нормализовались показатели пигментации в T-зоне –  $17,0 \pm 2,8$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ) и U-зоне –  $17,0 \pm 2,8$  усл. ед. ( $p = 0,048$ ). При сравнении уровней пигментации пациентов 1-й и 2-й группы после лечения выявлена более низкая пигментация у пациентов 1-й группы с достоверностью в T-зоне ( $p < 0,001$ ) и в U-зоне ( $p = 0,041$ ). Данные корнеометрии показали достоверное ухудшение показателей гидратации в процессе терапии у пациентов во 2-й группе в T-зоне –  $11,7 \pm 3,9$  усл. ед. ( $p = 0,046$ ) и в U-зоне –  $17,1 \pm 2,4$  усл. ед. ( $p = 0,018$ ). Уровень увлажненности кожных покровов после лечения стал достоверно ниже в T-зоне ( $p = 0,009$ ) и в U-зоне ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов 1-й группы после

● **Рисунок 1.** Динамика воспалительных элементов у пациентов с акне в группах на 2, 6, 12-й неделе от начала лечения, %  
 ● **Figure 1.** Time-dependent presentation of inflammatory elements in patients with acne in the groups at week 2, 6, 12 after the beginning of the treatment, %



лечения, а также по сравнению с контрольной группой в T-зоне ( $p = 0,049$ ) и в U-зоне ( $p = 0,042$ ) (рис. 2, 3).

В результате комбинированной наружной терапии клиническое излечение в 1-й группе больных акне папуло-пустулезной формы легкой степени наступило в 67,7% случаев ( $n = 23$ ), что было сопоставимо с результатами лечения у пациентов во 2-й группе – 65,6% ( $n = 21$ ).

● **Таблица 1.** Морфофункциональные показатели кожи лица в T-зоне у пациентов в группах до лечения,  $M \pm m$

● **Table 1.** Morphological and functional parameters of the facial skin in the T-zone in patients in the groups before the treatment,  $M \pm m$

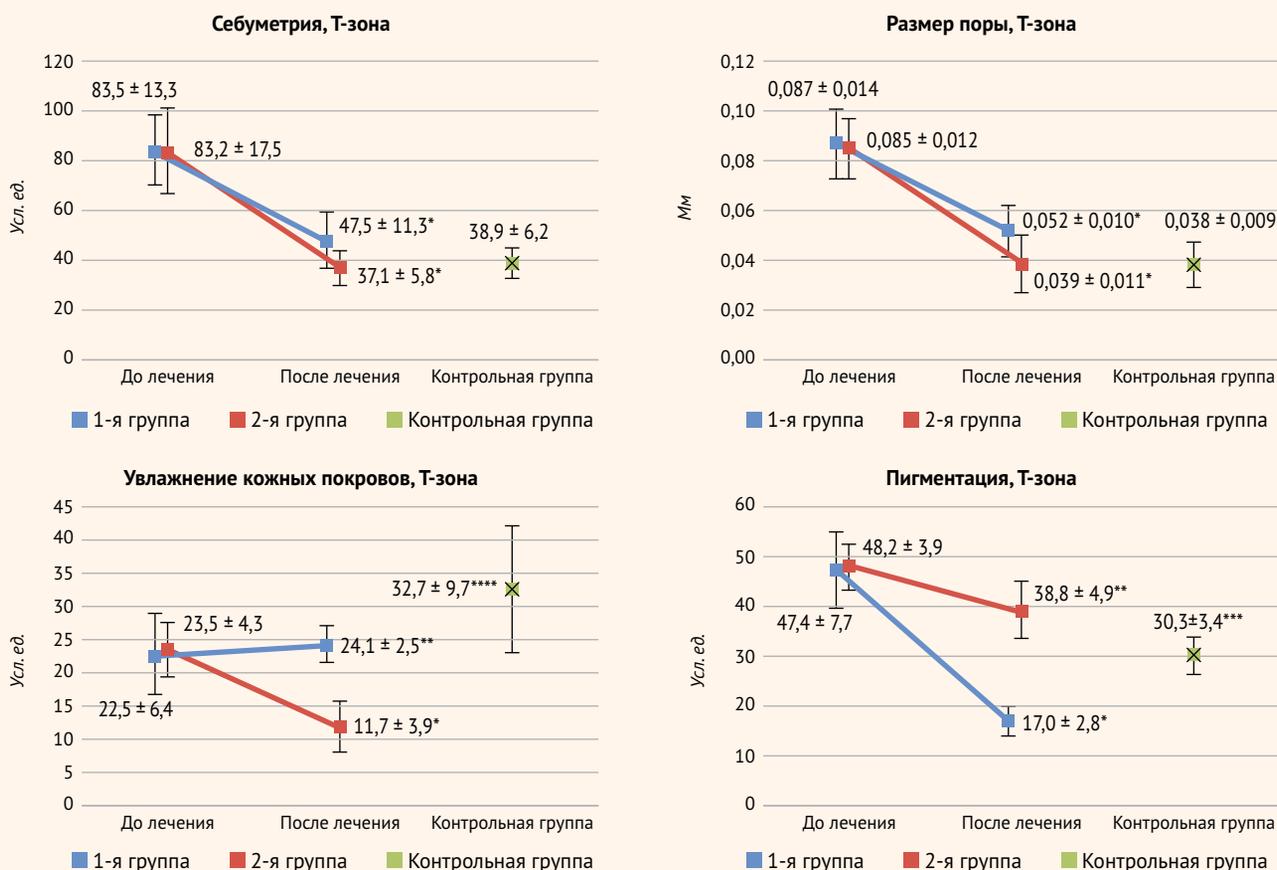
Показатель	1-я группа (n = 33)		2-я группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 30)
	до лечения	p	до лечения	p	
Увлажненность кожных покровов, усл. ед.	$22,5 \pm 6,4$	0,384	$23,5 \pm 4,3$	0,389	$32,7 \pm 9,7$
Себуметрия, усл. ед.	$83,5 \pm 13,3$	<b>0,004</b>	$83,2 \pm 17,5$	<b>0,020</b>	$38,9 \pm 6,2$
Степень выраженности рельефа кожного покрова, усл. ед.	$68,3 \pm 23,2$	0,670	$76,5 \pm 11,4$	0,234	$57,3 \pm 11,2$
Кератин, усл. ед.	$12,7 \pm 17,8$	0,755	$14,1 \pm 5,5$	0,705	$19,8 \pm 14,0$
Размер поры, мм	$0,087 \pm 0,014$	<b>0,005</b>	$0,085 \pm 0,012$	<b>0,003</b>	$0,038 \pm 0,009$
Пигментация, усл. ед.	$47,4 \pm 7,7$	<b>0,047</b>	$48,2 \pm 3,9$	<b>0,004</b>	$30,3 \pm 3,4$

● **Таблица 2.** Морфофункциональные показатели кожи лица в U-зоне у пациентов в группах до лечения,  $M \pm m$

● **Table 2.** Morphological and functional parameters of the facial skin in the U-zone in patients in the groups before the treatment,  $M \pm m$

Показатель	1-я группа (n = 33)		2-я группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 30)
	до лечения	p	до лечения	p	
Увлажненность кожных покровов, усл. ед.	$26,6 \pm 3,3$	0,374	$26,6 \pm 3,1$	0,370	$34,1 \pm 7,2$
Себуметрия, усл. ед.	$84,4 \pm 10,9$	<b>0,005</b>	$83,8 \pm 14,4$	<b>0,019</b>	$42,4 \pm 9,4$
Степень выраженности рельефа кожного покрова, усл. ед.	$67,4 \pm 18,3$	0,452	$68,8 \pm 14,9$	0,336	$52,1 \pm 8,6$
Кератин, усл. ед.	$11,3 \pm 4,3$	0,722	$11,8 \pm 8,9$	0,765	$17,6 \pm 17,1$
Размер поры, мм	$0,081 \pm 0,010$	<b>0,0003</b>	$0,084 \pm 0,012$	<b>0,001</b>	$0,042 \pm 0,002$
Пигментация, усл. ед.	$48,7 \pm 7,9$	<b>0,036</b>	$48,2 \pm 8,2$	<b>0,048</b>	$30,4 \pm 6,9$

● **Рисунок 2.** Динамика морфофункциональных показателей кожи лица в Т-зоне и U-зоне у пациентов в группах до и после лечения,  $M \pm m$   
 ● **Figure 2.** Changes in the morphological and functional parameters of the facial skin in the T-zone and U-zone in patients in the groups before and after the treatment,  $M \pm m$



\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями в группах до и после лечения.  
 \*\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 1-й и 2-й группы после лечения.  
 \*\*\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 1-й группы после лечения и контрольной группы.  
 \*\*\*\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й группы после лечения и контрольной группы.

Клиническая ремиссия наступила в 30,4% случаев ( $n = 10$ ) в 1-й группе и 34,4% ( $n = 11$ ) во 2-й группе.

Среди местных нежелательных явлений у пациентов в обеих группах отмечались чувство сухости кожи лица: 1-я группа ( $n = 6$ ) – 18,2%, 2-я ( $n = 9$ ) – 28,1%; эритема: 1-я группа ( $n = 3$ ) – 9,1%, 2-я ( $n = 5$ ) – 15,6%; шелушение: 1-я группа ( $n = 8$ ) 24,2%, 2-я ( $n = 8$ ) – 25,0%. Данные реакции не потребовали отмены терапии. Пациентов с системными нежелательными явлениями за период исследования зарегистрировано не было.

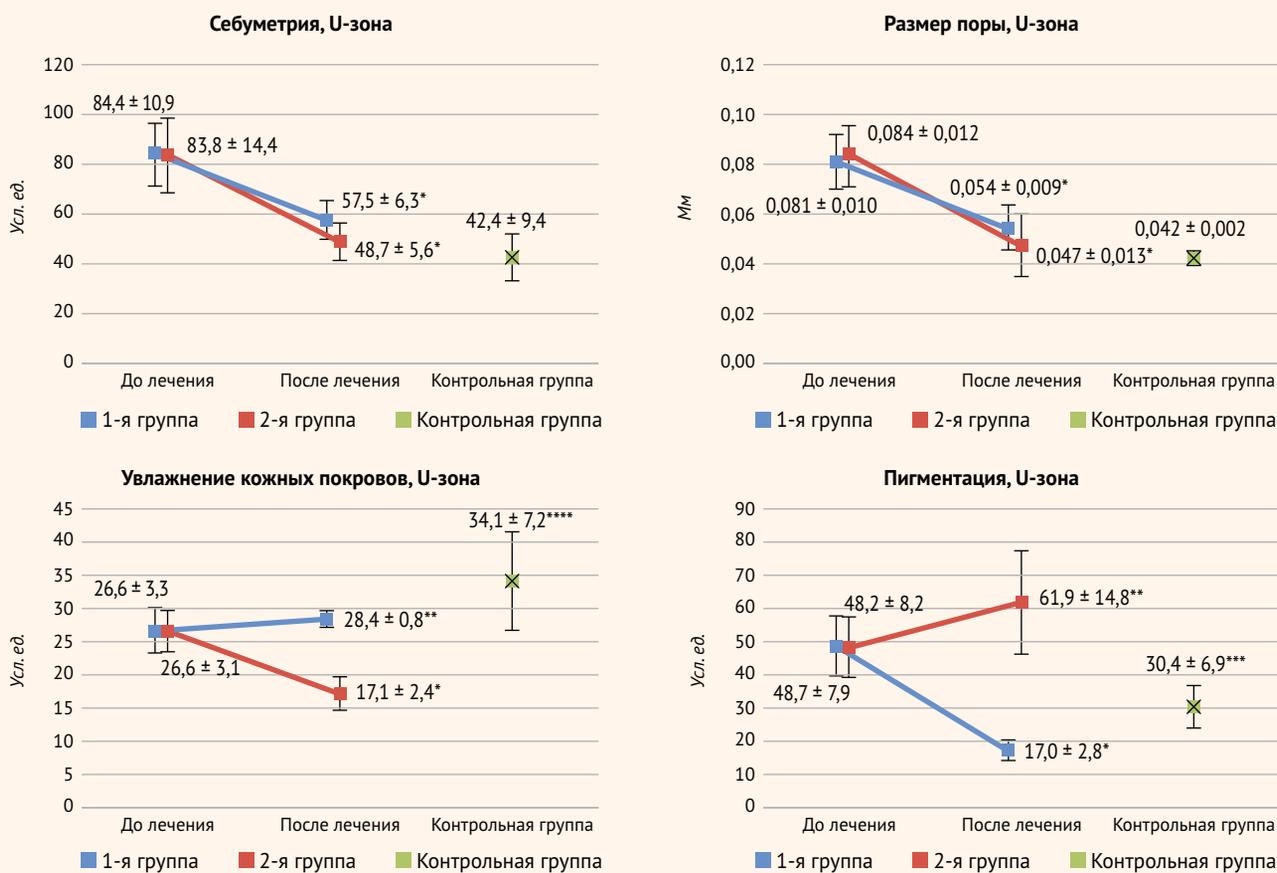
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная наружная терапия 15% гелем азелаиновой кислоты + 1% гелем клиндамицина была эффективна у 100% пациентов ( $n = 33$ ) с акне папуло-пустулезной формы легкой степени, при этом клиническое излечение наступило в 67,7% случаев ( $n = 23$ ), а клиническая ремиссия – в 30,4% случаев ( $n = 10$ ), что было сопоставимо с результатами лечения у пациентов в группе применения комбинации бензоила пероксида + клиндамицина. В процессе терапии 15% гелем азелаиновой кислоты + 1% гелем

клиндамицина произошло достоверное ( $p = 0,048$ ) снижение количества воспалительных элементов с  $5,2 \pm 2,3$  до лечения до  $0,3 \pm 0,5$ , что было сопоставимо с результатами применения комбинации бензоила пероксида + клиндамицина: с  $4,7 \pm 2,1$  до  $0,4 \pm 0,5$  ( $p = 0,042$ ) в группе сравнения ( $n = 32$ ). Исходное состояние кожи лица пациентов с папуло-пустулезными акне легкой степени в исследованных группах характеризовалось гиперсебореей, гиперпигментацией и увеличенными размерами пор ( $p < 0,05$ ), по сравнению со здоровыми лицами. В результате лечения достоверно снизились показатели себуметрии: в 1-й группе в Т-зоне  $47,5 \pm 11,3$  усл. ед. ( $p = 0,043$ ) и в U-зоне  $57,5 \pm 6,3$  усл. ед. ( $p = 0,037$ ) и во 2-й группе в Т-зоне  $37,1 \pm 5,8$  усл. ед. ( $p = 0,015$ ) и в U-зоне  $48,7 \pm 5,6$  усл. ед. ( $p = 0,027$ ). Достоверно уменьшились размеры пор: в 1-й группе в Т-зоне  $0,052 \pm 0,010$  мм ( $p = 0,046$ ) и в U-зоне  $0,054 \pm 0,009$  мм ( $p = 0,049$ ) и во 2-й группе в Т-зоне  $0,039 \pm 0,011$  мм ( $p = 0,064$ ) и в U-зоне  $0,047 \pm 0,013$  мм ( $p = 0,041$ ). У пациентов, применявших 15% гель азелаиновой кислоты + 1% гель клиндамицина, после лечения нормализовались показатели пигментации в Т-зоне до  $17,0 \pm 2,8$  усл. ед. ( $p < 0,001$ )

● **Рисунок 3.** Динамика морфофункциональных показателей кожи лица в Т-зоне и U-зоне у пациентов в группах до и после лечения,  $M \pm m$

● **Figure 3.** Changes in the morphological and functional parameters of the facial skin in the T-zone and U-zone in patients in the groups before and after the treatment,  $M \pm m$



\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями в группах до и после лечения.

\*\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 1-й и 2-й группы после лечения.

\*\*\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 1-й группы после лечения и контрольной группы.

\*\*\*\* Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й группы после лечения и контрольной группы.

и U-зоне до  $17,0 \pm 2,8$  усл. ед. ( $p = 0,048$ ). Данные корнеометрии показали достоверное ухудшение показателей гидратации в процессе терапии у пациентов, применявших бензоил пероксид + клиндамицин, как в Т-зоне –  $11,7 \pm 3,9$  усл. ед. ( $p = 0,046$ ), так и в U-зоне –  $17,1 \pm 2,4$  усл. ед. ( $p = 0,018$ ). Уровень увлажненности кожных покровов после лечения стал достоверно ниже в Т-зоне ( $p = 0,009$ ) и в U-зоне ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов, применявших 15% гель азелаиновой кислоты + 1% гель клиндамицин, а также по сравнению с контрольной группой в Т-зоне ( $p = 0,049$ ) и в U-зоне ( $p = 0,042$ ). Среди местных нежелательных явлений у пациентов в обеих группах отмечались чувство сухости кожи лица, эритема и шелушение, не потребовав-

шие отмены терапии. Пациентов с системными нежелательными явлениями за период исследования зарегистрировано не было.

Таким образом, при сравнении результатов наружной комбинированной терапии препаратами 15% гелем азелаиновой кислоты (Азелик®) + 1% клиндамицина гелем (Клиндовит®) и бензоила пероксидом + клиндамицином папуло-пустулезных акне легкой степени были выявлены сопоставимая эффективность (100%-я в обеих группах сравнения) и безопасность исследованных схем лечения. 

Поступила / Received 25.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2022

Принята в печать / Accepted 16.05.2022

#### Список литературы / References

1. Stuart B., Maund E., Wilcox C., Sridharan K., Sivaramakrishnan G., Regas C. et al. Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):512–525. <https://doi.org/10.1111/bjd.20080>.
2. Rzyan B., Kahl C. Epidemiologie der Acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(1):8–9. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2005.05876.x>.
3. Zouboulis C.C. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):360–366. <https://doi.org/10.1016/j.clinidematol.2004.03.004>.
4. Кубанов А.А., Аравийская Е.А., Самцов А.В., Кондрахина И.Н., Махакова Ю.Б., Ласеев Д.И. *Акне вульгарные: клинические рекомендации.* М.; 2020. 33 с. Режим доступа: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP\\_Akne\\_2020.docx](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP_Akne_2020.docx). Kubanov A.A., Araviyskaya E.A., Samtsov A.V., Kondrakhina I.N., Makhakova Yu.B., Laseev D.I. *Acne vulgaris: clinical guidelines.* Moscow; 2020. 33 p. (In Russ.) Available at: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP\\_Akne\\_2020.docx](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP_Akne_2020.docx).

5. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., Lucky A.W., Shalita A.R., Siegfried E.C. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651–663. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.048>.
6. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl. 1):3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>.
7. Heng A.H.S., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
8. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Bukvic Mokos Z., Degitz K., Dressler C. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>.
9. Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Гордеева А.М. Лечение акне, осложненного сопутствующей микобиотой. *Проблемы медицинской микологии.* 2019;21(4):32–35. <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2019-4-30-33>.  
Faizullina E.V., Khismatulina I.M., Gordeeva A.M. Treatment of acne complicated by concomitant mycobiota. *Problems in Medical Mycology.* 2019;21(4):32–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2019-4-30-33>.
10. Жураева С.Ш. Азелаиновая кислота – препарат выбора в местной терапии акне. *Успехи современной науки.* 2017;2(3):174–176. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29118946>.  
Zhuraeva S.Sh. Azelaic acid is the drug of choice in topical acne therapy. *Uspekhi Sovremennoy Nauki.* 2017;2(3):174–176. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29118946>.
11. Круглова Л.С., Грязева Н.В. Оценка эффективности сочетанного использования КОК и наружного препарата, содержащего азелаиновую кислоту в терапии акне. *Медицинский алфавит.* 2021;(34):24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-24-28>.  
Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Evaluation of effectiveness of combined use of COC and topical preparation containing azelaic acid for acne. *Medical Alphabet.* 2021;(34):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-24-28>.
12. Снарская Е.С. Роль и место азелаиновой кислоты в маршрутах пациентов с вульгарным акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(5):65–70. <https://doi.org/10.25208/vdv1175-2020-96-5-65-70>.  
Snarskaya E.S. The role and place of azelaic acid in the routes of patients with acne vulgaris. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020;96(5):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1175-2020-96-5-65-70>.

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М.

Написание текста – Хисматулина И.М.

Сбор и обработка материала – Хисматулина И.М., Гусарова Е.С., Набиева Р.Р.

Редактирование – Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М.

### Contribution of authors:

Study concept and design – Elena V. Faizullina, Irina M. Khismatulina

Text development – Irina M. Khismatulina

Collection and processing of material – Irina M. Khismatulina, Ekaterina S. Gusarova, Rita R. Nabieva

Editing – Elena V. Faizullina, Irina M. Khismatulina

### Информация об авторах:

**Хисматулина Ирина Мансуровна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, д. 4; [хоменко-aa@mail.ru](mailto:хоменко-aa@mail.ru)

**Файзуллина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, д. 4; [elenafs@mail.ru](mailto:elenafs@mail.ru)

**Гусарова Екатерина Сергеевна**, ординатор кафедры дерматовенерологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, д. 4; [katya.gusarova.2018@mail.ru](mailto:katya.gusarova.2018@mail.ru)

**Набиева Рита Рабисовна**, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, д. 4; [ritanabievarabisovna@mail.ru](mailto:ritanabievarabisovna@mail.ru)

### Information about the authors:

**Irina M. Khismatulina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Kazan State Medical University; 4, Tolstoy St., Kazan, 420012, Russia; [хоменко-aa@mail.ru](mailto:хоменко-aa@mail.ru)

**Elena V. Faizullina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology, Kazan State Medical University; 4, Tolstoy St., Kazan, 420012, Russia; [elenafs@mail.ru](mailto:elenafs@mail.ru)

**Ekaterina S. Gusarova**, Intern, Department of Dermatovenereology, Kazan State Medical University; 4, Tolstoy St., Kazan, 420012, Russia; [katya.gusarova.2018@mail.ru](mailto:katya.gusarova.2018@mail.ru)

**Rita R. Nabieva**, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 4, Tolstoy St., Kazan, 420012, Russia; [ritanabievarabisovna@mail.ru](mailto:ritanabievarabisovna@mail.ru)

## Коронавирусная инфекция и псориаз: взаимосвязь и последствия

К.В. Каткова<sup>1</sup>, Е.В. Денисова<sup>1,2</sup>, А.Г. Соболева<sup>2,3</sup>, Е.А. Печатникова<sup>4</sup>, О.В. Жукова<sup>1</sup>, В.В. Соболев<sup>2</sup>, И.М. Корсунская<sup>1,2✉</sup>, marykor@bk.ru

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

<sup>2</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

### Резюме

Как показывают многочисленные научные данные, несмотря на то что пациенты с тяжелым псориазом имеют высокие риски заражения коронавирусной инфекцией, COVID-19 в этой группе протекает довольно легко. Однако многие специалисты столкнулись с необычным обострением псориатического процесса уже после перенесенной инфекции, причин которого может быть несколько. С одной стороны, кожа является одним из органов-мишеней для SARS-CoV-2, с другой – обострения могут быть вызваны реакциями иммунной системы на инфекцию. Также не исключается влияние специфической терапии на течение псориатического процесса. Но наибольший интерес представляет интерлейкиновый статус пациентов с псориазом. Известно, что активную роль в патогенезе COVID-19 и возникающем при инфекции цитокиновом шторме играет интерлейкин-6 (IL-6). Он же рассматривается как индикатор воспалительной активности при псориазе. Помимо этого, IL-6 задействован в липидных и гепатобилиарных нарушениях у данной группы пациентов. Он также связан с IL-17, роль которого хорошо изучена при псориазе и аутоиммунном гепатите. У пациентов с псориазом довольно часто наблюдаются изменения в биохимических показателях крови, подобные встречающимся и при COVID-19. Сочетания всех этих факторов и могут приводить к обострению псориаза с преобладанием эритродермии и токсического компонента. На наш взгляд, в таких случаях необходимо включение в терапию системного гепатопротекторного препарата, содержащего глицирризиновую кислоту. Она обладает выраженным противовоспалительным действием, подавляет продукцию IL-6 и позволяет добиться значительного улучшения псориатического процесса в короткие сроки.

**Ключевые слова:** COVID-19, псориаз, патогенез, глицирризиновая кислота, интерлейкин-6

**Для цитирования:** Каткова К.В., Денисова Е.В., Соболева А.Г., Печатникова Е.А., Жукова О.В., Соболев В.В., Корсунская И.М. Коронавирусная инфекция и псориаз: взаимосвязь и последствия. *Медицинский совет.* 2022;16(13):32–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-32-36>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Coronavirus infection and psoriasis: relationship and consequences

Ksenia V. Katkova<sup>1</sup>, Elena V. Denisova<sup>1,2</sup>, Anna G. Soboleva<sup>2,3</sup>, Eva A. Pechatnikova<sup>4</sup>, Olga V. Zhukova<sup>1</sup>, Vladimir V. Sobolev<sup>2</sup>, Irina M. Korsunskaya<sup>1,2✉</sup>, marykor@bk.ru

<sup>1</sup> Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

<sup>2</sup> Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

As numerous scientific data show, despite the fact that patients with severe psoriasis have a high risk of coronavirus infection, COVID-19 in this group proceeds quite easily. However, many specialists have encountered an unusual exacerbation of the psoriatic process already after the infection, the reasons for which may be several. On the one hand, the skin is one of the target organs for SARS-CoV-2, on the other hand, exacerbations may be caused by the immune system response to the infection. The influence of specific therapy on the course of the psoriatic process is also not excluded. But interleukin status of patients with psoriasis is of the greatest interest. It is known that interleukin-6 (IL-6) plays an active role in pathogenesis of COVID-19 and cytokine storm arising at infection. It is also regarded as an indicator of inflammatory activity in psoriasis. In addition, IL-6 is involved in lipid and hepatobiliary disorders in this group of patients. It is also associated with IL-17, the role of which has been well studied in psoriasis and autoimmune hepatitis. Patients with psoriasis often have changes in biochemical blood parameters,

similar to those seen with COVID-19. Combinations of all these factors can lead to exacerbation of psoriasis with predominance of erythroderma and toxic component. In our opinion, in such cases it is necessary to include in the therapy a systemic hepatoprotective drug containing glycyrrhizic acid. It has a pronounced anti-inflammatory effect, inhibits IL-6 production and allows to achieve significant improvement of psoriatic process in a short time.

**Keywords:** COVID-19, psoriasis, pathogenesis, glycyrrhizic acid, interleukin-6

**For citation:** Katkova K.V., Denisova E.V., Soboleva A.G., Pechatnikova E.A., Zhukova O.V., Sobolev V.V., Korsunskaya I.M. Coronavirus infection and psoriasis: relationship and consequences. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(13):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-32-36>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 поставила перед клиницистами, лечащими такие иммуопосредованные воспалительные заболевания, как псориаз, множество проблем. Пациенты с тяжелым псориазом имеют повышенную распространенность факторов риска тяжелого течения COVID-19, включая ожирение, гипертонию, диабет и мужской пол [1]. Кроме того, известно, что многие системные методы лечения псориаза повышают риск тяжелой инфекции. Поэтому на ранних стадиях пандемии считалось, что пациенты, получающие стандартную таргетную системную терапию, подвержены более высокому риску тяжелого течения инфекции COVID-19.

Однако, как показала мировая практика, пациенты с псориазом довольно легко переносят COVID-19, но, как отмечают многие специалисты, после перенесенной инфекции возникает обострение заболевания [2, 3].

## ПРИЧИНЫ ОБОСТРЕНИЯ ПСОРИАЗА

Кожа описана как один из наиболее часто поражаемых органов-мишеней при инфекции SARS-CoV-2 [4]. При этом до сих пор неясно, как влияет инфекция SARS-CoV-2 на псориаз, поскольку опубликованные исследования редки и противоречивы.

Обострение существующих дерматологических патологий возможно из-за местного инфицирования кожи, поскольку кератиноциты экспрессируют входной рецептор SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2), что делает их уязвимыми для заражения вирусом [5]. Однако в основном считается, что обострения кожных заболеваний вызваны системными реакциями иммунной системы на инфекцию в другом месте. После интериоризации вирусных частиц на инфекцию начинают реагировать различные агенты врожденного иммунитета. Дендритные клетки реагируют на вирусную инфекцию секрецией интерферона (IFN) I типа. Неадекватность продукции IFN приводит к активации инфламмосомы NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – транскрипционный ядерный фактор каппа-би) и NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor pyrin domain containing 3 – нуклеотид-связывающий рецептор олигомеризации, подобный домену), что приводит к неконтролируемой экспрессии TNF-α (фактор некроза

опухоли-альфа), IFN-γ, IL-1β (интерлейкин-1β), -12, -6, -8, -17, -18, -33 и TGF-β (трансформирующий фактор роста-бета) [5]. Это создает среду цитокинов, которые потенциально могут вызвать обострение многих типов иммуопосредованных заболеваний с обеих сторон спектра – гуморальных и клеточных.

Также хотя в большинстве случаев обострение псориаза может быть связано с лекарствами, используемыми для лечения COVID-19, вирусные инфекции ранее были задокументированы как возможный триггер обострения псориаза [6]. Французское исследование смогло задокументировать 31 обострение псориаза у 25 пациентов после заражения гриппом В, парагриппом, риновирусом и подтипами коронавируса. Они предположили, что активация Toll-подобных рецепторов, особенно TLR3 (Toll-like receptor 3) вирусными частицами может инициировать воспалительный каскад с перепроизводством нескольких цитокинов и хемокинов, таких как IL-36 и CXCL8 (chemokine (C-X-C motif) ligand 8 или IL-8), которые связаны с патогенезом псориаза. Сообщалось, что продукция IL-36 усиливается после стимуляции полиинозиновой полицитидиловой кислотой – агонистом TLR3, который имитирует РНК (рибонуклеиновая кислота) респираторных вирусов [6].

Также избыточная экспрессия АПФ у пациентов с COVID-19 может усугублять течение псориаза, благоприятствуя также сердечно-сосудистым осложнениям, особенно у пациентов с тяжелым псориазом [7].

Но особый интерес в вопросе изучения взаимосвязи COVID-19 и обострений псориаза представляет IL-6, который в основном продуцируется иммунными клетками, такими как В- и Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, моноциты, тучные клетки и многие нелимфоциты – фибробласты и эндотелиальные клетки. Такие факторы, как TNF-α и TLR, в основном способствуют секреции и активации IL-6 [8]. Это тип провоспалительного цитокина, который высвобождается на высоком уровне у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [9]. Недавнее исследование, опубликованное G. Magro, свидетельствует о роли пути IL-6 в патологии COVID-19 [10]. В литературных сообщениях предполагается, что передача сигнала IL-6 индуцируется связыванием с рецептором α-интерлейкина-6 (α-IL-6R), и этот комплекс, в свою очередь, активирует димеризацию β-рецептора gp13 [11]. Затем димеризованный β-рецептор gp13 инициирует передачу сигнала путем активации

киназного пути JAK/STAT (янус-киназа/преобразователь сигналов и активаторов транскрипции). Таким образом, пути IL-6 и JAK/STAT взаимосвязаны в COVID-19, что вызывает цитокиновый шторм.

У больных псориазом и псориатическим артритом наблюдаются метаболические нарушения, которые могут быть обусловлены хроническим воспалением. Поскольку IL-6 регулирует как метаболические, так и воспалительные процессы, он рассматривается как индикатор воспалительной активности при псориазе [12]. Более того, IL-6 может быть связан с липидными нарушениями у пациентов с этим заболеванием [13]. Кроме того, IL-6 участвует в воспалительных процессах в печени: как известно, ее повреждения встречаются у значительной части пациентов с псориазом. Также повышенные биохимические маркеры печени наблюдались у пациентов с COVID-19 с начала пандемии [14–16].

При аутоиммунном гепатите IL-17 индуцирует через сигнальный путь MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа) в гепатоцитах экспрессию IL-6, который, в свою очередь, может дополнительно стимулировать клетки Th17 (T-helper 17) и формировать петлю положительной обратной связи [17]. Важно отметить, что IL-17 – один из ключевых цитокинов в патогенезе псориаза. Новые данные свидетельствуют о том, что клетки Th17 играют важную роль в патогенезе многих заболеваний печени, регулируя врожденный, адаптивный и аутоиммунитет, что может способствовать повышению уровня печеночных трансаминаз.

Ретроспективный перекрестный анализ показал, что частота повышенных трансаминаз составила 28,2% у 788 пациентов с инфекциями COVID-19 [18]. Подобные изменения могут наблюдаться и у больных псориазом.

## СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

На сегодняшний день мы довольно часто регистрируем обострения псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции [19], при которых у пациентов преобладает эритродермия с токсическим компонентом. Под нашим наблюдением находилось 59 пациентов. Ранее у 26 пациентов псориатический процесс проявлялся единичными бляшками, и обострения купировались применением топических средств. 33 пациента ранее получали стационарную помощь, 13 из них – иммуносупрессивную терапию. Все пациенты отметили обострение псориаза в среднем через 3 нед. после инфекции COVID-19. Только 6 пациентов получали ретровирусную терапию по поводу коронавирусной инфекции.

Средний индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза) при поступлении составил  $30,46 \pm 3,74$ . Кожный процесс стал носить более тяжелый характер по сравнению с предыдущими обострениями и выражался яркой гиперемией, инфильтрацией, обильным шелушением (рис. 1). У всех пациентов отмечалось повышение печеночных проб: в среднем уровень аланинаминотрансферазы составил  $75,3 \pm 17,8$ , аспаратаминотрансферазы –  $54,7 \pm 14,2$ .

- **Рисунок 1.** Обострение псориаза после COVID-19
- **Figure 1.** Exacerbation of psoriasis after COVID-19



- **Рисунок 2.** Улучшение псориатического процесса на фоне приема Фосфоглива
- **Figure 2.** Improvement of psoriasis against the background of taking Phosphogliv

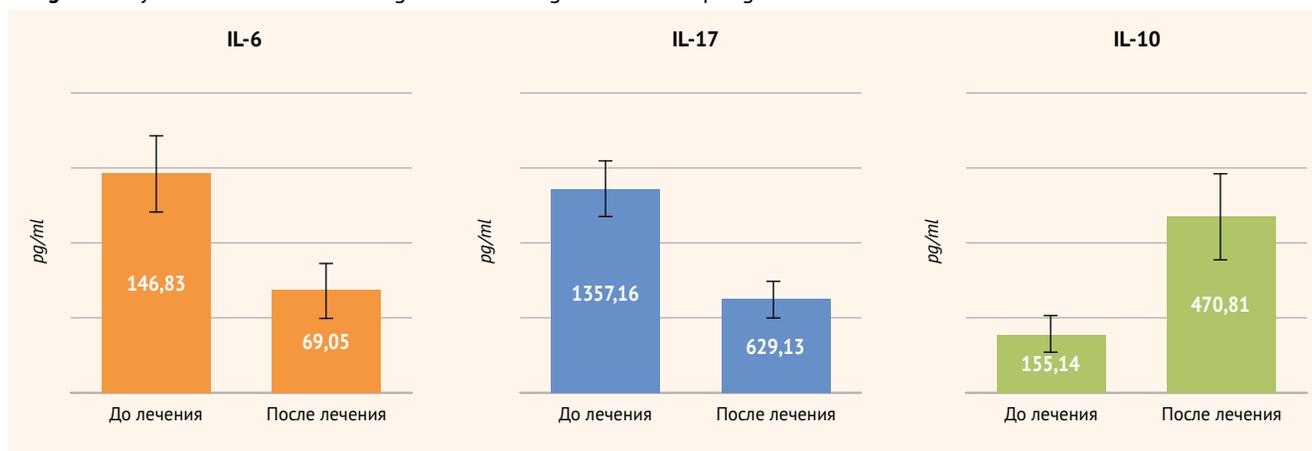


В стандартную терапию данных пациентов включался лиофилизат Фосфоглив 5,0 г/сут внутривенно струйно медленно в течение 14 дней. На фоне проводимой терапии кожный процесс значительно улучшился: исчезло шелушение, уменьшились гиперемия и инфильтрация (рис. 2).

Пациентам было проведено исследование интерлейкинового статуса периферической крови до и после лечения. Как видно из рис. 3, у пациентов были значительно повышены уровни IL-6 и IL-17 и снижен уровень IL-10, после проведенной терапии отмечались снижение уровня экспрессии IL-6 и IL-17 более чем в 2 раза и увеличение IL-10.

Достижение подобных результатов можно объяснить действием компонентов, входящих в состав Фосфоглива. Препарат представляет собой комбинацию эссенциальных фосфолипидов и глицирризированной кислоты (ГК). В экспериментальных исследованиях продемонстрирована способность ГК подавлять продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  и ряда других цитокинов, в том числе задействованных в патогенезе COVID-19 [20]. Кроме того, ГК характеризуется псевдоглюкокортикоидной активностью, обусловленной ингибированием 11-бета-оксистероиддегидрогеназы [21]. Помимо этого, глицирризинсодержащие комбинации изучаются с целью профилактики COVID-19. Они облада-

● **Рисунок 3.** Динамика интерлейкинов на фоне приема Фосфоглива  
 ● **Figure 3.** Dynamics of interleukins against the background of Phosphogliv treatment



ют противовоспалительной активностью, способностью ингибировать накопление активных форм кислорода, противовирусными свойствами, но прежде всего способностью связывать АПФ и белок S SARS-CoV-2 во внеклеточной среде [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 провоцирует значительный выброс провоспалительных цитокинов, в дальнейшем это может привести к так называемому постковидному синдрому.

Необычные обострения аутоиммунных заболеваний, в том числе и псориаза, после перенесенной коронавирусной инфекции можно расценивать как проявления постковидного синдрома.

Учитывая широкий спектр действия Фосфоглива и его влияние на интерлейкиновый статус, возможно его применение в терапии негативных последствий COVID-19 не только в дерматологической практике.

Поступила / Received 20.06.2022  
 Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2022  
 Принята в печать / Accepted 05.07.2022

## Список литературы / References

- Gelfand J.M., Armstrong A.W., Bell S., Anesi G.L., Blauvelt A., Calabrese C. et al. National psoriasis foundation COVID-19 task force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: version 1. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1704–1716. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.001>.
- Kara Polat A., Oguz Topal I., Karadag A.S., Aksoy H., Koku Aksu A.E., Ozkur E. et al. The impact of COVID-19 in patients with psoriasis: a multicenter study in Istanbul. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14691. <https://doi.org/10.1111/dth.14691>.
- El-Komy M.H.M., Abdelnaby A., El-Kalioby M. How does COVID-19 impact psoriasis practice, prescription patterns, and healthcare delivery for psoriasis patients? A cross-sectional survey study. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(6):1573–1579. <https://doi.org/10.1111/jocd.14104>.
- Diotallevi F., Campanati A., Bianchelli T., Bobyr I., Luchetti M.M., Marconi B. et al. Skin involvement in SARS-CoV-2 infection: case series. *J Med Virol.* 2020;92(11):2332–2334. <https://doi.org/10.1002/jmv.26012>.
- Freeman T.L., Swartz T.H. Targeting the NLRP3 inflammasome in severe COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1518. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518>.
- Sbidian E., Madrange M., Viguier M., Salmona M., Duchatelet S., Hovnanian A. et al. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1304–1306. <https://doi.org/10.1111/bjd.18203>.
- Giannoni M., Consales V., Campanati A., Ganzetti G., Giuliadori K., Postacchini V. et al. Homocysteine plasma levels in psoriasis patients: our experience and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1781–1785. <https://doi.org/10.1111/jdv.13023>.
- Jones S.A., Jenkins B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(12):773–789. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0066-7>.
- Saha A., Sharma A.R., Bhattacharya M., Sharma G., Lee S.S., Chakraborty C. Tocilizumab: a therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch Med Res.* 2020;51(6):595–597. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.009>.
- Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X.* 2020;2(2):100029. <https://doi.org/10.1016/j.cytocx.2020.100029>.
- Wolf J., Rose-John S., Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70(1):11–20. <https://doi.org/10.1016/j.cytoc.2014.05.024>.
- Соболев В.В., Денисова Е.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М. Экспрессия гена IL-6 как маркер патологического состояния при псориазе и псориатическом артрите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022;173(1):92–95. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-1-92-95>.
- Sobolev V.V., Denisova E.V., Chebysheva S.N., Geppe N.A., Korsunskaya I.M. IL-6 gene expression as a marker of pathological state in psoriasis and psoriatic arthritis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022;173(1):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-1-92-95>.
- Pietrzak A., Chabros P., Grywalska E., Pietrzak D., Kandziński G., Wawrzycki B.O. et al. Serum concentration of interleukin 6 is related to inflammation and dyslipidemia in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Allergol.* 2020;37(1):41–45. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.78028>.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Zhao L., Tang Y., You Z., Wang Q., Liang S., Han X. et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e18909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018909>.
- Hao S.R., Zhang S.Y., Lian J.S., Jin X., Ye C.Y., Cai H. et al. Liver Enzyme Elevation in coronavirus disease 2019: a multicenter, retrospective, cross-sectional study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(7):1075–1083. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000717>.
- Каткова К.В., Плиева К.Т., Денисова Е.В., Жукова О.В., Волнухин А.В., Корсунская И.М. Влияние коронавирусной инфекции на течение псориаза. *Медицинский совет.* 2021;12(2):332–338. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-332-338>.
- Katkova K.V., Plieva K.T., Denisova E.V., Zhukova O.V., Volnukhin A.V., Korsunskaya I.M. Influence of coronavirus infection on the course of psori-

- asis. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(12):332–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-332-338>.
20. Корсунская И.М., Пирозьян А.Л., Сакания Л.Р., Жукова О.В., Моляренко Е.Н., Соболев В.В. Роль глицирризиновой кислоты в патогенезе псориазической болезни. *Эффективная фармакология*. 2016;(1-2):24–31. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/ro\\_l\\_glitsirrizinovoy\\_kisloty\\_v\\_patogeneze\\_psoariaticheskoy\\_bolezni.html](https://umedp.ru/articles/ro_l_glitsirrizinovoy_kisloty_v_patogeneze_psoariaticheskoy_bolezni.html).
- Korsunskaya I.M., Pirozyan A.L., Sakania L.R., Zhukova O.V., Molyarenko E.N., Sobolev V.V. The role of glycyrrhizic acid in the pathogenesis of psoriatic disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(1-2):24–31. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/ro\\_l\\_glitsirrizinovoy\\_kisloty\\_v\\_patogeneze\\_psoariaticheskoy\\_bolezni.html](https://umedp.ru/articles/ro_l_glitsirrizinovoy_kisloty_v_patogeneze_psoariaticheskoy_bolezni.html).
21. Barone A., Cristiano M.C., Cilurzo F., Locatelli M., Iannotta D., Di Marzio L. et al. Ammonium glycyrrhizate skin delivery from ultradeformable liposomes: a novel use as an anti-inflammatory agent in topical drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;193:111152. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111152>.
22. Passali D., Ciprandi G., Damiani V., De Marco A.M., Cianfrone F., Passali F.M. Glycyrrhizin for topical use and prophylaxis of COVID-19: an interesting pharmacological perspective. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021;35(Suppl. 2): 15–19. <https://doi.org/10.23812/21-1suppl2-4>.

### Информация об авторах:

**Каткова Ксения Васильевна**, врач-дерматолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-2683-1035>; [gladyshvak@gmail.com](mailto:gladyshvak@gmail.com)

**Денисова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; заместитель заведующего филиала по медицинской части, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>; [evdenissova@rambler.ru](mailto:evdenissova@rambler.ru)

**Соболева Анна Геннадьевна**, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; SPIN-код: 2582-5511; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; [annasobo@mail.ru](mailto:annasobo@mail.ru)

**Печатникова Ева Александровна**, к.м.н., врач-дерматовенеролог, доцент кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4097-4884>; [evavasilevska@gmail.com](mailto:evavasilevska@gmail.com)

**Жукова Ольга Валентиновна**, д.м.н., профессор, главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; [klinderma@inbox.ru](mailto:klinderma@inbox.ru)

**Соболев Владимир Васильевич**, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; SPIN-код: 3035-8570; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; [vlsobolew@gmail.com](mailto:vlsobolew@gmail.com)

**Корсунская Ирина Марковна**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии; Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; SPIN-код: 3335-2019; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

### Information about the authors:

**Ksenia V. Katkova**, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2683-1035>; [gladyshvak@gmail.com](mailto:gladyshvak@gmail.com)

**Elena V. Denisova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Deputy Head of the Branch for Medical Affairs, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>; [evdenissova@rambler.ru](mailto:evdenissova@rambler.ru)

**Anna G. Soboleva**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Researcher, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; [annasobo@mail.ru](mailto:annasobo@mail.ru)

**Eva A. Pechatnikova**, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Associate Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4097-4884>; [evavasilevska@gmail.com](mailto:evavasilevska@gmail.com)

**Olga V. Zhukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; [klinderma@inbox.ru](mailto:klinderma@inbox.ru)

**Vladimir V. Sobolev**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; [vlsobolew@gmail.com](mailto:vlsobolew@gmail.com)

**Irina M. Korsunskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems of Dermatology; Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

## Психиатрическая коморбидность и психоэмоциональный статус больных с акне

Е.В. Дворянкова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, [edvoriankova@gmail.com](mailto:edvoriankova@gmail.com)

Н.А. Шевченко<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1216-5721>, [nikola.shevchenko@gmail.com](mailto:nikola.shevchenko@gmail.com)

О.В. Жукова<sup>4,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, [klinderma@inbox.ru](mailto:klinderma@inbox.ru)

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

<sup>2</sup> Медицинский семейный центр «Пангея»; 107061, Россия, Москва, ул. Большая Черкизовская, д. 5, к. 8

<sup>3</sup> Центр комплексной реабилитации инвалидов «Бутово»; 117042, Россия, Москва, ул. Поляны, д. 42

<sup>4</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>5</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

### Резюме

Акне – это очень распространенное кожное заболевание, имеющее значительное влияние на психоэмоциональный статус больных. Это заболевание влияет на различные сферы жизни пациентов, приводя к проблемам в формировании образа собственного тела, социализации и сексуальности. Изменение внешнего вида, психоэмоциональный стресс, связанные с развитием акне, также могут оказывать воздействие на другие аспекты жизни пациентов, включая получение образования, социальную активность, а также ухудшение успеваемости в учебе, снижение работоспособности. Межличностные проблемы у больных акне могут наблюдаться не только при общении со знакомыми и коллегами, но и в семье. Наличие выраженного косметического дефекта, наряду с развившимися психоэмоциональными проблемами, приводят к резкому снижению качества жизни, что нередко усугубляется коморбидной психиатрической патологией: тревогой, депрессией, дисморфобией, самоповреждающим поведением, что, несомненно, требует проведения своевременной, эффективной и безопасной терапии основного заболевания кожи. Изотретиноин является эффективным лекарственным средством для лечения тяжелых и устойчивых к другим методам лечения форм акне. Данный препарат оказывает воздействие на все четыре патофизиологических фактора развития акне. Изотретиноин уменьшает выработку кожного сала, регулирует гиперкератоз в устьях сально-волосяных фолликулов, снижает число *Propionibacterium acnes* на коже и, как полагают, обладает определенными иммунологическими и противовоспалительными эффектами. Именно поэтому внедрение данного лекарственного средства в клиническую практику было признано невероятным триумфом в лечении вульгарных угрей. Однако наличие некоторых нежелательных побочных эффектов могут ограничить его широкое применение. Так, в 1982 г. FDA выпустило предупреждение о возможном риске развития депрессии и возникновении суицидальных мыслей и попыток на фоне применения изотретиноина. Тем не менее это предупреждение не получило в дальнейшем подтверждения.

**Ключевые слова:** акне, тревога, депрессия, качество жизни, изотретиноин

**Для цитирования:** Дворянкова Е.В., Шевченко Н.А., Жукова О.В. Психиатрическая коморбидность и психоэмоциональный статус больных с акне. *Медицинский совет*. 2022;16(13):38–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-38-46>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Psychiatric comorbidity and psycho-emotional status of patients with acne

Evgeniya V. Dvoriankova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, [edvoriankova@gmail.com](mailto:edvoriankova@gmail.com)

Nikolay A. Shevchenko<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1216-5721>, [nikola.shevchenko@gmail.com](mailto:nikola.shevchenko@gmail.com)

Olga V. Zhukova<sup>4,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, [klinderma@inbox.ru](mailto:klinderma@inbox.ru)

<sup>1</sup> Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

<sup>2</sup> Medical Family Center “Pangea”; 5, Bldg. 8, Bolshaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia

<sup>3</sup> Center for Comprehensive Rehabilitation of Disabled People “Butovo”; 42, Polyana St., Moscow, 117042, Russia

<sup>4</sup> Peoples’ Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

<sup>5</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

### Abstract

Acne is a very common skin disease that has a significant impact on the psycho-emotional status of patients. This disease affects various areas of patients’ lives, leading to problems in body image, socialization, and sexuality. The change

in appearance and the psycho-emotional stress associated with the development of acne can also affect other aspects of patients' lives, including educational attainment, social activity, and a decline in academic performance and ability to work. Interpersonal problems in acne patients can occur not only with acquaintances and colleagues, but also within the family. The presence of a pronounced cosmetic defect, along with acute psycho-emotional problems, leads to a sharp decrease in quality of life, which is often exacerbated by comorbid psychiatric pathology: anxiety, depression, dysmorphophobia, self-injurious behavior, which certainly requires timely, effective and safe therapy for the underlying skin disease. Isotretinoin is an effective medication for the treatment of severe and treatment-resistant forms of acne. This drug has an effect on all four pathophysiological factors of acne development. Isotretinoin reduces sebum production, regulates hyperkeratosis in the estuaries of sebaceous follicles, reduces the number of Propionibacterium acnes on the skin and is thought to have certain immunological and anti-inflammatory effects. This is why the introduction of this drug into clinical practice has been recognized as an incredible triumph in the treatment of vulgar acne. However, the presence of some undesirable side effects may limit its widespread use. In 1982, for example, the FDA issued a warning about the possible risk of depression and the occurrence of suicidal thoughts and attempts while using isotretinoin. However, this warning was not subsequently confirmed.

**Keywords:** acne, anxiety, depression, quality of life, isotretinoin

**For citation:** Dvoriankova E.V., Shevchenko N.A., Zhukova O.V. Psychiatric comorbidity and psycho-emotional status of patients with acne. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(13):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-38-46>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Акне представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, которым страдают более 85% подростков и молодых людей во всем мире [1]. Однако акне также наблюдается и в более старших возрастных группах, когда это заболевание является продолжением патологии кожи, развившейся в подростковом возрасте, либо может дебютировать после 25 лет [1]. В любом случае от 1 до 5% взрослых на четвертой декаде жизни продолжают страдать от акне [2]. Данные факты указывают на то, что большая часть населения в какой-то момент своей жизни столкнется не только с симптомами этого заболевания, но и с потенциальным негативным его воздействием на разные аспекты жизни.

Как известно, акне является патологией сальных желез и сально-волосяных фолликулов, при котором преимущественно поражается кожа лица, верхней части туловища, иногда шеи. Заболевание характеризуется образованием на начальной стадии комедонов, затем папул, пустул, а в тяжелых случаях – узлов, кист, рубцов. Таким образом, появление специфических для акне высыпаний на открытых участках кожного покрова, особенно у социально активной части населения, приводит к формированию стойкого ухудшения внешнего вида, имеет выраженный косметический дефект и поэтому связано с высокой психологической нагрузкой.

Частота развития депрессии среди больных с различными заболеваниями кожи может достигать 25–40% по сравнению с ее распространенностью 6–8% в общей популяции [3]. Наличие высыпаний на лице у больных с акне, а также формирование рубцов постакне, иногда даже при правильном и своевременном лечении, оказывают негативное влияние на психологическое благополучие и качество жизни таких пациентов [4] и могут представлять собой фактор высокого риска развития депрессии, тревоги и даже суицидальных мыслей и попыток [5].

## ВЛИЯНИЕ АКНЕ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ

Выдающиеся американские дерматологи M.B. Sulzberger и S.H. Zaidens в своей работе “Psychogenic Factors in Dermatologic Disorders” еще в 1948 г. писали: «... вероятно, нет ни одной болезни, которая вызывала бы больше психических травм, больше разногласий между родителями и детьми, больше общей неуверенности и чувства неполноценности, а также больше психических страданий, чем обыкновенные угри» [6]. Эти авторы впервые и довольно точно описали психосоциальное воздействие акне, в то время как данное заболевание считалось, скорее, физиологическим расстройством, появляющимся только в подростковом возрасте. В настоящее время очевидно, что акне само по себе может оказать огромное влияние на формирование личности и уверенности в себе молодых людей. Именно этой категории больных бывает труднее приспособиться к наличию у них косметических проблем, тем более что при акне поражаются такие участки кожного покрова, которые нелегко скрыть.

Было обнаружено, что самовоспринимаемая стигматизация является важным предиктором ухудшения качества жизни у пациентов с акне [7, 8]. Подростки, как правило, испытывают стыд из-за изменения своей внешности в результате болезни, что приводит к развитию выраженной самокритичности и замкнутости. Акне – это больше, чем уродующее расстройство, оно может привести к проблемам в формировании образа собственного тела, социализации и сексуальности. Наличие комедонов и других морфологических элементов на коже ассоциируются с большим разочарованием, развитием агрессии, недовольства собственным внешним видом и смущением при контактах со сверстниками. Акне также известно своим воздействием и на другие аспекты жизни пациента: получение образования, социальную активность больного: прогулки, занятия спортом, участие в общественных мероприятиях, посещение ресторанов, причем как у подростков, так и у более взрослых

пациентов [9]. У учащихся с акне может наблюдаться ухудшение успеваемости в учебе [10], у работающих пациентов может существенно снижаться производительность труда, что оправдывает необходимость активного лечения заболевания, в т. ч. для снижения вероятности развития долгосрочных психосоциальных нарушений.

Акне также может привести к возникновению трудностей и во внутрисемейных отношениях. Часто это бывает связано с определенными мифами о заболевании, которые могут привлекать во внимание члены семьи, например ассоциировать высыпания на коже с приемом определенной пищи или сравнивать больного с его здоровыми родственниками. Супруг, страдающий акне, может усомниться в своей привлекательности в глазах другого супруга с чистой кожей.

На фоне данного заболевания нередко наблюдаются и различные социальные дисфункции, связанные с наличием высыпаний на коже: снижение социальных взаимодействий с противоположным полом, избегание появления на публике и взаимодействия с незнакомыми людьми, [11]. Среди пациентов с акне также наблюдается более высокий уровень безработицы по сравнению с их сверстниками [2]. Эти и другие изменения психосоциальной активности и неприятные переживания могут заложить основу для неблагоприятных долгосрочных эмоциональных и функциональных последствий.

Считается, что акне оказывает наибольшее негативное влияние на психоэмоциональный статус подростков. Однако более высокий уровень распространенности депрессии был обнаружен среди пациентов старше 25 лет, что может свидетельствовать о более высоком эмоциональном воздействии акне у более взрослых больных [12]. При этом считается, что взрослые женщины подвергаются более высокому риску депрессии по сравнению со сверстниками-мужчинами [10].

Несмотря на то что акне является в большей степени косметической проблемой и не сопряжено с физическими ограничениями или угрозой для жизни, это заболевание может влиять на психосоциальный статус пациента в той же мере, как и бронхиальная астма, эпилепсия, сахарный диабет, хронические боли в спине, артрит [13]. Наличие высыпаний, специфичных для акне, а также вторичные проявления акне на коже, такие как рубцы и поствоспалительная гиперпигментация, могут быть причиной эмоционального стресса, усиленного переживаниями межличностного отвержения и ошибочными механизмами совладания, даже приводящими к развитию психических заболеваний. Результатом могут стать изменения типа личности, появление негативных эмоций, снижение самооценки, а также нарушение способности формировать межличностные отношения, которые сохраняются еще долго после исчезновения активных проявлений заболевания [14].

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С АКНЕ

На сегодняшний день в области исследований качества жизни больных с заболеваниями различных органов и систем достигнут значительный прогресс, о чем свидетельствует внедрение множества проверенных инструмен-

тов для объективного измерения тех показателей, которые ранее отмечались только на уровне чувственного восприятия [15]. В 2017 г. А.У. Finlay – основоположник изучения качества жизни у больных с заболеваниями кожи – предложил новый термин “quimp” для выражения концепции «нарушения качества жизни» [16], основной целью внедрения которого было облегчить интеграцию представлений о качестве жизни в рутинную клиническую практику. В результате целевая группа Европейской академии дерматологии и венерологии по качеству жизни и пациент-ориентированным результатам лечения (European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on QoL and Patient Oriented Outcomes) рекомендовала термин “quimp” для использования в рутинной клинической практике [17].

Изучение качества жизни больных дерматологического профиля является важным и достаточно объективным инструментом для оценки результатов лечения, а также выявления групп высокого риска развития психоэмоциональных проблем и психической коморбидной патологии. В настоящее время достоверно известно, что у больных с акне может наблюдаться значительное снижение уровня качества жизни [18]. Оценка качества жизни больных с акне рекомендуется несколькими национальными клиническим и рекомендациями, при этом Европейский дерматологический форум S3 в принятом Руководстве по лечению акне рекомендует использовать измерение качества жизни в качестве неотъемлемой части стратегии ведения больных с данным заболеванием [19].

Существует достаточно большое количество различных опросников для определения качества жизни у больных акне: Acne Disability Index (ADI) – анкета из 10 пунктов, касающаяся чувств, отношений, социальной и спортивной деятельности [20]; Кардиффский индекс акне (Cardiff Acne Disability Index (CADI) – краткий вопросник из 5 пунктов, полученный на основе более длинного ADI [21]; Опросник качества жизни, специфичный для акне (Acne-QoL), – анкета из 19 пунктов, включающая четыре области: самооценку, ролево-социальную, ролево-эмоциональную области и симптомы акне [22]; Шкала качества жизни с акне (Acne Quality of Life Scale (QoL); Индекс качества жизни с акне – анкета из 21 пункта, содержащая три группы вопросов: социальное функционирование, психологическое функционирование и эмоциональное функционирование [23]; Шкала оценки психологических и социальных последствий акне (Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA) – анкета из 15 пунктов с двумя блоками вопросов [24]; Шкала симптомов и последствий акне (Acne Symptom and Impact Scale (ASIS) – опросник из 17 пунктов с двумя областями: симптомы (9 пунктов) и психосоциальное воздействие (8 пунктов) [25] и др. С их помощью было проведено множество репрезентативных исследований, результаты которых показали достоверное и выраженное снижение качества жизни среди больных с акне.

Среди последних опубликованных результатов исследования качества жизни у больных акне наиболее интересным нам показалось исследование “Objectifs Peau”, проведенное Французским обществом дерматоло-

гов (French Society of Dermatology SFD) [26]. Так, например, эта работа стала первой из тех, где было четко показано, что больные с любой степенью тяжести акне пропускали работу, а производительность их труда была достоверно ниже из-за наличия высыпаний на лице. Также очень немногие исследования были сосредоточены на отдаленных последствиях и рецидивах акне, но в ходе этой работы было продемонстрировано, что примерно в 44% случаев заболевание имело рецидивы. Еще одним интересным наблюдением стало то, что 73% респондентов, заполнявших опросники, были женщинами, в то время как в большинстве эпидемиологических исследований таких данных отражено не было.

Другим важным открытием "Objectifs Peau" были данные относительно влияния рецидива акне на качество жизни больных: показатели CADI значительно отличались у пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами, у которых отмечалась стойкая ремиссия, особенно среди лиц старше 20 лет. Качество жизни, выраженное баллами SF12 mental и CADI, было значительно снижено у пациентов с поставке независимо от возрастной группы.

После перерасчета и экстраполируя полученные результаты исследования "Objectifs Peau" на все население Франции старше 15 лет, было обнаружено, что примерно 188 000 французских граждан, вероятно, будут страдать от рецидивов акне, а общее количество дней, потерянных из-за рецидивов акне, в метрополии Франции составило бы 350 000 дней.

Эти и другие результаты исследований, направленных только лишь на изучение качества жизни больных с акне, подчеркивают необходимость надлежащего лечения пациентов с этим заболеванием, даже тех, у кого «всего лишь» акне легкой и средней степени тяжести. Дальнейшие исследования, особенно рецидивирующего течения угревой болезни, должны быть направлены на то, чтобы лучше охарактеризовать группу пациентов, которые испытывают большой психологический стресс и резкое снижение качества жизни в результате заболевания и, возможно, нуждаются в дополнительной помощи со стороны психиатра.

## ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АКНЕ

Широко известен тот факт, что пациенты, имеющие заболевания кожи, страдают сопутствующей психиатрической патологией чаще, чем другие амбулаторные больные общего профиля. По меньшей мере 1/3 пациентов, наблюдаемых в дерматологических клиниках, предъявляют жалобы, включающие значительный психологический компонент [27]. Общая распространенность сопутствующей психиатрической патологии среди дерматологических больных составляет более 40% [28]. Наиболее уязвимой группой пациентов являются подростки. При этом расстройства настроения бывают наиболее часто недиагностируемой группой психических заболеваний из-за наличия у подростков сложностей в выражении своих чувств, а также разнообразия проявлений клинических симптомов, что приводит к неспособности врачей

своевременно распознать эти состояния. Кроме этого, было показано, что депрессия, начавшаяся в подростковом возрасте, часто имеет значительную продолжительность и рецидивы во взрослом возрасте, вплоть до совершения суицидальных попыток [29].

Наличие высыпаний на коже больных акне, особенно в подростковом возрасте, приводит не только к психоэмоциональным расстройствам и ухудшению качества жизни, но и может быть связано с развитием психиатрической патологии: депрессии, тревоги, появлением суицидальных мыслей и даже попыток. Так, распространенность тревоги среди больных с акне достигает 68,3%, при этом выраженные клинические проявления тревоги (от умеренной до тяжелой) наблюдались у 39% из них [30]. Девочки, страдающие акне, как правило, имеют более высокий уровень тревожности, чем мальчики [31]. И такие состояния, как тревога, наряду с депрессией, могут быть результатом психосоциальных последствий акне и приводить к социальной замкнутости, нарушениям самоидентификации, плохой успеваемости и производительности труда, а также проблемам с формированием образа собственного тела.

Суицидальные мысли и попытки являются чрезвычайно серьезной психиатрической проблемой у больных акне, у которых наблюдается повышенная частота суицидальных мыслей (33,9%) и попыток (12,9%) по сравнению с их сверстниками без патологии кожи. Риск суицидальных мыслей у пациентов с тяжелыми формами акне в 2–3 раза выше, чем у их здоровых сверстников [32]. При этом связь между наличием акне и попытками самоубийства сохранялась даже после установления контроля над депрессивными симптомами и тревогой [11].

Дисморфофобия характеризуется озабоченностью предполагаемыми дефектами или недостатками во внешности, которые не заметны или кажутся очень незначительными для окружающих, также часто наблюдается у больных акне и может быть связана с нарушением психосоциального функционирования. Такие пациенты обычно бывают недовольны лечением, предпринятым в прошлом, они жалуются на нехватку понимания своего состояния как среди окружающих, так и среди врачей, их трудно убедить в обратном, они упрямы и привычно манипулируют своими повреждениями кожи (реальными или воображаемыми) вплоть до членовредительства. Следует отметить, что при лечении этих больных следует избегать проведения любой косметической коррекции или процедуры, несмотря на их постоянные требования и уговоры.

«Экскориативные» акне обычно наблюдаются у больных, которые склонны чрезмерно придираются к состоянию своей кожи. В этом случае они пытаются выдавить или скосырнуть комедоны и папулы, а также любые другие, уродующие, по их мнению, элементы на кожном покрове, что может быть проявлением как простой привычки, так и скрытой тревоги, скрытого гнева, пограничной или нарциссической личности, обсессивно-компульсивного расстройства, бреда, а также дисморфофобии [33].

Обычно раздирание кожи начинается или продолжается в качестве способа справиться с неприятными чувствами или тревогой.

## АКНЕ И ДЕПРЕССИЯ

Среди всех видов психиатрической коморбидной патологии у больных акне особенного внимания заслуживает депрессия, которая развивается в большом проценте случаев. Эпизоды грусти или меланхолии – это вполне нормальные эмоции, которые испытывают все люди, особенно страдающие тем или иным хроническим заболеванием. Общие фразы для описания этого состояния включают чувство подавленности, грусть, несчастье, уныние и сниженное настроение. Однако, когда термин «депрессия» используется в контексте психического заболевания, появляются несколько иные определения: отчаяние, ощущение безнадежности и никчемности, желание плакать, неспособность находить удовольствие в тех вещах, которые обычно приятны.

Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения РФ в 2021 г., депрессивный эпизод представляет собой аффективное расстройство, характеризующееся в типичных случаях снижением настроения, утратой интересов и удовольствия, снижением энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости и сниженной активности. К другим симптомам депрессии относятся: сниженная способность к концентрации и вниманию; сниженные самооценка и чувство уверенности в себе; идеи виновности и унижения; мрачное и пессимистическое видение будущего; идеи или действия, направленные на самоповреждение или суицид; нарушенный сон; сниженный аппетит. Рекуррентное депрессивное расстройство – это аффективное расстройство, характеризующееся повторными эпизодами депрессий, без анамнестических данных об отдельных эпизодах приподнятого настроения, гиперактивности, которые могли отвечать критериям гипоманиакального, маниакального или смешанного аффективного эпизода [34].

Согласно опубликованным данным, примерно у 18% больных акне имеются клинические признаки депрессии [35]. При проведении перекрестного опроса среди учащихся средних школ в Новой Зеландии у 24% подростков, страдающих акне, имелись высокие показатели депрессивных симптомов, у 34% возникали суицидальные мысли и 13% предпринимали попытки самоубийства [36].

В исследовании, проведенном М.А. Gupta и А.К. Gupta в 1998 г., было показано, что акне, как и псориаз, были связаны с более высокой частотой возникновения суицидальных мыслей, чем, например, очаговая алопеция и атопический дерматит. Желание умереть выразили 5,6% пациентов с угревой болезнью. При этом у больных с акне даже легкой или средней степени тяжести симптомы депрессии были более выраженными, чем у пациентов с очаговой алопецией, атопическим дерматитом и псориазом [37, 38].

Что касается гендерных различий акне, то данное заболевание кожи чаще встречается и протекает тяжелее у мужчин, чем у женщин [39]. Однако именно женщины в 2 раза чаще обращаются за медицинской помощью по поводу своего заболевания, а также более

подвержены развитию сопутствующих психических расстройств [35]. Женщины, как правило, испытывают больше психологические трудности с точки зрения самооценки, самосознания, контроля, обсессивно-компульсивности и искажения образа собственного тела [39]. Это объясняется социальным давлением на женщин, заставляющим их придерживаться определенного образа тела, и может усилить стресс, испытываемый по поводу наличия высыпаний на открытых участках кожи.

Вопреки общепринятому мнению, депрессии и тревоге более подвержены взрослые пациенты с акне, чем подростки. Правдоподобным объяснением этого явления могут быть распространенные социокультурные убеждения, что акне – сугубо проблема пубертатного периода, и по мере роста и взросления это заболевание должно пройти [5].

Данные многочисленных исследований, отражающих тесную связь между акне и депрессией, наводят на мысль, что тяжесть депрессии у пациентов с акне должна быть пропорциональна тяжести основного заболевания кожи. Так, например, выраженная депрессия развивалась у 42,4% больных с тяжелой формой акне по сравнению с низкими показателями в 2,5% и 14,5%, наблюдаемыми при легких и умеренных степенях тяжести заболевания, соответственно [40]. Однако другие аналогичные исследования не показали какой-либо корреляции между тяжестью акне и клинической депрессией [41, 42]. Скорее всего, психоэмоциональная оценка состояния своей кожи больными акне является сугубо индивидуальной и не всегда объективной. Поэтому отождествление выраженности симптомов депрессии с тяжестью акне не является оправданным.

Тем не менее именно развитие депрессии у больных акне, на наш взгляд, является наиболее значимой проблемой в первую очередь в связи с тем, что крайней степенью выраженности депрессивного расстройства является попытка суицида. Формирование суицидальных мыслей и идей среди больных акне, переживающих по поводу своей внешности, как показали результаты многих исследований, является достаточно распространенной проблемой. Поэтому поиск, разработка и внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных методов лечения данного заболевания остается важной и актуальной проблемой.

## ДИЛЕММА: АКНЕ, ДЕПРЕССИЯ И ИЗОТРЕТИНОИН

Изотретиноин признан эффективным лекарственным средством для лечения акне. Впервые этот препарат был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration (FDA)) для лечения тяжелых форм акне в 1982 г. Изотретиноин, по сути, является единственным лекарственным веществом, которое воздействует на все четыре патофизиологических фактора развития акне. Это лекарственное вещество уменьшает выработку кожного сала, регулирует гиперкератоз в устьях сально-волосяных фолликулах, снижает число *Propionibacterium acnes* на коже и, как полагают, обладает определенными иммунологическими и проти-

вовоспалительными эффектами [43]. Поэтому внедрение изотретиноина в клиническую практику было признано невероятным триумфом в лечении вульгарных угрей [44].

Однако, помимо неоспоримых достоинств изотретиноина, препарат имеет широкий спектр нежелательных побочных эффектов, среди которых следует выделить тератогенность, сухость кожных покровов и слизистых. Кроме этого, достаточное внимание клиницистов привлекает возможная связь применения данного лекарственного средства и развития депрессии. Связь изотретиноина с депрессией, суицидальными мыслями и попытками противоречива, точный фармакологический механизм того, каким образом препарат приводит к подобным психическим симптомам, неизвестен.

Опасения по поводу вероятной причинной связи между изотретиноином и расстройствами настроения привели к ограничениям в его применении у больных акне, страдающих депрессией, либо отмечавших это заболевание в анамнезе. В 1998 г. FDA выпустило предупреждение о возможном развитии депрессии, психотических расстройств и самоубийств на фоне приема данного препарата [45]. В этом сообщении FDA связывало подобные нежелательные явления с развитием гипервитаминоза А при приеме изотретиноина, однако каких-либо существенных доказательств приведено не было [46].

Тем не менее, позднее, при проведении многочисленных исследований не удалось установить положительную корреляцию между приемом изотретиноина и развитием депрессии. Так, в ходе крупного ретроспективного исследования базы данных, включающей 2 821 больного акне, связь между применением изотретиноина и возникновением депрессии не была подтверждена [47].

Также следует отметить, что, как указывалось выше, акне само по себе представляет собой серьезный риск развития сопутствующей психиатрической патологии и психологического неблагополучия, поэтому активное лечение, в т. ч. с применением изотретиноина, при наличии показаний вполне оправданно. Именно в связи с эффективным купированием симптомов заболевания и последующим устранением психотравмирующего фактора было отмечено, что на фоне применения изотретиноина уменьшались проявления симптомов тревоги и депрессии у больных акне [48]. В исследовании S.E. Marron et al. 2013 г. было отмечено значительное снижение показателей тревоги и депрессии при проведении исследования с использованием одноименной шкалы (HADS) и Дерматологического индекса качества жизни (DLQI) у таких пациентов, при этом средний уровень удовлетворенности терапией достигал 84,4% [49]. В другом сравнительном исследовании изотретиноина и топических средств лечения акне в конце четвертого месяца терапии в группе изотретиноина было отмечено значительное улучшение показателей DLQI и индекса HADS по сравнению с группой пациентов, получавших только наружные лекарственные средства [50].

Таким образом, использование системных ретиноидов для терапии тяжелых форм акне, резистентных к другим методам лечения, является оправданной мерой. Безусловно, наличие определенного риска развития

нежелательных побочных эффектов такой терапии, включая депрессию, должно быть доведено до сведения больного перед началом лечения, а также должны быть предложены методы предупреждения и/или коррекции подобных явлений. В таком случае применение изотретиноина для лечения акне будет не только эффективным, но и безопасным, о чем свидетельствует наш собственный клинический опыт.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОТРЕТИНОИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

Изотретиноин представляет собой стереоизомер полнотью транс-ретиноевой кислоты (третиноина). Патогенетическое воздействие этого лекарственного препарата у больных акне реализуется как через подавление активности сальных желез, так и гистологически подтвержденного уменьшения их размеров; снижение продукции кожного сала и, как следствие, подавление бактериальной колонизации протоков сальных желез *Propionibacterium acnes*; редукцию пролиферации себоцитов, нормализацию процессов дифференцировки кератиноцитов и умеренно-го противовоспалительного действия на кожу.

Препараты изотретиноина рекомендуются для лечения тяжелых, узловато-кистозных, конглобатных акне, акне с риском образования рубцов, а также в случаях заболевания, не поддающихся другим видам терапии. Как правило, лечение начинают с дозы 0,5 мг/кг/сут, но при необходимости она может быть повышена до 1,0 или даже до 2,0 мг/кг массы тела/сут. Продолжительность терапии зависит от особенностей высыпаний на коже у каждого конкретного пациента и от индивидуальной суточной дозы препарата. Для достижения положительного клинического результата обычно достаточно курса лечения длительностью 8–10 нед., после чего начинают медленное снижение дозы изотретиноина до полной его отмены.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под нашим наблюдением находился больной А. 19 лет с конглобатными акне, которыми он страдал с 13-летнего возраста. Ранее какой-либо систематической терапии по поводу настоящего заболевания он не получал и самостоятельно применял топические антисептические средства без эффекта.

При осмотре было заметно, что пациент необщителен, отводит взгляд, грызет ногти, заламывает пальцы. Продуктивному контакту доступен непродолжительное время. При сборе анамнеза часто затруднялся с ответами на вопросы врача, жалуясь на «плохую память». Аналогичное поведение повторялось и на последующих приемах.

По поводу акне больному А. была назначена комбинированная терапия, включающая Изотретиноин в дозе 40 мг/сут, а также топические антибиотики, азелаиновая кислота и специальные увлажняющие кожу средства лечебной косметики. Кроме этого, в начале лечения больному проводилось неоднократное вскрытие и дренирование гнойных кист на лице и спине.

Стойкое улучшение состояния больного А. наступило спустя 9 нед. от начала приема изотретиноина 40 мг/сут, после чего дозу приема препарата медленно снижали в течение 24 нед., вплоть до полной отмены. На протяжении всего этого времени больной продолжал получать терапию топическими лекарственными средствами и осуществлял рекомендованный уход за кожей.

Учитывая психоэмоциональный статус больного А. и особенности его поведения на приеме дерматолога, ему было предложено обратиться за консультацией к клиническому психологу. После объяснения причин и цели такой консультации больной положительно отнесся к данной рекомендации.

На консультации у клинического психолога больной А. обратился с запросом на проработку проблем с памятью, тревожностью, переживаний, связанных с перенесенным во время обучения в школе буллингом. При проведении психологической диагностики было выявлено отсутствие объективных проблем с памятью, однако обнаружился признаки посттравматического стрессового расстройства, а также высокий уровень личностной тревожности. Именно эти психологические состояния являлись причиной субъективного ощущения у больного снижения памяти.

После проведения психологической диагностики больному А. было предложено проведение комплекса психокоррекционных и психоконсультативных мероприятий, направленных на снижение уровня тревоги и развития социальной адаптации. В дальнейшем в ходе работы с психологом у пациента наблюдались эпизоды субдепрессивного состояния, а также психомоторного возбуждения, которые по мере продолжения этой работы были успешно купированы.

На фоне психокоррекционных мероприятий 1 раз в неделю в течение 9 мес. отмечалось значительное улучшение общего психоэмоционального состояния, прекращение жалоб на проблемы с памятью, улучшение настроения и развитие коммуникативных навыков. После этого больному А. было предложено дальнейшее проведение профилактической работы с клиническим психологом с интервалом 1 раз в месяц.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований, направленных на изучение коморбидного течения акне и психических расстройств, продемонстрировали важность проведения скрининга на наличие депрессии, тревоги и суицидальных мыслей у всех пациентов с данным заболеванием кожи. В исследовании глобальной распространен-

ности заболеваний (Global Burden of Disease study), проведенном еще в 1990 г., депрессия заняла четвертое место после ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и туберкулеза [51]. Поэтому своевременное распознавание тревоги и депрессии у пациентов с угревой болезнью может предотвратить не только связанную с этим заболеваемость психической патологией и потенциальную смертность, но и оказаться экономически эффективным и оправданным.

Распознать симптомы депрессии и тревоги у подростков и молодых людей, которые наиболее часто страдают акне, бывает нелегко, поскольку эти проявления могут скрываться, отрицаться или маскироваться агрессией либо деструктивным поведением. Влияние акне на психоэмоциональный статус больных может сильно варьировать как у разных индивидов, так и при проведении его изучения разными специалистами. Очевидно, что субъективная оценка тяжести акне со стороны больного бывает связана с наличием у него тревоги, депрессии и низкой самооценки, но не с фактическим состоянием кожи. Поэтому психоэмоциональные расстройства, наблюдаемые у больных акне, могут не иметь прямой корреляции с тяжестью заболевания кожи. Таким образом, психологическое здоровье пациентов с акне должно также контролироваться врачами-дерматологами, поскольку именно эти специалисты первыми могут заметить симптомы тревоги и депрессии у своих больных.

В связи с вышеизложенным становится понятной необходимость эффективного и своевременного лечения акне у всех категорий больных. Изотретиноин для приема внутрь является признанным препаратом выбора терапии при тяжелом и торпидном течении акне. Данный лекарственный препарат, помимо высокой терапевтической эффективности, имеет ряд нежелательных побочных эффектов, среди которых также указывался высокий риск развития тревоги, депрессии и склонности к суициду. Однако результаты многочисленных клинических исследований опровергают данные предположения. Кроме этого, собственный опыт применения препарата изотретиноина для лечения конглобатных акне у молодого человека с выраженными нарушениями психоэмоционального спектра позволил не только достигнуть стойкой клинической ремиссии акне, но и не вызвал ухудшения его психоэмоционального статуса. Более того, совместное ведение данного больного с клиническим психологом позволило существенно улучшить его настроение и коммуникативные навыки, а также повысить качество жизни. 

Поступила / Received 27.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2022

Принята в печать / Accepted 12.07.2022

## Список литературы / References

1. Plewig G., Melnik B., Chen W. *Plewig and Kligman's Acne and Rosacea*. 4<sup>th</sup> ed. Springer International Publishing; 2019. 697 p. Available at: [www.springer.com/gp/book/9783319492735](http://www.springer.com/gp/book/9783319492735).
2. Cunliffe W.J. Acne and unemployment. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):386. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb05757.x>.
3. Ahmed S., Ahmed I. Frequency and magnitude of anxiety and depression among acne patients: A study of 100 cases. *Journal of the Liaquat University of Medical and Health Sciences*. 2007;6:25–29. <https://doi.org/10.22442/jlumhs.07610110>.
4. Villani A., Annunziata M.C., Luciano M.A., Fabbrocini G. Skin needling for the treatment of acne scarring: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(9):2174–2181. <https://doi.org/10.1111/jocd.13577>.
5. Samuels D., Rosenthal R., Lin R., Chaudhari S., Natsuaki M.N. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):532–541. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.040>.
6. Sulzberger M.B., Zaidens S.H. Psychogenic Factors in Dermatologic Disorders. *Med Clin North Am*. 1948;32(3):669–685. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)35686-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)35686-3).

7. Davern J., O'Donnell A.T. Stigma predicts health-related quality of life impairment, psychological distress, and somatic symptoms in acne sufferers. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0205009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205009>.
8. Liasides J., Apergi F.-S. Predictors of QOL for adults with acne: The Contribution of perceived stigma. 2015. <https://doi.org/10.15405/epsbs.2015.01.17>.
9. Motley R.J., Finlay A.Y. How much disability is caused by acne? *Clin Exp Dermatol*. 1989;14(3):194–198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1989.tb00930.x>.
10. Fried R.G., Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):237–240. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00079.x>.
11. Purvis D., Robinson E., Merry S., Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(12):793–796. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00979.x>.
12. Uhlenhake E., Yentzer B.A., Feldman S.R. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol*. 2010;9(1):59–63. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2010.00478.x>.
13. Loney T., Standage M., Lewis S. Not just "skin deep": psychosocial effects of dermatological-related social anxiety in a sample of acne patients. *J Health Psychol*. 2008;13(1):47–54. <https://doi.org/10.1177/1359105307084311>.
14. Kulthanan K., Jiamton S., Kittisarapong R. Dermatology Life Quality Index in Thai Patients with Acne. *Siriraj Med J*. 2007;59:3–7. Available at: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/sirirajmedj/article/view/246021/167238>.
15. Ring J. Quality of life – an essential parameter for dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):573. <https://doi.org/10.1111/jdv.14184>.
16. Finlay A.Y. Quimp: a word meaning "quality of life impairment". *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):546–547. <https://doi.org/10.2340/00015555-2650>.
17. Chernyshov P.V., Linder M.D., Pustišek N., Manolache L., Szepietowski J.C., Tomas-Aragones L. et al. Quimp (quality of life impairment): an addition to the quality of life lexicon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):e181–e182. <https://doi.org/10.1111/jdv.14693>.
18. Chernyshov P.V., Zouboulis C.C., Tomas-Aragones L., Jemec G.B., Manolache L., Tzellos T. et al. Quality of life measurement in acne. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):194–208. <https://doi.org/10.1111/jdv.14585>.
19. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Bukvic Mokos Z., Degitz K., Dressler C. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>.
20. Motley R.J., Finlay A.Y. How much disability is caused by acne? *Clin Exp Dermatol*. 1989;14(3):194–198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1989.tb00930.x>.
21. Motley R.J., Finlay A.Y. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17(1):1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1992.tb02521.x>.
22. Martin A.R., Lookingbill D.P., Botek A., Light J., Thiboutot D., Girman C.J. Health-related quality of life among patients with facial acne: assessment of a new acne-specific questionnaire. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(5):380–385. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00839.x>.
23. Rapp S.R., Feldman S.R., Graham G., Fleischer A.B., Brenes G., Dailey M. The Acne Quality of Life Index (Acne-QoL): development and validation of a brief instrument. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(3):185–192. <https://doi.org/10.2165/00128071-200607030-00005>.
24. Layton A.M., Seukeran D., Cunliffe W.J. Scarred for life? *Dermatology*. 1997;195(Suppl. 1):15–21. <https://doi.org/10.1159/000246015>.
25. Alexis A., Daniels S.R., Johnson N., Pompilus F., Burgess S.M., Harper J.C. Development of a new patient-reported outcome measure for facial acne: the Acne Symptom and Impact Scale (ASIS). *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):333–340. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595580>.
26. Dreno B., Bordet C., Seite S., Taieb C. Acne relapses: impact on quality of life and productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):937–943. <https://doi.org/10.1111/jdv.15419>.
27. Filaković P., Biljan D., Petek A. Depression in dermatology: an integrative perspective. *Psychiatr Danub*. 2008;20(3):419–425. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18827775>.
28. Henkel V., Moehrensclager M., Hegerl U., Moeller H.-J., Ring J., Worret W.-I. Screening for depression in adult acne vulgaris patients: tools for the dermatologist. *J Cosmet Dermatol*. 2002;1(4):202–207. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2002.00057.x>.
29. Weissman M.M., Wolk S., Goldstein R.B., Moreau D., Adams P., Greenwald S. et al. Depressed adolescents grown up. *JAMA*. 1999;281(18):1707–1713. <https://doi.org/10.1001/jama.281.18.1707>.
30. Golchai J., Khani S.H., Heidarzadeh A., Eshkevari S.S., Alizade N., Eftekhari H. Comparison of anxiety and depression in patients with acne vulgaris and healthy individuals. *Indian J Dermatol*. 2010;55(4):352. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.74539>.
31. Aktan S., Ozmen E., Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol*. 2000;39(5):354–357. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00907.x>.
32. Halvorsen J.A., Stern R.S., Dalgard F., Thoresen M., Bjertness E., Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):363–370. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.264>.
33. Fried R.G., Fried S. Picking apart the picker: a clinician's guide for management of the patient presenting with excoriations. *Cutis*. 2003;71(4):291–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12729093>.
34. Ахапкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И., Костюкова Е.Г., Мазо Г.Э., Мосолов С.Н. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство – 2021–2022–2023: клинические рекомендации. М.; 2021. 72 с. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_ld/10/1077\\_kr21F32F33MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/10/1077_kr21F32F33MZ.pdf). Akhapiin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I., Kostyukova I.G., Maso G.E., Mosolov S.N. *Depressive episode, recurrent depressive disorder – 2021–2022–2023: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 72 p. (In Russ.) Available at: [http://disuria.ru/\\_ld/10/1077\\_kr21F32F33MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/10/1077_kr21F32F33MZ.pdf).
35. Kellett S.C., Gawkrödger D.J. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):273–282. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02662.x>.
36. Halvorsen J.A., Stern R.S., Dalgard F., Thoresen M., Bjertness E., Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):363–370. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.264>.
37. Gupta M.A., Gupta A.K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):846–850. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x>.
38. Uslu G., Sendur N., Uslu M., Savk E., Karaman G., Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):462–469. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02497.x>.
39. Fried R.G., Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):237–240. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00079.x>.
40. Al-Huzali S.M.A.-S., Al-Malki K.S., Al-Nikhali S.A.S., Al-Matrafi K.A.M. Prevalence of depression among acne patients in King Faisal Hospital and King Abulaziz Hospital in Makkah, Saudi Arabia. *Int J Med Sci Public Health*. 2014;3(9):1150–1156. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2014.090720141>.
41. Smithard A., Glazebrook C., Williams H.C. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol*. 2001;145(2):274–279. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04346.x>.
42. Klassen A.F., Newton J.N., Mallon E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(2):229–233. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.105507>.
43. Leyden J.J., Del Rosso J.Q., Baum E.W. The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(2 Suppl):S3–S21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688620>.
44. Lowenstein E.J. Isotretinoin Made S.M.A.R.T. and Simple. *Cutis*. 2002;70(2):115–120. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234158>.
45. Jick S.S., Kremers H.M., Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000;136(10):1231–1236. <https://doi.org/10.1001/archderm.136.10.1231>.
46. Ault A. Isotretinoin use may be linked with depression. *The Lancet*. 1998;351(9104):730. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78502-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78502-0).
47. Hersom K., Neary M.P., Levaux H.P., Klaskala W., Strauss J.S. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):424–432. [https://doi.org/10.1067/s0190-9622\(03\)02087-5](https://doi.org/10.1067/s0190-9622(03)02087-5).
48. Rubinow D.R., Peck G.L., Squillace K.M., Gantt G.G. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(1):25–32. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70166-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70166-2).
49. Marron S.E., Tomas-Aragones L., Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):701–706. <https://doi.org/10.2340/00015555-1638>.
50. Kaymak Y., Taner E., Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol*. 2009;48(1):41–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x>.
51. Uslu G., Sendur N., Uslu M., Savk E., Karaman G., Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):462–469. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02497.x>.

**Информация об авторах:**

**Дворянкова Евгения Викторовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматолог, Медицинский семейный центр «Пангея»; 107061, Россия, Москва, ул. Большая Черкизовская, д. 5, к. 8; edvoriankova@gmail.com

**Шевченко Николай Алексеевич**, медицинский психолог, Центр комплексной реабилитации инвалидов «Бутово»; 117042, Россия, Москва, ул. Поляны, д. 42; nikola.shevchenko@gmail.com

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

**Information about the authors:**

**Evgeniya V. Dvoriankova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Physico-Chemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatologist, Medical Family Center "Pangea"; 5, Bldg. 8, Bolshaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; edvoriankova@gmail.com

**Nikolay A. Shevchenko**, Medical Psychologist, Center for Comprehensive Rehabilitation of Disabled People "Butovo"; 42, Polyana St., Moscow, 117042, Russia; nikola.shevchenko@gmail.com

**Olga V. Zhukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology of the Medical 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

## Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck)

О.Б. Тамразова<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

Е.А. Глухова<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, [evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru](mailto:evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru)

А.В. Тамразова<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, [anaittamrazova@gmail.com](mailto:anaittamrazova@gmail.com)

<sup>1</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов; 115419, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

### Резюме

Дерматит головы и шеи, также известный как “head-and-neck dermatitis” (HNAD), является одним из характерных проявлений атопического дерматита (АтД) у подростков и молодых людей. Основу патогенетических механизмов данного состояния составляют нарушение барьерной функции эпидермиса, патологические иммунные реакции кожи, прямое повреждающее действие малассезиальной флоры посредством синтеза факторов вирулентности и опосредованное за счет поддержания иммунных воспалительных реакций, а также присоединения вторичной бактериальной флоры в результате расчесов. Отличительной особенностью высыпаний HNAD является акцент на себорейные зоны (лицо, передняя поверхность шеи, на груди – зона декольте), сильный зуд, длительное течение, обострение при повышенном потоотделении. Определенную роль в развитии заболевания, по всей видимости, могут играть грибы рода *Malassezia*. Хотя они считаются представителями нормального микробиома кожи, у пациентов с малассезиальной флорой было отмечено значительное усиление тяжести атопического дерматита, что стало поводом для появления теорий, посвященных роли *Malassezia spp.* в качестве провокатора заболевания. Атопический дерматит также может развиваться как побочное явление при использовании таргетной терапии блокаторами ИЛ4/13, что на сегодня объясняют сдвигом иммунного ответа в сторону Th-17-опосредованной реакции. Сочетание одновременно инфекционного и иммуноопосредованного поражения при HNAD обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии, в частности применение наружных комбинированных препаратов в качестве первой линии терапии. Терапия топическими глюкокортикостероидами (тГКС) направлена на подавление ответственных за воспаление иммунных реакций в коже, противогрибковая терапия необходима с целью подавления активности малассезиальной флоры и, наконец, присоединение вторичной бактериальной инфекции требует назначения топических антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, глюкокортикостероиды, биологическая терапия, *Malassezia spp.*, антибактериальные препараты

**Для цитирования:** Тамразова О.Б., Глухова Е.А., Тамразова А.В. Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck). *Медицинский совет*. 2022;16(13):47–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-47-53>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of the course of atopic dermatitis with facial and neck lesions (head and neck)

Olga B. Tamrazova<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

Evgeniia A. Glukhova<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, [evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru](mailto:evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru)

Anait V. Tamrazova<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, [anaittamrazova@gmail.com](mailto:anaittamrazova@gmail.com)

<sup>1</sup> Bashlyaeva City Children’s Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

<sup>2</sup> Peoples’ Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

<sup>3</sup> Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115446, Russia

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

### Abstract

Dermatitis of head and neck, also known as “head-and-neck dermatitis” (HNAD), is one of the specific manifestations of atopic dermatitis (AD) in adolescents and young adults. The epidermal barrier dysfunction, skin pathological immune responses, a direct damaging effect of the malassezial flora through the synthesis of virulence factors and mediated by maintaining immune inflammatory responses, as well as the attachment of secondary bacterial flora caused by scratching form the basis of pathogenetic mechanisms of this condition. The properties that define the HNAD rash is a focus on the seborrheic areas (a face, front surface

of the neck, décolleté on the chest), severe itching, prolonged course, exacerbation characterized by excessive sweating. It appears that fungi of the genus *Malassezia* can play a role in the development of the disease. While they are considered to be part of the normal skin microbiome, a significant increase in the severity of atopic dermatitis was observed in patients with Malassezian flora, which was the reason for the theories devoted to the role of *Malassezia spp.* as a trigger of the disease. Atopic dermatitis can also develop as a side effect of using targeted therapy with IL4/13 blockers, which is explained at the present day by a shift of the immune response towards a Th-17-mediated reaction. The combination of both infectious and immune-mediated lesions in HNAD determines the necessity of an integrated approach to the therapy, in particular the use of topical combination drugs as the first-line therapy. The topical glucocorticosteroid (TGCS) therapy is aimed at suppressing the immune reactions that are responsible for inflammation in the skin, antifungal therapy is required to suppress the activity of the malassezian flora, and, finally, a secondary bacterial infection requires the prescription of topical antibacterial drugs.

**Keywords:** atopic dermatitis, glucocorticosteroids, biological therapy, *Malassezia spp.*, antibacterial drugs

**For citation:** Tamrazova O.B., Glukhova E.A., Tamrazova A.V. Features of the course of atopic dermatitis with facial and neck lesions (head and neck). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-47-53>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – наследственно обусловленное аллергическое заболевание кожи с хроническим рецидивирующим течением и определенной эволютивной динамикой [1]. Распространенность АтД среди детей составляет от 10 до 25%, у взрослых – от 1 до 3%, пик манифестации заболевания приходится на возраст от 3 до 6 мес., практически 90% на первом году жизни [2].

Современные концепции АтД представляют мультифакториальное происхождение заболевания: сочетание генетической предрасположенности и провоцирующих факторов [3]. Для АтД характерен широкий спектр клинических проявлений, представленных в виде возрастной динамики, «малых признаков» J.M. Hanifin и G. Rajka, а также многочисленных осложнений, сопровождающих данный дерматоз [4].

Так, в 1983 г. O. Clemmensen и N. Hjørth была опубликована работа, посвященная ассоциации между АтД и грибами рода *Malassezia*: исследователи обнаружили, что применение кетоконазола у подростков с АтД, сопровождающимся эритемой лица и шеи, демонстрирует положительный эффект [5]. Данное открытие положило начало исследованиям роли грибов, которые, наряду с уже известной бактериальной (*S. aureus*) и вирусной (*Herpes simplex*) инфекцией, провоцируют развитие вторичного инфицирования у пациентов с АтД, а также выделило специфическое поражение лица и шеи в отдельный фенотип данного заболевания [6].

Дерматит головы и шеи, также известный как “head-and-neck dermatitis” (HNAD), является одним из осложнений и характерных проявлений АтД у подростков и молодых людей, которое ассоциировано с грибами рода *Malassezia* [7]. Клинически данный дерматит проявляется очагами эритемы, локализующимися на лбу, веках, перiorальной области и шее, а также верхней трети груди

и спины. В тяжелых случаях воспалительные проявления при HNAD могут проявляться на всем лице [7]. Наиболее часто HNAD в практике приходится дифференцировать от проявлений себорейного дерматита, в этиологии которого доминирующую роль играют также грибы рода *Malassezia*. Для себорейного дерматита характерны поражения волосистой части головы, бровей, носогубных складок и слуховых проходов, однако при СД отсутствует диффузная эритема всего лица с переходом на шею [8, 9]. Особенностью течения дерматита является его персистирующий характер и резистентность к терапии топическими КС [8]. Не менее важным является тот факт, что данный дерматит в некоторых случаях может осложнять терапию АтД генно-инженерными препаратами [10].

В данной статье будет разобрана патогенетическая причина развития дерматита и предложены методы терапии.

## РОЛЬ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Первой линией защиты кожи является целостность кожного барьера, которая препятствует проникновению в организм раздражителей и аллергенов и нивелирует негативное воздействие физических факторов внешней среды, предотвращает чрезмерную потерю воды и предотвращает колонизацию поверхности кожи патогенными микроорганизмами [11].

Целостность и нормальное функционирование эпидермального барьера обеспечивается корнеоцитами и формирующимися в результате их нормальной дифференцировки роговыми чешуйками, компонентами натурального увлажняющего фактора (НУФ), церамидами, холестерином и жирными кислотами в составе эпидермального липидного матрикса. НУФ состоит из ионов, мочевины, свободных аминокислот, в основном из пиро-

глутаминовой кислоты и пирролидон-карбоновой кислоты, которые образуются в результате распада структурного белка филаггрина [12]. Основной функцией НУФ является связывание воды в эпидермисе, что препятствует трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ) [13]. Также компоненты НУФ способствуют поддержанию слабощелочной реакции поверхности кожи, оказывают фотопротективное действие, стимулируют нормальную дифференцировку кератиноцитов и выработку антимикробных пептидов [13]. У пациентов с АтД, у которых отмечается мутация гена, кодирующего филаггрин, именно снижение НУФ приводит к повышению ТЭПВ и деструкции эпидермального барьера [14].

Немаловажным являются и иммунные нарушения в коже пациентов с АтД, которые проявляются в повышении уровня IgE и приводят к изменениям в профиле цитокинов, выделяемых субпопуляциями Th1- и Th2-лимфоцитами [15]. Уменьшение доли Th1-лимфоцитов приводит к снижению активности естественных киллеров и снижению циркулирующих Т-лимфоцитов [16]. Данные изменения являются предрасполагающими факторами для развития вторичного инфицирования и образования патологического иммунного ответа на микробные агенты.

## РОЛЬ ГРИБОВ РОДА *MALASSEZIA* В ПОВРЕЖДЕНИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* являются представителями нормального микробиома кожи и согласно данным анализа локусов – самыми распространенными представителями грибов на теле [17, 18]. Ареал распространения малассезии локализуется в себорейных зонах, т. е. на голове, шее, верхней трети грудной клетки и спины [19].

Однако в отличие от других вторичных инфекций, у пациентов с малассезиальной флорой было отмечено значительное усиление тяжести атопического дерматита, что стало поводом для появления концепций, посвященных роли *Malassezia spp.* в качестве аллергена [20]. M. Glatz et al. выявили значительную корреляцию между интенсивностью АтД и наличием специфических IgE к *Malassezia spp.* у взрослых и отсутствие подобной корреляции у детей [21]. Низкая распространенность специфических IgE у детей могла быть связана с различиями в условиях среды для малассезиальной флоры. Степень выработки кожного сала, являющегося оптимальной средой для колонизации большинства видов *Malassezia*, у детей с 1 года до 8–9 лет крайне низкая [22]. Гиперплазия сальных желез начинается в период адренархе, достигает максимума во время полового созревания, а затем остается стабильной вплоть до 50-летнего возраста [22]. Данные физиологические особенности работы сальных желез создают предпосылки к тому, что начиная с подросткового возраста триггерами и значимыми этиологическими факторами обострения АтД, помимо алиментарных раздражителей, золотистого стафилококка, негативного воздействия

метеофакторов и аэроаллергенов, может служить и грибковая малассезиальная инфекция. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что *Malassezia spp.* активнее высвобождает аллергены в среде с pH 6,0, которая характерна для атопичной кожи, при наличии снижения синтеза белка филаггрина, чем в более кислой среде с pH 5,5, наблюдаемой у здоровых людей [23].

Влияние грибов рода *Malassezia* на обострение АтД реализуется в первую очередь посредством выработки факторов вирулентности, напрямую повреждающих эпидермальный барьер, а также развитием иммунных реакций. Дрожжеподобные грибы во время колонизации кожи продуцируют низкие уровни фосфолипаз и липаз, однако с увеличением контаминации малассезиальной флорой активность данных ферментов становится очень высокой и приводит к расщеплению сложноэфирной связи в молекуле фосфоглицерида – основного липидного компонента мембран клетки [24].

Реакции между *Malassezia spp.* и кожей пациентов с АтД, которые поддерживают и потенцируют воспалительные реакции в организме человека, до сих пор остаются не до конца изученными, однако на сегодняшний день предполагается два возможных патогенетических механизма. Первый путь реализуется за счет поврежденного эпидермального барьера, который облегчает физическую «встречу» грибов *Malassezia spp.* и кератиноцитов, клеток Лангерганса, дендритных клеток, естественных киллеров и фибробластов [25]. Второй путь может быть реализован опосредованно за счет иммуногенности белков дрожжеподобных грибов, которые расположены на внешней клеточной стенке *Malassezia* и вызывают каскад воспалительных реакций посредством активации тучными и дендритными клетками TNF-альфа, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12 [26].

Важной особенностью в развитии аллергического воспаления является тот факт, что аллерген *Malassezia spp.* – Mala s 13 – это тиоредоксин, белок, присутствующий во всех организмах от архей до человека [27]. CD4 + Т-лимфоциты, реагирующие на тиоредоксин дрожжеподобного гриба, создают перекрестную реакцию с человеческим белком, что приводит к возникновению воспалительной реакции не только по отношению к *Malassezia*, но и к структурам кератиноцитов человека, что выражается в обострении АтД [27]. Обострение HNAD всегда сопровождается выраженным зудом, что приводит к эксфолиациям и впоследствии к присоединению грибковой инфекции и патогенной бактериальной флоры.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления HNAD имеют свои характерные черты:

- высыпания наиболее выражены у пациентов на лице и шее
- отмечаются у подростков и молодых людей
- характерен сильный зуд; важнейшим провоцирующим фактором является физическая нагрузка и сопутствующий ей гипергидроз
- длительное течение заболевания.

Высыпания у пациентов с HNAD характеризуются розовыми, эритематозно-сквамозными сливными очагами, в складках передней поверхности шеи нередко отмечается лихенификация («малый» критерий постановки диагноза АтД по J.M. Hanifin и G. Rajka – «складчатость

- **Рисунок 1.** Очаги осложненного atopического дерматита (локализация – шея, подбородок)
- **Figure 1.** Lesions of complicated atopический дерматит (localized in the neck, chin)



- **Рисунок 2.** Атопический дерматит (локализация – грудь)
- **Figure 2.** Atopический дерматит (localized in the chest)



- **Рисунок 3.** Симптом грязной шеи при длительном течении atopического дерматита у подростка
- **Figure 3.** A dirty neck symptom during a prolonged course of atopический дерматит in a teenager



передней поверхности шеи»). Отличительной особенностью высыпаний является акцент на себорейные зоны: лицо, передняя поверхность шеи, на груди – зона декольте. При распространенных формах HNAD высыпания захватывают также и заднюю поверхность шеи, и верхнюю треть спины. На лице очаги более выражены в области лба, носогубного треугольника, периорбитально. Однако нередко границы эритематозных очагов бывают размыты. Часто встречаемым признаком HNAD являются наличие у пациентов инфраорбитальных складок Денье – Моргана и нередко симптома псевдо-Хертоге, которые, в свою очередь, свидетельствуют о наличии atopического блефарита и сенсибилизации к аэроаллергенам. На шее у пациентов с HNAD отмечаются эритематозные, слабоинфильтрированные очаги с незначительным шелушением на поверхности. При присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне эритемы появляются округлые очаги, покрытые серозно-гнойными корочками (рис. 1).

Высыпания на шее переходят на грудь и, как правило, четко очерчены: формируют своеобразный «воротник» (рис. 2).

При обострении HNAD очаги на шее характеризуются ярко-розовым цветом, при подостром течении приобретают кирпично-красный оттенок, а при хроническом течении – характерный буроватый цвет. При длительном неконтролируемом течении HNAD у взрослых пациентов в области шеи со временем развивается лихенификация, рубцовая атрофия и дисхромия (симптом «грязной шеи») синюшно-фиолетового оттенка, напоминающая пойкилодермию (рис. 3).

Данные проявления сохраняются очень длительно даже при отсутствии обострений в зрелом возрасте.

Наиболее часто обострения HNAD наблюдаются у подростков и лиц молодого возраста после занятий спортом и воздействия стрессовых факторов, сопровождающихся повышением потоотделения. Гипергидроз способствует активизации грибковой флоры и обострению АтД. К триггерам также можно отнести и ношение одежды (водлазок, шарфов, воротников) из синтетических материалов или произведенных с использованием грубых волокон (мохера, льна, меха и т. д.), которые, помимо механического раздражения кожи, способствуют активизации эккринных потовых желез. Первым симптомом обострения HNAD после воздействия раздражающих факторов является интенсивный зуд, а следом за ним появляется разлитая эритема. После прекращения воздействия раздражающего фактора зуд сохраняется очень долго, приводит к расчесам, формированию очагов вторичной инфекции, геморрагических корочек, дисхромии и рубцам.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МОДАЛЬНОСТИ

Грибы рода *Malassezia* играют важную роль в обострении АтД у подростков и взрослых, что представляет определенные трудности при терапии. И главное, если профилактикой развития известных нам бактериальных

● **Рисунок 4.** Эритематозные высыпания на лице на фоне терапии анти-ИЛ-4/13

● **Figure 4.** Erythematous rashes on the face while taking anti-IL-4/13 therapy



● **Рисунок 5.** Аллергические высыпания с присоединением вторичной бактериальной инфекции у подростка (до терапии препаратом Тридерм)

● **Figure 5.** Allergic rashes with attachment of a secondary bacterial infection in a teenager (before Triderm therapy)



и вирусных инфекций при АтД является эффективная и адекватная терапия, то в случае с дрожжеподобными грибами это не всегда так. Генно-инженерная биологическая терапия на сегодняшний день считается последним достижением науки в терапии АтД и демонстрирует действительно впечатляющие результаты при лечении тяжелых форм дерматоза [28]. Однако, согласно данным последних лет, достаточный опыт применения анти-ИЛ-4/13 позволил выявить такое побочное явление, как эритема лица и шеи, несмотря на то что в третьей фазе клинических испытаний дупилумаба не сообщалось о подобном побочном эффекте. Исследования 2020 г. также подтверждают появление эритематозных высыпаний на лице у подростков с частотой до 10% [10].

В исследовании S. Muzumdar et al. сообщалось, что осложнения малассезиальной флорой наблюдались у 17% пациентов до 10 лет, у 27% в возрасте 11–15 лет и в 43% случаев у пациентов 16–18 лет [29]. В нашей клинической практике мы тоже сталкивались с подобным осложнением биологической терапии (рис. 4).

Механизм подобного осложнения остается на данный момент неясным, однако в экспериментах, проведенных на мышах, было обнаружено, что *Malassezia* вызывают воспалительную реакцию через Т-хелперы 17-го типа, те, в свою очередь, активируют IL-17 (подобный путь наблюдается при псориазе) [30]. Предполагается, что дупилумаб посредством блокировки рецептора IL-4а и сигнального пути Th2 сдвигает иммунный ответ в сторону Th-17-опосредованной реакции, тем самым вызывая дальнейшее развитие воспаления, индуцированного грибами рода *Malassezia* [30, 31].

Сложный патогенез HNAD обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии данного состояния. Как и при любой форме АтД, особое место здесь занимает активная противовоспалительная терапия тГКС, направленная на подавление иммунных реакций в коже, в результате чего купируются зуд, эритематозные явления и инфильтрация. Противогрибковая терапия необходима с целью подавления активности малассезиальной флоры, центрального звена особой клинической формы АтД – HNAD. Расчески приводят к присоединению вторичной бактериальной инфекции, что требует назначения топических антибактериальных препаратов (рис. 5).

Необходимость многокомпонентной терапии обуславливает применение препарата тройного действия Тридерм, содержащего сильный тГКС бетаметазон, антибиотик гентамицин и антимикотик клотримазол в качестве терапии первой линии. Возможность одномоментного нанесения комбинации активных молекул не только приводит к быстрому положительному результату, но и значительно повышает комплаентность наших пациентов к проводимой терапии (рис. 6).

По достижении купирования острой стадии болезни возможно перейти к следующему этапу лечения – применению топических ингибиторов кальциневрина с целью поддержания достигнутого противовоспалительного эффекта.

- **Рисунок 6.** Участки локализации atopического дерматита у подростка после терапии препаратом Тридерм  
 ● **Figure 6.** Areas of localization of atopical dermatitis in a teenager after Triderm therapy



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HNAD – особая форма течения АД, характерная для молодых людей и подростков и сопровождающаяся поражением т. н. себорейных зон, т. е. лица, шеи, верхней трети груди и спины, что соответствует ареалу обитания дрожжеподобных грибов рода *Malassezia*, представителя нормального микробиома кожи. Однако в условиях дисфункции эпидермального барьера при АД, наличия воспалительных процессов в коже малассезиальная флора начинает синтезировать факторы вирулентности, тем самым оказывая прямое повреждающее действие на эпидермис, а также с помощью опосредованных механизмов потенцирует и поддерживает воспалительные реакции в коже, таким образом, замыкая порочный круг. Для клинической картины характерны высыпания в виде зудящих эритематозно-сквамозных очагов, приводящих к расчесам, а значит – к вторичному бактериальному инфицированию. Сочетание инфекционного и иммуноопосредованного поражения одновременно создают предпосылки для использования наружных комбинированных препаратов, сочетающих ТГКС, антимикотик и антибиотик.



Поступила / Received 13.04.2022  
 Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2022  
 Принята в печать / Accepted 16.06.2022

## Список литературы / References

- Frazier W., Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211>.
- 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>.
- de la O-Escamilla N.O., Sidbury R. Atopic Dermatitis: Update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatr Ann*. 2020;49(3):e140–e146. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200217-01>.
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;(92):44–47. Available at: [https://www.medicaljournals.se/acta/content\\_files/pdf/60/92/924447.pdf](https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/pdf/60/92/924447.pdf).
- Clemmensen O., Hjorth N. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol*. 1983;2:26–29.
- Narla S., Silverberg J.I. Dermatology for the internist: optimal diagnosis and management of atopic dermatitis. *Ann Med*. 2021;53(1):2165–2177. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2004322>.
- Guglielmo A., Sechi A., Patrizi A., Gurioli C., Neri I. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):109–114. <https://doi.org/10.1111/pde.14437>.
- Maarouf M., Saberian C., Lio P.A., Shi V.Y. Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):748–753. <https://doi.org/10.1111/pde.13642>.
- Brehler R.B., Luger T.A. Atopic dermatitis: the role of *Pityrosporum ovale*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):5–6. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2001.00211.x>.
- Bax C.E., Khurana M.C., Treat J.R., Castelo-Soccio L., Rubin A.I., McMahon P.J. New-onset head and neck dermatitis in adolescent patients after dupilumab therapy for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(2):390–394. <https://doi.org/10.1111/pde.14499>.
- Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol*. 2013;25(5):370–377. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>.
- Verdier-Sévrain S., Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(2):75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x>.
- Nouwen A.E.M., Karadavut D., Pasmans S.G.M.A., Elbert N.J., Bos L.D.N., Nijsten T.E.C. et al. Natural moisturizing factor as a clinical marker in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):188–190. <https://doi.org/10.1111/all.13942>.
- Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E., McLean W.H.I., Weidinger S., Calkoen F. et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):326–332. <https://doi.org/10.1111/bjd.12083>.
- Jain C., Das S., Ramachandran V.G., Saha R., Bhattacharya S.N., Dar S. *Malassezia* Yeast and Cytokine Gene Polymorphism in Atopic Dermatitis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):DC01–DC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23948.9474>.
- Chan S., Henderson W.R. Jr., Li S.H., Hanifin J.M. Prostaglandin E2 control of T cell cytokine production is functionally related to the reduced lymphocyte proliferation in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(1):85–94. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70286-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70286-5).
- Zhang E., Tanaka T., Tajima M., Tsuboi R., Nishikawa A., Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol*. 2011;55(9):625–632. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2011.00364.x>.
- Bjerrre 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>.
- Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I.D., Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):106–141. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-11>.
- Han S.H., Cheon H.I., Hur M.S., Kim M.J., Jung W.H., Lee Y.W. et al. Analysis of the skin mycobiome in adult patients with atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):366–373. <https://doi.org/10.1111/exd.13500>.
- Glatz M., Buchner M., von Bartenwerffer W., Schmid-Grendelmeier P., Worm M., Hedderich J., Fölster-Holst R. *Malassezia* spp. – specific immunoglobulin E level is a marker for severity of atopic dermatitis in adults. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):191–196. <https://doi.org/10.2340/00015555-1864>.
- Cotterill J.A., Cunliffe W.J., Williamson B., Bulusu L. Age and sex variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate. *Br J Dermatol*. 1972;87(4):333–340. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1972.tb07419.x>.
- Nowicka D., Nawrot U. Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses*. 2019;62(7):588–596. <https://doi.org/10.1111/myc.12913>.
- Velegraki A., Cafarchia C., Gaitanis G., Iatta R., Boekhout T. *Malassezia* infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004523. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004523>.
- Buentke E., Scheynius A. Dendritic cells and fungi. *APMIS*. 2003;111(7–8):789–796. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.11107810.x>.

26. Gehrmann U., Qazi K.R., Johansson C., Hultenby K., Karlsson M., Lundeberg L. et al. Nanovesicles from *Malassezia sympodialis* and host exosomes induce cytokine responses--novel mechanisms for host-microbe interactions in atopic eczema. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e21480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021480>.
27. Balaji H., Heratizadeh A., Wichmann K., Niebuhr M., Cramer R., Scheynius A., Werfel T. *Malassezia sympodialis* thiothioxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thiothioxin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):92–99.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.043>.
28. 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>.
29. Muzumdar S., Zubkov M., Waldman R., DeWane M.E., Wu R., Grant-Kels J.M. Characterizing dupilumab facial redness in children and adolescents: A single-institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1520–1521. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1003>.
30. Sparber F., De Gregorio C., Steckholzer S., Ferreira F.M., Dolowschiak T., Ruchti F. et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):389–403.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.002>.
31. de Wijs L.E.M., Nguyen N.T., Kunkeler A.C.M., Nijsten T., Damman J., Hijnen D.J. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):745–749. <https://doi.org/10.1111/bjd.18730>.

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

#### Информация об авторах:

**Тамразова Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор РАН, руководитель направления детской дерматологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии, Российский университет дружбы народов; 115419, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; SPIN-код: 5476-8497; [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

**Глухова Евгения Александровна**, врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; врач-дерматовенеролог, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; [evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru](mailto:evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru)

**Тамразова Анаит Вардановна**, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; SPIN-код: 1563-1190; [anaittamrazova@gmail.com](mailto:anaittamrazova@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Olga B. Tamrazova**, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Pediatric Dermatology Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of the Department of Dermatovenerology with a course of Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

**Evgeniia A. Glukhova**, Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Dermatovenerologist, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115446, Russia; [evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru](mailto:evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru)

**Anait V. Tamrazova**, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; [anaittamrazova@gmail.com](mailto:anaittamrazova@gmail.com)

## Клинические особенности и тактика терапии коморбидных дерматозов

Е.Е. Жильцова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>, elen\_egorovna@mail.ru

С.А. Политов<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6111-6128>, sergeipolitov95@mail.ru

О.В. Баковецкая<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>, bakov.olga@mail.ru

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

<sup>2</sup> Областной клинический кожно-венерологический диспансер; 390047, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9

### Резюме

В статье представлен случай возможной коморбидности в дерматологической практике. Известно, что инфекции кожи являются распространенными у пациентов с хронической экземой, причем они могут иметь бактериальную, грибковую или вирусную природу. При экземе повреждается поверхностный слой эпидермиса. Данный момент обычно наследственно обусловлен и ведет к нарушению защитной и барьерной функций кожи. Происходит нарушение липидной мантии кожи, трансэпидермальная потеря воды, сдвиг pH кожи в щелочную сторону. Эти изменения увеличивают вероятность развития не только кожной инфекции, но и повышенной сенсibilизации к инфекционному агенту. В клинической практике инфекционный дерматит редко сочетается с другими аллергическими заболеваниями кожи, чаще развиваясь на фоне метаболических и сосудистых нарушений, однако такие клинические комбинации возможны. В статье описан случай хронической экземы и инфекционного дерматита. Данная коморбидная патология представляет определенный практический интерес для клиницистов, т. к. требует более детального подхода к вопросам диагностики и лечения. Наряду с системной терапией в наружном лечении препаратами выбора являются комбинированные топические глюкокортикостероиды.

**Ключевые слова:** коморбидные дерматозы, экзема, инфекционный агент, кожный барьер, комбинированные топические глюкокортикостероиды

**Для цитирования:** Жильцова Е.Е., Политов С.А., Баковецкая О.В. Клинические особенности и тактика терапии коморбидных дерматозов. *Медицинский совет.* 2022;16(13):54–58. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-54-58>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical features and tactics of therapy of comorbid dermatoses

Elena E. Zhiltsova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>, elen\_egorovna@mail.ru

Sergey A. Politov<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6111-6128>, sergeipolitov95@mail.ru

Olga V. Bakovetskaya<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>, bakov.olga@mail.ru

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia

### Abstract

Case of possible comorbidity in dermatological practice is presented in the article. Skin infections are known to be common in patients with chronic eczema and may be bacterial, fungal or viral in nature. The surface layer of the epidermis is damaged with eczema. This moment is usually hereditary and leads to a violation of the protective and barrier functions of the skin. There are violations of the lipid mantle of the skin, transepidermal loss of water, a shift in the pH of the skin to the alkaline side. These changes increase the probability of developing not only a skin infection, but also increased sensitization to an infectious agent. In clinical practice, infectious dermatitis is rarely combined with other allergic skin diseases, more often developing against the background of metabolic and vascular disorders, however, such clinical combinations are possible. The article describes a case of chronic eczema and infectious dermatitis. This comorbid pathology is of particular practical interest to clinicians, as it requires a more detailed approach to diagnostics and treatment. Along with systemic therapy in external treatment, combined topical glucocorticosteroids are the drugs of choice.

**Keywords:** comorbid dermatoses, eczema, infectious agent, skin barrier, combined topical glucocorticosteroids

**For citation:** Zhiltsova E.E., Politov S.A., Bakovetskaya O.V. Clinical features and tactics of therapy of comorbid dermatoses. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-54-58>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие коморбидных дерматозов является распространенным фактом. Однако имеются заболевания, которые часто сочетаются друг с другом, а есть ряд дерматозов, сочетание которых бывает достаточно редко. Сочетание хронической экземы и инфекционного дерматита (микробной экземы) представляет определенный практический интерес для клиницистов, т. к. требует более детального подхода к вопросам диагностики и лечения. Инфекционный дерматит – это хроническое инфекционно-аллергическое воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется вторичной экзематизацией первично инфицированных очагов. Мировая статистика указывает, что распространенность экземы составляет около 1–2% взрослого населения планеты, а удельный вес среди другой кожной патологии равен 30–40%. Микробная экзема в структуре экзем занимает второе место после истинной и имеет долю от 12 до 27% [1]. Наиболее часто данная нозологическая форма встречается в старшей возрастной группе и приобретает все большую актуальность, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и доли сосудистых и метаболических заболеваний в структуре общей заболеваемости.

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОГО ДЕРМАТИТА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ

Микробная экзема – это полиэтиологическое заболевание. Механизмы формирования экзематозной реакции окончательно не изучены, однако принято считать, что она формируется под влиянием иммунологических, нейроэндокринных, метаболических, инфекционно-аллергических, вегетососудистых, наследственных и других факторов [1–5]. В этиопатогенезе микробной экземы аллергический компонент считается вторичным по отношению к инфекционному [6, 7]. Кожные покровы вокруг первично инфицированного очага сенсибилизируются антигенными структурами и продуктами жизнедеятельности обитающих там микроорганизмов [8–10]. Для нормобиоты патологических очагов характерны представители грамположительной кокковой флоры (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophytes*, *Streptococcus pyogenes*), а в отдельных случаях – грибы рода *Candida* и *Trichophyton* (при микотической экземе) [11–17]. Отдельное внимание уделяется нарушению функций эпидермального барьера (повышение его проницаемости, сдвиг показателей pH эпидермиса в щелочную сторону) [4–6]. Клиническая картина данного дерматоза характеризуется рядом специфических признаков, позволяющих верно поставить диагноз, включая локализацию высыпаний и их характер. Чаще всего первичные очаги располагаются на коже нижних конечностей, вторичные отсевы могут локализоваться на любом участке кожных покровов (верхние конечности, туловище, лицо). Первичные очаги высыпаний расположены ассиметрично. Высыпания представлены инфильтратив-

ными эритематозными очагами с четкими границами, на фоне эритемы расположены типичные для экзематозного процесса морфологические элементы, характеризующиеся явлениями истинного и ложного полиморфизма. Если высыпания возникают вокруг очагов септического воспаления, то в центральной части элементов присутствуют эрозивные или язвенные дефекты с серозно-гнойным или гнойным отделяемым. Субъективно пациента могут беспокоить зуд, жжение и болезненность в зоне высыпаний.

## ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагноз экземы базируется на основании анализа жалоб, данных анамнеза, оценке клинической картины заболевания, а также микробиологическом (культуральном) исследовании отделяемого элементов сыпи на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам при подозрении на присоединение вторичной инфекции. Терапия микробной экземы имеет отличительные особенности по сравнению с лечением других форм экзематозного поражения кожи, что связано с инфекционно-аллергическим характером патологического процесса. Наружное лечение должно сочетать в себе комбинацию антибактериальных, антимикотических препаратов и топических глюкокортикостероидов. Руководствуясь экономической составляющей вопроса, с целью поддержания комплаентности пациента на высоком уровне необходимо отдать предпочтение фиксированным комбинациям препаратов, механизм действия которых учитывает все звенья этиопатогенеза патологического процесса. В частности, в течение нескольких лет в клинической практике наибольшую актуальность имеет препарат, сочетающий в своем составе бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат и клотримазол (Акридерм ГК), а две формы выпуска (крем и мазь) позволяют значительно расширить список тех нозологических форм, при которых возможно применение данного лекарственного средства. Бетаметазон является сильным глюкокортикостероидом III класса активности, оказывающим местное противовоспалительное, противоотечное и противоаллергическое действие. Гентамицин – антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действующий бактерицидно. Высокочувствительны грамотрицательные микроорганизмы: *Proteus spp.* (индолположительный и индолотрицательный), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* (метициллинорезистентные). Чувствительны: *Enterococcus faecalis*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.* Клотримазол – противогрибковое средство из группы производных имидазола для местного применения. Оказывает действие за счет нарушения синтеза эргостерола, являющегося составной частью клеточной мембраны грибов. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении патогенных дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*,

*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дрожжевых и плесневых грибов (*Candida spp.*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula spp.*, *Pityrosporum orbiculare*). Таким образом, Акридерм ГК не только подавляет развитие аллергического воспаления, но и воздействует на большинство микроорганизмов, которые наиболее часто обнаруживаются при микроскопическом исследовании отделяемого патологических очагов при микробной экземе, что делает его наиболее предпочтительным препаратом базовой топической терапии при данной нозологической форме. Назначение антигистаминных препаратов осуществляется согласно общим принципам системной терапии аллергических заболеваний кожи. Профилактические мероприятия направлены на предотвращение инфицирования раневых дефектов, соблюдение правил личной гигиены, своевременное лечение и профилактику развития и обострения сопутствующих триггерных заболеваний.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В клинической практике инфекционный дерматит редко сочетается с другими аллергическими заболеваниями кожи, чаще развиваясь на фоне метаболических и сосудистых нарушений, однако такие клинические комбинации возможны. Они представляют определенный практический интерес для клиницистов, т. к. требуют более детального подхода к вопросам диагностики и лечения.

Пациентка М. 73 лет обратилась на амбулаторно-поликлинический прием к врачу-дерматовенерологу в ГБУ РО «ОККВД» с жалобами на зудящие высыпания на коже кистей, с шелушением и высыпания на коже правой голени, сопровождающиеся мокнутием, зудом и жжением.

Анамнез. Высыпания на коже кистей беспокоят в течение нескольких лет. Первый эпизод их появления связывает с сильным эмоциональным стрессом, затем отмечала обострение патологического процесса в холодное время года. Самостоятельно использовала детский крем с временным незначительным улучшением. Высыпания на коже правой голени беспокоят около месяца. Их появление связывает с переохлаждением. Самостоятельно использо-

вала порошок Дерматола (галлат висмута основной) и фукорцин местно без видимых улучшений.

Объективно. На коже средней и нижней трети правой голени с переходом на кожу области правого голеностопного сустава эритематозный очаг с выраженной инфильтрацией, интенсивным шелушением и мокнущими эрозивными элементами, покрытыми серозно-гнойными корками на фоне эритемы (рис. 1). На коже обеих кистей с переходом на поверхность пальцев эритематозные очаги с нечеткими границами, инфильтрацией и интенсивным шелушением на фоне эритемы (рис. 2). Общее состояние относительно удовлетворительное: Т 36,7 °С, АД – 130/80 мм рт. ст.

На основании данных анамнеза и клинической картины заболеваний установлен диагноз «Кожная аутосенсбилизация (L30.2). Инфекционная экзема кожи правой голени (L30.3)».

Назначения. Перед нанесением на мокнущие элементы высыпаний других препаратов пациентке рекомендовано тушировать их раствором фукорцина до полного высыхания два раза в день, утром и вечером. Наружно был назначен крем Акридерм ГК – на очаги высыпаний два раза в день, утром и вечером, в течение 7–10 дней. Внутрь таблетки Цетиризин 10 мг №10 по 1 таблетке один раз в день, вечером, 7–10 дней. Даны рекомендации. Повторная явка на прием через 5 дней от начала лечения.

При осмотре на контрольной явке в пределах патологических очагов на коже правой голени степень выраженности эритемы, инфильтрации, шелушения значительно снизилась, сохраняются эрозивные дефекты, покрытые серозно-гнойными корками (рис. 3). На коже кистей сохраняются незначительные гиперемия и шелушение в пределах патологических очагов (рис. 4). Лечение пациентка переносит хорошо, дополнительных назначений нет. Рекомендовано продолжить курс лечения по схеме. Повторная явка на прием через 10 дней от начала лечения.

При очередном контрольном осмотре дерматоз на коже правой голени в стадии разрешения. Высыпания практически полностью регрессировали, эрозии эпителизировались. Сохраняются единичные светлые серозные

● **Рисунок 1.** Пациентка М. до начала терапии (высыпания на ноге)

● **Figure 1.** Patient M. before the start of therapy (rashes on the leg)



● **Рисунок 2.** Пациентка М. до начала терапии (высыпания на кистях)

● **Figure 2.** Patient M. before the start of therapy (rashes on the hands)



● **Рисунок 3.** Пациентка М. через 5 дней терапии (высыпания на ноге)

● **Figure 3.** Patient M. after 5 days of therapy (rashes on the hands)



● **Рисунок 5.** Пациентка М. через 10 дней терапии (высыпания на ноге)

● **Figure 5.** Patient M. after 10 days of therapy (rashes on the hands)



корки, очаг без признаков воспалительной инфильтрации (рис. 5). На кожных покровах кистей остается незначительное шелушение (рис. 6). Даны рекомендации по уходу за кожей и профилактике рецидивов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных клинических данных применения фиксированной комбинации топического глюкокортикостероида, антибиотика и антимикотика можно сделать вывод о высокой эффективности применения данного препарата в качестве монотера-

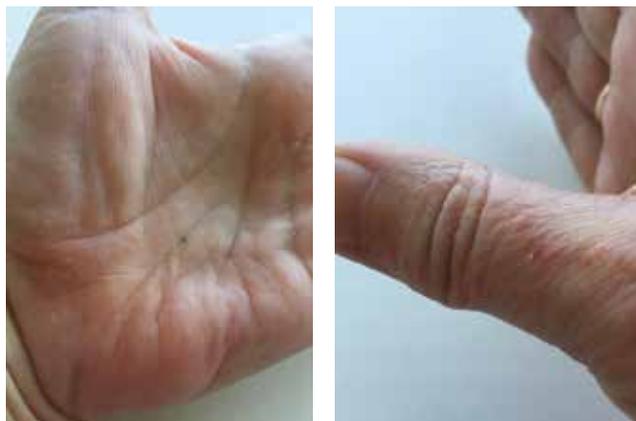
● **Рисунок 4.** Пациентка М. через 5 дней терапии (высыпания на кистях)

● **Figure 4.** Patient M. after 5 days of therapy (rashes on the hands)



● **Рисунок 6.** Пациентка М. через 10 дней терапии (высыпания на кистях)

● **Figure 6.** Patient M. after 10 days of therapy (rashes on the hands)



пии в лечении инфекционного дерматита. Полный регресс клинических проявлений сопутствующего аллергического заболевания кожи характеризует Акридерм ГК как полифункциональное лекарственное средство, применение которого при сочетанной патологии позволяет избежать полипрагмазии, излишних экономических затрат на лечение и добиться быстрого и выраженного положительного эффекта, что значительно повысит показатели комплаентности пациента. 

Поступила / Received 01.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2022

Принята в печать / Accepted 19.07.2022

## Список литературы / References

1. Кубанов А.А., Хардикова С.А., Заславский Д.В., Новиков Ю.А., Радул Е.В., Правдина О.В. и др. *Клинические рекомендации. Экзема*. М.; 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/246\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/246_2). Kubanov A.A., Khardikova S.A., Zaslavskiy D.V., Novikov Yu.A., Radul E.V., Pravdina O.V. et al. *Clinical guidelines. Eczema*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/246\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/246_2).
2. Thomas C.L., Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):18–24. <https://doi.org/10.1111/ajd.12435>.
3. Reiger M., Schwierzeck V., Traidl-Hoffmann C. Atopisches Ekzem und Mikrobiom [Atopic eczema and microbiome]. *Hautarzt*. 2019;70(6):407–415. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4424-6>.
4. Matsui T., Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol*. 2015;27(6):269–280. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv013>.
5. Потекаев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;(1):67–73. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=198062>.

- Potekaev N.S. Eczema: remarks on the current views. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2009;(1):67–73. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=198062>.
6. Никонова И.В., Орлов Е.В., Коннов П.Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе. *Практическая медицина*. 2011;(2):80–83. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/sostoyanie-biocenoza-kozhi-pri-mikrobnoy-ekzeme>. Nikonova I.V., Orlov E.V., Konnov P.E. Condition of biocenosis skin at microbial eczema. *Practical Medicine*. 2011;(2):80–83. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/sostoyanie-biocenoza-kozhi-pri-mikrobnoy-ekzeme>.
  7. 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.2013.446>.
  8. Chen S.Y., Feng Z., Yi X. A general introduction to adjustment for multiple comparisons. *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1725–1729. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.34>.
  9. Bjerre R.D., Holm J.B., Palleja A., Sølberg J., Skov L., Johansen J.D. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):256. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02302-2>.
  10. Жильцова Е.Е., Чахоян Л.Р. Роль иммунологических нарушений в развитии атопического дерматита. *Research in Practical Medicine Journal*. 2018;5(1):45–51. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-1-5>. Zhiltsova E.E., Chakhoyan L.P. The role of immunological disorders in the development of atopic dermatitis. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018;5(1):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-1-5>.
  11. Надырченко Р.М., Абдрахимова Н.А., Имельбаева Э.А., Хисматуллина З.Р., Гареев Е.М. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к терапии нуммулярной формы микробной экземы. *Российский иммунологический журнал*. 2016;10(3):320–321. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32774986>. Nadyrchenko R.M., Abdrakhimova N.A., Imelbaeva E.A., Khismatullina Z.R., Gareev E.M. Improvement of diagnostic and treatment approaches to therapy nummular forms of microbial eczema. *Russian Journal of Immunology*. 2016;10(3):320–321. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32774986>.
  12. Никонова И.В., Орлов Е.В., Коннов П.Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе. *Практическая медицина*. 2011;(2):80–83. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-biocenoza-kozhi-pri-mikrobnoy-ekzeme/viewer>. Nikonova I.V., Orlov E.V., Konnov P.E. The state of biocenosis of the skin with microbial eczema. *Practical Medicine*. 2011;(2):80–83. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-biocenoza-kozhi-pri-mikrobnoy-ekzeme/viewer>.
  13. Lundell A.C., Hesselmar B., Nordström I., Saalman R., Karlsson H., Lindberg E. et al. High circulating immunoglobulin A levels in infants are associated with intestinal toxigenic *Staphylococcus aureus* and a lower frequency of eczema. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):662–670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03176.x>.
  14. Tanaka T., Satoh T., Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection. *J Dermatol*. 2009;36(8):462–465. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00677.x>.
  15. 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>.
  16. Jayasekera A., Jennings L., Holden C.R., Bates C., Gawkrödger D.J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in skin disease affects mainly elderly patients with eczema and leg ulcers who have associated chronic disease. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(2):156–158. <https://doi.org/10.2340/00015555-0351>.
  17. Hughes A.M., Crouch S., Lightfoot T., Ansell P., Simpson J., Roman E. Eczema, birth order, and infection. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1182–1187. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn042>.

#### Информация об авторах:

**Жильцова Елена Егоровна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; врач-дерматовенеролог, Областной клинический кожно-венерологический диспансер; 390047, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9; [elen\\_egorovna@mail.ru](mailto:elen_egorovna@mail.ru)

**Политов Сергей Анатольевич**, ассистент кафедры дерматовенерологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; врач-дерматовенеролог, Областной клинический кожно-венерологический диспансер; 390047, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9; [sergeipolitov95@mail.ru](mailto:sergeipolitov95@mail.ru)

**Баковецкая Ольга Викторовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; e-mail: [bakov.olga@mail.ru](mailto:bakov.olga@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Elena E. Zhiltsova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology of the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; Dermatovenereologist of the Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia; [elen\\_egorovna@mail.ru](mailto:elen_egorovna@mail.ru)

**Sergey A. Politov**, Assistant of the Department of Dermatovenereology of the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; Dermatovenereologist of the Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia; [sergeipolitov95@mail.ru](mailto:sergeipolitov95@mail.ru)

**Olga V. Bakovetskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biology of the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; [bakov.olga@mail.ru](mailto:bakov.olga@mail.ru)

# Поликомпонентные препараты в терапии интертригинозных дерматозов

Ю.С. Ковалева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, [julia\\_jsk@mail.ru](mailto:julia_jsk@mail.ru)

О.А. Кокина, <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>, [oksana3121@bk.ru](mailto:oksana3121@bk.ru)

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

## Резюме

В последние годы регистрируется рост числа пациентов, страдающих дерматозами сочетанной этиологии. Самой частой локализацией таких дерматозов являются интертригинозные области. Причинами данной ситуации могут быть и нерациональная терапия, и фоновые коморбидности у пациента, а также ряд анатомо-физиологических предпосылок к формированию и поддержанию воспалительного инфекционного процесса с локализацией именно в области складок кожи. В статье подробно описаны анатомические и физиологические особенности данных областей. Приводятся эпидемиологические и статистические данные распространения сочетания острых, хронических, инфекционных и неинфекционных дерматозов, причины и частота их возникновения. Особое внимание в публикации уделяется микробиоценозу кожи при различных дерматозах с акцентом на интертригинозные локализации. Подходы к терапии таких состояний предусматривают использование комбинированных наружных средств, содержащих топические глюкокортикостероиды, антимикробные и противогрибковые компоненты. В статье приведены имеющиеся в литературе данные исследований по эффективности применения поликомпонентного препарата, состоящего из антибиотика-аминогликозида + стимулятора репарации тканей + глюкокортикостероида для местного применения + противогрибкового средства (эконазола нитрата) при различных дерматозах с локализацией в интертригинозных областях. Приводятся собственные клинические наблюдения применения данного поликомпонентного препарата в терапии пациентов с поражениями кожи сочетанной этиологии в области складок при атопическом дерматите, аллергическом дерматите, микотической, стафило-стрептококковой инфекции, протекающих в сочетании.

**Ключевые слова:** сочетанные дерматозы, складки кожи, атопический дерматит, аллергический дерматит, микробиоценоз, поликомпонентная терапия

**Для цитирования:** Ковалева Ю.С., Кокина О.А. Поликомпонентные препараты в терапии интертригинозных дерматозов. *Медицинский совет.* 2022;16(13):60–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-60-65>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Polycomponent drugs in the treatment of intertriginous dermatosis

Yuliya S. Kovaleva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, [julia\\_jsk@mail.ru](mailto:julia_jsk@mail.ru)

Oksana A. Kokina, <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>, [oksana3121@bk.ru](mailto:oksana3121@bk.ru)

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

## Abstract

The most common localization of dermatoses of combined etiology are intertriginous areas. In recent years, an increase in the number of patients suffering from dermatoses of combined etiology has been recorded. The reasons for this situation can be both irrational therapy and background comorbidities in the patient, as well as a number of anatomical and physiological prerequisites for the formation and maintenance of an inflammatory infectious process with localization, namely in the area of skin folds. The article describes in detail the anatomical and physiological features of these areas, the causes of the development of dermatosis of the combined etiology of the fold area. Epidemiological and statistical data on the distribution of a combination of acute, chronic, infectious and non-infectious dermatoses, the causes and frequency of their occurrence are given. Particular attention is paid to the microbiocenosis of the skin in various dermatoses with an emphasis on intertriginous localizations. Approaches to the treatment of such conditions involve the use of combined external agents containing topical corticosteroids, antimicrobial and antifungal components. The article presents data available in the literature on the effectiveness of the use of a multicomponent preparation – Tetraderm cream (consisting of an antibiotic-aminoglycoside + tissue repair stimulant + GCS for local use + an antifungal agent – econazole nitrate) for various dermatoses localized in intertriginous areas. We present our own clinical observations of the effectiveness of the use of this polycomponent preparation Tetraderm in the treatment of patients with skin lesions of combined etiology in the area of folds in atopic dermatitis, allergic dermatitis, mycotic, staphylo-streptococcal infections occurring in combination.

**Keywords:** combined dermatoses, skin folds, atopic dermatitis, allergic dermatitis, microbiocenosis, multicomponent therapy

**For citation:** Kovaleva Yu.S., Kokina O.A. Polycomponent drugs in the treatment of intertriginous dermatosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-60-65>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних лет отмечается постепенный прогрессирующий рост дерматозов, имеющих полиэтиологичную (сочетанную) причину возникновения [1, 2]. Число пациентов с комбинированными поражениями кожи неуклонно растет и составляет, по данным разных авторов, от 17 до 26% [1–3]. Самой частой локализацией дерматозов сочетанной этиологии являются интертригинозные области. Развитию дерматозов именно в данной локализации способствует целый ряд анатомо-физиологических особенностей строения эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клетчатки, а также особое функционирование сальных и потовых желез и, несомненно, определенный микробиоценоз интертригинозных областей [3]. По характеру течения эти дерматозы могут быть разделены на острые и хронические, при некоторых из них избирательно поражены только крупные складки, или такие дерматозы могут проявляться сочетанным поражением различных участков кожного покрова и слизистых оболочек.

## АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРТРИГИНОЗНЫХ ОБЛАСТЕЙ

Анатомически к крупным складкам кожи у человека традиционно относят подмышечные впадины, локтевые сгибы, паховые области (пахово-бедренные, пахово-мошоночные, бедренно-мошоночные у мужчин), межъягодичная и бедренно-ягодичные у мужчин и женщин, собственно промежность, подколенные складки, складки под молочными железами у женщин. Тучные люди имеют крупные складки кожи вне указанных анатомических зон [4].

Архитектоника коллагеновых и эластических волокон обладает хорошей способностью к растяжению кожи складок по сравнению с другими участками кожного покрова. Анатомическое строение и функции сальных и потовых желез в крупных складках отличаются своеобразием для создания более легкого скольжения, растяжения соприкасающихся поверхностей, чтобы избежать трения, сухости, ограничения подвижности. Сальные железы функционируют с меньшей нагрузкой, так как здесь они имеют лишь 1–2 дольки, в отличие от трехдольчатых желез на волосистой части головы, коже лица в области кончика носа и подбородка. Апокриновые потовые железы крупных складок имеют относительно короткие и широкие протоки, а их клубочки, дополнительно соединенные волокнистыми структурами, глубоко погружены в рыхлую подкожно-жировую клетчатку [3].

Одним из важных факторов, влияющих на воспаление и присоединение инфекционно-аллергического компонента в области крупных и мелких складок, является их недостаточная аэрация, которая, в свою очередь, создает предпосылки для перехода условно-патогенной флоры в патогенную (в первую очередь это касается дрожжевой инфекции, а также кокковой флоры) [4].

Гиперсекреция потовых желез способствует повышению pH кожи складок (среда становится щелочной), что также влияет на микробную флору, приводя к активиза-

ции в первую очередь условно-патогенных микроорганизмов. Наибольшую группу риска при этом составляют пациенты с сахарным диабетом и нарушением функции щитовидной железы [3, 4].

## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

По данным Л.П. Котреховой, у пациентов с осложненными дерматозами преобладают соматически отягощенные случаи. При обследовании 1362 пациентов у 25% были зарегистрированы эндокринопатии, в том числе сахарный диабет, у 37% – ожирение, у 5% – гипотиреоз. Заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 20% пациентов, метаболический синдром – у 18%, иммунодефицитные состояния – у 7% [1].

Можно выделить несколько причин роста заболеваемости дерматозами сочетанной этиологии: это исходы терапии и течения дерматоза, побочные эффекты патогенетической терапии, а также врачебные ошибки, связанные с несвоевременной диагностикой (изменение клинической картины и характера течения дерматоза, отсутствие лабораторных данных по видовой идентификации возбудителя). В качестве дополнительных причин развития можно назвать использование в медицине иммуносупрессантов, распространение косметических и гигиенических средств для ежедневного ухода за кожей, содержащих вещества с антимикробным действием – триклозан, диоксидин, нарушающие состав нормального биоценоза кожи [5].

Неоспоримо влияние различных химических веществ, обладающих водо- и жирорастворимыми свойствами, которые, смешиваясь с кожным салом и потом, меняют их химический состав как при наружном контакте, так и при проникновении аллергена в кожу. Химические вещества создают условия для дополнительного раздражения кожи крупных складок, что особенно наглядно проявляется при аллергодерматозах в данных анатомических областях (чаще всего в подмышечных и паховых складках) [6].

Присоединение к течению острого или хронического процесса на коже вторичной инфекции, вызванной одним или несколькими возбудителями, может наблюдаться у более чем половины пациентов с хроническими заболеваниями кожи, а бактерии и грибы также могут быть триггерами, провоцирующими обострение хронических дерматозов [1, 6, 7].

Кожа предоставляет множество ниш, в которых большие популяции микроорганизмов подвергаются переменным экологическим нагрузкам: влажности, температуре, pH, составу антимикробных пептидов и липидов, что наглядно и демонстрируют области складок кожи человека [8].

*Staphylococcus* и *Corynebacterium spp.* – организмы, наиболее обильно колонизирующие влажные участки, такие как область пупка, подмышечные впадины, паховая складка, межъягодичная складка, подошва стопы, подколенная ямка, область локтевого сгиба [8, 9]. Как показал анализ структуры дерматитов сочетанной этиологии, проведенный НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина в 2009 г., присоединение грибковой и бактериальной инфекции чаще наблюдалось при атопическом дер-

матите (АтД) (48% пациентов) и экземе (30%), реже – при псориазе (20%) [1]. У 42% пациентов течение хронического дерматоза осложнялось присоединением пиококковой инфекции. Возбудителями гнойного процесса являлись *Staphylococcus aureus* (48% случаев), *Streptococcus pyogenes* (24%), *Corynebacterium minutissimum* (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%). Мицелий патогенных грибов был обнаружен в 45% случаев. Основные возбудители микозов у больных сочетанными дерматозами – дерматомицеты. Их выявляли в 45% случаев. У 31% пациентов обнаружили *Candida spp.*, у 24% – *Malassezia spp.* Среди дерматомицетов доминировал *Trichophyton rubrum* (76% случаев), *T. mentagrophytes* выявили у 16% пациентов, *Epidermophyton floccosum* – у 8%, у 13% была смешанная бактериально-грибковая инфекция [1].

АтД 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 [10]. Характерной клинической особенностью АтД, особенно у пациентов более старшего возраста, является приверженность к складкам, особенно локтевым и подколенным. Также отличительной чертой АтД, хорошо известной уже не один десяток лет, являются повышенная колонизация пациентов бактериями и чрезвычайно высокая восприимчивость к инфекциям, вызванным *S. aureus*, и вирусам, таким как вирус герпеса и вирус кори [11, 12]. Однако у больных АтД наблюдается дефицит бактерий-комменсалов на кожном покрове, что способствует повышению вирулентности *S. aureus*, а также других патогенных микроорганизмов [13].

Высказывается гипотеза, что изменение микробного состава кожи происходит за счет дисфункции кожного барьера. Эти нарушения включают в себя мутации в гене, кодирующие филаггрин и белки, участвующие в процессе ороговения [14]. Большая уязвимость кожи при этом заболевании также может объясняться снижением выработки антимикробных белков (AMPs) в коже. При нарушении защитного барьера кожи и прекращении продукции AMPs гомеостаз в системе «микроорганизм – хозяин» сдвигается [15].

Исследования T.R. Nata и R.L. Gallo (2008), H.H. Kong et al. (2012) показали, что у пациентов с АтД выявлено значительное изменение в структуре микробного сообщества, по сравнению со здоровыми добровольцами [16, 17]. Обострение заболевания и снижение бактериального разнообразия тесно связаны друг с другом, и микробные сдвиги появляются в местах, склонных к заболеванию. Они предположили, что для развития болезни не только важны экологические ниши, такие как подлоктевые и подколенные сгибы, но также играет роль влияние микробных сообществ, обитающих там [16, 17].

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Терапия дерматозов сочетанной этиологии, исходя из причинного фактора и патогенеза, предусматривает использование комбинированных наружных средств, содержащих топические глюкокортикостероиды, анти-

микробные и противогрибковые компоненты [18]. Необходимо учитывать особенность локализации, характер течения заболевания: сочетание отека, мацерации с экссудацией при островоспалительных процессах, сухости, инфильтрации с возможным растрескиванием кожи в глубине складки при хроническом течении дерматоза, легкое присоединение вторичной инфекции. Дерматологами назначаются разнообразные формы лекарственных средств, но контроль за их правильным использованием, неудобства, связанные с использованием средств, красящих белье и одежду, создают трудности для врача и пациента [3].

С современных позиций использование комбинированных топических препаратов имеет ряд значительных преимуществ перед моноформами лекарственных средств, а именно обеспечение прямого контакта с патогенными микроорганизмами, воздействие на широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, эффективность малых доз, тем не менее значительно превышающих минимальные ингибирующие концентрации и позволяющих избежать нежелательных системных эффектов [1–3, 6].

Российский препарат крем для наружного применения Тетрадерм по Анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ) относится к подгруппе D07XC03 – мометазон в комбинации с другими препаратами [19]. Фармакологическая группа – антибиотик-аминогликозид + стимулятор репарации тканей + глюкокортикостероиды для местного применения + противогрибковое средство (глюкокортикостероиды в комбинациях)<sup>1</sup>.

Гентамицин, входящий в состав крема, является бактерицидным антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов, активен в отношении грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) микроорганизмов. Мометазон, синтетический глюкокортикостероид, оказывает местное противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие; индуцирует выделение белков, ингибирующих фосфолипазу А2 и способствующих торможению биосинтеза медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов). Эконазол (синтетическое производное имидазола) оказывает противогрибковое и антибактериальное действие, активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Malassezia furfur* и грамположительных бактерий (*Corynebacterium minutissimum*, стрептококков, стафилококков). Комбинирование в составе крема глюкокортикостероида с противомикробным и противогрибковым средствами способствует их быстрому проникновению в пораженные ткани. Декспантенол (производное пантотеновой кислоты) стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз клеток и увеличивает прочность коллагеновых волокон [19].

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Тетрадерм®. Номер регистрации ЛП-003766, дата регистрации 04.08.2016. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=348790fc-6707-441f-83b7-595874d8f9ad](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=348790fc-6707-441f-83b7-595874d8f9ad).

Показанием к применению крема являются дерматозы воспалительного генеза с сопутствующей бактериальной и микотической инфекцией [19]:

- простой и аллергический дерматит;
- АтД;
- экзема;
- дерматомикозы, особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи.

Эффективность использования поликомпонентного препарата при терапии различных дерматозов доказана в исследованиях, опубликованных в отечественной литературе [6, 19]. Н.В. Кунгуров и др. показали, что терапия больных АтД, в т. ч. с явлениями вторичной инфекции, проводимая с наружным использованием крема Тетрадерм, способствовала быстрому регрессу пиогенных проявлений до 100% у пациентов со среднетяжелым течением заболевания, до 88% от исходного у пациентов с тяжелыми проявлениями процесса [19]. Общая тяжесть АтД также значительно снижалась с регрессом индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis – оценки степени тяжести АтД) на 79% от исходного у пациентов со среднетяжелыми проявлениями и на 75% – у пациентов с тяжелыми формами. После 14 дней лечения фиксировался практически полный регресс проявлений экзематозных и пиогенных проявлений у всех пациентов.

Н.В. Шперлинг и др. (2020) применяли поликомпонентный препарат у пациентов с дисгидратической экземой и показали, что выраженность симптомов у пациентов статистически значительно уменьшалась уже через 7 суток после применения крема. При этом у 5 (36%) пациентов регрессировало мокнутие, у 2 (11,1%) – сухость и шелушение, 15 (83,3%) отметили отсутствие зуда. В связи с достижением положительного клинического результата 2 пациента прекратили применение крема до окончания срока лечения – соответственно через 11 и 12 суток. У остальных к окончанию лечения (через 14 суток) практически отсутствовали признаки заболевания [20].

Ниже приведены собственные клинические наблюдения эффективности применения поликомпонентного препарата в терапии пациентов с поражениями кожи сочетанной этиологии в интертригинозных областях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент П., 34 года. Обратился с жалобами на зуд и жжение в области паховых складок и мошонки в течение примерно 2 нед. Данные жалобы появились спустя неделю после перенесенной коронавирусной инфекции. В анамнезе прием системных кортикостероидных и антибактериальных препаратов. Самостоятельно наносил на места поражения мазь «Спасатель», в результате чего жжение усилилось, а покраснение распространилось и стало более ярким. Локальный статус: при осмотре области паховых складок, внутренней поверхности бедер и мошонки (*рис. 1а*) отмечается разлитая гиперемия, очаг имеет четкие границы и белесоватые чешуйки по краю, в области паховых складок участки мацерированного эпидермиса с эрозиями, по краю которых видна белесая бахрома отслаивающегося эпидермиса; на коже внутренней поверхности бедер по периферии основных очагов в складке множественные мелкие везикулы и папулы розового цвета (*рис. 1б*).

Был выставлен клинический диагноз: микоз кожи паховых складок и мошонки, клинически осложненный контактным дерматитом. Пациенту назначена наружная терапия кремом Тетрадерм 2 раза в день. Через 7 дней терапии наблюдалось значительное улучшение (*рис. 1в*). До полного разрешения патологического процесса рекомендовано продолжить лечение кремом Тетрадерм еще 7 дней.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка С., 27 лет, обратилась с жалобами на интенсивно зудящие высыпания в области верхних конечностей. Из анамнеза: АтД с детского возраста, наиболее часто высыпания проявляются в области локтевых складок, запястий. Настоящее ухудшение отмечает в течение месяца. Самостоятельно использовала мазь мометазона 0,1% 2 раза в сутки и крем с пантенолом в течение 10 дней. Улучшений не было. Локальный статус: патологический процесс расположен на коже в области локтевых складок и запястий (*рис. 2а*), представлен эритема-

- **Рисунок 1.** Область поражения кожи у пациента П. до лечения (а, б), после лечения (в)
- **Figure 1.** The area of lesion on the skin in patient P. before treatment (a, b), after treatment (c)



- **Рисунок 2.** Область поражения кожи у пациентки С. до лечения (а), после лечения (б)
- **Figure 2.** The area of lesion on the skin in patient S. before treatment (a), after treatment (b)



тозно-сквамозными очагами с нечеткими границами и эксфолиациями.

Диагноз: АтД, ограниченная эритематозно-сквамозная форма, осложненный вторичной пиодермией. Пациентке назначена комбинированная терапия (антигистаминные препараты, использование эмоленов 2–3 раза в день) с включением крема Тетрадерм на область локтевых складок и запястий 2 раза в сутки в течение 14 дней. После проведенной терапии контроль на 14-й день (рис. 2б): отмечается значительное клиническое улучшение в виде побледнения эритемы, уменьшения лихенификации и эксфолиации, эпителизации расчесов.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент М., 43 года, обратился с жалобами на покраснение и зуд кожи подмышечной области, которые появились за 2 дня до приема и которые связывает с использованием нового антиперспиранта, нанесенного сразу после бритья станком. Локальный статус: на коже аксиллярных областей очаги гиперемии с нечеткими границами и мелкими папулезными ярко-розовыми высыпаниями вокруг волосяных фолликулов (рис. 3а).

Был выставлен диагноз: аллергический контактный дерматит, осложненный вторичной инфекцией. Назначен крем Тетрадерм 2 раза в сутки. На 3-й день применения крема Тетрадерм отмечалось клиническое улучшение

- **Рисунок 3.** Область поражения кожи у пациента М. до лечения (а), после лечения (б)
- **Figure 3.** The area of lesion on the skin in patient M. before treatment (a), after treatment (b)



в виде купирования зуда и жжения, а также уменьшения гиперемии, на 7-й день проявления практически разрешились (рис. 3б).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные клинические примеры демонстрируют нередкое сочетание нескольких дерматозов. Важным условием успешного лечения пациентов данного профиля является рациональное использование топических комбинированных препаратов. В терапии АтД, микробной экземы, аллергического дерматита с присоединением вторичной инфекции, особенно в крупных складках кожи, целесообразно использовать поликомпонентный препарат, состоящий из антибиотика-аминогликозида + стимулятора репарации тканей + глюкокортикостероидов для местного применения + противогрибкового средства (эконазола нитрата). С учетом безопасности всех компонентов препарат можно рекомендовать к использованию при различных локализациях патологического процесса. Широкая антибактериальная и антифунгальная активность делает его универсальным в терапии различных вариантов смешанной инфекции кожи, а также в тех случаях, когда терапию назначают эмпирически, до идентификации возбудителя. 

Поступила / Received 24.06.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2022  
Принята в печать / Accepted 12.07.2022

### Список литературы / References

1. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2010;(4):6–11. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/777/7774dc6bed08ed9165745595ac0d443d.pdf>.  
Kotrekova L.P. Diagnostics and rational therapy of dermatoses of combined etiology. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2010;(4):6–11. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/777/7774dc6bed08ed9165745595ac0d443d.pdf>.
2. Львов А.Н. Пропедевтические основы комбинированной наружной терапии при дерматозах сочетанной этиологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(1):78–84. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615178-84>.
3. Грибанова Т.В. Дерматозы крупных складок: диагностика, клиника, рациональная наружная терапия. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(1):40–44. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/clinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2010/1/downloads/ru/031997-2849201018>.  
Gribanova TV. Large fold dermatoses: diagnosis, clinical features, and rational external therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010;8(1):40–44. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/>

- issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2010/1/downloads/ru/031997-2849201018.
- Устинов М.В. Эмпирическая терапия воспалительных поражений кожи крупных складок. *РМЖ*. 2016;(14):945–948. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya\\_terapiya\\_vospalitelnyh\\_poragheniy\\_koghi\\_kрупnyh\\_skladok/](https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya_terapiya_vospalitelnyh_poragheniy_koghi_kрупnyh_skladok/). Ustinov M.V. Empirical therapy of inflammatory lesion of large skin folds. *RMJ*. 2016;(14):945–948. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya\\_terapiya\\_vospalitelnyh\\_poragheniy\\_koghi\\_kрупnyh\\_skladok/](https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya_terapiya_vospalitelnyh_poragheniy_koghi_kрупnyh_skladok/).
  - Нобл У.К. *Микробиология кожи человека*. М.: Медицина; 1986. 493 с. Noble W.K. *Microbiology of human skin*. Moscow: Meditsina; 1986. 493 p. (In Russ.)
  - Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Стукова Е.И., Юровских Л.И. Анализ ретроспективных данных результатов микробиологического обследования больных atopическим дерматитом. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2016;(1):10–15. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/64f/64fdb36aee0d9224bda5bc64f9a6e867.pdf>. Keniksfest Yu.V., Kokhan M.M., Stukova E.I., Yurovskikh L.I. An analysis of historical data, the results of microbiological studies of patients with atopic dermatitis. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2016;(1):10–15. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/64f/64fdb36aee0d9224bda5bc64f9a6e867.pdf>.
  - Yamany T., Schwartz R.A. Infectious eczematoid dermatitis: a comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):203–208. <https://doi.org/10.1111/jdv.12715>.
  - Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., Bouffard G.G., Blakesley R.W. et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. 2008;18(7):1043–1050. <https://doi.org/10.1101/gr.075549.107>.
  - Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–1697. <https://doi.org/10.1126/science.1177486>.
  - 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". *Dermatitis*. 2020;31(3):223–227. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000582>.
  - 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>.
  - Kim B.E., Bin L., Ye Y.M., Ramamoorthy P., Leung D.Y.M. IL-25 enhances HSV-1 replication by inhibiting filaggrin expression, and acts synergistically with Th2 cytokines to enhance HSV-1 replication. *J Invest Dermatol*. 2013;133(12):2678–2685. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.223>.
  - Дворянкова Е.В., Дениева М.И., Шевченко Г.А. Инфекционные осложнения atopического дерматита. *Медицинский совет*. 2022;(3):18–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-18-24>. Dvoriankova E.V., Denieva M.I., Shevchenko G.A. Infectious complications of atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(3):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-18-24>.
  - O'Regan G.M., Sandilands A., McLean W.H.I., Irvine A.D. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689–693. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.002>.
  - Harder J., Dressel S., Wittersheim M., Cordes J., Meyer-Hoffert U., Mrowietz U. et al. Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1355–1364. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.432>.
  - Hata T.R., Gallo R.L. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(2):144–150. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.04.002>.
  - Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>.
  - Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем**. 5-е изд. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. *Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: Delovoy ekspress; 2016. 768 p. (In Russ.)
  - Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Кашеева Я.В., Летаева О.В., Кузлин 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>. Kungurov N.V., Kokhan M.M., Keniksfest Yu.V., Kasheeva Ya.V., Letaeva O.V., Kuklin I.A., Stukova E.I. Innovative combined topical remedy in the treatment of complicated dermatoses: experience of the application. *Lechaschi Vrach*. 2019;(5):38–49. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/05/15437294>.
  - 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:

**Ковалева Юлия Сергеевна**, д.м.н., заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; [julia\\_jsk@mail.ru](mailto:julia_jsk@mail.ru)

**Кокина Оксана Александровна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; [oksana3121@bk.ru](mailto:oksana3121@bk.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, Altai Territory, 656038, Russia; [julia\\_jsk@mail.ru](mailto:julia_jsk@mail.ru)

**Oksana A. Kokina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Territory, 656038, Russia; [oksana3121@bk.ru](mailto:oksana3121@bk.ru)

# Бактериофаги в терапии и профилактике atopического дерматита и дерматозов, осложненных вторичной бактериальной инфекцией

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

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

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

А.А.М. Немер<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

<sup>1</sup> Росийский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

## Резюме

Бактериофаги – большая группа вирусов, способных избирательно воздействовать на бактерии. Бактериофаги и их способность регулировать рост и активность патогенной микрофлоры были обнаружены учеными в начале XX в. Дальнейшие исследования особенностей бактериофагов привели к построению современной концепции активности вирусов и в значительной степени легли в основу молекулярной генетики и биологии. На сегодняшний день известно более 6 000 видов фагов, которые распространены повсеместно, однако обязательным условием для их существования является наличие бактериальной клетки-хозяина, белки и энергоресурсы которой служат основой для дальнейшей репликации вируса. Способность бактериофагов избирательно разрушать бактериальную клетку-хозяина имеет особое значение для терапии и профилактики дерматозов с потенциальным присоединением вторичной бактериальной инфекции или патогенетически отягощенной активностью бактериальной флоры. Среди подобных дерматозов atopический дерматит, акне, экзема, псориаз, пиодермии. В статье освещены основные преимущества и особенности бактериофагов, приведены данные некоторых доступных на сегодняшний день исследований, посвященных применению фагов в дерматовенерологии. С целью клинической иллюстрации возможности применения бактериофагов в дерматологии приведен пример успешного купирования обострения IgE-независимого atopического дерматита с высоким риском развития бактериальных осложнений у ребенка 8 лет. В качестве дополнительной к рекомендованной стандартной наружной противовоспалительной терапии в данной случае назначался гель для наружного применения на основе комплекса из более чем 70 вирулентных бактериофагов, способных подавлять рост актуальных штаммов бактерий, среди которых *Staphylococcus spp.*, в т. ч. *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *S. pyogenes*, *Cutibacterium acnes* и др. Спектр применения бактериофагов в дерматовенерологии может быть расширен ввиду постоянного роста антибиотикорезистентности. Использование бактериофагов в рутинной дерматологической практике требует дальнейших клинических испытаний.

**Ключевые слова:** бактериофаги, антибиотикорезистентность, инфицированные дерматозы, atopический дерматит, наружная терапия, пиодермии

**Для цитирования:** Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П., Немер А.А.М. Бактериофаги в терапии и профилактике atopического дерматита и дерматозов, осложненных вторичной бактериальной инфекцией. *Медицинский совет.* 2022;16(13):66–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-66-72>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Bacteriophages in the treatment and prevention of atopic dermatitis and dermatoses complicated by secondary bacterial infection

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

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

Maria N. Ostretsova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Alaa A.M. Nemer<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

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

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

## Abstract

Bacteriophages are a large group of viruses that can selectively affect bacteria. Bacteriophages and their ability to regulate the growth and activity of pathogenic microorganisms were discovered by scientists at the beginning of the 20<sup>th</sup> century. Further studies of the properties of bacteriophages led to the construction of the modern concept of virus activity and formed the ground

of molecular genetics and biology. To date, more than 6 000 phage species are known to be ubiquitous, but a prerequisite for their existence is the presence of a bacterial host cell, proteins and energy resources serve as the basis for further viral replication. The ability of bacteriophages to selectively destroy bacterial host cells is of particular importance for the therapy and prevention of dermatoses with a potential risk of bacterial infection or pathogenetically aggravated by the activity of the bacterial flora. Such dermatoses include atopic dermatitis, acne, eczema, psoriasis, pyoderma. The article highlights the main advantages and features of bacteriophages, presents data from some of the currently available studies on the use of phages in dermatovenereology. To illustrate the possibility of using bacteriophages in dermatology, a clinical case of successful relief of exacerbation of IgE-independent atopic dermatitis with a high risk of secondary infection in an 8-year-old child is presented. In this case, as an additional to the recommended standard external anti-inflammatory therapy, a gel for external use was prescribed based on a complex of more than 70 virulent bacteriophages capable of inhibiting the growth of actual bacterial strains, among them *Staphylococcus spp.* (including *S. aureus*), *Streptococcus spp.* (including *S. pyogenes*), *Cutibacterium acnes*, etc. The range of bacteriophages in dermatovenereology can be expanded due to the constant growth of antibiotic resistance. The use of bacteriophages in routine dermatological practice requires further clinical trials.

**Keywords:** bacteriophages, antibiotic resistance, infected dermatoses, atopic dermatitis, topical therapy, pyoderma

**For citation:** Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Nemer A.A.M. Bacteriophages as therapy and prevention for atopic dermatitis and other infected dermatoses. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-66-72>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Кожа представляет собой сложную и динамичную экосистему, населенную бактериями, археями, грибами и вирусами. Все микроорганизмы, вместе именуемые микробиотой кожи, имеют основополагающее значение для физиологии кожи и иммунитета человека. Взаимоотношения между кожной микробиотой и хозяином могут находиться в любой точке континуума между мутуализмом и патогенностью, а также зависят от множества факторов, включая состояние иммунного баланса, генетической предрасположенности хозяина, целостности кожного барьера, взаимодействия микроорганизмов между собой. Патогенетические механизмы, развивающиеся в системе «хозяин – микроб» при инфекционных процессах, всегда привлекали внимание ученых. Каноническое взаимодействие хозяина и патогена в коже включает однозначное сопоставление микроба с заболеванием и легко идентифицируемый фенотип воспаления. Очевидно, что большая часть сведений об иммунных процессах в коже была исторически получена при изучении такого рода взаимодействий, что подчеркивает полезность этой упрощенной парадигмы, но не объясняет современных проблем, например формирование биопленок, антибиотикорезистентности. Пороговым примером является тот факт, что традиционные патогены часто бессимптомно обитают на поверхности кожи [1]. Одним из распространенных и важных патогенов кожи является *S. aureus*. Примерно 30% здоровых людей бессимптомно колонизированы *S. aureus* [2]. *S. aureus* может провоцировать развитие широкого спектра инфекционных заболеваний: фурункула, целлюлита, остеомиелита, бактериального сепсиса, бактериального эндокардита [3–6]. Избыток *S. aureus*, сопровождающийся сопутствующим снижением микробного разнообразия (особенно сапрофитных стафилококков), связан с патогенезом атопического дерматита (АД) [3–8].

*S. aureus* является универсальным патогеном с широким набором факторов вирулентности, включая токсины,

ингибиторы хемотаксиса, антифагоцитарные поверхностные молекулы, суперантигены [7–10]. У пациентов с АД изоляты *S. aureus* растут в виде биопленок на коже и продуцируют протеазы, которые разрушают антимикробные полипептиды хозяина, такие как кателицидин LL-37 [10, 11]. В процессе эволюции у человека сформировались механизмы для предотвращения вторжения *S. aureus* на всех уровнях кожи и подкожной клетчатки. Хотя некоторые элементы вирулентности и уклонения от иммунитета сохраняются у всех видов *S. aureus*, существуют важные различия на уровне штаммов. Например, катаболический подвижный элемент аргинина (АСМЕ) способствует свойству USA300, устойчивого к метициллину штамма *S. aureus*, существовать в кислой среде кожи человека и противостоять полиаминам хозяина, что помогает объяснить распространенность этого штамма при инфекциях кожи и мягких тканей [12]. Работа A. Byrd продемонстрировала, что некоторые штаммы *S. aureus* не только связаны с более тяжелым АД, но также могут вызвать воспаление кожи у мышей независимо от генетической предрасположенности хозяина [3]. Можно сказать, что *S. aureus* и другие микробы, которые обитают на коже хозяина, проявляют контекстуальную патогенность. Микроорганизмы могут не проявлять агрессивного поведения (колонизация) или демонстрировать в основном вирулентные инвазивные свойства. В связи с этим важной задачей является понимание того, какие факторы хозяина и окружающей среды управляют переключением экспрессии гена микроорганизма между его пассивным и агрессивным поведением. Экспрессия генов вирулентности и межмикробные взаимодействия также могут подтолкнуть микробное поведение к мутуалистическому или патогенному. В мутуалистических отношениях «хозяин – микроб» хозяин обеспечивает питательными веществами, в то время как микроб способствует эпителиальному и иммунному гомеостазу, а также формирует устойчивость к патогенам посредством конкуренции за метаболические ниши. В патогенных отношениях микроб проникает через эпителий, вызывая воспаление,

а иногда также извлекая выгоду из воспалительной реакции хозяина. К современным методам коррекции межмикробных взаимодействий относят бактериофаги, которые способны целенаправленно регулировать рост и активность патогенной микрофлоры, что особенно важно для решения проблемы антибиотикорезистентности.

Бактериофаги – целая группа вирусов, способных избирательно воздействовать на бактерии. На сегодняшний день известно более 6 000 видов фагов, которые распространены повсеместно, однако обязательным условием для их существования является наличие бактериальной клетки-хозяина, энергоресурсы которой служат основой для дальнейшей репликации вируса [13]. Получается, по своей сути бактериофаги – хищники-паразиты, большинство из которых проявляет свою активность строго в отношении одного вида или только штамма бактерий [14]. Взаимодействовать с бактериальной клеткой бактериофаг может двумя путями: путем лизиса, разрушая ее (такие фаги называются вирулентными, или литическими) или встраивая свой генетический материал в геном клетки и сохраняясь в нем неопределенно долгое время (такие фаги называются умеренными, а бактерии – лизогенными). Именно вирулентные фаги нашли активное применение в различных отраслях современной медицины. Использование умеренных фагов в лечебных целях на протяжении многих лет считалось крайне нежелательным ввиду их потенциальной возможности способствовать эпидемическому распространению инфекции клональных линий антибиотикорезистентных бактерий. Однако не было зафиксировано ни одного случая передачи фагом гена резистентности, а актуальные технологии секвенирования и синтетической биологии позволяют обеспечить новые возможности применения умеренных фагов в терапии инфекционных заболеваний [15].

С незапамятных времен фаги контролировали популяции бактерий на нашей планете, участвуя в эволюционной гонке вооружений со своими хозяевами (состоящей из повторяющегося появления новых инфекционных фагов и защитных мутаций бактерий). Именно способность бактериофагов быстро преодолевать бактериальную резистентность делает их пригодными для гибкого терапевтического применения в различных областях медицины, в т.ч. в дерматовенерологии и косметологии [16].

История обнаружения и изучения бактериофагов берет свое начало во втором десятилетии XX века. В 1917 году Феликс ДЭррель назвал бактериофагами «некоторые объекты, способные лизировать бактериальные клетки» и был первым, кто удачно применил фаги для лечения детей с тяжелой дизентерией [16]. Первые успешные попытки применения бактериофагов для борьбы с инфекциями были предприняты в 1919 г., но в целом в течение нескольких последующих десятилетий фаготерапия была эмпирической – без должного понимания специфики взаимодействия бактериофагов и бактерий. Постепенно интерес к фаготерапии среди ученых западных стран начал угасать, однако работы по использованию фагов для лечения целого ряда заболеваний продолжали проводиться в СССР, Польше и Румынии [17].

Временному забвению бактериофагов также способствовало открытие антибиотиков, ставших главным универсальным средством борьбы с инфекцией. Однако наступившая в 50–60-х гг. эра антибиотиков продлилась совсем не долго. Их широкое и порой нерациональное применение в терапии бактериальных инфекций привело к резкому снижению эффективности антибиотикотерапии и появлению новых резистентных штаммов микроорганизмов. Между тем качество исследований по биологии бактериофагов постепенно возрастало. Развитие молекулярно-биологических технологий способствовало всестороннему изучению многих бактериофагов, которые послужили биологическими моделями и способствовали успешному развитию молекулярной биологии и генетики. Как следствие, в течение последних десятилетий, наряду с поиском перспективных подходов к борьбе с антибиотикорезистентностью, началось возрождение интереса к фаготерапии, которая получила новые возможности благодаря применению и разработке новых молекулярно-биологических технологий [18–20].

К преимуществам терапии бактериальных инфекций бактериофагами относятся:

- строгая избирательность в отношении конкретного штамма бактерий, при этом нормальная микрофлора и окружающие клетки не повреждаются, а риск развития вторичной инфекции и токсичность минимизируются [14];
- бактериофаги способны реплицироваться до тех пор, пока для этого есть субстрат – бактериальная клетка-хозяин, после уничтожения которой фаговые частицы не сохраняются в организме [21];
- фаги могут эффективно инфицировать и лизировать клетки бактерий, присутствующих в биопленках, значительно снижая эффективность традиционной антибиотикотерапии [22]. Комбинированный подход «бактериофаг + антибиотик» показал свою эффективность в отношении метициллин-резистентного *S. aureus* [23, 24];
- появление резистентных форм – основная проблема при антибиотикотерапии – менее значимо в случае фагов, т.к. всегда могут быть использованы другие фаги с той же специфичностью в отношении хозяев, преодолевающие эту резистентность. Кроме того, образование фагорезистентных бактерий развивается значительно реже, чем резистентных к антибиотикам бактерий [25–27];
- бактериофаги повышают адаптивные возможности организма, благоприятно влияя на факторы специфической и неспецифической иммунной защиты [28, 29], «что может быть особенно ценно при лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний кожи, осложненных вторичной инфекцией» [30].

В зарубежной и отечественной медицинской практике на протяжении многих десятилетий используются как моно-, так и поливалентные коммерческие и адаптированные препараты фагов. Эффективность бактериофагов была продемонстрирована при лечении ожогов и трофических язв нижних конечностей [30]. В дерматологической практике была показана эффективность бактериофагов в преодолении анти-

биотикорезистентности и терапии таких заболеваний, как пиодермии, акне, АД, различные вторично инфицированные дерматозы [31–36].

Недавние исследования с использованием моделей кожных инфекций у мышей показали, что фаговая терапия эффективна для лечения кожных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Mycobacterium ulcerans* [32, 33].

Результаты изучения Т. Brown et al. десяти бактериофагов, выделенных из микробиоты кожи человека и способных лизировать *S. acnes*, подтвердили их терапевтический потенциал и высокую специфичность к штаммам *S. acnes*, т. е. эти бактериофаги не показывали свою активность в отношении других бактерий семейства *Cutibacterium* [34].

Как уже было упомянуто выше, бактериофаги активны в отношении *S. aureus*, в т. ч. и его метициллин-резистентных штаммов. Этот факт имеет особое значение для поиска альтернативных решений в профилактике и терапии бактериальных инфекций кожи и АД, что подтверждается также результатами исследований Y. Shimamoto et al., в которых была подтверждена активность бактериофагов в отношении *S. aureus*, выделенного с кожи пациентов с АД [35, 36].

Наиболее перспективным и обоснованным на сегодняшний день считается применение комплекса поликлональных высоковирулентных бактериофагов (в зарубежной научной литературе широко распространен термин «фаговые коктейли»), специально подобранных против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальных инфекций. Использование нескольких фагов к одному штамму бактерий позволяет снизить вероятность образования резистентных форм [37]. В отечественной медицине поливалентные бактериофаги присутствуют в формах как для системного, так и для наружного использования. Очевидно, что для дерматологии особый интерес представляют именно наружные формы препаратов, наиболее удобными в применении и эстетически приемлемыми для пациентов являются средства в гелевой форме.

Гель для наружного применения Фагодерм содержит комплекс из 72 видов вирулентных бактериофагов коллекции НПЦ «МикроМир», способных подавлять рост актуальных штаммов следующих бактерий: *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus cereus*, *Citrobacter freundii*, *Cutibacterium acnes*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, в т. ч. *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *S. pyogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*. При этом для бактериофагов, входящих в состав геля Фагодерм, характерна толерантность к резидентной микробиоте кожи. Результаты клинических испытаний, проведенных Т. Припутневич и соавт., показали выраженное противовоспалительное и ранозаживляющее действие геля Фагодерм [38]. Применение геля при акне способствовало элиминации патогенов на обрабатываемой поверхности и санации очага воспаления от патогенов в 45% случаев, снижению количества возбудителей до уровня нормофлоры кожи в 55% случаев [30, 39]. Имеются данные об эффективности применения геля Фагодерм в качестве профилактического средства у пациентов с рецидивиру-

ющим течением пиодермий, а также для профилактики инфицирования очагов при хронических дерматозах, в т. ч. при АД, после различных косметологических манипуляций, когда существует риск контаминации патогенными бактериями [39].

Составляющие компоненты Фагодерма нетоксичны, не обладают канцерогенными и мутагенными свойствами, т. к. каждый входящий в состав геля бактериофаг взаимодействует только с одним определенным бактериальным штаммом и безвреден для клеток человека и его нормальной микробиоты. Фагодерм не содержит спирта, поэтому отсутствуют ограничения для его применения при нарушенной целостности кожных покровов. Дополнительный противовоспалительный и антиоксидантный эффект препарата достигается за счет входящего в его состав экстракта календулы.

С точки зрения авторов, особое внимание необходимо уделить необходимости и возможности применения геля у пациентов с АД, в патогенезе которого важную роль играет *S. aureus*, находящийся в спектре активности бактериофагов Фагодерма.

Приводим выписку из истории болезни пациентки, находившейся под нашим наблюдением в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии». Пациентка Р., 8 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождавшиеся приступообразным зудом, преимущественно в вечернее и ночное время. Девочка не контролирует себя при расчесывании. Настоящее обострение в течение месяца, со слов матери, наружная терапия топическими глюкокортикостероидами была малоэффективной. Использование анилиновых красителей категорически отвергалось по эстетическим соображениям.

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии. Грудное вскармливание до 6 мес. Ребенок наблюдался у педиатра и врача-дерматовенеролога с первого года жизни с диагнозом «атопический дерматит». Со слов матери, высыпания на коже не зависели от времени года и периодически возникали при нарушении диеты (на продукты молочного ряда: мороженое, конфеты, шоколад). Девочка посещала первый класс общеобразовательной школы, учеба давалась с трудом. В анамнезе задержка психомоторного развития. Проконсультирована специалистами: оториноларингологом, неврологом, гастроэнтерологом. Рекомендован прием лактулозы, препаратов магния, аминокислоты гидрохлорида, гопантеновой кислоты. Прививочный календарь согласно возрасту. Аллерго- и наследственный анамнез были неотягощены.

Общее состояние ребенка было удовлетворительным, телосложение нормостеническое; носовое дыхание было затруднено в связи с заложенностью носа. Фототип по Фицпатрику I.

Локальный статус при обращении: патологический процесс на коже имел подострый воспалительный характер с симметричной локализацией на коже в области тыла

- **Рисунок 1.** Клиническая картина до лечения
- **Figure 1.** Clinical picture before treatment



кистей, разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, лучезапястных, локтевых и подколенных сгибов (рис. 1). На коже лица – периорбитальная гиперпигментация. Высыпания на туловище, верхних и нижних конечностях были представлены множественными разновеликими эритематозно-папулезными очагами неправильных и округлых очертаний, сочного розово-красного цвета, с нечеткой границей со здоровой кожей, на поверхности очагов – явления мацерации и эрозии с тенденцией к образованию чешуе-корок желтоватого цвета. На тыле кистей и пальцах рук – биопсированные папулы и глубокие эрозии, покрытые серозно-гнойно-геморрагическими корочками. В области сгибов отмечались очаги лихенификации кожи с множественными линейными эксфолиациями, покрытыми плотно сидящими геморрагическими корочками, и участками мелкопластинчатого шелушения. Осмотрена под лампой Вуда, свечения не было. Дермографизм стойкий, белый. Волосы, ногтевые пластины, слизистые оболочки не поражены. Периферические лимфатические узлы не пальпировались.

**Данные лабораторных обследований.** При обращении в клиническом анализе крови Hb – 123 г/л, эритроциты –  $5,35 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $389 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $10,5 \times 10^9/л$ , палочкоядерные – 3%, нейтрофилы 37,2%

лимфоциты – 41,7%, моноциты – 8,4%, базофилы – 0,7%. Эозинофилы составляли 9,0%, после лечения их количество снизилось до 5,6%. Общий анализ мочи без патологии. Общий уровень IgE в сыворотке крови в пределах возрастной нормы – 67,9 МЕ/мл (при норме 0–199 МЕ/мл). При дополнительном аллергологическом обследовании аллерген-специфических IgE не выявлено. В биохимическом анализе крови повышен уровень щелочной фосфатазы 217 ЕД/л (при норме до 105 ЕД/л), остальные показатели в пределах физиологической нормы. При бактериологическом исследовании отделяемого с очагов был получен умеренный рост *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*.

**Клинический диагноз.** IgE-независимый АД, осложненный вторичной инфекцией, детский период, распространенная форма, стадия обострения, среднетяжелое течение. Функциональные кишечные нарушения. Запор. Гипертрофия аденоидов. Нарушение активности и внимания.

**Лечение.** Пациентка получала препараты, рекомендованные смежными специалистами, антигистаминные первого и второго поколения, наружную мазевую терапию комбинированными топическими глюкокортикостероидами, аппликации Фагодермом три раза в день после гигиенической обработки пораженной кожи.

- **Рисунок 2.** Клиническая картина через 10 дней от начала лечения
- **Figure 2.** Clinical picture on day 10 from the start of treatment



Наиболее выраженная динамика регресса основных симптомов заболевания была зарегистрирована в первую неделю лечения. Снижение интенсивности зуда отмечено на 4–6-й день терапии, а к началу второй недели интенсивность зуда по сравнению с данными до начала лечения уменьшилась на 80%. Заметное уменьшение эритемы, экссудации и мокнутия отмечалось к 7–10-му дню терапии (рис. 2). Полное разрешение в очагах лихенизации и папулезной инфильтрации отмечалось нами спустя 2,5 нед. от начала терапии (рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы были достигнуты значительные успехи в изучении микробиома кожи в норме и патологии: изменений и взаимодействий в бактериальных, вирусных и грибковых сообществах, которые связаны или иногда предшествуют кожным воспалительным заболеваниям, таким как АД, экзема, акне, пиодермии, микозы. Тем не менее белые пятна в знаниях о микробиоме все еще существуют. В частности, недостаточно исследована функциональная основа коммуникации между микробом и хозяином на поверхности и в разных слоях кожи. Несомненно, что такое перспективное направление в современной медицине, как терапия бактериофагами, заслуживает особого внимания врачей различных специ-

● **Рисунок 3.** Клиническая картина через 18 дней от начала лечения

● **Figure 3.** Clinical picture on day 18 from the start of treatment



альностей, в т. ч. и дерматовенерологов. Новые препараты, содержащие бактериофаги, а не только традиционные пробиотические штаммы бактерий, нуждаются в качественных клинических испытаниях, результаты которых смогут доказать или опровергнуть правомочность их широкого применения в клинической практике. 

Поступила / Received 01.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2022

Принята в печать / Accepted 18.07.2022

## Список литературы / References

- Chen Y.E., Fischbach M.A., Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018;24;553(7689):427–436. <https://doi.org/10.1038/nature25177>.
- Tótté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., van Belkum A., van Zuuren E.J., Pasmans S.G. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>.
- Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Ng W.I., Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>.
- Huang J.T., Abrams M., Tlougan B., Rademaker A., Paller A.S. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009;123(5):e808–e814. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2217>.
- Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Haruhiko Akiyama D.H., Kong H.H. et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756–766. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>.
- Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1974;90(5):525–530. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x>.
- Kwon S., Choi J.Y., Shin J.W., Huh C.H., Park C., Du M.H. et al. Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:284–290. <https://doi.org/10.2340/00015555-3089>.
- Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>.
- Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:143–162. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134309>.
- Sonesson A., Przybyszewska K., Eriksson S., Mörgelin M., Kjellström S., Davies J. et al. Identification of bacterial biofilm and the *Staphylococcus aureus* derived protease, staphopain, on the skin surface of patients with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2017;7(1):8689. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08046-2>.
- Chen C., Krishnan V., Macon K., Manne K., Narayana S.V., Schneewind O. Secreted proteases control autolysin-mediated biofilm growth of *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem*. 2013;288(41):29440–29452. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.502039>.
- Thurlow L.R., Joshi G.S., Clark J.R., Spontak J.S., Neely C.J., Maile R. et al. Functional modularity of the arginine catabolic mobile element contributes to the success of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Cell Host Microbe*. 2013;13(1):100–107. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.11.012>.
- Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: Protagonists of a Post-Antibiotic Era. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(3):66. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>.
- Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37(3):103–112. <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103b>.
- Ilyina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. Looking at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019;37(3):103–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103>.
- Monteiro R., Pires D.P., Costa A.R., Azeredo J. Phage Therapy: Going Temperate? *Trends Microbiol*. 2019;27(4):368–378. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.10.008>.
- Pirnay J.P., Blasdel B.G., Bretaudeau L., Buckling A., Chanishvili N., Clark J.R. et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res*. 2015;32(7):2173–2179. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1617-7>.
- Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*. 2014;5(1):226–235. <https://doi.org/10.4161/viru.25991>.
- Chanishvili N. Phage therapy-history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res*. 2012;83:3–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3>.
- Murugaiyan J., Kumar P.A., Rao G.S., Iskandar K., Hawser S., Hays J.P. et al. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):200. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>.
- Ofir G., Sorek R. Contemporary Phage Biology: From Classic Models to New Insights. *Cell*. 2018;172(6):1260–1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.045>.
- Kortright K.E., Chan B.K., Koff J.L., Turner P.E. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219–232. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.014>.

22. Nilsson A.S. Phage therapy – constraints and possibilities. *Ups J Med Sci.* 2014;119(2):192–198. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.902878>.
23. Parasion S., Kwiatek M., Gryko R., Mizak L., Malm A. Bacteriophages as an alternative strategy for fighting biofilm development. *Polish J Microbiol.* 2014;63(2):137–145.
24. Kebraiei R., Lev K.L., Shah R.M., Stamper K.C., Holger D.J., Morrisette T. et al. Eradication of Biofilm-Mediated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections *In Vitro*: Bacteriophage-Antibiotic Combination. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e0041122. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00411-22>.
25. Hanlon G.W. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(2):118–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.04.006>.
26. Lenneman B.R., Fernbach J., Loessner M.J., Lu T.K., Kilcher S. Enhancing phage therapy through synthetic biology and genome engineering. *Curr Opin Biotechnol.* 2021;68:151–159. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.11.003>.
27. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses.* 2018;10(7):351. <https://doi.org/10.3390/v10070351>.
28. Jariah R.O.A., Hakim M.S. Interaction of phages, bacteria, and the human immune system: Evolutionary changes in phage therapy. *Rev Med Virol.* 2019;29(5):e2055. <https://doi.org/10.1002/rmv.2055>.
29. Leung C.Y., Weitz J.S. Modeling the synergistic elimination of bacteria by phage and the innate immune system. *J Theor Biol.* 2017;429:241–252. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.06.037>.
30. Круглова Л.С. Поливалентные бактериофаги: перспективы применения в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(1):79–84. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015179-84>.
31. Kruglova L.S. Polyvalent bacteriophages: prospects of application in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2015;14(1):79–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2015179-84>.
32. George S., Muhaj F.F., Nguyen C.D., Tyring S.K. Part I Antimicrobial resistance: Bacterial pathogens of dermatologic significance and implications of rising resistance. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(6):1189–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.066>.
33. Raz A., Serrano A., Hernandez A., Euler C.W., Fischetti A. Isolation of phage lysins that effectively kill *Pseudomonas aeruginosa* in mouse models of lung and skin infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e00024-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00024-19>.
34. Trigo G., Martins T.G., Fraga A.G., Longatto-Filho A., Castro A.G., Azeredo J., Pedrosa J. Phage therapy is effective against infection by *Mycobacterium ulcerans* in a murine footpad model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(4):e2183. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002183>.
35. Brown T.L., Petrovski S., Dyson Z.A., Seviour R., Tucci J. The Formulation of Bacteriophage in a Semi Solid Preparation for Control of *Propionibacterium acnes* Growth. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0151184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151184>.
36. Shimamori Y., Pramono A.K., Kitao T., Suzuki T., Aizawa S.I., Kubori T. et al. Isolation and Characterization of a Novel Phage SaGU1 that Infects *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates from Patients with Atopic Dermatitis. *Curr Microbiol.* 2021;78(4):1267–1276. <https://doi.org/10.1007/s00284-021-02395-y>.
37. Shimamori Y., Mitsunaka S., Yamashita H., Suzuki T., Kitao T., Kubori T. et al. Staphylococcal Phage in Combination with *Staphylococcus epidermidis* as a Potential Treatment for *Staphylococcus aureus*-Associated Atopic Dermatitis and Suppressor of Phage-Resistant Mutants. *Viruses.* 2020;13(1):7. <https://doi.org/10.3390/v13010007>.
38. Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation. *Viral J.* 2021;18(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01485-w>.
39. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Игнатьева А.А., Карапетян Т.Э., Чубаров В.В., Зурабов А.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности гелей для местного применения «Фагогин» и «Фагодерм», содержащих бактериофаги для профилактики раневых осложнений у родильниц. *Акушерство и гинекология.* 2019;(6):126–131. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.126-131>.
40. Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Ignatyeva A.A., Karapetyan T.E., Chubarov V.V., Zurabov A.Yu. et al. Evaluation of the efficiency and safety of topical application of the bacteriophage-containing gels "Fagogin" and "Fagoderm" for the prevention of wound complications in puerperas. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;(6):126–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.126-131>.
41. Zurabov A.Yu., Zhilenkov E.L., Popov D.V., Popova V.M., Panova O.S., Gurochkina L.P. Фаговый препарат «Фагодерм» и перспективы его использования в дерматологии и косметологии. *Вестник эстетической медицины.* 2012;11(3):56–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18079355>.
42. Zurabov A.Yu., Zhilenkov E.L., Popov D.V., Popova V.M., Panova O.S., Gurochkina L.P. Phagoderma phage preparation and its application perspectives in dermatology and cosmetology. *Vestnik Esteticheskoi Meditsiny.* 2012;11(3):56–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18079355>.

### Информация об авторах:

**Жукова Ольга Валентиновна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии 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](mailto:klinderma@inbox.ru)

**Касихина Елена Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии, 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](mailto:kasprof@bk.ru)

**Острецова Мария Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [ostretsova-mn@rudn.ru](mailto:ostretsova-mn@rudn.ru)

**Немер Алаа А.М.**, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [dr.alaa.nemer@gmail.com](mailto:dr.alaa.nemer@gmail.com)

### Information about the authors:

**Olga V. Zhukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, 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](mailto:klinderma@inbox.ru)

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

**Maria N. Ostretsova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [ostretsova-mn@rudn.ru](mailto:ostretsova-mn@rudn.ru)

**Alaa A.M. Nemer**, Postgraduate Student of Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [dr.alaa.nemer@gmail.com](mailto:dr.alaa.nemer@gmail.com)