

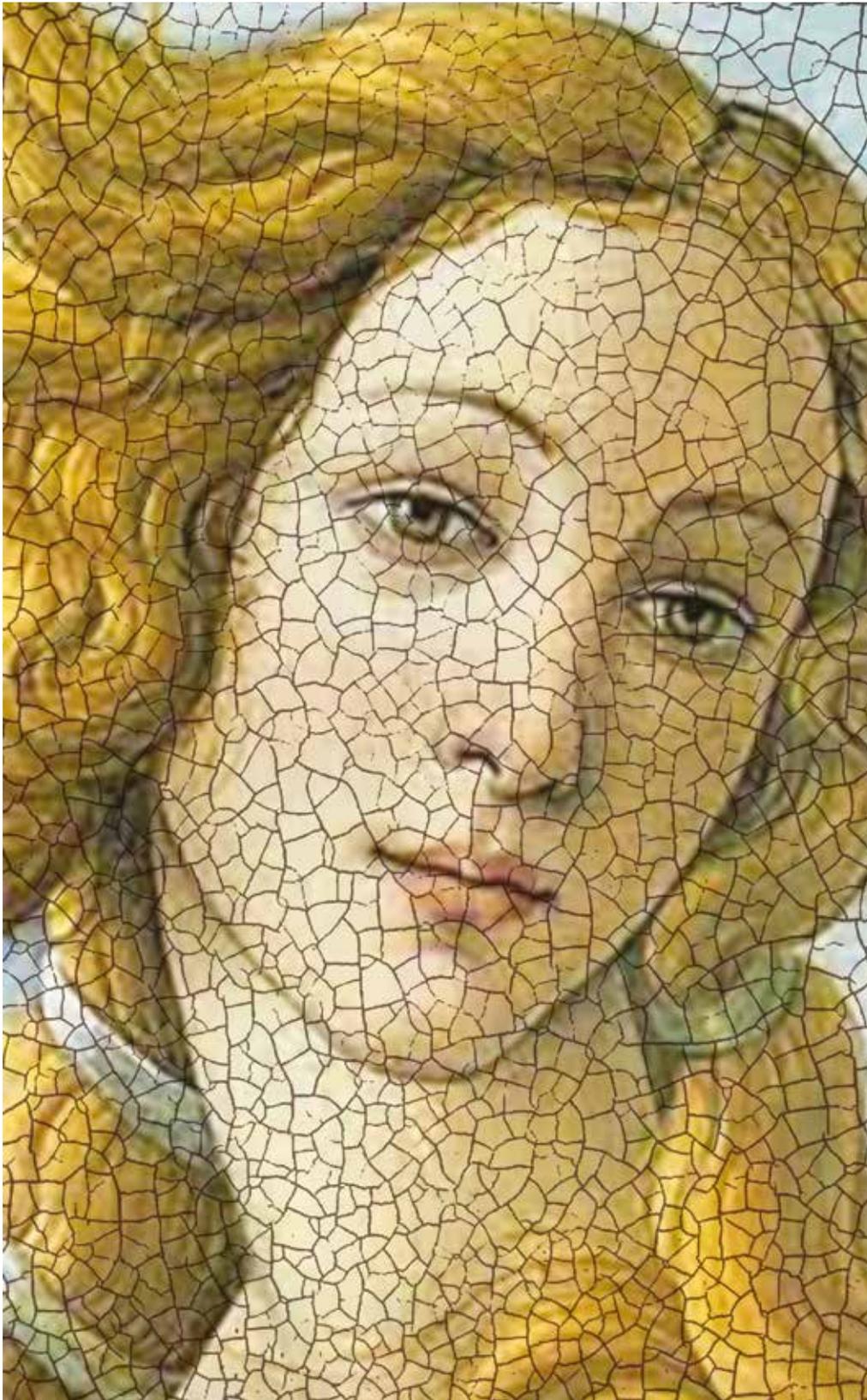
ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 2

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:** Сергей Палилов,  
Мария Старицына, Янина Шаповалова,  
Светлана Шведова

### Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева  
podpiska@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер©

### Адрес учредителя и редакции:

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

**Тел./факс:** +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

### Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

### Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации  
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –  
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –  
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 28 февраля 2023 г.

Тираж 6500 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицировано Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

**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	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



**Founder and publisher:**  
REMIUM GROUP LLC

**Editor-in-Chief:**

Aydar Ishmukhametov, Academician 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:** Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,  
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva,  
podpiska@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

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

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

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

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of REMEDIUM GROUP LLC:**

<https://remedium.ru>

**Website of the journal:**

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

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

Certificate of Registration of Print Media No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007  
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND). The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.  
The Issue was sent to the printer on February 28, 2023.  
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>	28.02.2023
№2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
№3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
№7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
№8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	30.04.2023
№9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
№11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
№13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
№14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
№15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
№16	Cardiology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.09.2023
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
№18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
№19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
№20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
№22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023



## 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*)

**Вялова 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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

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

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

**Корунская 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*)

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

**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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



### Editor in Chief of the Journal:

**Aydar A. Ishmukhametov**, 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.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia)

### Editorial review board:

**S.N. Avdeev**, 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. Vladimirovsky (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. Vazel**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

**S.E. Katorkin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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, Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## Содержание

### Косметология

- Пирузян А.Л., Мильдзихова Д.Р., Сакания Л.Р., Корсунская И.М.**  
Возрастные изменения кожи: причины и последствия ..... 8
- Свечникова Е.В., Моржанаева М.А., Горская А.А., Максимова Ю.В.**  
Протоколы коррекции признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью аппаратных и инъекционных методов у пациентов косметологического профиля ..... 15

### Заболевания кожи

- Жукова О.В., Поршина О.В., Острецова М.Н., Лемытская В.Е.**  
Актуальный взгляд на процессы рубцевания кожи и клинический опыт консервативного лечения келоидного рубца ... 27
- Ковалёва Ю.С., Комкина Н.Г.**  
Микробная экзема – триггерные точки воздействия ..... 37
- Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М.**  
Возможность применения моноклональных антител к интерлейкину 23 в терапии тяжелого псориаза при ускользании эффекта генно-инженерных биологических препаратов ..... 46
- Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Новик Г.А., Баграмова Г.Э.**  
Фоточувствительные дерматозы в детской практике ..... 54
- Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Исмагуллаева С.С.**  
Акне взрослых женщин: актуальность проблемы и возможность ее решения ..... 62
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Моржанаева М.А.**  
Клинический случай: переход с базисной терапии метотрексатом на терапию ингибитором интерлейкина-17А натакамабом у пациента с псориазом тяжелого течения ..... 69
- Ковалёва Ю.С., Кокина О.А., Шепилева Т.Н.**  
Вопросы резистентности при акне: пути решения ..... 76
- Соболев В.В., Чебышева С.Н., Денисова Е.В., Артемьева С.И., Геппе Н.А., Соболева А.Г., Корсунская И.М.**  
Потенциальная воспалительная роль толл-подобного рецептора 2 при псориазическом артрите ..... 84

### Трихология

- Цимбаленко Т.В., Гаджигороева А.Г., Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Михальчик Е.В.**  
Прогностические факторы лечения андрогенной алопеции миноксидилом ..... 89
- Смирнова И.О., Медецкая О.М., Петунова Я.Г., Пташников П.Д., Шин Н.В., Желонкина А.О., Желонкин А.Р., Смирнова О.Н.**  
Связь выпадения волос и коронавирусной инфекции COVID-19 – факты и гипотезы ..... 98

### Аллергодерматозы

- Стадникова А.С., Новик Г.А., Баграмова Г.Э., Воробьева А.С.**  
Комплексная терапия хронических аллергодерматозов ..... 105
- Скороходкина О.В., Зайнетдинова Г.М., Хакимова Р.Ф.**  
Топические глюкокортикостероиды в лечении атопического дерматита у детей: результаты собственных наблюдений ..... 114
- Себекина О.В., Передельская М.Ю., Ненашева Н.М., Юдин А.А.**  
Лечение пациентов с атопическим дерматитом и экстремально высоким иммуноглобулином Е: мировой опыт и собственное клиническое наблюдение ..... 122

## Content

### Cosmetology

- Piruzyan A.L., Mildzikhova D.R., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M.**  
 Aging changes in skin: causes and effects ..... 8
- Svechnikova E.V., Morzhanaeva M.A., Gorskaya A.A., Maximova Y.V.**  
 Protocols on correction of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia using hardware and injection techniques in cosmetic patients ..... 15

### Dermal diseases

- Zhukova O.V., Porshina O.V., Ostretsova M.N., Lemytskaya V.E.**  
 Actual view on skin scarring and clinical experience of conservative treatment of keloids ..... 27
- Kovaleva Ju.S., Komkina N.G.**  
 Microbic eczema – trigger points of influence ..... 37
- Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Al-Hawatma A.A.-H.M.**  
 The feasibility of the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 in the therapy of severe psoriasis with the eluding effect of genetically engineered biological drugs ..... 46
- Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Novik G.A., Bagramova G.E.**  
 Photosensitive dermatoses in paediatric practice ..... 54
- Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Ismatullaeva S.S.**  
 Adult female acne: relevance and possible solutions ..... 62
- Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Morzhanaeva M.A.**  
 Clinical case: switching from basic therapy with methotrexate to therapy with netakimab, an IL-17 inhibitor, in a patient with severe psoriasis ..... 69
- Kovaleva Ju.S., Kokina O.A., Shepileva T.N.**  
 Acne resistance issues: solutions ..... 76
- Sobolev V.V., Chebysheva S.N., Denisova E.V., Artemyeva S.I., Geppe N.A., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M.**  
 A potential inflammatory role of Toll-like receptor-2 in psoriatic arthritis ..... 84

### Trichology

- Tsimbalenko T.V., Gadzhigoroeva A.G., Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Mikhailchik E.V.**  
 Prognostic factors in the treatment of androgenetic alopecia with minoxidil ..... 89
- Smirnova I.O., Medetskaya O.M., Petunova Y.G., Ptashnikova P.D., Shin N.V., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R., Smirnova O.N.**  
 The association of hair loss and coronavirus infection COVID-19 – facts and hypotheses ..... 98

### Allergodermatoses

- Stadnikova A.S., Novik G.A., Bagramova G.E., Vorobeva A.S.**  
 Combination therapy for managing chronic allergic dermatoses ..... 105
- Skorokhodkina O.V., Zaynetdinova G.M., Khakimova R.F.**  
 Atopic dermatitis management with topical corticosteroids in children: own observations ..... 114
- Sebekina O.V., Peredelskaya M.Yu., Nenashева N.M., Yudin A.A.**  
 Treatment of patients with atopic dermatitis and extremely high immunoglobulin E: world experience and own clinical observation ..... 122

## Возрастные изменения кожи: причины и последствия

**А.Л. Пирузян<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8039-8474>, [pirstas2000@hotmail.com](mailto:pirstas2000@hotmail.com)

**Д.Р. Мильдзихова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5896-7455>, [dzerasska@yandex.ru](mailto:dzerasska@yandex.ru)

**Л.Р. Сакания<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>, [sakania.luiz@yandex.ru](mailto:sakania.luiz@yandex.ru)

**И.М. Корсунская<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

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

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

### Резюме

Старение, и в частности возрастные изменения кожи, все больше беспокоят человечество, особенно учитывая увеличение продолжительности жизни. Старение кожи – это не просто проблема дряблости покровов, скорее, это комплексная проблема, обусловленная множеством факторов, – от дефицита иммунитета до образа жизни, влияющего как на сохранение барьерной функции кожи, так и благополучие стволовых клеток, поддерживающих орган. С течением времени меняется структура и количество липидов в роговом слое, эпидермис становится тоньше, что приводит к снижению барьерной функции кожи. Также эти изменения становятся причиной увеличения потери трансэпидермальной жидкости. В дерме процессы, связанные со старением, ведут к потере эластичности кожных покровов и также снижению гидратации. Повышение уровня цитокинов и гистамина в коже может спровоцировать зуд и расчесывание, что приведет к дальнейшему усилению кожного воспаления. Все это может проявляться выраженным ксерозом, шелушением и другими неприятными симптомами. Победить старение невозможно, однако минимизировать его проявления – достижимая цель. Наш опыт позволяет рекомендовать средства ухода с выраженными питательными и увлажняющими свойствами на основе пантенола, пребиотиков и пробиотиков, натрия гиалуроната и натурального комплекса гликоцерамидов, холестерина и фосфолипидов. Пантенол обладает регенерирующим и смягчающим действием, питает и снимает раздражение, способствует увеличению прочности и коллагеновых волокон. Натрия гиалуронат отвечает за глубокое увлажнение кожи, улучшение ее тонуса и упругости. Комплекс церамидов восполняет нехватку липидов и способствует удержанию влаги в роговом слое. Регулярный уход помогает минимизировать ксероз, зуд, чувство стянутости кожи и сохранить качество жизни у возрастных пациентов.

**Ключевые слова:** старение кожи, ксероз, зуд, средства ухода, пантенол, натрия гиалуронат, церамиды

**Для цитирования:** Пирузян А.Л., Мильдзихова Д.Р., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Возрастные изменения кожи: причины и последствия. *Медицинский совет*. 2023;17(2):8–12. <https://doi.org/10.21518/ms2023-027>.

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

## Aging changes in skin: causes and effects

**Anastas L. Piruzyan<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8039-8474>, [pirstas2000@hotmail.com](mailto:pirstas2000@hotmail.com)

**Dzerassa R. Mildzikhova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5896-7455>, [dzerasska@yandex.ru](mailto:dzerasska@yandex.ru)

**Luiza R. Sakaniya<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>, [sakania.luiz@yandex.ru](mailto:sakania.luiz@yandex.ru)

**Irina M. Korsunskaya<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

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

<sup>2</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

### Abstract

Aging, and in particular aging changes in skin, are increasingly giving cause for concern to the mankind, especially given the fact that the life expectancy is extending. Skin aging is not only a problem that concerns skin sagginess, but rather it is a complex problem caused by many factors, from immune deficiency to the lifestyle, which affects both the maintenance of the skin's barrier function and the well-being of the stem cells that support the organ. The structure and amount of lipids in the stratum corneum changes over time, the epidermis becomes thinner, which leads to decreased barrier function of the skin. These changes also cause increased loss of transepidermal fluid. The aging-associated processes in the dermis lead to a loss of skin elasticity and a decrease in hydration. The increased levels of cytokines and histamine in the skin can cause itching and scratching, which will lead to a further increase in skin inflammation. All this can be manifested by severe xerosis, peeling and other unpleasant symptoms. It is impossible to defeat aging, but to minimize its manifestations is an achievable goal. Our experience allows us to recommend care products with pronounced nutritional and moisturizing properties, which contain panthenol, prebiotics and probiotics, sodium hyaluronate and a natural complex of glycoceramides, cholesterol and phospholipids. Panthenol has a regenerating and softening effect, nourishes and relieves irritation, contributes to the increasing strength of collagen fibres. Sodium hyaluronate is responsible for deep hydration of the skin, improving its tone and elasticity. The ceramide complex compensates for the lack of lipids and helps to retain moisture in the stratum corneum. Regular care helps to minimize xerosis, itching, skin tightness and maintain quality of life in aging patients.

**Keywords:** skin aging, xerosis, itching, care products, panthenol, sodium hyaluronate, ceramides

**For citation:** Piruzyan A.L., Mildzikhova D.R., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M. Aging changes in skin: causes and effects. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-027>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хотя в некоторых культурах возраст ассоциируется с мудростью и поэтому вызывает уважение, в западных обществах, постоянно ищущих молодость, старение чаще всего является источником беспокойства. Поскольку кожа находится в непосредственном контакте с окружающей средой, она подвергается воздействию внешней среды, в частности ультрафиолетовых (УФ) солнечных лучей, ответственных за фотостарение, которое ускоряет процессы старения. На самом деле кожа, как зеркало, отражает физиологическую целостность всех наших жизненных функций. Этот «сторожевой» орган, пронизанный обширной сетью кровеносных сосудов и нервных волокон, состоит из трех отдельных и наложенных друг на друга слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы. На поверхности нашей кожи со временем появляются видимые проявления старения, такие как морщины, пятна, сухость кожи, потеря эластичности или расширение мелких кровеносных сосудов. С увеличением продолжительности жизни борьба со старением и его последствиями стала серьезной общественной проблемой и является серьезной научной и экономической задачей.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ КОЖИ

Роговой слой, самый внешний слой эпидермиса, состоит из корнеоцитов, расположенных в виде компактных слоев, встроенных во внеклеточный матрикс, полученный из ламеллярных гранул, образующих богатые липидами мембраны. Толщина рогового слоя может изменяться на протяжении всей жизни и может утолщаться в ответ на различные повреждения или воспалительные состояния. Тем не менее исследования показали, что общая толщина рогового слоя молодой и старой кожи существенно не различается. Повреждения этого слоя происходят значительно медленнее, чем в молодой коже, и проницаемость для некоторых веществ изменяется [1]. Недавнее исследование, посвященное изучению биохимических характеристик рогового слоя в стареющей коже на защищенных от солнца участках, показало, что с возрастом происходит уплотнение этого слоя с увеличением клеточной сплоченности из-за изменения структуры липидов и снижения концентрации межклеточных липидов. Кинетика движения воды через роговой слой также снижается. Эти изменения, в дополнение к изменениям секреции кожного сала, вероятно, играют роль

в распространенных заболеваниях кожи пожилых людей, особенно при ксерозе [2].

Эпидермис, самый поверхностный слой кожи, эволюционировал, чтобы сформировать барьер против окружающей среды. Он также обеспечивает поддержание гидратации. Этот многослойный эпителий включает несколько типов клеток: клетки Лангерганса, обеспечивающие иммунный надзор, меланоциты, обеспечивающие пигментацию кожи, клетки Меркеля, участвующие в механическом восприятии, и, наконец, кератиноциты, которые сами по себе составляют примерно 90% популяции эпидермиса и обеспечивают барьерную функцию. Для этого кератиноциты подвергаются постепенной дифференцировке вдоль вертикальной оси, ориентированной изнутри наружу. На терминальной стадии своей дифференцировки кератиноциты могут уподобляться мумифицированным клеткам, называемым корнеоцитами, лишенным ядра и клеточных органелл. Во время физиологического старения толщина эпидермиса значительно уменьшается, дермоэпидермальное соединение уплощается, а барьерная функция постепенно ухудшается с непосредственными последствиями повышенной восприимчивости к инфекциям и обезвоживанием, что усугубляется трансэпидермальной потерей воды. Истончение эпидермиса, связанное с дегенерацией барьерной функции, предполагает внутреннее изменение процесса дифференцировки кератиноцитов с возрастом. В отличие от других тканей хронологическое старение не влияет ни на количество, ни на функциональность эпидермальных стволовых клеток.

В отличие от эпидермиса, который состоит из соединенных и плотных клеток, дерма в основном состоит из внеклеточного матрикса (ВКМ). Коллагеновые волокна являются основным компонентом этой структуры. Они придают ему устойчивость к механическим ударам. Эластичные волокна, второй волокнистый элемент ВКМ, позволяют коже возвращаться к исходной форме после деформации. Наконец, протеогликаны и гликозаминогликаны (ГАГ) составляют гель, в котором закрепляются эти волокнистые компоненты и обеспечивают устойчивость к сжимающим силам. Этот гель также представляет собой самый большой запас воды в коже, в частности, благодаря очень высокой водоудерживающей способности одного из ГАГ, гиалуроновой кислоты. Все эти компоненты матрикса синтезируются и разрушаются резидентными клетками дермы, фибробластами. Эти клетки секретируют коллагеназы и протеазы, а также их ингибиторы для ремоделирования окружающего их ВКМ [3].

Процесс старения затрагивает каждый из компонентов дермы [4]. Действительно, в коже пожилых людей дезорганизована густая и прочная сеть коллагеновых волокон [3] в основном из-за нарушения баланса между синтезом и деградацией, возникающего в результате увеличения секреции коллагеназ ММП (матриксных металлопротеиназ) [5]. Основной причиной этого нарушения является увеличение АФК в стареющей коже, что может быть связано с митохондриальной дисфункцией в эпидермисе. Количество эластических волокон также уменьшается с физиологическим старением, что еще больше усиливает рыхлость сети дермального матрикса, вызывая появление морщин. Изменение этой фиброзной сети ведет параллельно к уменьшению взаимодействия фибробластов с ВКМ [4]. Эта потеря физического контакта клеток, связанная с многочисленными стрессами, которые они накапливают при физиологическом старении, такими как повреждение ДНК, окислительный стресс или даже воздействие ультрафиолетовых лучей (УФ), увеличивает количество клеток, вступающих в старение [6].

## СТАРЕНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Старение кожи – это не просто проблема дряблости покровов. Скорее, это дефицит иммунитета, способы, которыми мы взаимодействуем и уравниваем микроорганизмы в нашей среде, как мы заживляем травматические раны, а также здоровье и благополучие тех самых стволовых клеток, поддерживающих орган, который является нашим основным интерфейсом с внешним миром. Более того, множество клеточных игроков и биологических путей служат не только парадигмой того, как факторы, внутренние и внешние по отношению к коже, взаимодействуют, вызывая патологический фенотип и дисфункцию старения, но и платформой, на которой мы можем понимать старение внекожных тканей.

Кроме того, снижение гидратации рогового слоя вовлечено в патогенез сенильного ксероза и зуда, связанного со старением [7, 8]. Предыдущие исследования показали, что снижение гидратации рогового слоя увеличивает воспалительную инфильтрацию, плотность тучных клеток, дегрануляцию тучных клеток и содержание гистамина в дерме мышей [9, 10]. Повышение уровня цитокинов и гистамина в коже может спровоцировать расчесывание из-за зуда, что приведет к нарушению барьера проницаемости эпидермиса, а это, в свою очередь, приведет к дальнейшему усилению кожного воспаления. Поскольку гомеостаз эпидермального барьера проницаемости в стареющей коже нарушен [11, 12], его нельзя быстро нормализовать, что приводит к устойчивому увеличению кожного воспаления и обострению ранее существовавших воспалительных состояний, таких как атопический дерматит и экзема. Более того, устойчивое увеличение кожного воспаления может в конечном итоге вызвать системное воспаление, что может привести к развитию заболеваний, связанных с воспалением [13, 14]. Кроме того, ночной зуд может вызывать бессонницу,

приводящую к обострению других заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и болезни Паркинсона [15, 16]. Таким образом, снижение гидратации рогового слоя может привести к развитию как кожных, так и внекожных нарушений.

Снижение содержания липидов в роговом слое может в значительной степени способствовать замедлению восстановления барьера проницаемости в стареющей коже [11, 12]. Соответственно, местное применение смеси липидов, содержащей три ключевых липида рогового слоя (холестерин, свободные жирные кислоты и церамиды), ускоряет восстановление барьера проницаемости как у старых мышей, так и у людей [17]. Недавнее исследование показало, что местное применение смягчающего средства, содержащего липиды рогового слоя, не только улучшает барьер проницаемости эпидермиса, гидратацию рогового слоя и pH поверхности кожи, но также снижает циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов у пожилых людей [13]. Существует по крайней мере два возможных механизма, с помощью которых липидная смесь для местного применения улучшает функцию эпидермиса. Во-первых, топические липиды проникают в кератиноциты зернистого слоя, где они упаковываются в ламеллярные тельца, затем секретуются в роговой слой, где формируются ламеллярные бислои [18, 19]. Другой механизм заключается в том, что эта смесь липидов содержит жирные кислоты, которые могут активировать рецепторы, в свою очередь активируемые пролифератором пероксисом (PPAR) [20].

## ВОЗМОЖНОСТИ УХОДОВЫХ СРЕДСТВ В УМЕНЬШЕНИИ ПРОЯВЛЕНИЙ СТАРЕНИЯ

С учетом возрастных изменений, происходящих в коже, пожилым пациентам вне зависимости от наличия зуда можно рекомендовать применение увлажняющих средств, которые позволят минимизировать последствия старения кожи. Одним из таких средств является увлажняющий крем LE SANTI с защитой от потери влаги. В его состав входят пантенол, биотический комплекс из пребиотиков и пробиотиков, натрия гиалуронат и натуральный комплекс гликоцерамидов, холестерина и фосфолипидов. Пантенол обладает регенерирующим и смягчающим действием, питает и быстро снимает раздражение, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Натрия гиалуронат отвечает за глубокое увлажнение кожи, улучшает ее тонус и упругость. Но наибольший интерес представляет комплекс церамидов, восполняющий нехватку липидов и способствующий удержанию влаги в роговом слое. Как упоминалось ранее, липидные компоненты способны активировать рецепторы PPAR, которые играют роль в ослаблении воспалительных реакций и минимизации зуда, часто наблюдаемого у пожилых пациентов [21].

Наш опыт демонстрирует, что у возрастных пациентов с выраженным ксерозом нередко отмечается зуд (*рис. 1*). Применение увлажняющего крема LE SANTI позволяет

- **Рисунок 1.** Ксероз и зуд у возрастных пациентов
- **Figure 1.** Xerosis and pruritus in elderly patients



уже к 7–10-му дню снять неприятные симптомы – зуд, чувство стянутости, шелушение (рис. 2). Кроме того, длительное использование средства значимо изменяет краудиометрические показатели кожи: увлажненность увеличивается почти в 1,5 раза и приближается к верхней границе нормальных возрастных показателей [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения, происходящие в коже с возрастом, влекут за собой снижение барьерной функции кожи, увеличение трансэпидермальной потери жидкости. Это, в свою

- **Рисунок 2.** Динамика кожных симптомов на 10-й день применения увлажняющего крема LE SANTI
- **Figure 2.** Changes in skin symptoms on Day 10 of the use of Le Santi moisturizing cream



очередь, проявляется ксерозом, зудом и другими симптомами, которые могут значительно снижать качество жизни данной возрастной группы. Применение средств ухода с выраженными увлажняющими и восстанавливающими свойствами позволяет избавить пациента от раздражающих проявлений старения кожи и минимизировать риски возникновения кожных заболеваний, связанных с нарушением проницаемости кожных покровов или их сниженной увлажненностью.

Поступила / Received 20.01.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2023  
 Принята в печать / Accepted 15.02.2023

## Список литературы / References

- Harvell J.D., Maibach H.I. Percutaneous absorption and inflammation in aged skin: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):1015–1021. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(94\)70273-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70273-X).
- Biniek K., Kaczvinsky J., Matts P., Dauskardt R.H. Understanding age-induced alterations to the biomechanical barrier function of human stratum corneum. *J Dermatol Sci.* 2015;80(2):94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.07.016>.
- Haydont V., Bernard B.A., Fortunel N.O. Age-related evolutions of the dermis: clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:150–156. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.006>.
- Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y., Na J.I., Huh C.H., Choi H.R., Park K.C. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>.
- Lago J.C., Puzzi M.B. The effect of aging in primary human dermal fibroblasts. *PLoS ONE.* 2019;14(7):e0219165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219165>.
- Gruber F., Kremstlehner C., Eckhart L., Tschachler E. Cell aging and cellular senescence in skin aging – Recent advances in fibroblast and keratinocyte biology. *Exp Gerontol.* 2020;130:110780. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110780>.
- Norman R.A. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):254–259. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8019.2003.01635.x>.
- Valdes-Rodriguez R., Stull C., Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2015;32(3):201–215. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0246-0>.
- Ashida Y., Denda M. Dry environment increases mast cell number and histamine content in dermis in hairless mice. *Br J Dermatol.* 2003;149(2):240–247. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05408.x>.
- Denda M., Sato J., Tsuchiya T., Elias P.M., Feingold K.R. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1998;111(5):873–878. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00364.x>.
- Ghadially R., Brown B.E., Sequeira-Martin S.M., Feingold K.R., Elias P.M. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2281–2290. <https://doi.org/10.1172/JCI117919>.
- Ghadially R., Brown B.E., Hanley K., Reed J.T., Feingold K.R., Elias P.M. Decreased epidermal lipid synthesis accounts for altered barrier function in aged mice. *J Invest Dermatol.* 1996;106(5):1064–1069. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12338692>.
- Ye L., Mauro T.M., Dang E., Wang G., Hu L.Z., Yu C. et al. Topical applications of an emollient reduce circulating pro-inflammatory cytokine levels in chronically aged humans: a pilot clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(11):2197–2201. <https://doi.org/10.1111/jdv.15540>.
- Hu L., Mauro T.M., Dang E., Man G., Zhang J., Lee D. et al. Epidermal Dysfunction Leads to an Age-Associated Increase in Levels of Serum Inflammatory Cytokines. *J Invest Dermatol.* 2017;137(6):1277–1285. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.007>.
- Bollu P.C., Sahota P. Sleep and Parkinson Disease. *Mo Med.* 2017;114(5):381–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228640>.
- Hepburn M., Bollu P.C., French B., Sahota P. Sleep Medicine: stroke and Sleep. *Mo Med.* 2018;115(6):527–532. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643347>.
- Denda M., Koyama J., Hori J., Takahashi M., Hara M., Tagami H. Age- and sex-dependent change in stratum corneum sphingolipids. *Arch Dermatol Res.* 1993;285(7):415–417. <https://doi.org/10.1007/BF00372135>.
- Man M.Q., Feingold K.R., Elias P.M. Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin. *Arch Dermatol.* 1993;129(6):728–738. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8507075>.

19. Mao-Qiang M., Brown B.E., Wu-Pong S., Feingold K.R., Elias P.M. Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction. *Arch Dermatol.* 1995;131(7):809–816. <https://doi.org/10.1001/archderm.131.7.809>.
20. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J.* 2014;13:17. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>.
21. Sasso O., Summa M., Armirotti A., Pontis S., De Mei C., Piomelli D. The N-Acylethanolamine Acid Amidase Inhibitor ARN077 Suppresses Inflammation and Pruritus in a Mouse Model of Allergic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):562–569. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.853>.
22. Сакания Л.Р., Оленич И.В., Корсунская И. Чувствительная кожа: что за этим стоит и как помочь пациентам? *Медицинский алфавит.* 2022;(8):75–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-75-78>.  
Sakaniya L.R., Olenich I.V., Korsunskaya I.M. Sensitive skin: What is behind it and how to help patients? *Medical Alphabet.* 2022;(8):75–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-75-78>.

#### Информация об авторах:

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

**Мильдзихова Дзерасса Руслановна**, младший научный сотрудник, косметолог, дерматолог, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; dzerasska@yandex.ru

**Сакания Луиза Руслановна**, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; sakania.luiz@yandex.ru

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

#### Information about the authors:

**Anastas L. Piruzyan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; pirstas2000@hotmail.com

**Dzerassa R. Mildzikhova**, Junior Researcher, Cosmetologist, Dermatologist, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; pirstas2000@hotmail.com

**Luiza R. Sakaniya**, Junior Researcher, Dermatovenerologist, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; sakania.luiz@yandex.ru

**Irina M. Korsunskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

# Протоколы коррекции признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью аппаратных и инъекционных методов у пациентов косметологического профиля

**Е.В. Свечникова**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

**М.А. Моржанаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria\_morzhanaeva@mail.ru

**А.А. Горская**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0314-7035>, aa.gorskaya@gmail.com

**Ю.В. Максимова**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9094-1714>, 164706@mail.ru

<sup>1</sup> Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

<sup>2</sup> Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

<sup>3</sup> Клиника "Skin Expert"; 119313, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 25, к. 5

<sup>4</sup> Клиника "O'LIVE"; 603022, Россия, Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 31а

<sup>5</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

## Резюме

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – это генетически детерминированное состояние с прогрессирующим течением, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов. В дерматологической и косметологической практике проблема НДСТ весьма актуальна, т. к. отдельные внешние проявления дисморфогенеза соединительной ткани среди молодых могут достигать 85,4%. В последние десятилетия в эстетической медицине произошла настоящая революция, связанная с появлением новых инъекционных продуктов, развитием аппаратных, клеточных и нитевых методик. Каждый год появляются новые и совершенствуются существующие методы лечения. Статистика последних лет показывает, что малоинвазивные нехирургические вмешательства становятся все более популярными во всех странах, их количество существенно превышает количество хирургических операций. На сегодняшний день различают 2 группы методов, направленных на коллагеностимуляцию: аппаратные и инъекционные методы. В представленных клинических случаях оценена эффективность применения препаратов на основе полимолочной кислоты как препаратов первой линии при коррекции НДСТ с целью профилактики преждевременного старения. Пациентам косметологического профиля была проведена терапия по комплексным протоколам, включающим аминокислотно-заместительную терапию, IV-терапию, контурную пластику препаратами на основе полимолочной кислоты и аппаратные методы (микроигольчатый RF-лифтинг с изолированными и неизолированными иглами, ультразвуковой SMAS-лифтинг, абляционные лазерные методики, IPL-терапия). В результате был разработан алгоритм ведения пациента с НДСТ в косметологической практике. Описанные клинические случаи показывают, что выявление признаков НДСТ позволяет значительно улучшить качество жизни пациента и профилировать преждевременное старение.

**Ключевые слова:** дерма, коллаген, старение кожи, птоз, эстетическая косметология

**Для цитирования:** Свечникова Е.В., Моржанаева М.А., Горская А.А., Максимова Ю.В. Протоколы коррекции признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью аппаратных и инъекционных методов у пациентов косметологического профиля. *Медицинский совет*. 2023;17(2):15–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>.

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

## Protocols on correction of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia using hardware and injection techniques in cosmetic patients

**Elena V. Svechnikova**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

**Maria A. Morzhanaeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria\_morzhanaeva@mail.ru

**Antonina A. Gorskaya**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0314-7035>, aa.gorskaya@gmail.com

**Yuliya V. Maximova**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9094-1714>, 164706@mail.ru

<sup>1</sup> Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

<sup>2</sup> Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

<sup>3</sup> Skin Expert Clinic; 25, Bldg. 5, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119313, Russia

<sup>4</sup> O'LIVE Clinic; 31A, Timiryazev St., Nizhniy Novgorod, 603022, Russia

<sup>5</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyy Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

### Abstract

Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is a genetically determined condition with a progressive course characterized by defects in the fibrous structures and the basic connective tissue substance, leading to impaired formation of organs and systems, which determines the features of the associated pathology, as well as the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. In dermatological and cosmetological practice, the issue of UCTD is very topical, as individual external presentations of the connective tissue dysmorphogenesis among young people can reach 85.4%. In recent decades, a real revolution has taken place in aesthetic medicine, which is associated with the emergence of new injectable products, development of hardware, cellular and thread techniques. Every year new methods of treatment emerge and the existing ones are improved. Statistics of the past years show that minimally invasive non-surgical interventions are becoming more and more popular in all countries, their number significantly exceeds the number of surgical operations. To date, there are 2 groups of methods aimed at collagen stimulation: hardware techniques and injection methods. The effectiveness of the use of polylactic acid drugs as the first-line drugs for the correction of UCTD in order to prevent premature ageing was evaluated in the presented clinical cases. Patients with a cosmetology profile were treated according to the complex protocols that included amino acid replacement therapy, IV therapy, contour correction with drugs containing polylactic acid and hardware techniques (microneedle RF lifting with insulated and non-insulated needles, ultrasonic SMAS lifting, ablative laser techniques, Ipl-therapy). As a result, an algorithm for managing a patient with UCTD was developed in the cosmetology practice. The provided clinical cases show that the detection of signs of UCTD can significantly improve the patient's quality of life and prevent premature aging.

**Keywords:** dermis, collagen, skin aging, ptosis, aesthetic cosmetology

**For citation:** Svechnikova E.V., Morzhanaeva M.A., Gorskaya A.A., Maximova Y.V. Protocols on correction of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia using hardware and injection techniques in cosmetic patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – это генетически детерминированное состояние с прогрессирующим течением, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов. В дерматологической и косметологической практике проблема НДСТ весьма актуальна, т. к. отдельные внешние проявления дисморфогенеза соединительной ткани среди молодых могут достигать 85,4% [1–4]. В последние десятилетия в эстетической медицине произошла настоящая революция, связанная с появлением новых инъекционных продуктов, развитием аппаратных, клеточных и нитевых методик. Каждый год появляются новые и совершенствуются существующие методы лечения. Статистика последних лет показывает, что малоинвазивные нехирургические вмешательства становятся все более популярными во всех странах, их количество существенно превышает количество хирургических операций.

## АМИНОКИСЛОТНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (АЗТ): ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Основной компонент дермы – это коллаген, органическое соединение из группы фибриллярных белков (рис. 1).

Сосочковый слой дермы образован более мелкими пучками волокон коллагена, в нем преобладает большое

количество клеток (фибробласты, фиброциты, тучные клетки, Т-лимфоциты).

В то время как сетчатый слой характеризуется более крупными пучками, формирующими характерную сеть, обеспечивающую прочность кожи, отсюда и название слоя – сетчатый.

По меньшей мере 28 различных типов коллагена (обозначенных римскими цифрами от I до XXVIII) в настоящее время очерчены в суперсемействе коллагена на основе морфологии, аминокислотного состава и физических свойств. В дерме в основном содержится коллаген I (сетчатый слой) и III (сосочковый слой) типов.

- Тип I составляет от 80 до 85% матрикса дермы и отвечает за эластичность. Коллаген типа I является главным «союзником» старения. Как было установлено B.R. Nelson et al., в результате фотостарения содержание коллагена в коже снижается [5].

- Тип III по важности на втором месте, составляет от 10 до 15% матрикса. Волокна отличаются меньшим диаметром в сравнении с волокнами коллагена типа I и формируют более мелкие пучки, обеспечивая коже гибкость.

- Тип IV является структурной составляющей базальной мембраны.

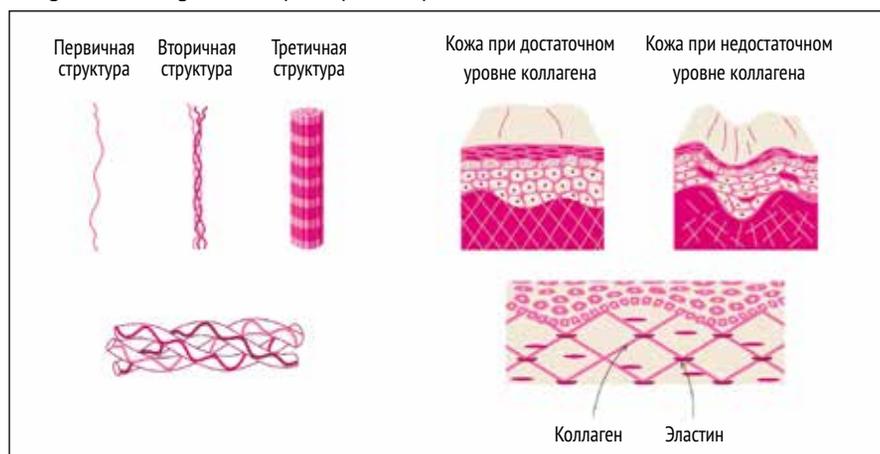
- Тип V диффузно распространен в дерме и составляет от 4 до 5% матрикса.

- Тип VII участвует в образовании заякоренных фибриллов.

- Тип XVII локализуется в гемидесмосомах, которые связывают клетки эпителия с лежащей под ними базальной мембраной.

В молодой коже преобладают волокна коллагена типов I (80%) и III (15%), что составляет 6 : 1. С возрастом

- **Рисунок 1.** Коллаген – основной компонент дермы
- **Figure 1.** Collagen is the principal component of the dermis



происходит уменьшение содержания коллагена типа I, что ведет к утолщению и нарушению связей между волокнами [6].

Синтез коллагена начинается с транскрипции ДНК в матричную РНК в ядре фибробластов (рис. 2).

Трансляция белков происходит в эндоплазматическом ретикулуме. Для синтеза необходимы микроэлементы, такие как магний и цинк.

После синтеза полипептидные цепи проходят несколько ферментативных модификаций, в том числе гидроксирования из пролина и лизина, которые требуют кислорода, двухвалентного железа и аскорбиновую кислоту (витамин С).

После завершения процессинга и сборки проколлагена I типа он секретируется во внеклеточное пространство. Во время или после экзоцитоза внеклеточные ферменты, проколлагеновые пептидазы, удаляют N-концевой и C-концевой пропептиды. Полученный белок, часто

называемый тропоколлагеном (или просто коллагеном), почти полностью состоит из трехцепочечной спирали. Удаление обоих пропептидов позволяет молекулам коллагена полимеризоваться в нормальные фибриллы во внеклеточном пространстве.

Потенциально катастрофической сборки фибрилл внутри клетки не происходит как потому, что пропептиды ингибируют образование фибрилл, так и потому, что лизилоксидаза, катализирующая образование реактивных альдегидов, является внеклеточным ферментом.

Посттрансляционная модификация проколлагена имеет решающее значение для образования зрелых молекул коллагена и их сборки в коллагеновые волокна.

Однако прежде чем стимулировать синтез коллагена, необходимо дать эссенциальные аминокислоты для синтеза коллагена I и III типов и направить воспаление по контролируемому пути.

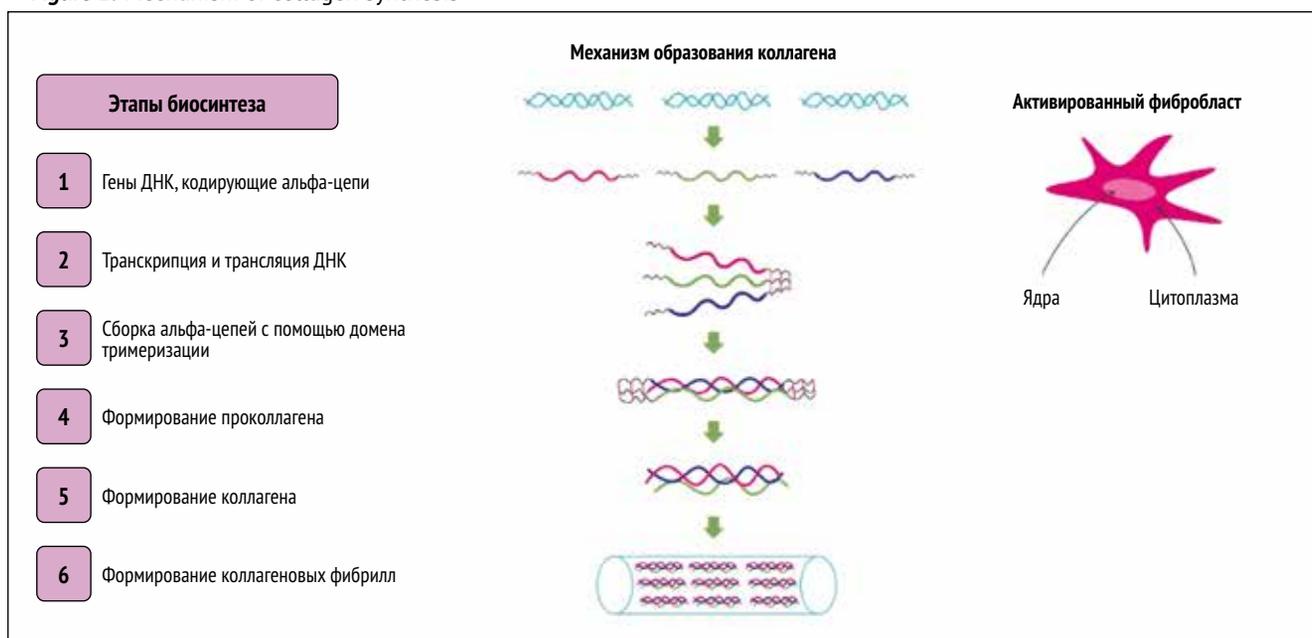
Именно это патофизиологическое обоснование дало начало появлению аминокислотно-заместительной терапии (АЗТ) – первой линии в выборе тактики подготовки пациентов к стимуляционным инвазивным процедурам.

АЗТ представляет собой инъекционное введение аминокислот (глицин, L-пролин, L-лизин моногидрохлорид, L-лейцин), которые ответственны за выработку коллагена.

Показания для АЗТ:

- фото- и хроностарение кожи лица и тела (морщины, птоз и/или снижение тургора тканей, эластоз и т. п.);
- стрии различной длительности существования;

- **Рисунок 2.** Механизм синтеза коллагена
- **Figure 2.** Mechanism of collagen synthesis



- подготовка к эстетическим процедурам (пластической операции, фракционному фототермолизу, радиоволновому или ультразвуковому лифтингу, лазерным абляционными процедурами) и реабилитация после них;
- признаки дисплазии соединительной ткани.

## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Основное вещество соединительной ткани представлено во всем организме и участвует в формировании стромы органов, перемычек между другими тканями, кожи и костной ткани, поэтому для дисплазий соединительной ткани характерна полиорганность и полисистемность поражений [7]. Внешнее проявление является выражением генного комплекса, воздействующего на пенетрантность и экспрессивность отдельных генов [8].

При этом заболевание возникает в том случае, когда клетки не в состоянии производить достаточное количество правильно функционирующего коллагена с правильной пространственной ориентацией и/или не могут минимизировать внутриклеточное и внеклеточное накопление дефектного коллагена. Заболевание может развиваться в результате 3 дефектов:

- Нарушение контроля выхода нефункционального коллагена из клетки с нарушением структуры матрикса или взаимодействием с другими компонентами внеклеточного матрикса.
- Недостаточная продукция функционального коллагена с нарушением фолдинга (сборки третичной структуры молекулы) или влиянием на активность шаперонов (белков, участвующих в формировании третичной структуры белка).
- Нарушение фолдинга может подавить функцию эндоплазматического ретикулума с накоплением внутриклеточного коллагена, а также привести к хроническому клеточному стрессу и апоптотической сигнализации.

Аномальные спирали коллагенового волокна могут быть гиперчувствительны к механическим нагрузкам [9]. А нарушение структуры и функциональная неполноценность соединительной ткани у пациентов с ДСТ могут не обеспечить адекватный противовоспалительный и репарационный ответ кожи после ее повреждения [10].

Морфологически при дисплазиях соединительной ткани возможно изменение фибробластов и внеклеточного матрикса: коллагеновых и эластических волокон, гликопротеинов и протеогликанов.

В генетических факторах отмечены мутации генов соединительно-тканых белков и ферментов, участвующих в обмене соединительной ткани. Также, по данным некоторых авторов, в развитии дисплазии соединительной ткани имеют значение дисэлементозы, в частности гипомagneмия [11]. Так, гипомagneмия может привести к нарушению механических свойств соединительной ткани по причине ингибирования синтеза структурных молекул. Дефицит микроэлементов может приводить к повышенной деградации коллагеновых, эластиновых волокон и гиалуроновой кислоты [12]. Другие важные компоненты, влияющие на проявление дисплазии соединительной ткани, – это витамин D и цитокиновый баланс,

т. к. цитокины могут участвовать в регуляции морфогенетических процессов синтеза и деградации соединительной ткани [13, 14].

### Клинические характеристики:

- Тесты на хрупкость капилляров (щипковая проба, жгутная проба) положительны – синяки, экхимозы и петехии.
- Следует обратить внимание на такой симптом, как кожная гиперрастяжимость (безболезненное натяжение кожи (3 см) на тыльной стороне кисти, лбу, локтевых суставах, боковых концах ключиц и кожной складке на кончике носа).

Так, по данным исследования Н.Ю. Кононовой и соавт., преобладающими кожными клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани были легкоранимая кожа, повышенная растяжимость, вялая, рыхлая структура и стрии [14]. При оценке инволюционных изменений кожи в группе пациентов с дисплазией соединительной ткани отмечены значимые увеличения глубины носогубных складок, морщин лба и области глаз, глубины носослезной борозды (табл. 1).

### Для косметологов и пластических хирургов особенно важно отметить особенности заживления ран при НДСТ:

- Последняя стадия заживления раны – это **формирование соединительной ткани**. В норме коллаген секретируется фибробластами и гладкомышечными клетками как мономер, затем во внеклеточном пространстве эти мономеры полимеризуются в спиральноориентированные плотные нерастворимые волокна, далее происходит ремоделирование коллагена и формирование переплетающейся сети волокон.
- Реконструкция раны зависит от равновесия между образованием коллагена и его деградацией, т. е. для нормального ранозаживления коллаген должен не только синтезироваться, но и разрушаться.

■ **В гипертрофических и келоидных рубцах образование коллагена преобладает над его распадом из-за недостатка коллагеназы**, вследствие чего развивается мощный фиброз. В качестве важнейших местных факторов при обширных травмах, провоцирующих воспаление, рассматривают тканевую гипоксию и ишемию, которые на фоне наследственной дисплазии инициируют развитие **келоидообразования**.

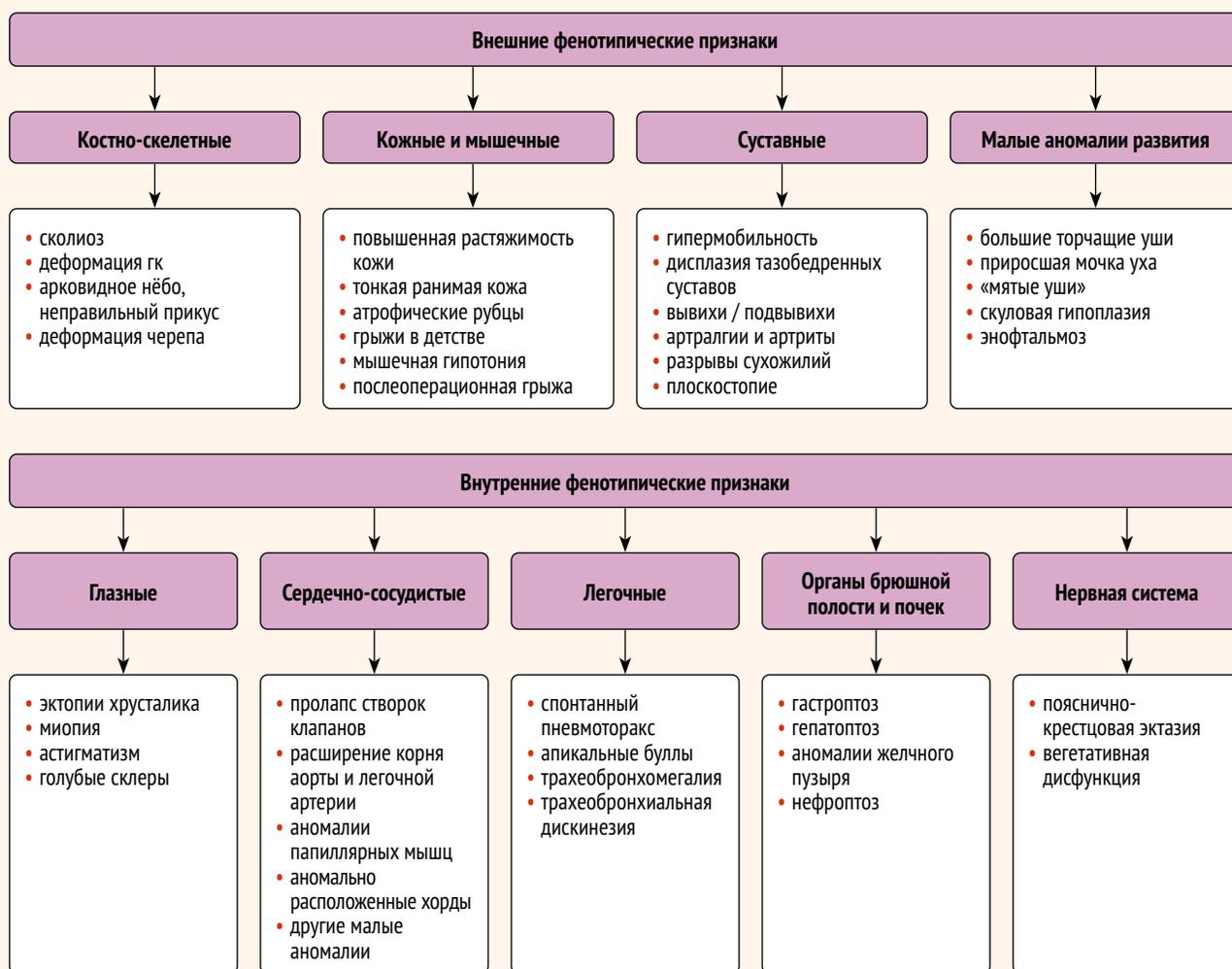
■ У пациентов с ДСТ с большой частотой встречается **особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги», что свидетельствует о неполноценности коллагена кожи**.

■ Диагностическую и прогностическую информативность имеют такие биохимические показатели, как уровень **оксипролина или гидроксипролина в моче и крови, определение сульфатированных и суммарных гликозаминогликанов**.

■ Уровень свободного гидроксипролина служит маркером процессов деструкции коллагена, а пептидосвязанный гидроксипролин отражает как процессы распада, так и биосинтеза коллагена.

**В разрезе косметологических процедур это означает отсутствие ярко выраженного лифтинг-эффекта** от большинства процедур. Постановка нитей, контурная пластика

- **Рисунок 3.** Структура внешних и внутренних факторов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани
- **Figure 3.** The structure of external and internal factors in undifferentiated connective tissue dysplasia



- **Таблица 1.** Характерные изменения кожи и подкожно-жировой клетчатки при недифференцированной дисплазии соединительной ткани
- **Table 1.** The characteristic skin and subcutaneous tissue changes in undifferentiated connective tissue dysplasia

Характеристики кожи и подкожно-жировой клетчатки	Состояние
<b>Характеристика кожи</b>	Тонкая, легкоранимая, просвечивающая, сухая, вялая и рыхлая структура кожи, гиперрастяжимость (безболезненное оттягивание кожи на 3 и более см)
<b>Регенерация</b>	Нарушена (снижена)
<b>Рубцы</b>	Атрофические стрии, не связанные с беременностью или изменением массы тела, келоидные рубцы. Специфический кожный симптом – особый вид заживления кожи в виде «папиросной бумаги»
<b>Инволюционные изменения кожи</b>	Раннее появление морщин и складок, наиболее выраженные носогубные складки и носослезные борозды, реже морщины в области глаз и морщины в области лба
<b>Структурные изменения подкожно-жировой клетчатки, связок, поверхностных и глубоких жировых пакетов, мышечной, хрящевой и костной ткани</b>	Прогрессивная потеря объема жировых пакетов, их смещение, ослабление связок, резорбция хрящевых и костных структур, гипертонус мышц-депрессоров приводят к появлению на лице складок, борозд, зон депрессии, птозу мягких тканей, изменению контуров лица и шеи
<b>Дополнительные признаки</b>	Сферообразные подкожные образования в области локтей и колен. Положительные пробы щипка, жгута (образование кровоподтеков, петехий, экхимозов)

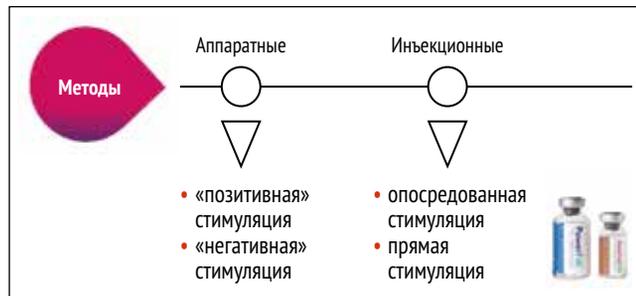
будут неэффективны. Через непродолжительное время эффект от процедур будет минимальным. Выше риск осложнений при ботулинотерапии и контурной пластике в целом. Пациенты с НДСТ чаще отекают от филлеров на основе гиалуроновой кислоты. Кроме того, препараты для контурной пластики подвержены миграции так же, как и нити (ввиду дефектности связочного аппарата).

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОЛЛАГЕНОСТИМУЛЯЦИИ В КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

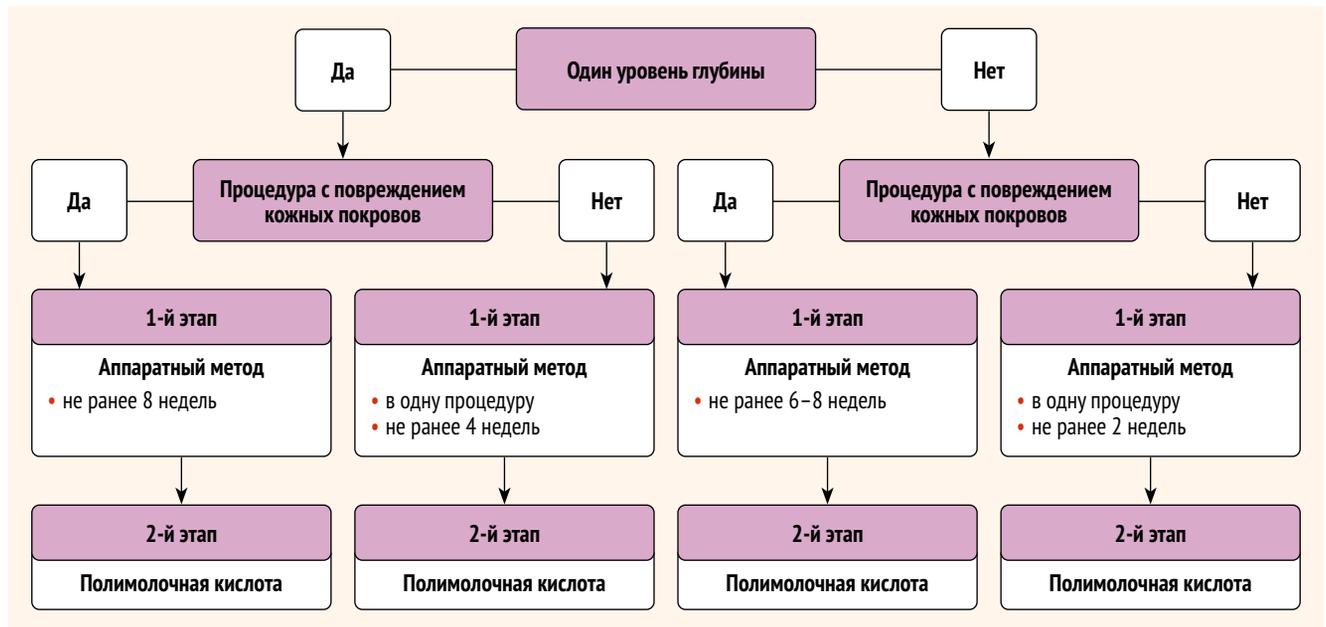
В последние десятилетия в эстетической медицине произошла настоящая революция, связанная с появлением новых инъекционных продуктов, развитием аппаратных, клеточных и нитевых методик. Каждый год появляются новые и совершенствуются существующие методы лечения. Статистика последних лет показывает, что малоинвазивные нехирургические вмешательства становятся все более популярными во всех странах, их количество существенно превышает количество хирургических операций.

На сегодняшний день различают 2 группы методов, направленных на коллагеностимуляцию – аппаратные и инъекционные (рис. 4).

- **Рисунок 4.** Методы стимуляции коллагена
- **Figure 4.** Different methods for stimulating collagen



- **Рисунок 5.** Формирование сочетанных протоколов
- **Figure 5.** Formation of concomitant protocols



При сочетании аппаратных и инъекционных методов коллагеностимуляции первым этапом следует отдать предпочтение аппаратному как одному из основных источников проколлагена. Интервал между аппаратным и инъекционным методами зависит от выбора метода позитивной или негативной стимуляции. При использовании позитивной стимуляции интервал может составлять от 2 нед., при выборе негативной – не менее 4–6 нед. (рис. 5).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Елена 57 лет обратилась с жалобами на нечеткий овал лица, с возрастными изменениями. Тип старения: смешанный, гравитационный птоз III степени. Отмечаются участки гиперпигментации, признаки фотостарения (рис. 6, 7).

Микроигольчатый RF-лифтинг Scarlet в области лица и шеи на уровнях 4, 3, 2, 1 мм с целью уменьшения объемов субментальной и носогубной зон, уплотнения и лифтинга мягких тканей, сглаживания микрорельефа кожи и векторного лифтинга препаратом AestheFill в сочетании с аминокислотно-заместительной терапией дал результат, представленный на рис. 6В и 7В.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

На прием обратилась пациентка С. 57 лет с жалобами на гиперпигментацию, нечеткий овал лица и сухость кожи. Тип старения мелкоморщинистый, гравитационный птоз II степени. Отмечаются участки гиперпигментации, признаки фотостарения (рис. 8А и 9А).

Была проведена IPL-терапия Lumessa – 1 процедура в сочетании с AestheFill и аминокислотно-заместительной терапией. Результат представлен на рис. 8В, 9В.

- **Рисунок 6.** Признаки смешанного, гравитационного птоза III степени до (А) и после (В) лечения (профиль)
- **Figure 6.** Signs of mixed, grade III gravitational ptosis before (A) and after (B) treatment (profile)



- **Рисунок 8.** Гравитационный птоз III степени, участки гиперпигментации, признаки фотостарения до (А) и после (В) лечения (анфас)
- **Figure 8.** Grade III gravitational ptosis, hyperpigmentation spots, signs of photoaging before (A) and after (B) treatment (full face)



- **Рисунок 7.** Признаки смешанного, гравитационного птоза III степени до (А) и после (В) лечения (анфас)
- **Figure 7.** Signs of mixed, grade III gravitational ptosis before (A) and after (B) treatment (full face)



- **Рисунок 9.** Пациентка С. перед началом лечения (А) и через месяц (В) после комплексной коррекции (участки слева)
- **Figure 9.** Patient S. before treatment (A) and a month (B) after complex correction (areas on the left)



### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Е. 42 лет обратился с жалобами на нечеткий овал лица, глубокие морщины, расширенные поры. Имеет резистентность к ботулотоксинам, гравитационный птоз I степени, выраженные морщины в проекции носогубного треугольника (рис. 10). На рис. 10В, 11В представлен результат коррекции через 1 мес. после введения препарата AestheFill и одного фракционного лазерного омоложения на аппарате ДЕКА CO2.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Пациент Елена 45 лет обратилась с жалобами на выраженные стрии в области живота, послеоперационный рубец и дряблость кожи (рис. 12А, 13А).

Был проведен микроигльчатый RF-лифтинг насадкой 40pin в области живота на уровнях 7–5–3 мм с целью уплотнения и сглаживания микрорельефа кожи, уменьшения выраженности стрий в сочетании с AestheFill. Результат представлен на рис. 12В, 13В.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие принципы всех рекомендаций пациентам, имеющим признаки НДСТ, изложены в табл. 2 и направлены на поддержку синтеза коллагеновых волокон (контроль полноценности питания, дополнительное внутрикожное введение гиалуроновой кислоты, аминокислот, витаминов) и применение полимолочной кислоты.

Опубликованных работ по косметологической коррекции достаточно мало, и данное направление требует

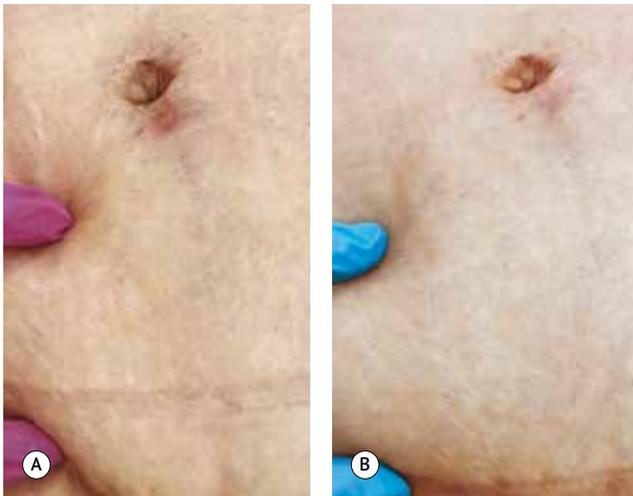
- **Рисунок 10.** Гравитационный птоз I степени, выраженные морщины в проекции носогубного треугольника до (А) и после (В) лечения (участки справа)
- **Figure 10.** Grade I gravitational ptosis, pronounced wrinkles in the projection of the nasolabial triangle, before (A) and after (B) treatment (areas on the right)



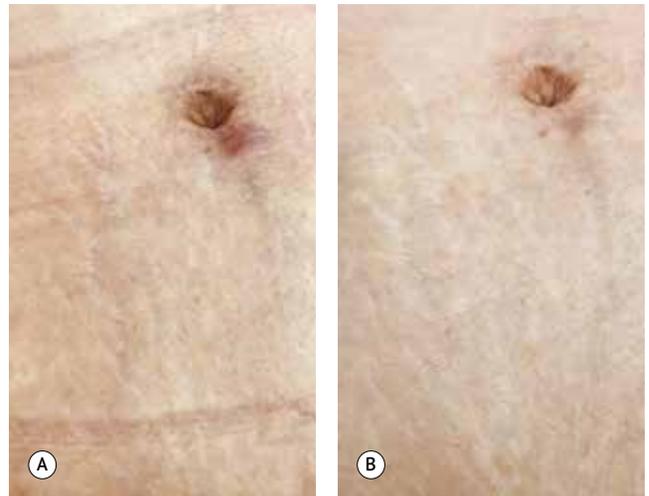
- **Рисунок 11.** До курса терапии (А) и через 1 мес. после (В) лечения (анфас)
- **Figure 11.** Before the course of therapy (A) and 1 month after (B) treatment (full face)



- **Рисунок 12.** Стрии в области живота, послеоперационный рубец и дряблость кожи до (А) и после лечения (В)
- **Figure 12.** Stretch marks in the abdomen, postoperative scar and skin sageness before (A) and after treatment



- **Рисунок 13.** Стрии в области живота, послеоперационный рубец и дряблость кожи до (А) и после лечения (В)
- **Figure 13.** Stretch marks in the abdomen, postoperative scar and skin sageness before (A) and after treatment (B)



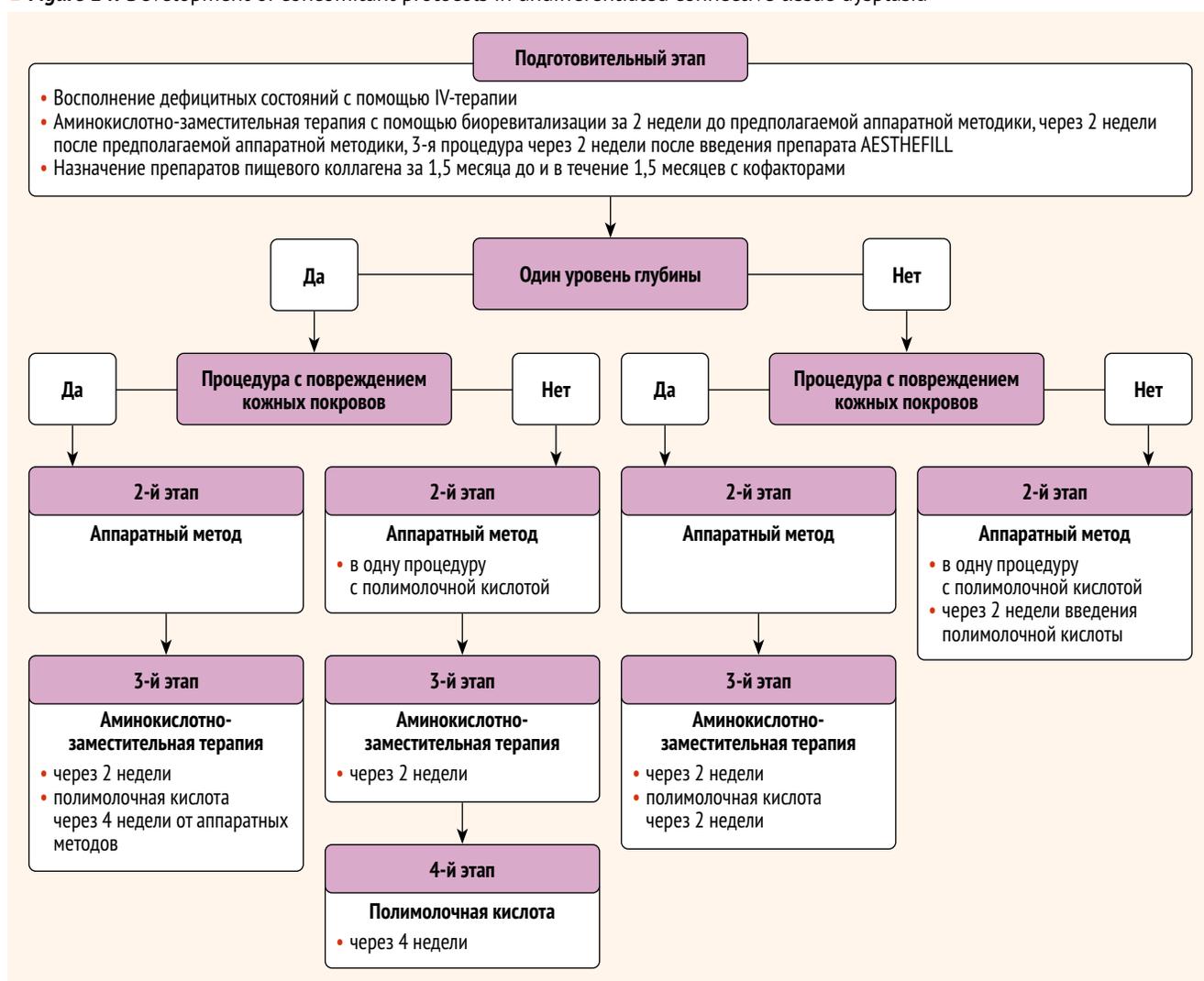
- **Таблица 2.** Рекомендации пациентам, имеющим признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани
- **Table 2.** Recommendations for patients with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia

Рекомендации	Выполнение
<b>Физическая активность</b>	Адекватная, без чрезмерных усилий и длительных статических напряжений
<b>Питание</b>	Разнообразное. Пища, обогащенная белком, хондроитинсульфатами. Продукты, обогащенные веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани: витаминами С, Е, В6, D, Р и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой
<b>Дополнение к питанию</b>	Для стимуляции процесса синтеза коллагена целесообразно использовать аскорбиновую кислоту (витамин С), препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат и их аналоги), стекловидное тело, витамин Д, карнитина хлорид и др. в сочетании с витаминами группы В (В1, В2, В3, В6) и микроэлементами (медь, цинк, магний, марганец и др.); последние являются кофакторами биохимических реакций внутри- и внеклеточного созревания молекулы коллагена и других структурных элементов соединительной ткани. Для коррекции нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов применяют хондропротекторы: хондроитинсульфат (структур), глюкозаминсульфат (дона) и др. Для улучшения состояния минерального обмена у пациентов с наследственными коллагенопатиями используются препараты, нормализующие фосфорно-кальциевый обмен: витамин D2, а по показаниям – его активные формы: альфакальцидол, оксидевит (альфакальцидол) и др.

- **Таблица 2 (окончание).** Рекомендации пациентам, имеющим признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани
- **Table 2 (ending).** Recommendations for patients with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia

Рекомендации	Выполнение
<b>Дополнение к питанию</b>	С целью стабилизации синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, а также для стимуляции метаболических и коррекции биоэнергетических процессов могут использоваться следующие курсы лечения. <i>1-й курс:</i> магнерот по 2 табл. 3 раза в день в течение 1 нед., далее 2–3 табл. в сут. до 4 мес.; аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день – 4 нед.; милдронат 5 мл раствора в/в на аутокрови № 10, далее по 250 мг 2 раза в день 12 дней; затем актовегин 80–200 мг в/в капельно № 10, затем по 200 мг 3 раза в день внутрь перед едой 4 нед. <i>2-й курс:</i> цинкит по 1 табл. 2 раза в день 2–4 мес.; рибоксин 10 мл 2% раствора в/в № 10, затем по 1 табл. 3 раза в день 2 мес. <i>3-й курс:</i> сульфат меди 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в день, 4 нед.; струкум 500 мг 2 раза в день во время еды 4 мес.; кальций-сандоз форте 500 мг/сут 1–2 мес. Мексидол 2–4 мл в/в струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида № 10, затем 0,25–0,50 г в сут. в 2–3 приема до 2–6 нед. На фоне указанных курсов рекомендуется применение лимфотропных трав (корень шиповника, трава манжетки, кровохлебки) в виде отваров 2–3 раза в день с заменой состава сбора каждые 2 нед.
<b>Дополнительно</b>	Консультации других специалистов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ортопед</li> <li>• Стоматолог</li> </ul> Коррекция тревожно-депрессивных расстройств (рациональная психотерапия или медикаментозная коррекция)
<b>Эстетическое лечение</b>	Улучшение микроциркуляции и трофики тканей – массаж и микротоковая терапия. АЗТ – инъекционное введение аминокислот (глицин, L-пролин, L-лизин моногидрохлорид, L-лейцин), курс биоревитализации с аминокислотами как подготовка к коллагенстимулирующим процедурам и в период реабилитации. Выбор коллагенстимулирующих инъекционных препаратов на основе полимолочной кислоты, гидроксипапатита кальция. Выбор аппаратных методик (микроигольчатый RF-лифтинг с изолированными и неизолированными иглами, ультразвуковой SMAS-лифтинг, абляционные лазерные методики, Ipl-терапия). Перед оперативными вмешательствами: восстановление репаративной способности кожи и восполнения дефицитных состояний за счет IV-нутритивной терапии

- **Рисунок 14.** Формирование сочетанных протоколов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани
- **Figure 14.** Development of concomitant protocols in undifferentiated connective tissue dysplasia



дальнейшего исследования. Но однозначный тон публикаций говорит о необходимости снижения агрессивности косметологических процедур, назначения дополнительных методик для поддержки синтеза коллагеновых волокон, и отдельно подчеркивается значимость витамина С (кофактора пролилгидроксилаз и лизилгидроксилаз) и витамина D (способствующего заживлению ран). Алгоритм ведения пациентов с НДСТ представлен на рис. 14.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема своевременной диагностики дисплазии соединительной ткани у пациентов косметологического и дерматологического профиля остается актуальной в настоящее время. С одной стороны, ее актуальность

подчеркивает разнообразие агрессивных методик в косметологии (как и деструктивных при удалении новообразований кожи в дерматологии), а значит, и значительный риск осложнений после данных манипуляций. С другой стороны, проявления дисплазии крайне разнообразны, методов диагностики и скрининга очень много, поэтому четкая и единая концепция прослеживается очень слабо. Но врачам косметологам и дерматологам необходимо знать хотя бы самые распространенные и ключевые признаки дисплазии соединительной ткани, которые можно выявить при физикальном обследовании пациента для того, чтобы отнести пациента в зону риска и назначать грамотно аминокислотно-заместительную терапию. 

Поступила / Received 18.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2023

Принята в печать / Accepted 13.02.2023

## Список литературы / References

1. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. М.: КСТ Интерфорум; 2016. 520 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28171409&ysclid=lee7qu1v1w549821481>. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Viktorova I.A. *Connective tissue dysplasia in the primary care practice*. Moscow: KST Interforum; 2016. 520 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28171409&ysclid=lee7qu1v1w549821481>.
2. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Громова О.А. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1–2):1–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskogo-nauchnogo-meditsinskogo-obschestva-terapevtov-po-diagnostike-lecheniyu-i-reabilitatsii>. Martynov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., Verшинina M.V., Viktorova I.A., Gromova O.A. et al. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1–2):1–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskogo-nauchnogo-meditsinskogo-obschestva-terapevtov-po-diagnostike-lecheniyu-i-reabilitatsii>.
3. Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П., Баранов А.А., Бутолин Е.Г. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;(7):9–42. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>. Akatova E.V., Anikin V.V., Arsent'ev V.G., Arutyunov G.P., Baranov A.A., Butolin E.G. Undifferentiated connective tissue dysplasia (draft clinical guidelines). *Therapy*. 2019;(7):9–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>.
4. Calleja-Agius J., Brincat M., Borg M. Skin connective tissue and ageing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(5):727–740. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.06.004>.
5. Nelson B.R., Majmudar G., Griffiths C.E., Gillard M.O., Dixon A.E., Tavakkol A. et al. Clinical improvement following dermabrasion of photoaged skin correlates with synthesis of collagen I. *Arch Dermatol*. 1994;130(9):1136–1142. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8085868>.
6. Сметанин М.Ю., Нурғалиева С.Ю., Кононова Н.Ю., Пименова Л.Т., Чернышова Т.Е. Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2019;17(4):102–106. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-102-106>. Smetanin M.Yu., Nurgalievа S.Yu., Kononova N.Yu., Pimenova L.T., Chernyshova T.E. Bone mineral density and bone turnover markers in women with connective tissue dysplasia. *Practical Medicine*. 2019;17(4):102–106 (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-102-106>.
7. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. Дисплазия соединительной ткани: роль коллагеновых белков дермы (обзор литературы). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;(3):19–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-soedinitelnoy-tkani-rol-kollagenovyh-belkov-dermy-obzor-literatury>. Lyakhovetsky B.I., Glazkova L.K., Peretolchina T.F. Connective tissue dysplasia: significance of dermal collagen proteins (review of literature). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;(3):19–22 (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-soedinitelnoy-tkani-rol-kollagenovyh-belkov-dermy-obzor-literatury>.
8. Jones M.G., Andriotis O.G., Roberts J.J., Lunn K., Tear V.J., Cao L. et al. Nanoscale dysregulation of collagen structure-function disrupts mechano-homeostasis and mediates pulmonary fibrosis. *Elife*. 2018;(7):e36354. <https://doi.org/10.7554/eLife.36354>.
9. Jansen K.A., Licup A.J., Sharma A., Rens R., MacKintosh F.C., Koenderink G.H. The role of network architecture in collagen mechanics. *Biophys J*. 2018;114(11):2665–2678. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.04.043>.
10. Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медицинский биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;4(24):164–172. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164164-172>. Ben Salha M., Repina N.B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;4(24):164–172 (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164164-172>.
11. Кононова Н.Ю., Бутолин Е.Г., Иванов В.Г., Максимова М.В. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Удмуртского университета. Биология. Науки о земле*. 2017;27(3):362–366. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-urovnya-magniya-v-rotovoy-zhidkosti-u-zhenschin-s-nedifferentsirovannoy-displaziey-soedinitelnoy-tkani>. Kononova N.Yu., Butolin E.G., Ivanov V.G., Maximova M.V. Evaluation of magnesium level in oral liquid of woman with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Biologiya. Nauki o zemle*. 2017;27(3):362–366. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-urovnya-magniya-v-rotovoy-zhidkosti-u-zhenschin-s-nedifferentsirovannoy-displaziey-soedinitelnoy-tkani>.
12. Bouillon R., Marocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B. et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>.
13. Санеева Г.А. Цитокиновая регуляция и особенности аутоиммунитета при синдроме гипермобильности суставов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):319–325. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11066>. Saneeva G.A. Cytokine regulation and autoimmunity features in patient with joint hypermobility syndrome. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(2.2):319–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11066>.
14. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Бутолин Е.Г., Данилова О.В. Косметологические проблемы дисплазии соединительной ткани: клинико-экспериментальное обоснование перспектив мезотерапии. *Справочник врача общей практики*. 2014;(10):59–61. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=305239>. Kononova N.Yu., Chernyshova T.E., Butolin E.G., Danilova O.V. Cosmetological problems of connective tissue dysplasia: clinical and experimental rationale for the prospects for mesotherapy. *Journal of Family Medicine*. 2014;(10):59–61. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=305239>.

---

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

**Обмен исследовательскими данными:** данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

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

**Research data sharing:** derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

---

**Информация об авторах:**

**Свечникова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru

**Моржанаева Мария Андреевна**, главный врач, клиника Skin Expert; 119313, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 25, к. 5; maria\_morzhanaeva@mail.ru

**Горская Антонина Александровна**, врач-косметолог, руководитель, клиника O'LIVE; 603022, Россия, Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 31а; aa.gorskaya@gmail.com

**Максимова Юлия Владимировна**, д.м.н., профессор, врач-генетик, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; 164706@mail.ru

**Information about the authors:**

**Elena V. Svechnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru

**Maria A. Morzhanaeva**, Chief Medical Officer, Skin Expert Clinic; 25, Bldg. 5, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119313, Russia; maria\_morzhanaeva@mail.ru

**Antonina A. Gorskaya**, Cosmetologist, Head of O'LIVE Clinic; 31A, Timiryazev St., Nizhniy Novgorod, 603022, Russia; aa.gorskaya@gmail.com

**Yulia V. Maximova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyy Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; 164706@mail.ru

# Актуальный взгляд на процессы рубцевания кожи и клинический опыт консервативного лечения келоидного рубца

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

**О.В. Поршина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6177-709X>, unleashed72@mail.ru

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

**В.Е. Лемытская**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5039-4691>, lemytskaya@bk.ru

<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

## Резюме

Рубцовые изменения кожи представляют собой актуальную проблему для многих областей практической медицины, в особенности для врачей-дерматовенерологов, косметологов и пластических хирургов. В развитых странах мира ежегодно у 100 млн пациентов появляются новые рубцы и около 11 млн из них являются келоидными. Вопрос дифференциальной диагностики келоидных и гипертрофических рубцов также до сих пор остается предметом дискуссий среди специалистов. Несмотря на большое разнообразие доступных методов лечения келоидных и гипертрофических рубцов, хирургическое иссечение, инъекции глюкокортикостероидов, лазерная терапия, криотерапия, компрессионная терапия и повязки с силиконом являются наиболее эффективными и обоснованными с точки зрения патогенеза методами для коррекции патологических рубцов. Перспективными методами терапии, об эффективности которых в последние годы появляется все больше зарубежных публикаций, считаются: инъекции интерферона, рекомбинантного полипептида TGF-β3 человека, обогащенной тромбоцитами плазмы, блокаторов кальциевых каналов, липофилинг, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, крем на основе агонистов TLR-7, -8 (имиквимод и резиквимод), факторов роста, стволовых клеток. В статье представлен актуальный взгляд на процессы физиологического и патологического рубцевания, наиболее важные аспекты дифференциальной диагностики келоидных и гипертрофических рубцов, понимание которых важно для выбора верной стратегии терапии. Особое внимание уделено патофизиологическим механизмам действия, преимуществам и особенностям применения компрессионной терапии повязками (пластинами) на пластичной нетканой основе из полиуретана и вискозы, покрытой слоем мягкого силикона. Авторами приведен клинический опыт успешной двухэтапной коррекции келоидного рубца – поставкой с применением инъекционной терапии ферментным препаратом на основе гиалуронидазы и силиконовых повязок.

**Ключевые слова:** келоидные рубцы, гипертрофические рубцы, патологическое рубцевание, силиконовые повязки, мягкий силикон

**Для цитирования:** Жукова О.В., Поршина О.В., Острецова М.Н., Лемытская В.Е. Актуальный взгляд на процессы рубцевания кожи и клинический опыт консервативного лечения келоидного рубца. *Медицинский совет.* 2023;17(2):27–34. <https://doi.org/10.21518/ms2023-010>.

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

## Actual view on skin scarring and clinical experience of conservative treatment of keloids

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

**Oxana V. Porshina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6177-709X>, unleashed72@mail.ru

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

**Valentina E. Lemytskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5039-4691>, lemytskaya@bk.ru

<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

Scars are an urgent issue for many areas of practical medicine, especially for dermatovenereologists, cosmetologists and plastic surgeons. Every year, 100 million patients develop new scars and about 11 million of them are keloid. The issue of differential diagnosis of keloid and hypertrophic scars is still the subject of discussion among specialists. Despite the wide variety of available methods of treatment of keloid and hypertrophic – surgical excision, injections of glucocorticosteroids, laser therapy, cryotherapy, compression therapy and silicone bandages are the most effective and pathogenically rationalised methods for the correction of pathological scars. Promising methods of therapy are: injections of interferon, recombinant human TGF-β3 polypeptide, platelet-rich plasma, calcium channel blockers, lipofilling, the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, creams based on imiquimod and resiquimod, growth factors, stem cells. The article presents an up-to-date view on the processes

of physiological and pathological scarring, the most important aspects of the differential diagnosis of keloid and hypertrophic scars, the understanding of which is important for choosing the right therapeutic strategy. Particular attention is paid to the pathophysiological mechanisms of action, the advantages and features of the use of silicone dressings. The authors present the clinical experience of successful two-stage correction of keloid scar – post-acne with the use of injection therapy with hyaluronidase and silicone dressings.

**Keywords:** silicone dressings, silicone sheet, pathologic scars, keloid scars, hypertrophic scars

**For citation:** Zhukova O.V., Porshina O.V., Ostretsova M.N., Lemytskaya V.E. Actual view on skin scarring and clinical experience of conservative treatment of keloids. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):27–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-010>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рубцовые изменения представляют собой актуальную проблему для многих областей практической медицины, а в особенности для врачей-дерматовенерологов, косметологов и пластических хирургов. Согласно данным Sund, в индустриально развитых странах ежегодно около 100 млн человек сталкиваются с проблемой рубцов [1], при этом около 11 млн из этих рубцов келоидные [2]. Несмотря на то что исторически в некоторых культурах рубцам придается особый сакральный смысл [3], в современном обществе рубцы являются скорее нежелательным явлением. Как правило, наличие рубцовых деформаций, особенно на открытых участках тела, ведет к ухудшению качества жизни и негативным эмоциональным переживаниям пациентов вплоть до депрессивных расстройств и нарушений адаптации [4–6]. Так, в многоцентровом исследовании, проведенном J. Tap на примере 723 пациентов с рубцами после акне, было показано, что почти четверть опрошенных чувствовали себя менее привлекательными, 8% сообщили, что из-за рубцов регулярно подвергались словесному и/или физическому насилию, а 16% считали, что они были несправедливо уволены с работы. Кроме того, более трети участников считали, что рубцы влияют на восприятие их окружающими людьми, и избегали публичных выступлений [4].

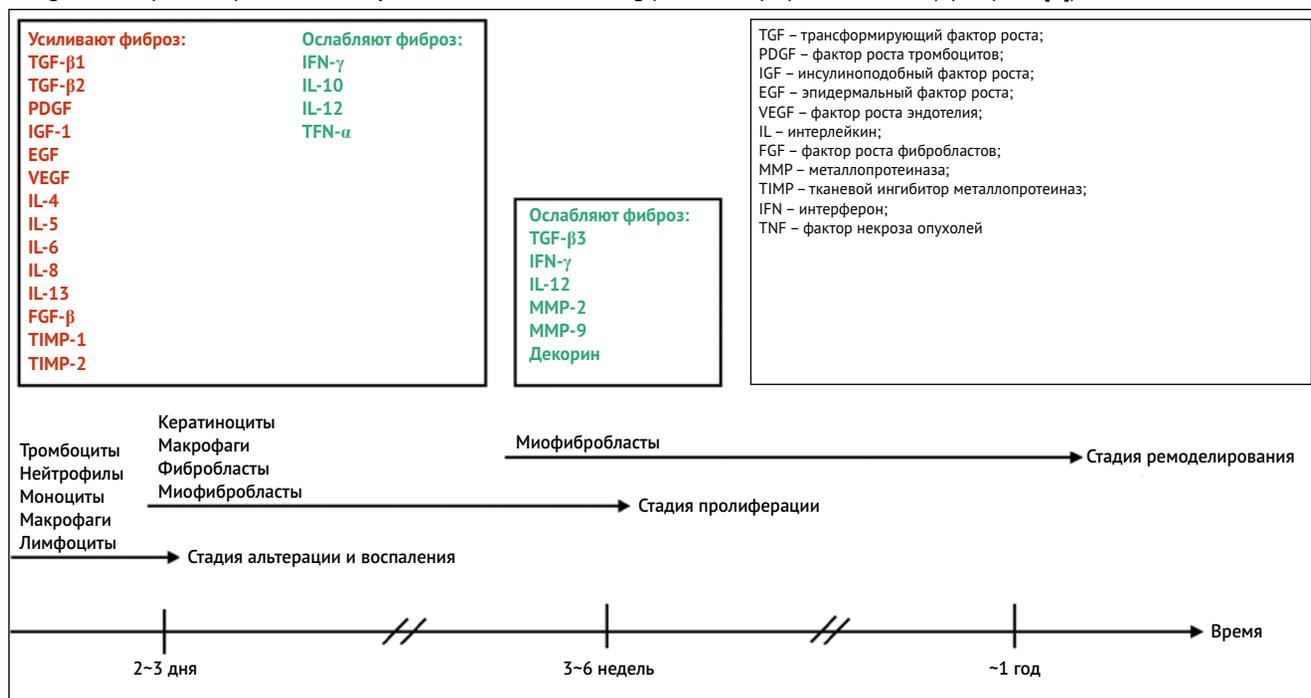
Гистологически рубцы представляют собой соединительную ткань, формирующуюся в процессе заживления в зоне повреждения. Физиологическая эпителизация и восстановление барьерных функций кожи происходят в результате гуморальных, тканевых и клеточных взаимодействий, имеют строгие временные параметры [7] и обусловлены как внешними (глубина и площадь поражения, неправильное нанесение разрезов, инфицирование, чрезмерное натяжение тканей), так и внутренними факторами (реактивность организма, генетическая предрасположенность, изменения гормонального фона, особенности строения соединительной ткани, тканевая гипоксия и т. д.) [8–10].

В процессе нормального ранозаживления и формирования рубца выделяют три последовательные стадии (рис. 1), которые могут наслаиваться друг на друга: альтерации и воспаления (в зарубежных источниках [11, 12] ее часто определяют отдельно как стадию гемостаза и воспаления), пролиферации грануляционной

ткани и ремоделирования (реорганизации) [8, 9]. Первая стадия может длиться порядка двух-трех дней. Вслед за повреждением тканей запускается процесс агрегации тромбоцитов, свертывания крови и формирование фибринового сгустка, а затем уже начинается развернутая фаза активного воспаления [7]. Тромбоциты играют решающую роль в привлечении иммунных клеток к месту повреждения, они выделяют хемоаттрактанты, а также факторы роста [13], которые стимулируют кератиноциты и фибробласты [14]. Кроме того, тромбоциты играют активную роль в раннем подавлении бактериальной инфекции. Они экспрессируют ряд toll-подобных рецепторов (TLR), которые регулируют выработку антимикробных пептидов [11]. Как только образуется сгусток, процесс свертывания крови останавливается, предотвращая чрезмерное тромбообразование. Таким образом, на начальных этапах первой стадии начинается активный синтез различных цитокинов и хемокинов: интерлейкин-8 (IL-8), IL-1, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и др. [8]. В ответ на выработку IL-1 TNF- $\alpha$  из поврежденных сосудов незамедлительно начинают мигрировать полиморфноядерные нейтрофилы, создающие дополнительную защиту раневого участка от микробной инвазии и мертвых тканей посредством фагоцитоза и высвобождения активных форм кислорода (АФК), антимикробных пептидов, эйкозаноидов и протеолитических ферментов [15]. Количество нейтрофилов достигает своего максимума к концу первых суток после повреждения ткани [16], и после реализации своей функции эти клетки подвергаются апоптозу [17]. Следует отметить, что повреждения, лишённые нейтрофилов, заживают физиологично, что позволяет предположить, что роль этих клеток в процессах ранозаживления неопределяющая [7]. Переходу фазы раннего воспаления в позднюю соответствует трансформация моноцитов в макрофаги, синтезирующие факторы роста (например, TGF- $\beta$ 1) и медиаторы воспаления для привлечения фибробластов к месту повреждения и трансформации их в миофибробласты (2–3-е сут.) [8, 17], которые затем секретируют больше коллагена, укрепляя зону повреждения.

Вторая стадия физиологического ранозаживления – пролиферационная. Она характеризуется интенсивной

● **Рисунок 1.** Важные белки и цитокины в процессах заживления ран (адапт. [8])  
 ● **Figure 1.** Important proteins and cytokines in wound healing processes (explained in text) (adapted [8])



активацией кератиноцитов, фибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток, что обеспечивает закрытие раны, отложение матрикса и ангиогенез. Эта стадия может длиться от 2 до 6 нед., в течение которых под действием стимуляторов ангиогенеза, служащих индукторами фактора роста эндотелия (VEGF), TGF-β1, ангиотропина и тромбоспондина, происходит вращание новых капилляров во внеклеточный матрикс. Дермальные фибробласты, находящиеся вблизи повреждения, мигрируют в рану и заполняют внеклеточный матрикс наряду с фибрином, фибронектином, витронектином и гликозаминогликанами. На 2–5-й день фибробласты начинают продуцировать коллаген и новый экстрацеллюлярный матрикс, при этом на ранних этапах ранозаживления коллаген типа III преобладает над коллагеном типа I. В зрелых же рубцах, так же как и в неповрежденной коже, соотношение этих двух видов коллагена обратное [18]. Грануляционная ткань преимущественно образуется за счет проколлагена, эластина, гиалуроновой кислоты и протеогликанов. Резидентные и мезенхимальные фибробласты реагируют на выделяемые тромбоцитами, эндотелиальными клетками и макрофагами сигнальные молекулы, в т. ч. TGF-β и PDGF, в результате чего фибробласты либо становятся профиброзными, откладывая белки внеклеточного матрикса, либо дифференцируются в миофибробласты [11]. Миофибробласты – особая популяция фибробластов – синтезируют актин и десмин, ответственные за сокращение раны. Помимо этого, интенсивно пролиферирующие кератиноциты направляются в рану и, помимо реэпителизации, участвуют в лизисе фибринозного экссудата путем активации тканевого активатора плазминогена и урокиназы и увеличения количества рецепторов к урокиназе [7, 19].

Третья стадия физиологического рубцевания может протекать длительно (от нескольких недель до нескольких лет), в этот период происходит реорганизация внеклеточного матрикса. Кератиноциты, фибробласты и себоциты продуцируют множество активных субстанций: EGF, фактор роста основных фибробластов (BFGF), TGF-β, митоген-активируемые протеинкиназы (MAPs); металлопротеиназы MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, proMMP-1, proMMP-2, proMMP-9). Коллагеназы и матриксные металлопротеиназы, а также интерфероны (INF-α, INF-β, INF-γ) отвечают за перестройку внеклеточного матрикса: коллаген III постепенно сменяется на более структурированный коллаген I, исчезает фибронектин, гиалуроновая кислота и гликозаминогликаны замещаются на протеогликаны, созревает эластин (в зрелом виде он появляется в рубцовой ткани через много месяцев после повреждения) [20]. Дисбаланс между MMPs и их тканевыми ингибиторами (TIMPs) приводит к патологическому рубцеванию поврежденных тканей. При гипертрофических и келоидных рубцах отмечается сниженное количество протеогликана декорина, который связывается с фибриллами коллагена I типа и нейтрализует TGF-β, уменьшая его стимулирующее действие на синтез коллагена, фибронектина и гликозаминогликанов [8]. Также, взаимодействуя с рецепторами VEGF (VEGFR2) и ингибируя факторы роста гепатоцитов и PDGF, декорин ингибирует ангиогенез [21]. Антифибротические свойства декорина привлекают внимание как перспективное терапевтическое средство. Целостность и структура внеклеточного матрикса рубца никогда полностью не возвращаются к характеристикам неповрежденной кожи, как следствие, рубцовая ткань обеспечивает лишь до 80% прочности по сравнению с неповрежденной кожей [22].

В процессе патологического рубцевания при переходе из фазы позднего воспаления в фазу пролиферации в условиях гипоксии и нарушенной микроциркуляции происходит накопление в ране детрита и аномальная продукция цитокинов избыточным количеством макрофагов, что приводит к удлинению стадии воспаления и препятствует активации процессов заживления [7, 23].

Продукты тканевого распада, выступая в роли биологических стимуляторов фиброгенеза, вызывают дисбаланс системы «фибронегенез – фиброклазия» с образованием большого количества клеток фибробластического ряда, отличающихся высоким обменом веществ. Увеличивается концентрация функционально активных фибробластов в зоне патологического процесса, но из-за нарушения микроциркуляции в очаг воспаления перестают проникать свежие макрофаги, активно синтезирующие коллагеназу, – создаются предпосылки для накопления коллагена, что и определяет характер последующих преобразований рубцовой ткани [7]. Именно этот этап является ключевым в запуске процессов образования келоидных и гипертрофических рубцов, что необходимо учитывать при подключении превентивной терапии возможного патологического рубцевания. Также на процесс формирования рубцовой ткани значительное влияние оказывают местные и общие факторы: наличие полирезистентной ассоциативной микрофлоры, нарушение оттока и ухудшение регионарного кровообращения, постоянная травматизация. Все эти процессы способствуют хронизации процесса и приводят к «дисгенерации соединительной ткани и дисбалансированному накоплению макромолекулярных компонентов соединительной ткани», что в результате приводит к формированию рубцов [7].

Несмотря на то что на сегодняшний день предложено порядка 15–20 вариантов классификации рубцов, унифицированной общепризнанной развернутой классификации нет [24, 25]. Как отмечают Д. Прохоров и соавт.: «В последние годы в большинстве классификаций выделяют следующие категории рубцов:

- По объему новообразованной соединительной рубцовой ткани:
  - нормотрофические;
  - атрофические;
  - гипертрофические:
  - линейные гипертрофические рубцы;
  - широко распространяющиеся гипертрофические рубцы;
  - келоидные:
  - малые келоидные рубцы;
  - крупные келоидные рубцы.
- По активности роста:
  - фибробластические (активные, растущие);
  - фиброзные (стабильные).
- По давности возникновения рубцовой ткани:
  - молодые;
  - старые.
- По глубине залегания рубцовой ткани:
  - поверхностные;
  - глубокие» [24].

Нормотрофический рубец как результат адекватного физиологического заживления представляет собой аккуратную, располагающуюся в пределах изначальной зоны повреждения, как правило линейную, тонкую белесую полоску. По цвету практически не отличается от здоровой кожи, иногда может быть пигментирован, по высоте соответствует уровню поверхности кожи, не содержит сосудов и не сопровождается ощущением болезненности. Нормотрофические рубцы в большинстве случаев являются исходом заживления поверхностных ран, а также ровных разрезов на коже при оперативных вмешательствах и благополучном течении процессов заживления тканей.

Атрофические рубцы часто образуются на месте очагов хронического воспаления, как это происходит при акне, а также на месте язвенных дефектов, пиогенных инфильтратов и инфекционных гранулем. Встречаются чаще, чем гипертрофические или келоидные рубцы. Формируются из-за замедления образования новых коллагеновых и эластиновых волокон. Основным отличием атрофических рубцов является отсутствие клеток и сосудов, атрофия дермы и выраженный фиброз. Особая форма атрофических рубцов – стрии образуются в результате разрыва эластических волокон и дефицита коллагена и эластина, которые наблюдаются при быстром наборе или потере веса. Поверхность атрофического рубца располагается ниже уровня окружающей кожи, имеет четкие границы. В зоне формирования таких рубцов отмечается снижение чувствительности [26].

Гипертрофические и келоидные рубцы – соединительнотканые образования, возвышающиеся над поверхностью кожи, возникшие на месте травматического нарушения ее целостности, хирургической манипуляции, в результате хронического воспаления в очаге поврежденной кожи или без видимой причины (спонтанные келоиды). По мнению Н. Короткого и соавт., гипертрофические и келоидные рубцы – это разные стадии одного и того же процесса [27]. Клиническая дифференциальная диагностика данных состояний может представлять затруднения, т. к. внешне рубцы могут быть очень схожи. Однако они отличаются как по динамике и морфологии патологического процесса, так и по эффективности терапии (*табл.*) [7, 10, 28].

Несмотря на имеющиеся клинические различия между келоидными и гипертрофическими рубцами, без морфологического исследования не всегда удастся поставить правильный диагноз [10, 27].

Современная медицина имеет в своем арсенале широкий спектр методик, действие которых направлено на различные этапы этиопатогенеза патологического рубцевания. Рациональная тактика ведения пациентов с патологическими рубцами включает терапевтические, физиотерапевтические, рентгенологические, хирургические, косметические методы. Но, как правило, наиболее удовлетворительного результата удастся достичь при сочетании различных методов.

В случае с атрофическими рубцами терапевтические усилия должны быть направлены на восполнение потерянного объема и структуры измененных тканей. С этой

- **Таблица.** Различия келоидных и гипертрофических рубцов [7, 10]
- **Table.** Differences between keloid and hypertrophic scars [7, 10]

Келоидный рубец	Гипертрофический рубец
Инвазивный рост за пределы исходного повреждения	Рост в пределах исходного повреждения
Спонтанные или посттравматические	Только посттравматические
Преобладающие анатомические области (мочки ушей, грудь, плечи, верхняя часть спины, задняя поверхность шеи, щеки, колени)	Нет преобладающих анатомических областей (но обычно локализуются на разгибательных поверхностях суставов или в областях, подверженных механическим нагрузкам)
Появляются через 3 мес. или позже после повреждения ткани, могут увеличиваться в размерах в течение неопределенно длительного времени	Появляются в течение первого месяца после повреждения ткани, могут увеличиваться в размерах в течение 6 мес., часто регрессируют в течение 1–2 лет
Не связаны с контрактурами	Ассоциированы с контрактурами
Интенсивная окраска (ярко-красная с цианотичным оттенком), гладкая поверхность, плотная консистенция; рельеф поверхности гладкий, лоснящийся, на ней часто обнаруживаются телеангиэктазии	Поверхность поражения неровная, с выступающими участками, матовая, в областях трения и наибольшего натяжения, нередко выявляются кератоз и язвы
Зуд, жжение и резкое повышение глубокой кожной чувствительности (при надавливании на рубец – резкая болезненность) на фоне снижения других видов чувствительности	Субъективные ощущения в виде боли, жжения, парестезий и зуда наблюдаются редко, по интенсивности выражены слабо
IV фототип кожи и выше	Нет связи с фототипом кожи
Генетическая предрасположенность (аутосомно-доминантное наследование, локализация в хромосомах 2q23 и 7p11)	Нет генетической предрасположенности
Отсутствие миофибробластов	Наличие миофибробластов
Коллаген I типа > коллаген III типа	Коллаген I типа < коллаген III типа
Толстые коллагеновые волокна	Тонкие коллагеновые волокна
Рыхло упакованные пучки коллагеновых волокон, образующих узловы структуры	Плотно расположенные пучки коллагеновых волокон в сопровождении эластических волокон линейной конфигурации
Очаги молодой соединительной ткани в толще рубца (на глубине 0,5–0,8 см), обилие юных и гигантских фибробластов	Фибробласты многочисленны, но представлены зрелыми, активно синтезирующими формами
Облитерированные сосуды	Наличие развитой сосудистой сети
Гиперэкспрессия циклооксигеназы – 2	Гиперэкспрессия циклооксигеназы – 1
Высокая частота рецидивов до 40–50% после их иссечения	Рецидивируют редко

задачей весьма эффективно справляются фракционная лазерная и радиочастотная терапия, волюметрическая коррекция филлерами на основе гиалуроновой кислоты и аутологичного жира, реструктурирующая терапия препаратами на основе гидроксиапатита кальция и коллагена и другие методы [29].

Более сложной является проблема коррекции и профилактики гипертрофических и келоидных рубцов. Как правило, это длительный и весьма дорогостоящий процесс, требующий особой комплаентности пациентов. Применение хирургических методов лечения значительно ограничено риском развития рецидива и усиления роста патологически измененных тканей. Как монотерапия хирургическое иссечение приемлемо только для гипертрофических рубцов, иссечение келоидов обычно заканчивается рецидивом в 45–100% случаев, при этом вновь образующиеся келоиды по размеру нередко значительно превышают первоначальные [10, 30]. Поэтому хирургическое иссечение не стоит рассматривать на первых этапах терапии, оно применимо только после окончания роста рубца при отсутствии

результата от консервативного лечения и при развитии функциональных нарушений. Из-за высокого процента рецидивов рекомендуется сочетать хирургическое иссечение келоидов с другими методами лечения: внутривенными инъекциями кортикостероидов (КС), лучевой терапией, криодеструкцией, послеоперационным использованием силиконовых покрытий, давящих повязок и инъекций блеомицина или интерферона [31].

С каждым годом все больший интерес у специалистов вызывает применение лазерных технологий. Однако достоверное терапевтическое превосходство этих методов над хирургическим лечением не доказано. Для коррекции гипертрофических и келоидных рубцов наиболее широко применяются импульсный лазер на красителях (PDL), фракционные CO<sub>2</sub>- (10 600 нм) и Er:YAG (2940 нм) лазеры, длинноимпульсные Nd:YAG-лазеры (1064 нм) [32].

Среди других аппаратных и физиотерапевтических методов для лечения гипертрофических и келоидных рубцов применяются: фотодинамическая (ФДТ), лучевая терапия (букки-терапия, наиболее эффективна при резистентных келоидных рубцах), криотерапия, ультрафонофорез

с ферментными препаратами, микрокристаллическая дермабразия.

Среди актуальных препаратов для инъекционного лечения рубцовых деформаций стоит отметить глюкокортикостероидные, ферментные препараты (бовгиалуронидазы азоксимер, коллагеназа), 5-фторурацил, блеомицин, препараты интерферона, ботулинический нейротропин А.

Перспективными методами терапии, об эффективности которых в последние годы появляется все больше зарубежных публикаций, считаются: инъекции ИНФ, рекомбинантного полипептида TGF- $\beta$ 3 человека, обогащенной тромбоцитами плазмы, блокаторов кальциевых каналов (верапамил), липофилинг, пероральное и наружное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), крем на основе агонистов TLR-7, 8 (имиквимод и резиквимод), факторов роста, стволовых клеток [31, 33].

Для наружного лечения и профилактики патологического рубцевания применяются препараты на основе экстракта лука (флавоноид кверцетин), наружные ферментные препараты, силиконовые гели, повязки и пластыри.

Особого внимания, по мнению авторов, заслуживает компрессионная терапия силиконово-гелевыми повязками (пластинами) и пластырями, вошедшими в практику лечения и профилактики образования гипертрофических и келоидных рубцов еще в начале 1980-х гг. В 1982 г. K. Perkins и K. Walls впервые сообщили о применении силиконовых гелевых пластин для лечения послеожоговых рубцов и контрактур [34]. В опубликованном в 2021 г. Кокрановском обзоре были проанализированы результаты применения повязок с силиконовым гелем, полученные в 20 исследованиях на 873 пациентах в возрасте от 1,5 до 81 года. В исследованиях по профилактике при сравнении с отсутствием лечения частота развития гипертрофических рубцов в группе риска снижалась (OR = 0,46, 95% ДИ = 0,21–0,86). В исследованиях по лечению использование повязок с силиконовым гелем приводило к статистически значимому снижению толщины рубцов (в среднем на 2 мм, 95% ДИ = 1,85–2,14) и улучшению их цвета (OR = 3,49, 95% ДИ = 1,97–6,15) [35].

Многие авторы считают, что точный патофизиологический механизм действия силикона до сих пор остается окончательно не раскрытым [2, 36, 37]. Однако среди возможных механизмов действия силиконовых повязок на келоидные и гипертрофические рубцы отмечают следующие [2, 38, с. 81–82]:

- Создание окклюзии и нормализация гидратации тканей рубца, за счет чего восстанавливаются барьерные функции рогового слоя, уменьшается трансэпидермальная потеря влаги (ТЭПВ), что в свою очередь способствует изменению в рубцовой ткани. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было отмечено, что именно гидратация подавляет пролиферацию фибробластов (снижен уровень мРНК, FGF и IL-8) и приводит к сокращению синтеза коллагена. Таким образом, рубец становится более плоским и мягким [39, 40].

- Повышение температуры поверхности кожи, которое может привести к усилению активности коллагеназ. В исследовании L. Vargogononi показано, что применение повязок с силиконом повышает температуру на поверхности рубца приблизительно на 1 °C и ускоряет работу коллагеназы [39].

- Уменьшение силы натяжения краев раны, что способствует их сближению и нормальному процессу заживления.

- Защита травмированной ткани от бактериальной инфекции и предотвращение индуцированной бактериями выработки чрезмерного количества коллагена в рубцовой ткани.

- Снижение уровня профиброзных цитокинов – TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2-фибробластов, что препятствует развитию фиброза.

- Создание отрицательно заряженного статического электрического поля посредством трения между пластиной с силиконом и кожей. Считается, что это статическое электричество способствует физиологической регуляции коллагеногенеза и приводит к обратному развитию рубцов.

- Уменьшение зуда, боли и дискомфорта, связанных с формированием рубца.

- Увеличение напряжения кислорода.

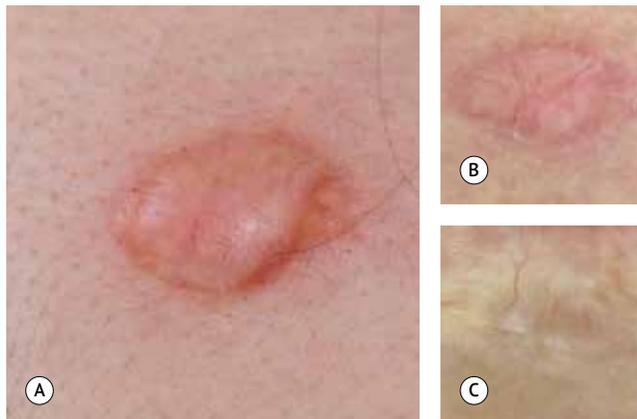
Основными причинами жалоб и снижения приверженности пациентов лечению при использовании силиконовых повязок являются низкая эластичность адгезивов и неэстетичный внешний вид, плохая фиксация на коже, мацерация и эрозирование, болезненность при удалении с поверхности кожи.

Среди аналогичных повязок с силиконом, доступных на сегодняшний день в Российской Федерации, хорошо зарекомендовали себя повязки «Мепиформ» (Mepiform®), разработанные и производимые Mölnlycke Health Care – мировым лидером в разработке современных высокотехнологичных перевязочных средств. «Мепиформ» прост в использовании, выстилает все неровности поверхности и фиксируется на коже с помощью слоя мягкого силикона (технология Safetac). Одну и ту же повязку можно многократно снимать и наносить снова без потери ее адгезивных свойств. При удалении повязки не требуется дополнительных усилий, следовательно, меньше вероятность травмирования и болезненность в зоне контакта. Поскольку повязка телесного цвета и высокоэластична, она малозаметна на коже и не мешает повседневной деятельности.

Эффективность использования повязок «Мепиформ» в профилактике патологического рубцевания и лечении гипертрофических и келоидных рубцов была показана в ряде клинических испытаний [2, 41]. Пластины с силиконом могут применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами профилактики и коррекции патологического рубцевания. Собственный клинический опыт авторов показывает, что весьма эффективным оказалось сочетанное применение силиконовых повязок «Мепиформ» с ферментными препаратами (гиалуронидаза) (рис. 2). На рис. 2А представлен келоидный рубец в зоне декольте давностью существования около полугода, появившийся на месте хронической травматизации

● **Рисунок 2.** Келоидный рубец, развившийся на фоне травматизации при акне

● **Figure 2.** Keloid scar (post-acne) after traumatization



A – до лечения; B – через 4 мес.; C – через 17 мес.  
A – before treatment; B – after 4 months; C – after 17 months

элемента акне у пациентки 22 лет. Также пациентка жаловалась на зуд и болезненность в зоне рубца. На первом этапе лечения были назначены курс из 10 инъекций ферментного препарата и постоянное ношение силиконовой повязки «Мепиформ». Гиалуронидаза вводилась внутрь рубца в нагнетательной методике 1 раз в 3 дня. После обработки места инъекции и окружающих ее тканей антисептиком и тщательного просушивания на рубец с захватом 1,5–2 см вокруг него накладывалась силиконовая повязка «Мепиформ». Важным условием было обязательно ношение повязки не менее 23 ч/сут с перерывом только на гигиенические процедуры. Уже через

10 дней терапии пациентка не предъявляла жалоб на зуд, болезненность полностью исчезла к 30-му дню. После завершения первого курса инъекций ношение пластыря в прежнем режиме было продолжено в течение 3 мес., по истечении которых (*рис. 2B*) описанная выше схема была повторена. На втором этапе, после повторного курса инъекций, в течение еще 4 мес. была продолжена монотерапия силиконовым пластырем «Мепиформ». Таким образом, общий срок лечения составил 9 мес. Ввиду переезда в другую страну, на контрольный прием пациентка смогла явиться только через 8 мес. после окончания лечения (*рис. 2C*).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, на сегодняшний день не существует универсального метода лечения и профилактики рубцовых изменений кожи, который подойдет всем пациентам без исключения. Очевидно, что стратегия терапии должна быть обоснована с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента (возраста, пола, фототипа) и его образа жизни, сроком давности существования рубца и его локализацией. Более десяти лет назад повязки с силиконом были включены в международные рекомендации по профилактике и лечению рубцов и до сих пор по праву занимают одно из ведущих мест среди эффективных средств, показывающих высокую клиническую эффективность. **MC**

Поступила / Received 12.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 31.01.2023

Принята в печать / Accepted 31.01.2023

## Список литературы / References

- Bayat A., McGrouther D.A., Ferguson M.W. Skin scarring. *BMI*. 2003;326(7380):88–92. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7380.88>.
- Заславский Д.В., Барина А.Н., Сыдинов А.А., Тайц Б.М., Плавинский С.Л., Козлова Д.В., Булина О.В. Рубцы: вопросы профилактики и лечения. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(1):54–64. <https://doi.org/10.25208/vdv1207>.
- Zaslavsky D.V., Barinova A.N., Sidikov A.A., Tayts B.M., Plavinskii S.L., Kozlova D.V., Bulina O.V. Scars: questions of prevention and treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(1):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1207>.
- Iftexhar N., Zhitny V.P. Tattoo and body art: a cultural overview of scarification. *Int J Dermatol*. 2020;59(10):1273–1275. <https://doi.org/10.1111/ijd.15131>.
- Tan J., Beissert S., Cook-Bolden F., Chavda R., Harper J., Hebert A. et al. Impact of Facial Atrophic Acne Scars on Quality of Life: A Multi-country Population-Based Survey. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(1):115–123. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00628-1>.
- Mekeres G.M., Voică-Mekeres F., Tudoran C., Buhaş C.L., Tudoran M., Racoviţă M. et al. Predictors for Estimating Scars' Internalization in Victims with Post-Traumatic Scars versus Patients with Postsurgical Scars. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(3):550. <https://doi.org/10.3390/healthcare10030550>.
- Brown B.C., McKenna S.P., Siddhi K., McGrouther D.A., Bayat A. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(9):1049–1058. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.03.020>.
- Острецова М.Н. Современный взгляд на проблему этиопатогенеза и классификации рубцовых проявлений симптомокомплекса постакне. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(3):167–173. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-167-173>.
- Ostretsova M.N. Modern view of the etiopathogenesis and classification of acne scarring. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(3):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-167-173>.
- Lee H.J., Jang Y.J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):711. <https://doi.org/10.3390/ijms19030711>.
- Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):606. <https://doi.org/10.3390/ijms18030606>.
- Таганов А.В., Брагина А.В. Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):637–652. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201112>.
- Taganov A.V., Bragina A.V. Keloid scars. Modern aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):637–652. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201112>.
- Wilkinson H.N., Hardman M.J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020;10(9):200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>.
- Virador G.M., de Marcos L., Virador V.M. Skin Wound Healing: Refractory Wounds and Novel Solutions. *Methods Mol Biol*. 2019;1879:221–241. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9816-1\\_161](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9816-1_161).
- Golebiewska E.M., Poole A.W. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015;29(3):153–162. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>.
- Scully D., Sfyri P., Wilkinson H.N., Acebes-Huerta A., Verpoorten S., Muñoz-Turrillas M.C. et al. Optimising platelet secretomes to deliver robust tissue-specific regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(1):82–98. <https://doi.org/10.1002/term.2965>.
- Segel G.B., Halterman M.W., Lichtman M.A. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol*. 2011;89(3):359–372. <https://doi.org/10.1189/jlb.0910538>.
- Huang C., Murphy G.F., Akaishi S., Ogawa R. Keloids and hypertrophic scars: update and future directions. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1(4):e25. <https://doi.org/10.1097/GOX.0b013e31829c4597>.
- Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1545. <https://doi.org/10.3390/ijms18071545>.
- Roupé K.M., Nybo M., Sjöbring U., Alberius P., Schmidtchen A., Sørensen O.E. Injury is a major inducer of epidermal innate immune

- responses during wound healing. *J Invest Dermatol.* 2010;130(4):1167–1177. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.284>.
19. Rousselle P, Braye F., Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:344–365. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.019>.
  20. Amadeu T.P., Braune A.S., Porto L.C., Desmoulière A., Costa A.M. Fibrillin-1 and elastin are differentially expressed in hypertrophic scars and keloids. *Wound Repair Regen.* 2004;12(2):169–174. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.012209.x>.
  21. Järveläinen H., Sainio A., Wight T.N. Pivotal role for decorin in angiogenesis. *Matrix Biol.* 2015;43:15–26. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.023>.
  22. Young A., McNaught C.-E. The physiology of wound healing. *Surgery.* 2011;29(10):475–479. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2011.06.011>.
  23. Haller H.L., Sander F., Popp D., Rapp M., Hartmann B., Demircan M. et al. Oxygen, pH, Lactate, and Metabolism—How Old Knowledge and New Insights Might Be Combined for New Wound Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(11):1190. <https://doi.org/10.3390/medicina57111190>.
  24. Прохоров Д.В., Щербенева А.А., Нгема М.В., Испирьян М.Б., Кузнецова М.Ю. Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике. *Крымский терапевтический журнал.* 2021;(2):18–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rubtsy-kozhi-sovremennyye-predstavleniya-ob-etiotopogenezе-klinike-i-diagnostike>.
  25. Андреева В.В., Кузьмина Е.Н. Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2018;4(34):83–86. <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2018.34.4.083-086>.
  26. Андреева В.В., Кузьмина Е.Н. Modern View on Classification of Cicatricial Skin Deformations. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2018;4(34):83–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2018.34.4.083-086>.
  27. Черняков А.В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике. *РМЖ.* 2017;(28):2063–2068. Режим доступа: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_32328782\\_25269296.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32328782_25269296.pdf).
  28. Chernyakov A.V. Prevention and treatment of pathological scars in surgical practice. *RMJ.* 2017;(28):2063–2068. (In Russ.) Available at: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_32328782\\_25269296.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32328782_25269296.pdf).
  29. Короткий Н.Г., Шафранов В.В., Таганов А.В., Борхунуова Е.Н. СВЧ-криогенный метод лечения келоидных рубцов в детской дерматологической практике. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 1998;(4):30–35.
  30. Korotkiy N.G., Shafranov V.V., Taganov A.V., Borkhunova E.N. Microwave cryogenic technique for treating keloids in paediatric dermatological practice. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 1998;(4):30–35. (In Russ.)
  31. Limandjaja G.C., Niessen F.B., Scheper R.J., Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol.* 2021;30(1):146–161. <https://doi.org/10.1111/exd.14121>.
  32. González N., Goldberg DJ. Update on the Treatment of Scars. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(6):550–555. Available at: <https://jddonline.com/articles/update-on-the-treatment-of-scars-S1545961619P0550X>.
  33. Mari W., Alsabri S.G., Tabal N., Younes S., Sherif A., Simman R. Novel Insights on Understanding of Keloid Scar: Article Review. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2016;7(1–3):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2016.10.001>.
  34. Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Сабитбурханов Р.Р. *Келоидные и гипертрофические рубцы: клинические рекомендации.* 2022. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/230/230d01889a053f65f5840b5faa2ad129.doc>.
  35. Kubanov A.A., Kondrakhina I.N., Saitburkhanov R.R. *Keloids and hypertrophic scars: clinical guidelines.* 2022. (In Russ.) Available at: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/230/230d01889a053f65f5840b5faa2ad129.doc>.
  36. Elsaie M.L. Update on management of keloid and hypertrophic scars: A systemic review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(9):2729–2738. <https://doi.org/10.1111/jocd.14310>.
  37. Ogawa R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago. *Plast Reconstr Surg.* 2022;149(1):79e–94e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000008667>.
  38. Brissett A.E., Sherris D.A. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Facial Plast Surg.* 2001;17(4):263–272. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18827>.
  39. O'Brien L., Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD003826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003826.pub3>.
  40. Behrangi E., Goodarzi A., Roohaninasab M., Sadeghzadeh-Bazargan A., Najjar Nobari N., Ghassem M. A review of scar treatment related to acne and burn. *JCR.* 2020;7(4):714–722. <https://doi.org/10.31838/jcr.07.04.133>.
  41. Ekstein S.F., Wyles S.P., Moran S.L., Meves A. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol.* 2021;60(6):661–671. <https://doi.org/10.1111/ijd.15159>.
  42. Эрнандес Е.И., Альбанова В.И., Брагина И.Ю., Калашникова Н.Н., Новицкая А.В., Парамонов Б.А. и др. *Рубцы и стрии в практике косметолога.* М.: Косметика & Медицина; 2021. 196 с. Режим доступа: <https://www.cmjournal.ru/collection/knizhnaya-seriya-moya-spetsialnost-kosmetologiya/product/rubtsy-i-strii-v-praktike-kosmetologa?ysclid=ldogzan347605972508>.
  43. Hernandez E.I., Albanova V.I., Bragina I.Yu., Kalashnikova N.N., Novitskaya A.V., Paramonov B.A. et al. *Scars and striae in the cosmetological practice.* Moscow: Kosmetika & Meditsina; 2021. 196 p. (In Russ.) Available at: <https://www.cmjournal.ru/collection/knizhnaya-seriya-moya-spetsialnost-kosmetologiya/product/rubtsy-i-strii-v-praktike-kosmetologa?ysclid=ldogzan347605972508>.
  44. Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen.* 2002;10(2):118–121. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2002.00205.x>.
  45. Kim S.W. Management of keloid scars: noninvasive and invasive treatments. *Arch Plast Surg.* 2021;48(2):149–157. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.01914>.
  46. Maján J.I. Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. *J Wound Care.* 2006;15(5):193–196. <https://doi.org/10.12968/jowc.2006.15.5.26913>.

### 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)

**Поршина Оксана Владимировна**, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; [unleashed72@mail.ru](mailto:unleashed72@mail.ru)

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

**Лемытская Валентина Евгеньевна**, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [lemyskaya@bk.ru](mailto:lemyskaya@bk.ru)

### 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)

**Oxana V. Porshina**, Cand. Sci. (Med.), Dermatologist, Deputy Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; [unleashed72@mail.ru](mailto:unleashed72@mail.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)

**Valentina E. Lemyskaya**, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [lemyskaya@bk.ru](mailto:lemyskaya@bk.ru)

## Микробная экзема – триггерные точки воздействия

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

Н.Г. Комкина, <https://orcid.org/0000-0003-4681-6876>, [komkina\\_ng@mail.ru](mailto:komkina_ng@mail.ru)

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

### Резюме

Актуальность микробной экземы обусловлена широкой распространенностью заболевания, затяжным хроническим течением, частыми, длительно протекающими рецидивами, недостаточно изученным патогенезом и сложностями выбора эффективных лечебных мероприятий. Микробная экзема – хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, мокнутием, зудом и своеобразной аллергической реакцией сенсibilизированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсины, возникающей на фоне длительно существующего пиогенного очага при нарушении важнейших регуляторных систем организма. У пациентов с микробной экземой дисбиоз кожи проявляется уменьшением доли *S. epidermidis*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и значительным увеличением условно-патогенной и патогенной флоры, нередко встречаются ассоциации грибов с представителями облигатной флоры. Аллергизирующее действие *S. aureus* и грибковой микрофлоры, в частности *C. Albicans*, при микробной экземе значительно усиливается в условиях микст-инфекции. В последние годы микробная экзема имеет тенденцию к тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением процесса на коже и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения. Устранение действия микробной, микотической диссеминации и нормализация биоценоза кожи при микробной экземе являются ключевым принципом лечения пациентов, препятствующим рецидивированию хронической экземы. В статье сделан акцент на микробную экзему как наиболее сложную в терапии разновидность экземы, приведены собственные клинические наблюдения течения микробной экземы различной локализации и степени тяжести, а также показана эффективность применения топического препарата российского производства Акридерм ГК, содержащего микронизированную форму бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфат и клотримазол в комплексной терапии больных микробной экземой.

**Ключевые слова:** микробная экзема, микробиом кожи, наружная терапия, бетаметазон, гентамицин, клотримазол

**Для цитирования:** Ковалёва Ю.С., Комкина Н.Г. Микробная экзема – триггерные точки воздействия. *Медицинский совет.* 2023;17(2):37–44. <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>.

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

## Microbic eczema – trigger points of influence

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

Natalia G. Komkina, <https://orcid.org/0000-0003-4681-6876>, [komkina\\_ng@mail.ru](mailto:komkina_ng@mail.ru)

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

### Abstract

The relevance of microbic eczema is caused by prevalence of a disease, a long chronic current, frequent, is long the proceeding recurrence, insufficiently studied pathogeny and difficulties of the choice of effective treatment. Microbic eczema – the chronic recurrent dermatosis which is characterized by evolutionary polymorphism of elements of rash, wet an itch and a peculiar allergic reaction of the sensibilized skin to decomposition products of microorganisms and their toxins arising against the background of it is long the existing piogenic center at disturbance of the major regulatory systems of an organism. At patients with microbic eczema disbioz skin it is shown by reduction of a share of *S. epidermidis*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* and significant increase in opportunistic and pathogenic flora, associations of mushrooms quite often meet representatives of obligate flora. Allergenic action of *S. aureus* and fungal microflora, in particular, of *C. Albicans* at microbic eczema considerably amplify in the conditions of a mikstinfektion. In recent years microbic eczema tends to a heavy current with a frequent long recurrence, considerable distribution of process on skin and is characterized by resistance to the standard methods of treatment. Elimination of action of microbic, mycotic dissemination and normalization of a biocenosis of skin at microbic eczema are the key principle of treatment of patients interfering recurring of chronic eczema. The article focuses on microbial eczema, as the most difficult type of eczema in therapy, presents our own clinical observations of the course of microbial eczema of various localization and severity, and also shows the effectiveness of the Russian-made topical drug Akriderm GK, containing a micronized form of betamethasone dipropionate, gentamicin sulfate and clotrimazole in the complex therapy of patients with microbial eczema.

**Keywords:** microbic eczema, skin microbiome, external therapy, betamethasone, gentamycin, clotrimazolium

**For citation:** Kovaleva Ju.S., Komkina N.G. Microbic eczema – trigger points of influence. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается постоянный рост числа пациентов с аллергодерматозами, связанными с ухудшением экологической обстановки, «ненатуральным» питанием (пищевые красители, консерванты, стабилизаторы и т. д.), а также постоянно ускоряющимся ритмом жизни, приводящим к стрессам и хронической усталости [1, 2]. Экземы входят в группу наиболее распространенной дерматологической патологии [3–5], заболеваемость экземой варьирует от 6 до 15% (на 1000 населения) и составляет 30–40% от общего числа кожных заболеваний [6–8]. Чаще экземой болеют городские жители (60–65%), реже – сельские (30–35%) [4]. На долю больных экземой приходится более 30% госпитализаций в дерматологический стационар [9]. Экзему одинаково часто регистрируют во всех странах мира у представителей различных рас и вне зависимости от пола больных [6]. Утрата временной трудоспособности при экземе достигает 36% от всех трудопотерь при дерматозах [10].

Согласно современным взглядам, экзема представляет собой рецидивирующее заболевание кожи аллергического генеза, которое может иметь острое или хроническое течение. Возникает в результате воздействия эндогенных и экзогенных факторов, проявляется острой воспалительной реакцией, которая возникает в результате серозного воспаления и характеризуется полиморфными высыпаниями и выраженным зудом, а также характеризуется склонностью к распространению патологического процесса [11–14].

Экзема в переводе с греческого слова *ekzeo* означает *вспыхивать, вскипать*. Впервые была описана еще в 541 г., когда византийский врач Аэций из Амиды упоминал об экземе в своих научных трудах. На протяжении многих лет термин *экзема* являлся собирательным понятием и использовался для описания различных патологических кожных процессов, таких как крапивница, эритема, рожистое воспаление и др. Первоосновы современного понятия об экземе как особой категории кожной патологии были заложены в морфологической классификации, которую предложили английские дерматологи Р. Уиллен, Бейтман и Рейе в середине XVIII в. Экзема ими была выделена отдельной нозологической единицей. Поместив экзему в класс *VI Vesiculae*, они охарактеризовали ее высыпанием мельчайших тесно скученных пузырьков на воспаленном основании, не заразительных, не сопровождающихся лихорадкой, являющихся «следствием внутреннего и наружного раздражения кожи у людей, у коих природа кожи весьма раздражительна» [15]. Изучением экземы занимались многие известные научные деятели, например, Девержи в 1854 г. дал описание одному из патогномичных признаков экземы – серозным колодцам. В 1899 г. известный австрийский дерматолог, профессор Мориц Капоши в результате своих научных исследований первый определил этапы клинического развития экземы: эритема, отек, папулы, везикулы, корки, чешуйки, и в результате сформулировал последовательность стадий экземы: эритематозную, папулезную,

везикулезную, мокнущую, импетигиозную и сквамозную [2, 14]. Экзема имеет несколько клинических форм.

Общепринятой классификации экзем не существует. Л.Н. Машкиллэйсон ввел классификацию, применяемую в настоящее время, в которой обозначил острую (*eczema acutum*), подострую (*eczema subacutum*) и хроническую (*eczema chronicum*) экземы, предложил термины «себорейная» (*eczema seborrhoicum*), «детская» (*eczema in-fanticum*) и «варикозная» (*eczema varicosum*) экземы [2, 14].

В Российской Федерации традиционно принято различать истинную, детскую, себорейную, микробную и профессиональную разновидности экземы. Клиническими вариантами истинной экземы являются пруригинозная, дисгидротическая, импетигиозная, тилотическая. Различают также острую (до 3 мес.), подострую (от 3 до 6 мес.) и хроническую (более 6 мес.) экзему. При расчесывании развивается вторичное инфицирование бактериальной флорой очагов истинной, детской и профессиональной экзем, при этом указанные формы могут осложняться вторичной пиодермией и трансформироваться в микробную экзему [9, 16].

Термин *микробная экзема* возник в начале XX в., когда была замечена особая ее форма вокруг послераневых рубцов, впоследствии ее стали называть паратравматической.

Согласно международной классификации болезней X пересмотра диагноз «микробная экзема» (МЭ) соответствует диагнозу инфекционного дерматита, инфекционной экземы и монетовидной экземы [13, 17], однако в зарубежной литературе МЭ не выделяют как отдельную нозологию. К клиническим разновидностям МЭ относят нумулярную, паратравматическую, варикозную, сикозиформную и экзему сосков у женщин [8, 11, 13, 18]. МЭ встречается у 12–27% больных экземой и занимает 2-е место после истинной. Показатели заболеваемости варьируют от 6,0 до 15,0 случаев на 1000 человек [5, 19, 20].

МЭ – хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, мокнутием, зудом и своеобразной аллергической реакцией сенсibilизированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсины, возникающей на фоне длительно существующего пиогенного очага при нарушении важнейших регуляторных систем организма [11, 21–24]. Это заболевание, развивающееся в результате многообразного взаимодействия наследственных, метаболических, нейроэндокринных, вегетативно-сосудистых, инфекционно-аллергических и внешних факторов. Патогенез МЭ сложный и до конца еще не изучен, преимущественное значение тех или иных эндогенных и экзогенных влияний неоднозначно, поэтому МЭ принято считать полиэтиологическим заболеванием.

В настоящее время большинство авторов отводят ведущее место в патогенезе МЭ разнообразным иммунным нарушениям. В ряде работ, посвященных изучению иммунологической реактивности у больных МЭ, были выявлены изменения в иммунном ответе на уровне врожденного и адаптивного иммунитета в виде недостаточности в клеточном звене иммунитета, дисбалансе в цитокиновом профиле, а также нарушений гуморального иммунного

ответа<sup>1</sup>. В ходе исследований выявлено, что у больных МЭ регистрируется относительное увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD4+, CD25+, CD95+, CD3+, HLA-DR+ маркеры, увеличение соотношения CD4+/CD8+, относительное уменьшение содержания клеток, экспрессирующих CD8+, CD16+ маркеры и фагоцитарной активности лейкоцитов. Снижение уровня CD8+, возможно, связано с их перераспределением в очаг воспаления в коже. Увеличение экспрессии HLA-DR+ является адекватной реакцией Т-лимфоцитов на антигенную стимуляцию. Супрессия В-лимфоцитов приводит к более тяжелым поражениям организма антигеном. Угнетение гуморального иммунного ответа проявляется в снижении концентраций сывороточных IgM, IgG, комплемента, повышении концентраций сывороточного IgA и миелопероксидазы. В связи с активным воспалительным процессом в коже наблюдается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 и ИЛ-1 $\alpha$ , а уровень ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , напротив, снижается [20, 25].

Результаты отечественных и зарубежных исследований показали важную роль микрофлоры кожи в развитии аллергических дерматозов. Высокому уровню обсемененности кожи микроорганизмами способствуют особенности эпидермального барьера: увеличение транс-эпидермальной потери воды, изменение функции кислотной мантии, нарушение десквамации и другие факторы. Изменение структуры рогового слоя при экземе приводит к повышению проницаемости кожи для грибов и бактерий [26]. При МЭ наблюдается аллергическая реакция сенсibilизированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсины, развивающаяся на фоне длительно существующего очага инфекции при нарушении важнейших регуляторных систем организма [2, 21, 22]. Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсibilизации организма и способствует перестройке иммунного ответа. Микробная сенсibilизация является пусковым, поддерживающим и отягчающим фактором у больных МЭ [27, 28]. Способность микробов проявлять аллергизирующие свойства особенно усиливается при нервно-эндокринных регуляторных сдвигах, обменных нарушениях и сенсibilизации к аутоантигенам кожи [28].

В стандартных условиях микрофлора кожи не только не причиняет никакого вреда, но даже помогает организму бороться с патогенными микробами. На коже взрослого здорового человека определяются 19 таксономических рангов (филов) микроорганизмов. Большинство бактерий кожи относятся к четырем из них: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Результаты исследований последних лет показывают, что кожу колонизируют преимущественно 4 наиболее часто встречающихся бактериальных рода (*Corynebacterium*, стрептококки, стафилококки и *Propionibacterium*) и один грибковый род (*Malassezia spp.*) [29, 30].

Микробиом кожи при хронических дерматозах претерпевает дисбиотические изменения и характеризуется значительным разнообразием видового состава, который представлен микроорганизмами следующих семейств: *Micrococcaceae* (род *Staphylococcus*), *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* и др., т. е. видовой состав и численность микроорганизмов характеризуется заменой нормальных членов микробиоценоза на представителей транзитной флоры. При этом качественные и количественные изменения микрофлоры кожи (хотя и в меньшей мере) определяются не только в местах высыпаний, но и на поверхности видимо здоровой кожи. У пациентов с микробной экземой дисбиоз кожи проявляется уменьшением доли *S. epidermidis*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и значительным увеличением условно-патогенной и патогенной флоры, нередко встречаются ассоциации грибов с представителями облигатной флоры [8, 16]. Видовые и количественные изменения состава нормальной микрофлоры кожи могут сопровождаться как развитием заболевания, так и манифестацией болезней, протекающих субклинически [5, 30, 31]. Выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью течения экземы и колонизацией *S. aureus* [18].

МЭ может вызываться и неспецифическими возбудителями, такими как *Proteus vulgaris*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Cl. perfringens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. septicum*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты проводимого микологического обследования показали, что у 29,0  $\pm$  4,1% пациентов с МЭ и грибковой колонизацией кожи высевались дрожжевые грибы (38,2%), дерматофиты (31,5%), плесневые грибы (20,4%) и ассоциации нескольких грибов (16%) [29]. Установлено, что аллергизирующее действие *S. aureus* и грибковой микрофлоры, в частности *C. Albicans*, при МЭ значительно усиливается в условиях микстинфекции. Клинически и экспериментально был доказан синергизм бактериальной и дрожжевой микрофлоры при различных патологических состояниях и при МЭ, при этом возбудители бактериальной микрофлоры при ассоциированной инфекции чаще характеризуются антибиотикорезистентностью [31].

В последние годы микробная экзема имеет тенденцию к тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением процесса на коже и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [32, 33].

Устранение действия микробной, микотической диссеминации и нормализация биоценоза кожи при МЭ являются ключевым принципом лечения пациентов, препятствующим рецидивированию хронической экземы. Стандарты лечения дерматозов, сопровождающихся вторичной инфекцией, предполагают применение глюкокортикостероидов в комбинации с антимикотиками и антибиотиками [11].

Для практикующих врачей-дерматовенерологов будет интересен комбинированный трехкомпонентный отечественный препарат российского производства Акридерм ГК. Он выпускается в виде крема и мази,

<sup>1</sup> Маркова О.Н. Оптимизация патогенетической терапии микробной экземы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М., 2006: 168. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01004063364>; Никонова И.В. Совершенствование комплексной терапии микробной экземы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10. М., 2012: 138. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005047863>.

содержит в своем составе бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат и клотримазол. Бетаметазон оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное и противозудное действие, гентамицин – антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, который оказывает бактерицидное действие в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе резистентных к другим антибиотикам, клотримазол имеет выраженное противогрибковое действие, предупреждает активизацию грибковой флоры на фоне действия гентамицина. Акридерм ГК содержит микронизированную форму бетаметазона дипропионата, что придает лекарственному веществу важнейшее свойство – повышение биодоступности. Благодаря микронизации бетаметазон дипропионат легче и быстрее проникает к очагу воспаления, показывая при этом высокий профиль безопасности.

Приводим собственные клинические наблюдения применения топического препарата Акридерм ГК в комплексном лечении пациентов с микробной экземой различной локализации.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Мужчина А., 32 года, городской житель, обратился на приеме у дерматолога с жалобами на зудящие и болезненные очаги на коже в области левого голеностопного сустава.

Анамнез: в марте 2022 г. перенес травму левого голеностопного сустава (перелом дистального отдела малоберцовой кости). Было проведено оперативное лечение в виде остеосинтеза и постановки фиксирующей конструкции в области дистального отдела малоберцовой кости. В послеоперационном периоде отмечал выраженную отечность области лодыжки и щиколотки. В апреле и сентябре 2022 г. – проведение курса реабилитационных физиотерапевтических мероприятий.

Первые проявления на коже отмечает с сентября 2022-го, когда в области послеоперационного рубца появились эритема, зуд. К дерматологу не обращался, терапию проводил самостоятельно. В лечении использовал топический декспантенол, мазь левомиколь, при интенсивном зуде в лечение добавлял курсы антигистаминных препаратов. Последнее ухудшение около 2 нед., когда усилился зуд, увеличилась площадь эритемы.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Пациент нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы вне очагов высыпаний обычной окраски и влажности. Костно-мышечная и мышечная системы без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 16 в мин, хрипов в легких нет; сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 ударов в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул: регулярный, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже ограничен областью левого голеностопного сустава,

● **Рисунок 1.** Локализация очага микробной экземы в области наружной поверхности лодыжки левой голени на месте послеоперационного рубца (на момент обращения)

● **Figure 1.** Localization of the microbial eczema lesion in the area of the outer side of the ankle of the left lower leg at the postoperative cicatrix site (at the time of presentation)



● **Рисунок 2.** Очаг микробной экземы на внутренней поверхности лодыжки левой голени (на момент обращения)

● **Figure 2.** The microbial eczema lesion on the inner side of the ankle of the left lower leg (at the time of presentation)



а именно на коже латеральной и медиальной поверхности лодыжки, в проекции послеоперационного рубца выраженная эритема с достаточно четкими границами, мелкие везикулезные высыпания там же, на поверхности очага видны серозно-гнойные корочки (рис. 1, 2).

В клинико-лабораторных показателях – без отклонений от референтных значений.

На основании данных анамнеза, клинических данных выставлен диагноз «Микробная (паратравматическая) экзема левой голени, подострая стадия».

Рекомендована топическая терапия: на зудящие очаги крем Акридерм ГК 2 раза в сут. 7 дней, затем перейти на однократное нанесение в сут. еще 5 дней. Внутрь курс антигистаминных препаратов – левоцетиризин 10 мг 1 раз в сут. 7 дней.

При повторном визите через 7 дней на коже отмечается существенное улучшение (рис. 3, 4) в виде практически полного купирования эритемы, значительного уменьшения зуда, ликвидации серозно-гнойных корочек. Рекомендовано продолжить уход за кожей эмолентами еще 14 дней.

- **Рисунок 3.** Динамика регресса очага микробной экземы в области наружной поверхности лодыжки левой голени на месте послеоперационного рубца (на 7-й день терапии)
- **Figure 3.** Dynamic changes in regression of the microbial eczema lesion in the area of the outer side of the ankle of the left lower leg at the postoperative cicatrix site (on the 7<sup>th</sup> day of therapy)



- **Рисунок 4.** Регресс очага микробной экземы на внутренней поверхности лодыжки левой голени (на 7-й день терапии)
- **Figure 4.** Regression of the microbial eczema lesion in the inner side of the ankle of the left lower leg (on the 7<sup>th</sup> day of therapy)



- **Рисунок 5.** Микробная экзема кистей (при обращении)
- **Figure 5.** Hand microbial eczema (at the time of presentation)



- **Рисунок 6.** Микробная экзема кистей (динамика на 10-й день терапии)
- **Figure 6.** Hand microbial eczema (changes on 10th day of therapy)



## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Женщина, 29 лет, жительница г. Барнаула. Обратилась на амбулаторном приеме к дерматологу с жалобами на высыпания на кистях.

Анамнез: высыпания на тыле левой кисти появились около 2 мес. назад, постепенно очаг увеличивался в размерах, подобные элементы появились и на правой кисти. Пациентка их появление связывает с ношением резиновых перчаток во время ремонта квартиры. Самостоятельно использовала мазь гидрокортизоновую и протирала кожу дополнительно перекисью водорода. Последние 4 дня состояние ухудшилось, отмечает усиление зуда, появление мокнутия, мутного отделяемого на поверхности очага с ссыханием в корочки.

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

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Костно-мышечная система без патологии. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 17 в мин, хрипов нет; сердечно-

сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 70 ударов в мин. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не пальпируется. Стул: регулярный, диурез в норме.

Локальный статус: процесс носит локализованный симметричный характер, проявление заболевания в области тыла обеих кистей, но больше слева. Морфологические элементы представлены яркой эритемой с четкими границами, особенно выраженной на тыльной поверхности левой кисти, серозные везикулезные элементы (рис. 5).

В клинко-лабораторных показателях – без отклонений от референтных значений.

На основании типичной клинической картины и данных анамнеза дерматологом диагностирована микробная экзема кистей.

Рекомендована топическая терапия: на очаги на тыле кистей крем Акридерм ГК 2 раза в сут. 10 дней, затем перейти на однократное нанесение в сут. еще 5 дней. Внутрь курс антигистаминных препаратов – левоцетиризин 10 мг 1 раз в сут. 10 дней.

При повторном визите через 10 дней на коже отмечается значительное улучшение (рис. 6) в виде почти

полного отсутствия воспаления, эритемы и зуда, эпителизация трещин. Рекомендовано продолжить уход за кожей с использованием эмоленгов и соблюдать режим ухода за кожей.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Женщина, 56 лет, жительница г. Барнаула, госпитализирована на стационарное лечение в КГБУЗ ККВД с жалобами на зудящие и болезненные обширные высыпания на нижних конечностях.

Анамнез: первые проявления заболевания отмечает около 7 лет назад, когда стали появляться первые элементы на правой голени в области щиколотки. Первое обращение к дерматологу спустя 1,5 года после начала кожного процесса. Был выставлен диагноз «Варикозная экзема правой голени». Назначена местная терапия (ТКС, антибактериальные и антигистаминные препараты внутрь). Эффективность назначенной терапии временная, постепенно очаг увеличивался, появилось мокнутие. Далее в лечении периодически использовала увлажняющие средства, топические глюкокортикоидные препараты, анилиновые красители. Настоящее ухудшение около 4 нед., когда травмировала кожу голени в области голеностопного сустава снаружи. Появилась выраженная гиперемия вокруг раны, затем на всей поверхности правой голени усилился болевой симптом, отечность, появилось мокнутие.

Анамнез жизни: из сопутствующих заболеваний у пациентки варикозная болезнь нижних конечностей, ХВН 1, ожирение 1 ст., артериальная гипертензия 2 ст., хронический холецистит, вне обострения. Постоянно принимает таблетки Беталок Зок по 50 мг, Нолипрел 10 мг, периодически курсы флеботоников по рекомендации сосудистого хирурга.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Пациентка гиперстенического телосложения, повышенного питания, ИМТ = 29. Кожные покровы вне очагов заболевания бледные, обычной влажности. Костно-мышечная и мышечная системы без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 18 в мин, хрипов в легких нет; сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 68 ударов в мин. АД 127/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул: регулярный, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже локализован на обеих голени, но значительно выражен на правой голени и занимает всю ее окружность от щиколотки до колена. В области правой щиколотки выраженная эритема с мелкими везикулезными элементами, очаг покрыт обильными гемморагическими и гнойными влажными корками, из-под которых сочится мутный экссудат. На коже левой лодыжки схожая клиническая картина, но значительно менее выраженная (рис. 7, 8).

Проведено диагностическое обследование. Лабораторное исследование. Общий анализ крови: гемоглобин 106 г/л; лейкоциты  $11,1 \times 10^9$  г/л; лимфоциты 24,8%, эозинофилы – 2%, тромбоциты  $253 \times 10^9$  /л; СОЭ 16 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,1 ммоль/л; общий билирубин 6,22 ммоль/л; АСТ 21 ЕД/л; АЛТ 22 ЕД/л; холестерин 6,8 г/л; общий белок 82 г/л; мочевины 4,0 ммоль/л; креатинин 39 мкмоль/л, общий белок 61 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1020, рН 6, белок и глюкоза отрицательные; лейкоциты 1–2 в поле зрения; эпителий единицы в поле зрения. Общий Ig E – 81 МЕ/мл., кал на яйца глистов – отрицательно.

Выставлен клинический диагноз «Микробная (варикозная) экзема правой голени, острая стадия. Распространенные экзематиды левой голени».

Назначено наружно – антисептическая обработка кожи, для очищения от экссудата – ферментная терапия (раствор трипсина), на кожу по периферии очага крем Акридерм ГК 2 раза в сут., после очищения поверхности крем Акридерм ГК на всю площадь поражения. Системная терапия: внутрь курс антигистаминных препаратов (2-го поколения), антибактериальная терапия (в/м 1 г цефтриаксона 1 раз в сут.) 7 дней, дезинтоксикационная терапия (в/в 10 мл тиосульфат натрия 30%) 10 дней, затем таблетки Детралекс по 500 мг 3 раза в сут.

В процессе медикаментозной терапии состояние пациентки стабилизировалось, отмечалась позитивная

● **Рисунок 7.** Микробная (варикозная) экзема правой голени, острая стадия (при обращении)

● **Figure 7.** Microbial (varicose) eczema on the right lower leg, acute stage (at the time of presentation)



● **Рисунок 8.** Очаг микробной экземы в нижней трети правой голени, острая стадия (при обращении)

● **Figure 8.** The microbial eczema lesion in the lower third of the right lower leg, acute stage (at the time of presentation)



- **Рисунок 9.** Регресс микробной экземы правой голени (через 26 дней терапии)
- **Figure 9.** Regression of microbial eczema of the right lower leg (after 26 days of therapy)



динамика. На 26-й день терапии полностью очищение очага, значительное побледнение эритемы, прекратилась экссудация (рис. 9), частично произошла эпителизация поверхности на коже. При выписке рекомендовано продолжить наружное лечение и добавить препараты для восстановления и заживления кожного покрова (крем с арникой, серебром).

Таким образом, продемонстрированные клинические случаи ярко иллюстрируют все многообразие видов микробной экземы, своевременное их лечение с воздействием на все триггерные моменты заболевания, особенно у пациентов, имеющих коморбидный фон, позволяет получить хороший клинический результат и существенно повысить качество жизни.



Поступила / Received 19.12.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2023  
Принята в печать / Accepted 12.01.2023

## Список литературы / References

1. Родионов А.Н. *Дерматовенерология. Полное руководство для врачей.* СПб.: Наука и техника; 2012. 1200 с. Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_1915814](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1915814).  
Rodionov A.N. *Dermatovenerology. A complete guide for doctors.* Saint Petersburg: Nauka i tekhnika; 2012. 1200 p. (In Russ.) Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_1915814](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1915814).
2. Абдрахимова Н.А., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р., Захарченко В.Д. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2014;9(1):109–118. Режим доступа: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_21584337\\_45002114.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21584337_45002114.pdf).  
Abdrakhimova N.A., Mustafina G.R., Khismatullina Z.R., Zakharchenko V.D. Immunological concept of microbial eczema development. *Bashkortostan Medical Journal.* 2014;9(1):109–118. (In Russ.) Available at: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_21584337\\_45002114.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21584337_45002114.pdf).
3. Оркин В.Ф., Олехнович Н.М. *Микробная экзема: клиника, патогенез, лечение.* Саратов: Северный государственный медицинский университет; 2002. 102 с. Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_441086](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_441086).  
Orkin V.F., Olekhovich N.M. *Microbic eczema: clinic, pathogeny, treatment.* Saratov: Northern State Medical University; 2002. 102 p. (In Russ.) Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_441086](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_441086).
4. Потекаев Н.С. Экзема: аспекты истории и современные представления. *Клиническая дерматология и венерология.* 2006;(4):102–107. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9436163>.  
Potekeyev N.N. Eczema: historical aspects and current considerations. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2006;(4):102–107. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9436163>.
5. Соколова Т.В., Мальярчук А.П. Клиническое мышление – основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой. *Consilium Medicum. Дерматология.* 2011;(2):6–13. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2011/derma2011\\_pril%20derma2011\\_2\\_pri/klinicheskoe-myshlenie-osnova-vybora-ratsionalnoy-taktiki-vedeniya-bolnykh-mikrobnoy-ekzemoy](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2011/derma2011_pril%20derma2011_2_pri/klinicheskoe-myshlenie-osnova-vybora-ratsionalnoy-taktiki-vedeniya-bolnykh-mikrobnoy-ekzemoy).  
Sokolova T.V., Malyarchuk A.P. Clinical thinking – a basis of the choice of rational tactics of maintaining patients with microbial eczema. *Consilium Medicum. Dermatologiya.* 2011;(2):6–13. (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2011/derma2011\\_pril%20derma2011\\_2\\_pri/klinicheskoe-myshlenie-osnova-vybora-ratsionalnoy-taktiki-vedeniya-bolnykh-mikrobnoy-ekzemoy](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2011/derma2011_pril%20derma2011_2_pri/klinicheskoe-myshlenie-osnova-vybora-ratsionalnoy-taktiki-vedeniya-bolnykh-mikrobnoy-ekzemoy).
6. Charles J., Pan Y., Miller G. Eczema. *Aust Fam Physician.* 2011;40(7):467. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21743849/>.
7. Шибайева Е.В., Пышкина Е.И. Наружная терапия инфицированных дерматозов: адекватный подход к выбору препарата. *Эффективная фармакотерапия.* 2013;(8):10–14. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/naruzhnaya\\_terapiya\\_infitsirovannykh\\_dermatozov\\_adekvatnyy\\_podkhod\\_k\\_vyboru\\_preparata.html?phrase\\_id=98458](https://umedp.ru/articles/naruzhnaya_terapiya_infitsirovannykh_dermatozov_adekvatnyy_podkhod_k_vyboru_preparata.html?phrase_id=98458).  
Shibayeva E.V., Pyshkina E.I. External therapy of the infected dermatosis: adequate approach to the drug choice. *Effective Pharmacotherapy.* 2013;(8):10–14. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/naruzhnaya\\_terapiya\\_infitsirovannykh\\_dermatozov\\_adekvatnyy\\_podkhod\\_k\\_vyboru\\_preparata.html?phrase\\_id=98458](https://umedp.ru/articles/naruzhnaya_terapiya_infitsirovannykh_dermatozov_adekvatnyy_podkhod_k_vyboru_preparata.html?phrase_id=98458).
8. Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Сафонова Л.А. Стратегия выбора наружной терапии при микробной экземе. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(3):46–63. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716346-63>.  
Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Safonova L.A. The strategy of selecting topical therapy for microbial eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2017;16(3):46–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716346-63>.
9. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. (ред.). *Клиническая дерматовенерология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Т. 2, 921 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01004266249>.  
Skripkin Yu.K., Butov Yu.S. (eds.). *A clinical dermatovenerology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 2, 921 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01004266249>.
10. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. *Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи.* М.: БИНОМ; 2012. 328 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005426038>.  
Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S. *Immunology, microbiology and immunopathology of the skin.* Moscow: BINOM; 2012. 328 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01005426038>.
11. Кубанов А.А., Хардикова С.А., Заславский Д.В., Новиков Ю.А., Радул Е.В., Правдина О.В. и др. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных экземой РОДVK.* М.; 2021. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/698/69814889b9519ed73c8ba7c0c7bc4b35.pdf>.  
Kubanov A.A., Khardikova S.A., Zaslavskiy D.V., Novikov YU.A., Radul E.V., Pravdina O.V. et al. *Federal clinical recommendations about maintaining patients with eczema of RODVK.* Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/698/69814889b9519ed73c8ba7c0c7bc4b35.pdf>.
12. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Бильдюк Е.В., Шакирова А.Н. Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных экземой. *Лечащий врач.* 2018;(6):85. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/536>.  
Yusupova L.A., Yunusova E.I., Garaeva Z.S., Mavlyutova G.I., Bilydyuk E.V., Shakirova A.N. The modern features of clinical picture, diagnostics and therapy of patients with eczema. *Lechaschi Vrach.* 2018;(6):85. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/536>.
13. Адаскевич В.П., Козин В.М. *Кожные и венерические болезни.* М.; 2007. 672 с. Режим доступа: <https://djvu.online/file/Gnowda58fcZal>.  
Adaskevich V.P., Kozin V.M. *Skin and venereal diseases.* Moscow; 2007. 672 p. (In Russ.) Available at: <https://djvu.online/file/Gnowda58fcZal>.
14. Солдатенко Н.А., Шеренговская Ю.В., Прохоров Д.В., Горлова Н.А. Микробная экзема – воспалительное заболевание кожи. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020;23(3):117–124. Режим доступа: <https://ma.cfuv.ru/site/page/show/docid/260743>.  
Soldatenko N.A., Sherengovskaya Y.V., Prokhorov D.V., Gorlova N.A. Microbial eczema – inflammatory skin disease. *Tavricheskii Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2020;23(3):117–124. (In Russ.) Available at: <https://ma.cfuv.ru/site/page/show/docid/260743>.
15. Батеман Т. *Практическое описание наложных болезней, изданное докт. Вилланом, по системе Виллана.* СПб.; 1829. 441 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01003558103>.

- Bateman T. *Practical description of skin diseases, published by doct. Batman, according to the Villan system*. Saint Petersburg; 1829. 441 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003558103>.
16. Гладко В.В., Соколова Т.В., Флакс Г.А., Мальярчук А.П., Сафонова Л.А. Микробная экзема как инфекционно-зависимый дерматоз в практике врача дерматовенеролога. М.: Московский государственный университет пищевых производств; 2017. 60 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38562652>.
  - Gladko V.V., Sokolova T.V., Flaks G.A., Malyarchuk A.P., Safonova L.A. *Microbic eczema as an infectious and dependent dermatosis in practice of the dermatovenerologist*. Moscow: Moscow State University of Food Production; 2017. 60 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38562652>.
  17. Порошина Л.А. Особенности клинических проявлений инфекционной экземы, подходы к выбору антибиотикотерапии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;3(45):38–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskikh-proyavleniy-infektsionnoy-ekzemy-podhody-k-vyboru-antibiotikoterapii>.
  - Poroshina L.A. Peculiarities of clinical manifestation of infected eczema and approaches to choosing antibiotic therapy. *Problems of Health and Ecology*. 2015;3(45):38–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskikh-proyavleniy-infektsionnoy-ekzemy-podhody-k-vyboru-antibiotikoterapii>.
  18. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. (ред.). *Дерматовенерология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1024 с. Режим доступа: <https://obuchalka.org/20200919125103/dermatovenerologiya-nacionalnoe-rukovodstvo-skripkin-u-k-butov-u-s-ivanov-o-l-2011.html>.
  - Skripkin Yu.K., Butov Yu.S., Ivanov O.L. (eds.). *Dermatovenerology: national guideline*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://obuchalka.org/20200919125103/dermatovenerologiya-nacionalnoe-rukovodstvo-skripkin-u-k-butov-u-s-ivanov-o-l-2011.html>.
  19. Данилова А.А. Экзема. *Consilium Medicum*. 1999;1(4):165–168. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91220>.
  - Danilova A.A. Ekzema. *Consilium Medicum*. 1999;1(4):165–168. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91220>.
  20. Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):651–656. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2018/4/651>.
  - Tlish M.M., Popandopulo E.K. Etiopatogeneticheskiye aspects of development of microbial eczema (overview). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):651–656. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2018/4/651>.
  21. Molin S., Vollmer S., Weiss E.H., Weisenseel P., Prinz J.C. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C may promote chronic hand eczema with allergic contact dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):472–479. Режим доступа: <https://www.jiaci.org/issues/vol21issue6/vol21issue06-6.htm>.
  - Brown S.J., McLean W.H. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol*. 2009;129(3):543–552. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.413>.
  23. Treadwell P.A. Eczema and infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(6):551–552. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817a73ac>.
  24. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Мурашкин Н.Н., Игонина И.А., Епифанова А.Ю., Слесаренко Н.А. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(6):98–104. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=253567>.
  - Bakulev A.L., Kravchenya S.S., Murashkin N.N., Igonina I.A., Yepifanova A.Yu., Slesarenko N.A. Microbic eczema: new opportunities of the combined topical therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;(6):98–104. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=253567>.
  25. Надырченко Р.М., Абдрахимова Н.А., Имельбаева Э.А., Хисматуллина З.Р., Гареев Е.М. Роль коррекции уровня интерлейкина-1β в терапии нумулярной микробной экземы. *Российский иммунологический журнал*. 2016;10(19):322–323. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32774987>.
  - Nadyrchenko R.M., Abdrakhimova N.A., Imelbayeva E.A., Hismatullina Z.R., Gareyev E.M. Rol of correction of level of interleukin-1β in therapy of numulyarny microbial eczema. *Russian Journal of Immunology*. 2016;10(19):322–323. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32774987>.
  26. Havlickova B., Czaika V., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008;51:2–15. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x>.
  27. Haslund P., Bangsgaard N., Jarlov J.O., 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>.
  28. Jayasekera A., Jennings L., Holden C.R., Bates C., Gawkrödger 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>.
  29. Силина Л.В., Шварц Н.Е. Микробиом кожи при микробной экземе. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(1):49–55. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>.
  - Silina L.V., Schwartz N.E. A skin microbiome at microbial eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(1):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>.
  30. Касихина Е.И., Глазко И.И., Рябчикова М.Д. Проблемы микст-инфекции: пути решения и особенности патогенеза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(4):56–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/4/031997-28492014410>.
  - Kasikhina E.I., Glazko I.I., Riabchikova M.D. Problems related to mixed infections: solutions and features of pathogenesis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014;12(4):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/4/031997-28492014410>.
  31. Соколова Т.В., Григорян С.А., Мокроносова М.А. Особенности течения и ведения больных микробной экземой, ассоциированной с кандидозом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007;(1):13–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9512511>.
  - Sokolova T.V., Grigoryan S.A., Mokronosova M.A. The specific features of the course of candidiasis-complicated microbial eczema and its management. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007;(1):13–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9512511>.
  32. Sohn A., Frankel A., Patel R.V., Goldenberg G. Eczema. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(5):730–739. <https://doi.org/10.1002/msj.20289>.
  33. Shams K., Grindlay D.J., Williams H.C. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009–2010. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(6):573–577. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04078.x>.

#### Сведения об авторах:

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

**Комкина Наталья Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; [komkina\\_ng@mail.ru](mailto:komkina_ng@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Julia S. Kovaleva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenerology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; [julia\\_jsk@mail.ru](mailto:julia_jsk@mail.ru)

**Natalia G. Komkina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; [komkina\\_ng@mail.ru](mailto:komkina_ng@mail.ru)

# Возможность применения моноклональных антител к интерлейкину 23 в терапии тяжелого псориаза при ускользании эффекта генно-инженерных биологических препаратов

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

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

**А.А.-Х.М. Аль-Хаватми**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@mail.ru

<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

## Резюме

Псориазическая болезнь представляет собой заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующего хронического воспалительного процесса, вызванного различными иммунологическими путями, среди которых ключевую роль играет ось IL-23 – Th17. По этой причине в настоящее время активно изучается эффективность применения ингибиторов IL-23 p19. На сегодняшний день для лечения псориаза существует достаточно большое количество терапевтических опций среди генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), однако в реальной клинической практике пациенты могут терять эффективность или страдать от нежелательных явлений, что приводит к необходимости переключения на другие классы ГИБП. Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело типа IgG1 $\lambda$ , которое селективно связывается с субъединицей p19 интерлейкина 23 (IL-23) с высокой специфичностью и аффинностью. Внедрение препарата в клиническую практику позволило повысить уровень эффективности, безопасности и выживаемости генно-инженерной биологической терапии псориаза. Задача практикующих клиницистов – найти оптимальные подходы к лечению псориазической болезни, исходя из анализа данных клинических исследований и реальной практики. Однако актуальной проблемой является отсутствие достаточной информации о применении препарата гуселькумаб в реальной клинической практике в случае его инициации после применения других классов ГИБП – анти-ФНО- $\alpha$ , анти-IL-17 и (или) анти-IL-12/23. В статье приведен обзор существующих литературных данных, а также собственные клинические наблюдения небинарных пациентов с успешным переключением терапии на ингибитор IL-23 гуселькумаб. Понимание основных аспектов терапии псориаза ГИБП позволит достичь успешного контроля над заболеванием и повысить качество жизни пациентов в целом.

**Ключевые слова:** псориаз, гуселькумаб, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы интерлейкина 23

**Для цитирования:** Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М. Возможность применения моноклональных антител к интерлейкину 23 в терапии тяжелого псориаза при ускользании эффекта генно-инженерных биологических препаратов. *Медицинский совет.* 2023;17(2):46–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-033>.

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

## The feasibility of the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 in the therapy of severe psoriasis with the eluding effect of genetically engineered biological drugs

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

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

**Ahmad A.-H.M. Al-Hawatmi**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@mail.ru

<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

Psoriatic disease is a condition characterised by the development of a progressive chronic inflammatory process caused by various immunological pathways, among which the IL-23/Th17 axis plays a key role. Therefore, the efficacy of IL-23 p19 inhibitors is currently being actively studied. To date, quite a large number of therapeutic options among genetically engineered biological drugs (GEBDs) exist for the treatment of psoriasis, but in real clinical practice patients may lose efficacy or suffer

from adverse events, resulting in the need to switch to other classes of GEBDs. Guselkumab is a fully human IgG1 $\lambda$  monoclonal antibody that binds selectively to the p19 subunit of interleukin 23 (IL-23) with high specificity and affinity. The implementation of the drug into clinical practice has improved the efficacy, safety and survival rate of genetically engineered biological therapy for psoriasis. Finding optimal approaches to the treatment of psoriatic disease by analysing data from clinical trials and actual practice is the real challenge for practicing clinicians. However, a current problem is the lack of sufficient information on the use of guselkumab in real clinical practice when it is initiated subsequent to administration of other classes of GEBDs – anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-17 and/or anti-IL-12/23. This article provides a review of the existing literature, as well as our own clinical observations of non-bionative patients with successful therapy switching to the IL-23 inhibitor guselkumab. Understanding the basic aspects of GEBD therapy for psoriasis will help to achieve successful control of the disease and improve the quality of life of patients in general.

**Keywords:** psoriasis, guselkumab, genetically engineered biologic therapy, interleukin 23 inhibitors

**For citation:** Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Al-Hawatmi A.A.-H.M. The feasibility of the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 in the therapy of severe psoriasis with the eluding effect of genetically engineered biological drugs. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-033>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это заболевание кожи, ассоциирующееся с повышенным риском возникновения коморбидной патологии и существенным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. По различным данным, псориазом страдает от 2 до 4% мирового населения, распространенность в педиатрической популяции составляет 1,4%, средний возраст манифестации заболевания – от 30 до 39 и от 50 до 69 лет [1]. Ранее псориаз классически характеризовался нарушением кератинизации, однако при изучении патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания, было выявлено, что скорее имеет место изменение механизмов взаимодействия между иммунными клетками и кератиноцитами [1]. По данным исследований, устранение системного воспаления приводит не только к клиническому улучшению дерматологических проявлений, но и к задержке появления сопутствующих воспалительных заболеваний [2].

Патогенез псориаза в целом обусловлен реализацией генетически детерминированного aberrантного иммунного ответа в коже, опосредованного цитокинами в ответ на действие различных триггерных факторов, таких как стресс, травматизация, инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов и др.

## ПСОРИАЗ И КОМОРБИДНОСТЬ

На сегодняшний день не вызывает сомнений высокая частота возникновения коморбидной патологии, связанной с псориазом единичными патогенетическими механизмами. Имуноопосредованные воспалительные реакции лежат в основе чаще всего встречающейся у пациентов с псориазом патологии опорно-двигательного аппарата – псориазического артрита (ПСА). Наиболее изученной является связь псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом (ожирением, гипертонической болезнью, нарушениями липидного профиля и сахарным диабетом), заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, тревожно-депрессивными расстройствами и онкологической патологией. Некоторые

исследования указывают на наличие связи псориаза с поражением почек. На сегодняшний день можно выделить три основных механизма, опосредующих почечную недостаточность при псориазической болезни: иммуноопосредованное повреждение; хроническое повреждение почек, обусловленное другими ассоциированными коморбидными заболеваниями; лекарственно-индуцированное поражение. Аутоиммунные воспалительные процессы, лежащие в основе патогенеза псориаза, могут вызывать повреждение клубочков и субклиническую/клиническую гломерулярную дисфункцию. Th17-лимфоциты также могут вызывать воспаление в почках, продуцируя медиаторы, поражающие эпителиальные тубулярные клетки, мезангиальные клетки и макрофаги. Кроме того, Th17-иммунный ответ, преобладающий при псориазе, также играет ведущую роль при поражении почек при волчаночном нефрите и гломерулонефрите, ассоциированном с антителами к базальной мембране клубочка. Помимо этого, почка является органом-мишенью для классических сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и метаболический синдром, частота которых значительно повышена у пациентов с псориазом. Поскольку эти факторы увеличивают риск развития атеросклероза, такие коморбидные пациенты оказываются предрасположенными к развитию хронической болезни почек и даже терминальной стадии почечной недостаточности. Другой причиной поражения почек могут являться некоторые нефротоксичные препараты для лечения псориаза, такие как метотрексат и циклоsporин. Их применение увеличивает вероятность возникновения патологии со стороны почек. В связи с вышеизложенным особую актуальность приобретают исследования, направленные на выявление общих патогенетических механизмов с целью разработки различных алгоритмов профилактики, диагностики и терапевтической коррекции псориаза с учетом влияния сопутствующих заболеваний.

Классическая терапия псориаза включает как местное, так и системное лечение. Выбор метода терапии обычно основывается на показателе PASI (Psoriasis Area and

Severity Index – индекс тяжести псориаза): легкие формы псориаза контролируются наружной терапией, среднетяжелые и тяжелые формы требуют системного лечения.

## ВЫБОР ТЕРАПИИ

За последнее десятилетие отмечен существенный прогресс в отношении терапии пациентов с псориазом: если ранее большинство пациентов с тяжелыми формами заболевания получали терапию преимущественно цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, такими как метотрексат и циклоспорин, которые имели ряд существенных ограничений в применении в случае наличия сопутствующих патологий, а значимым эффектом для врача и пациента считалось достижение PASI 50–75 баллов в среднем, то сегодня благодаря появлению и более широкому внедрению в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысилась эффективность и безопасность лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, помимо этого, поменялись взгляды на возможности достижения конечных целей лечения.

На сегодняшний день выбор метода терапии псориаза осуществляется с учетом степени тяжести, локализации псориатических высыпаний, особых форм заболевания, сопутствующих коморбидных состояний, неэффективности предыдущих методов лечения, а также комплаентности пациента. Врач и пациент ставят перед собой цель достижения практически чистой (PASI 90) и чистой кожи (PASI 100), отсутствия прогрессирования коморбидной патологии, особенно ПсА. В целом актуальным представляется предотвращение развития ПсА через назначение эффективной терапии у пациентов с предикторами возникновения суставной патологии. Соблюдение данной концепции приводит к полному контролю над заболеванием и, соответственно, повышению качества жизни пациентов.

В настоящее время в Российской Федерации для лечения псориаза зарегистрированы лекарственные средства из четырех классов ГИБП с различным механизмом действия:

- ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ );
- ингибиторы интерлейкина (IL) 17 (анти-IL-17);
- ингибитор IL-12/23 (анти-IL-12/23);
- ингибиторы IL-23 (анти-IL-23).

С учетом более активного внедрения ГИБП в клиническую практику остро встает вопрос о необходимости расширения понимания практикующих клиницистов о различных аспектах ведения пациентов, алгоритмах повышения эффективности применения биологических препаратов (с изменениями режима введения и дозы ГИБП, возможности применения комбинированных методик (присоединения наружной терапии, фототерапии, цитостатических препаратов, групп малых молекул)). В реальной клинической практике комбинированные методики достаточно часто могут не дать должного ответа, в данном случае на фоне развития эффекта ускользания или вторичной неэффективности ГИБП необходимо проведение переключения на другой биологический агент. Решение

проблемы вторичной неэффективности может быть достигнуто переключением на ГИБП с другим механизмом действия, либо также возможно внутривитаминное переключение.

## АНТИ-IL-23 ПРЕПАРАТЫ

Среди различных участников патогенеза псориаза доминирующую роль играют клетки Th17, которые развиваются в коже пациентов с псориазом под влиянием цитокинов, вырабатываемых воспалительными дендритными клетками, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$ , IL-1, IL-6 и IL-23 [3]. IL-23 представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединицы p40, которая также характерна для IL-12, и субъединицы p19, характерной для IL-23 [4]. Учитывая ключевую роль в патогенезе заболевания, IL-23 стал мишенью для создания новых биологических препаратов, способных погасить иммунновоспалительный процесс. Фактически фармацевтический рынок предлагает несколько ГИБП, способных воздействовать на IL-23, один из которых – гуселькумаб. Препарат является полностью человеческим IgG1 $\lambda$  моноклональным антителом, мишенью которого является субъединица p19 IL-23, способная сдерживать активность Th1 Т-лимфоцитов [5].

Гуселькумаб и другие анти-IL-23 моноклональные антитела, в отличие от анти-IL-17 моноклональных антител, имеют несколько более позднее начало ответа, однако отличаются более стойким эффектом и имеют удобный режим введений. Кроме того, анти-IL-23 моноклональные антитела также способны модулировать уровень IL-17A: как было показано, во время лечения препаратом гуселькумаб отмечалось снижение экспрессии генов псориаза и сывороточного уровня IL-17A (по результатам оценки после 12 нед. терапии) [6]. Гуселькумаб стал первым моноклональным антителом, ингибирующим IL-23, одобренным для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Различные исследования также оценивали эффективность и безопасность препарата для лечения генерализованного пустулезного псориаза, эритродермического псориаза, ПсА, ревматоидного артрита, болезни Крона и язвенного колита [7, 8].

Для лечения псориаза определен максимально эффективный режим дозирования: подкожное введение 100 мг препарата на 0-й и 4-й неделе в инициальном периоде, далее поддерживающая доза составляет 100 мг, которая вводится подкожно каждые 8 нед.

В настоящее время существует четыре биологических препарата, направленных на блокирование выработки IL-23. Среди них устекинумаб – ингибитор субъединицы p40, общей как для IL-23, так и для IL-12, а три других препарата (гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб) направлены против субъединицы p19 IL-23 и представляют собой селективные ингибиторы только IL-23. Согласно имеющейся информации, данные препараты показали свою безопасность и эффективность без существенных различий между ними даже у пожилых пациентов. Тилдракизумаб – это моноклональное гуманизированное

антитело IgG1k, а рисанкизумаб – гуманизированное антитело IgG1, эффективность и безопасность которого оценивались в различных испытаниях III фазы.

Эффективность препарата гуселькумаб в лечении псориаза прежде всего была оценена в двух исследованиях I фазы, которые показали клиническое улучшение при хорошем профиле безопасности уже после одной подкожной инъекции. Эффективность гуселькумаба далее была изучена в одном исследовании II фазы (X-PLORE) [9] и нескольких многонациональных рандомизированных исследованиях III фазы, таких как VOYAGE 1 [10], VOYAGE 2 [11], NAVIGATE [5] и ECLIPSE [12]. В дальнейшем в литературе были опубликованы исследования препарата гуселькумаб и в реальной клинической практике [13, 14].

Анализ исследования III фазы показал, что в VOYAGE 1 превосходство гуселькумаба над адалимумабом было отмечено в отношении достижения IGA 0/1 (Investigator's Global Assessment – общая оценка заболевания исследователем) и PASI 90 уже на 16-й неделе [10].

Несколько исследований показали, что более высокий индекс массы тела увеличивает как распространенность, так и тяжесть псориаза [15]. Кроме того, ожирение коррелирует со снижением терапевтического ответа на ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ингибиторы IL-17 [16].

По данным исследования A. Michelucci et al. [1] также отмечено, что терапевтический ответ на гуселькумаб ниже у пациентов с более высоким индексом массы тела как по количеству пациентов, достигших PASI 75, 90 и 100, так и по времени достижения данного показателя. Эти результаты подтверждают важность вмешательства в образ жизни с целью контроля массы тела пациентов, междисциплинарного взаимодействия с врачами – эндокринологами и диетологами.

Согласно литературным данным, описан еще один важный клинический результат – эффективность гуселькумаба в лечении псориаза сложных локализаций, который также был оценен в двух исследованиях VOYAGE [17].

Важными вопросами, требующими проведения дальнейших исследований, являются первичная неэффективность ГИБП – первичные неотвечки и ускользание эффекта биологических препаратов – вторичные неотвечки. Первичная неэффективность предположительно связана со сложностью иммунопатогенеза псориаза, с различными генотипами заболевания. С внедрением новых классов ГИБП (с более прицельным таргетным механизмом) удалось снизить долю первичных неотвечков. Однако эффект ускользания и развитие различных нежелательных явлений все еще являются основной проблемой при ведении пациентов на ГИБТ.

Нежелательные иммунные реакции могут возникать при выработке лекарственных антител. Считается, что лекарственные антитела образуются под воздействием множества факторов. К ним относятся генетическая предрасположенность, механизм заболевания, молекулярная структура препарата и схема лечения [18]. Антитела к биологическим препаратам могут быть обнаружены в крови небольшого числа пациентов, однако их клиническое значение до конца не изучено. Влияние иммуногенности

препарата может варьировать от отсутствия клинического эффекта до снижения клинического ответа. Лекарственные антитела также связаны с серьезными побочными явлениями, такими как инфузионные реакции, анафилаксия и др. [18, 19]. Некоторые ГИБП, такие как инфликсимаб и адалимумаб, показывают снижение эффективности при образовании антител к лекарству [20], в то время как при использовании секукинумаба снижения эффективности не отмечается [21].

Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Согласно данным анализа восьми основных исследований, посвященных частоте выявления лекарственных антител у пациентов, получающих терапию препаратом гуселькумаб, образование антител составило от 4,1 до 14,7% с медианой 8,6% [22]. В другом анализе K.B. Gordon et al. [23] сообщили, что выработка антител была несколько ниже в группе поддерживающей терапии гуселькумабом. Частота образования нейтрализующих антител варьировала от 0 до 0,6%. В двух исследованиях не было выявлено ни одного пациента с нейтрализующими антителами [24, 25]. Титры антител были низкими, варьировали от 1 : 10 до 1 : 320 и менее. Y. Zhu et al. [26] определили, что концентрация препарата гуселькумаб в сыворотке крови была одинаковой у пациентов с антителами и без них. Однако у пациентов с положительным результатом на нейтрализующие антитела концентрация гуселькумаба в сыворотке крови на 100-й неделе была ниже, чем в общей популяции. Важно отметить, что в пяти исследованиях изучалась взаимосвязь между положительной реакцией на антитела к препарату и эффективностью терапии. Во всех исследованиях последовательно не было выявлено связи между наличием антител и снижением клинической эффективности.

Эффект ускользания и развитие побочных реакций требуют отмены препарата и переключения на другой ГИБП. В отношении возможности смены терапии на препарат гуселькумаб в качестве дополнительных данных исследование VOYAGE 2 [11] продемонстрировало, что непрерывная терапия наиболее эффективна и может играть стратегическую роль у пациентов с неэффективностью адалимумаба. Более того, данное исследование показало, что у пациентов, получавших устекинумаб, переключение терапии на гуселькумаб может привести к значительному клиническому эффекту.

Также необходимо отметить исследование A. Michelucci et al. [1], где было выявлено более быстрое достижение клинических результатов у бионаивных пациентов по сравнению с пациентами, имеющими опыт применения ГИБТ. Однако авторы отмечают важность проведения дальнейших исследований для выявления факторов риска выживаемости без перехода на другой препарат и составления рекомендаций для оптимального и персонализированного выбора терапии. Еще одно исследование, которое следует упомянуть, – это первое исследование III фазы ECLIPSE [12], в котором сравнивалась эффективность гуселькумаба с секукинумабом. Оно показало, что 84% пациентов, получавших гуселькумаб, смогли достичь показателя PASI 90 на 48-й неделе по сравнению

с 70% пациентов, получавших секукиумаб. Кроме того, данные других исследований также показывают, что гуселькумаб может быть эффективным вариантом лечения пациентов с ускользанием эффекта терапии препаратами устекинумаб и секукиумаб [27, 28].

По результатам крупного ретроспективного многоцентрового обсервационного исследования реальной клинической практики была оценена эффективность препарата гуселькумаб среди пациентов, ранее получавших терапию анти-ФНО- $\alpha$ , анти-IL-17 и анти-IL-12/23. На исходном уровне наблюдались значительные различия между группами анти-ФНО- $\alpha$ , анти-IL-17 и анти-IL-12/23 в отношении дислипидемии, количества предыдущих биологических препаратов и баллов индексов PASI, BSA (Body Surface Area – площадь поражения тела), VAS (Visual Analog Scale – визуальная аналоговая шкала) и DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни). Выявлено, что эффективность гуселькумаба в отношении PASI, BSA, зуда (шкала VAS) и DLQI не зависела от предыдущих биологических агентов. По результатам исследования авторы делают вывод о том, что на среднесрочную эффективность, безопасность и выживаемость гуселькумаба не оказывает влияния предшествующая биологическая терапия анти-ФНО- $\alpha$ , анти-IL-17 и (или) анти-IL-12/23 [29].

Таким образом, данные клинических исследований и клинической практики при эффекте ускользания или недостаточной эффективности ГИБП других классов позволяют рекомендовать в качестве препарата выбора ингибитор IL-23 гуселькумаб.

С целью подтверждения литературных данных приводим собственный клинический опыт успешного применения препарата гуселькумаб у пациентов с ускользанием эффекта других классов ГИБП.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 47 лет (*рис. 1*), находится под наблюдением с диагнозом «псориаз артропатический» (L40.5 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II ст., 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 2; сахарный диабет 2-го типа; мочекаменная болезнь; псориатический спондилоартрит, активная фаза 0–1, II ст., нарушение функций сустава I ст. Показатели тяжести псориатического процесса до инициации препарата гуселькумаб: PASI – 43, BSA – 54, DLQI – 27.

Согласно данным анамнеза заболевания, пациент считает себя больным в течение 24 лет. В дебюте заболевания обратился к дерматовенерологу по месту жительства, которым был диагностирован псориаз, рекомендована наружная терапия с временным улучшением. В дальнейшем кожный процесс принял хронический рецидивирующий характер с периодами обострений и кратковременных ремиссий. В течение 4 лет в связи с присоединением суставной симптоматики ревматологом диагностирован ПсА. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно, получал стандартную терапию, курсы физиотерапевтических процедур (ультрафиолет В 311 нм, ПУВА-терапия (псоралены + ультрафиолет)), курс плазмафереза, цитостатический препарат – раствор метотрексата подкожно в дозе до 25 мг в неделю, ввиду эпизода эритродермии получал системные глюкокортикоиды (преднизолон), в течение 11 мес. получал терапию циклоспорином в инициальной дозе из расчета 5 мг/кг с дальнейшим титрованием до полной отмены, однако эффект от проводимой терапии был кратковременным. В течение 7 мес. пациент получал терапию препаратом апремиласт по схеме под контролем лабораторных и инструментальных показателей, однако на фоне терапии не отмечено стойкого положительного эффекта, и препарат был отменен. С учетом тяжести течения псориатического процесса пациенту иницирована терапия ГИБП. Первым биологическим препаратом иницирован ингибитор IL-12/23 устекинумаб в дозе 45 мг подкожно 1 раз в 12 нед. с проведением инициального курса на базе Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, однако ввиду недостаточной эффективности терапии спустя 4 введения доза препарата увеличена до 90 мг,

● **Рисунок 1.** Пациент А., 47 лет, до терапии препаратом гуселькумаб и через 16 недель (динамика кожного процесса на фоне терапии)

● **Figure 1.** A 47-year-old patient A. before and 16 weeks after Guselkumab therapy (changes in the skin process during therapy)



А – до начала терапии, PASI 43 балла; В – 16-я неделя терапии, PASI 0 баллов.

получил еще 3 введения устекинумаба с улучшением и достижением PASI 75. С учетом тенденции к повышению уровня печеночных трансаминаз присоединение к ГИБТ препарата метотрексат не представлялось возможным. В связи с недостаточной эффективностью лечения в дальнейшем пациенту была проведена смена ГИБП на препарат ингибитор IL-17 нетакимаб в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед. с проведением инициального курса, на фоне терапии отмечено купирование суставного синдрома, однако положительный эффект на кожный процесс отмечен лишь в течение 14 нед. лечения. В связи с ускользанием эффекта проведено переключение терапии на ингибитор IL-23 гуселькумаб в дозе 100 мг подкожно на 0-й и 4-й неделе, далее поддерживающая терапия 100 мг каждые 8 нед. На 12-й неделе от начала терапии наблюдалось достижение клинически значимого ответа на терапию – PASI 90. На 16-й неделе PASI 0 баллов, BSA – 0, DLQI – 0. Пациент продолжает получать лечение с достижением стойкой ремиссии.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Г., 53 года (рис. 2), находится под наблюдением в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии с диагнозом «псориаз обыкновенный» (L40.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Показатели тяжести псориатического процесса до инициации препарата гуселькумаб: PASI – 49 баллов, BSA – 49, DLQI – 23. Считает себя больной в течение 9 лет, когда без видимых провоцирующих факторов впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы, изменение ногтевых пластин кистей и стоп. При обращении к дерматовенерологу по месту жительства был диагностирован псориаз, назначено лечение наружными средствами без эффекта. Постепенно кожный процесс принял тяжелый рецидивирующий характер, распространился на кожу туловища и конечностей. Неоднократно лечилась амбулаторно и стационарно, получала курсы комбинированной терапии, физиотерапевтическое лечение, препарат ацитретин в дозе до 25 мг в сутки внутрь в течение 1 года, препарат метотрексат в дозе 15 мг в неделю в течение 4 мес. без эффекта. В течение 14 мес. получала терапию ингибитором IL-17 секукинумаб в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. с проведением инициального курса, спустя 2,5 мес. терапии с учетом появления новых высыпаний к монотерапии ГИБП присоединен

● **Рисунок 2.** Пациентка Г., 53 года, до терапии препаратом гуселькумаб и через 16 недель (динамика кожного процесса на фоне терапии)

● **Figure 2.** A 53-year-old patient G. before and 16 weeks after Guselkumab therapy (changes in the skin process during therapy)



А – до начала терапии, PASI 49 баллов; В – 12-я неделя терапии, PASI 0 баллов.

препарат метотрексат в дозе 15 мг в неделю подкожно с временным улучшением. В связи с ускользанием эффекта проведена смена терапии на препарат гуселькумаб в стандартном режиме подкожно. На 16-й неделе терапии после переключения с ингибитора IL-17 на ингибитор IL-23 достигнуто состояние медикаментозной ремиссии и существенное улучшение качества жизни.

Обращает на себя внимание высокая эффективность и достаточно быстрая положительная динамика на фоне терапии. Также следует отметить, что за весь период наблюдения у представленных пациентов не отмечалось побочных реакций и развития нежелательных явлений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор существующих литературных данных, посвященных клиническим исследованиям, реальной практике, а также собственные наблюдения небиаивных пациентов с успешным переключением терапии позволяют рекомендовать препарат ингибитор IL-23 гуселькумаб в качестве эффективной альтернативы в случае развития ускользания или недостаточного ответа на ГИБП других классов.



Поступила / Received 11.01.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2023  
Принята в печать / Accepted 10.02.2023

## Список литературы / References

1. Michelucci A., Manzo Margiotta F., Panduri S., Tonini A., Romanelli M., Morganti R. et al. A real-life experience as a proof of Guselkumab effectiveness and safety in patients with moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022;35(4):e15339. <https://doi.org/10.1111/dth.15339>.
2. Gisondi P., Talamonti M., Chiricozzi A., Piaserico S., Amerio P., Balato A. et al. Treat-to-Target Approach for the Management of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Consensus Recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):235–252. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00475-8>.
3. Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–1350. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
4. Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B. et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13(5):715–725. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)00070-4](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)00070-4).
5. Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., Song M., Randazzo B., Wasfi Y. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):114–125. <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>.
6. Sofen H., Smith S., Matheson R.T., Leonardi C.L., Calderon C., Brodmerkel C. et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and

- molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.025>.
7. Markham A. Guselkumab: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77(13):1487–1492. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0800-7>.
  8. Nogueira M., Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8:212594. <https://doi.org/10.7573/dic.212594>.
  9. Gordon K.B., Duffin K.C., Bissonnette R., Prinz J.C., Wasfi Y., Li S. et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(2):136–144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501646>.
  10. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
  11. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Wasfi Y., Randazzo B. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418–431. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.
  12. Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., Flavin S., Randazzo B., Li S. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831–839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31773-8).
  13. Benhadou F., Ghislain P.D., Guiot F., Willaert F., Del Marmol V., Lambert J. et al. Real-life effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis: a Belgian retrospective multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):e837–e839. <https://doi.org/10.1111/jdv.16715>.
  14. Zhuang J.Y., Li J.S., Zhong Y.Q., Zhang F.F., Li X.Z., Su H. et al. Evaluation of short-term (16-week) effectiveness and safety of guselkumab in patients with psoriasis: A prospective real-life study on the Chinese population. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15054. <https://doi.org/10.1111/dth.15054>.
  15. Budu-Aggrey A., Brumpton B., Tyrrell J., Watkins S., Modalsli E.H., Celis-Morales C. et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002739. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002739>.
  16. Paroutoglou K., Papadavid E., Christodoulatos G.S., Dalamaga M. Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations. *Curr Obes Rep.* 2020;9(3):165–178. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00380-3>.
  17. Foley P., Gordon K., Griffiths C.E.M., Wasfi Y., Randazzo B., Song M. et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2018;154(6):676–683. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0793>.
  18. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720–1740. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)80075-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)80075-3).
  19. Mayer L., Young Y. Infusion reactions and their management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35(4):857–866. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2006.09.006>.
  20. Hsu L., Armstrong A.W. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(10):949–958. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.836060>.
  21. Thomas L.W., Lee E.B., Wu J.J. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(2):110–116. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1473552>.
  22. Norden A., Moon J.Y., Javadi S.S., Munawar L., Maul J.T., Wu J.J. Anti-drug antibodies of IL-23 inhibitors for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):1171–1177. <https://doi.org/10.1111/jdv.18042>.
  23. Gordon K.B., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Shen Y.K., Li S. et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol.* 2019;139(12):2437–2446.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.016>.
  24. Ferris L.K., Ott E., Jiang J., Hong H.C., Li S., Han C., Baran W. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(2):152–159. <https://doi.org/10.1108/09546634.2019.1587145>.
  25. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H., Goto R., Zheng R., Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol.* 2018;45(9):1053–1062. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14504>.
  26. Zhu Y., Marini J.C., Song M., Randazzo B., Shen Y.K., Li S., Zhou H. Immunogenicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(8):1830–1834.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.018>.
  27. Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., Megna M. Guselkumab and risankizumab for psoriasis: a 44-week indirect real-life comparison. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):1028–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.025>.
  28. Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., Megna M. Efficacy and safety of guselkumab in psoriasis patients who failed ustekinumab and/or anti-interleukin-17 treatment: A real-life 52-week retrospective study. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14673. <https://doi.org/10.1111/dth.14673>.
  29. Ruiz-Villaverde R., Rodriguez-Fernandez-Freire L., Armario-Hita J.C., Pérez-Gil A., Chinchay F.V., Galán-Gutiérrez M. Guselkumab as a switching strategy after anti-TNF $\alpha$ , anti-IL17, or anti-IL12/23 therapies in moderate-to-severe psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022;35(10):e15760. <https://doi.org/10.1111/dth.15760>.

### 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)

### Information about the authors:

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

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

**Ahmad A.-H.M. Al-Hawatmi**, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [ahmad-hawatma@mail.ru](mailto:ahmad-hawatma@mail.ru)

## Фоточувствительные дерматозы в детской практике

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

А.С. Стадникова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, [tonya-st@yandex.ru](mailto:tonya-st@yandex.ru)

Г.А. Новик<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, [ga\\_novik@mail.ru](mailto:ga_novik@mail.ru)

Г.Э. Баграмова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, [bagramovaga@mail.ru](mailto:bagramovaga@mail.ru)

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

### Резюме

Фотодерматозы – это гетерогенная группа заболеваний, которая характеризуется развитием патологической реакции кожи на солнечное излучение. Отличительной чертой всех фоточувствительных фотодерматозов является развитие или усиление воспалительной реакции в коже после облучения ультрафиолетовым или видимым электромагнитным спектром света. Несмотря на то что фотодерматозы в детском возрасте встречаются реже, чем во взрослом, они зачастую связаны с генетическими или врожденными метаболическими нарушениями, а также могут указывать на диффузные заболевания соединительной ткани. По данным эпидемиологических исследований, распространенность фотодерматозов в мире, диагностированных с помощью фотопатч-тестов, составляет от 5,7%. Авторы представили современную классификацию фоточувствительных дерматозов по этиологическому фактору. В статье приведены современные сведения о фоточувствительных дерматозах, включая статистические эпидемиологические данные, особенности патогенеза, а также сделаны акценты на проблемах качества жизни детей и их родителей. Авторы описали клинические проявления наиболее распространенных фоточувствительных дерматозов у детей и основные принципы их терапии. Из топических глюкокортикостероидов в лечении фотодерматозов у детей хорошо зарекомендовал себя метилпреднизолон ацепонат, т. к. он обладает не только выраженным противовоспалительным действием, но и удобен в применении. Своевременная диагностика фоточувствительности в детском возрасте позволит свести к минимуму развитие осложнений, связанных с несвоевременным лечением и недостаточной профилактикой (фотозащитой).

**Ключевые слова:** фотодерматозы, фотозащита, глюкокортикостероиды, ультрафиолет, метилпреднизолон ацепонат

**Для цитирования:** Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Новик Г.А., Баграмова Г.Э. Фоточувствительные дерматозы в детской практике. *Медицинский совет.* 2023;17(2):54–61. <https://doi.org/10.21518/ms2023-039>.

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

## Photosensitive dermatoses in paediatric practice

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

Antonina S. Stadnikova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, [tonya-st@yandex.ru](mailto:tonya-st@yandex.ru)

Gennady A. Novik, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, [ga\\_novik@mail.ru](mailto:ga_novik@mail.ru)

Gayane E. Bagramova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, [bagramovaga@mail.ru](mailto:bagramovaga@mail.ru)

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

<sup>2</sup> Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

### Abstract

Photodermatoses represent a heterogeneous group of disorders characterized by the development of pathological skin reaction to solar radiation. The development or intensification of inflammatory skin reaction after exposure to ultraviolet or electromagnetic spectrum that is visible to the human eye is a distinctive feature of all photosensitive photodermatoses. Although photodermatoses are less common in children than in adults, they are often associated with genetic or congenital metabolic disorders, and may also point to diffuse connective tissue diseases. Paediatric photodermatoses are often the result of genetic or congenital metabolic disorders, and may also indicate diffuse connective tissue diseases. The epidemiological studies have showed that the global prevalence of photodermatoses diagnosed with photopatch tests is above or equal to 5.7%. The authors presented a modern classification of photosensitive dermatoses according to the etiological factor. The article provides up-to-date information about photosensitive dermatoses, including statistical epidemiological data, pathogenesis features, and also emphasis is placed on the issues of the quality of life of children and their parents. The authors described the clinical presentations of the most common paediatric photosensitive dermatoses and the basic principles of their therapy. Among topical glucocorticosteroids, methylprednisolone aceponate has proven itself in the treatment of paediatric photodermatoses as it has not only a pronounced anti-inflammatory effect, but also is easy-to-use. The timely diagnosis of paediatric photosensitivity will help to minimize the development of complications associated with delayed treatment and insufficient prevention (photoprotection).

**Keywords:** photodermatoses, photoprotection, glucocorticosteroids, ultraviolet, methylprednisolone aceponate

## ВВЕДЕНИЕ

Фоточувствительные дерматозы (фотодерматозы) характеризуются развитием патологической реакции кожи на солнечное излучение. Фотодерматозы включают в себя многочисленные гетерогенные заболевания, которые различаются как по этиологии, так и по клинической картине.

Отличительной чертой всех фоточувствительных фотодерматозов является развитие или усиление воспалительной реакции в коже после облучения. Первым этапом в патогенезе данных заболеваний является поглощение кожей энергии солнечного излучения. Молекулы, поглощающие фотоны света, называются хромофорами.

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ФОТОДЕРМАТОЗОВ

При фоточувствительных дерматозах могут наблюдаться 2 типа реакций: фототоксические и фотоаллергические реакции.

Фототоксическая реакция обусловлена физико-химическим изменением тканей на УФ-облучение, не опосредуемое иммунной системой. Наиболее распространенным вариантом данной реакции является солнечный дерматит, который характеризуется прямым повреждением клеток и тканей, возникающим под влиянием продолжительного воздействия на кожу солнечных лучей. Также встречаются фототоксические реакции, возникающие в результате взаимодействия фототоксического агента (хромофоров) и УФ-облучения. Фототоксическая реакция не требует sensibilization, она возникает у любого человека, в организме которого присутствует фототоксическое вещество, или при соприкосновении кожи с подобным веществом при воздействии солнечного света. Для развития фототоксической реакции необходимы достаточно высокие дозы фототоксического агента и УФ [1, с. 11–39]. Под воздействием света молекулы хромофора переходят в возбужденное состояние, передают свою энергию другим молекулам, например молекулам кислорода, что приводит к образованию свободных радикалов. В конечном счете поглощенная энергия вызывает повреждение клеток и тканей, которое инициирует воспалительную реакцию и клинические проявления фотодерматоза [2; 3, с. 92–94]. Роль хромофора могут играть экзогенные вещества – лекарственные средства топического и системного действия, продукты каменноугольной смолы, сланцев, нефти, сок некоторых растений; эндогенные молекулы, в норме присутствующие в коже или появляющиеся там в результате метаболических нарушений [4, с. 286–296]. Спектр действия фоточувствительной реакции чаще всего находится в диапазоне от ультрафиолетового до видимого электромагнитного излучения, а отдельные хромофоры поглощают определенные диапазоны длин волн [5].

Наоборот, при фотоаллергической реакции необходима специфическая, индивидуальная реакция иммунной системы. Фотоаллергические реакции относятся к классу клеточно-опосредованных процессов гиперчувствительности IV типа, при которых активированное светом химическое вещество становится гаптенем или полноценным антигеном, а ультрафиолетовое воздействие требуется как для индукции, так и для возбуждения иммунного ответа. Возникают у sensibilized лиц при повторном взаимодействии небольшого количества фотосенсибилизирующего лекарственного или химического вещества с УФО. Многие вещества обладают как фототоксическими, так и фотоаллергическими свойствами, поэтому эти две формы реакций могут проявляться одновременно.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фототоксические и фотоаллергические реакции встречаются у представителей всех рас независимо от пола, чаще у взрослых, чем у детей [6]. Более частая распространенность фотодерматозов у взрослых может быть обусловлена наличием большего количества соматических заболеваний, хронических интоксикаций, вызванных профессиональной деятельностью или неправильным питанием, что приводит к повышению концентрации эндогенных хромофоров в крови. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность фототоксических и фотоаллергических реакций в мире, диагностированных с помощью фотопатч-тестов, составляет от 5,7% в Великобритании до 49,5% в Китае [7–14]. Было установлено, что фототоксические реакции наблюдаются чаще, чем фотоаллергические (у 5–15% и у 4–8% больных соответственно) [15].

## ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ФОТОДЕРМАТОЗОВ У ДЕТЕЙ

Как и у взрослых, повышенная фоточувствительность у детей характерна для многих заболеваний, однако фотодерматозы в детском возрасте зачастую связаны с генетическими или врожденными метаболическими нарушениями, а также могут указывать на диффузные заболевания соединительной ткани. По этиологическому фактору фотодерматозы у детей можно разделить на 6 основных групп (*табл.*).

Симптомы, связанные с нарушением фоточувствительности (болезненность, зуд, появление рубцов и т.д.), значительно влияют на качество жизни детей и их родителей. Лечение пациентов с фотодерматозами обязательно включает в себя изменение образа жизни (нахождение в тени или в закрытых помещениях в утреннее или дневное время, регулярное применение фотозащитных средств, ношение одежды с УФ-защитой), что значительно

влияет на повседневную жизнь детей, включая игровую и учебную деятельность. В проведенном исследовании в Великобритании в период с 2000 по 2007 г. была представлена оценка влияния заболевания на качество жизни у 62 детей с фотодерматозами с использованием детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI) [17]. Среднее значение индекса CDLQI у детей с нарушением

● **Таблица.** Основные причины нарушений фоточувствительности у детей [16, с. 107–121]

● **Table.** The major causes of paediatric photosensitivity disorders [16, p. 107–121]

Группы фотодерматозов	Проявление
Иммунологически опосредованные (аутоиммунные) фотодерматозы	Полиморфная световая сыпь
	Ювенильная весенняя сыпь
	Актиническое пруриго
	Световая оспа Базена
	Солнечная крапивница
Фотоагравированные дерматозы	Атопический дерматит
	Псориаз (рис. 1А, Б)
	Красный плоский лишай
	Болезнь Дарье – Уайта
	Простой герпес
Блестящий лишай	
Фотодерматозы, вызванные внешними факторами	Лекарственно-индуцированная фототоксичность
	Лекарственно-индуцированная фотоаллергия
	Фитофотодерматит
Заболевание, связанное с недостаточностью питания	Пеллагра
Генодерматозы и метаболические заболевания	Пигментная ксеродермия
	Синдром Кокейна
	Синдром Ротмунда – Томсона
	Трихотиодистрофия
	Синдром Блума
	Эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера)
	Эритропоэтическая протопорфирия
	Острая печеночная порфирия
	Поздняя порфирия кожи
	Болезнь Хартнупа
	Синдром Смита – Лемли – Опица
	Киндлер-синдром
Заболевания соединительной ткани	Неонатальная волчанка
	Системная красная волчанка
	Ювенильный дерматомиозит

фоточувствительности составило 10,2, что значительно влияло на качество жизни детей и их родителей [18]. При анализе литературы индекс CDLQI у детей с фотодерматозами сопоставим, а в некоторых случаях выше, чем при других хронических дерматозах: у детей с псориазом индекс CDLQI находится в диапазоне от 5,4 [19] до 9,17 [20], при атопическом дерматите – 7,7 [19] и при хронической крапивнице – 6,1 [20].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ У ДЕТЕЙ

**Солнечный дерматит (солнечный ожог).** Солнечный ожог является наиболее распространенной фототоксической реакцией кожи. Солнечный ожог развивается под влиянием продолжительного воздействия на кожу солнечных лучей или искусственного источника света. Солнечный дерматит развивается на участках кожи, подвергшихся инсоляции, вызывается, главным образом, светом УФ-В-диапазона (290–320 нм), хотя УФ-А-лучи в небольшом проценте случаев (15%) также являются причиной возникновения эритемы [21]. Под воздействием лучей УФ-В-спектра в эпидермисе происходят внутриклеточные изменения, включающие прямое повреждение ДНК, изменение экспрессии генов, увеличение уровня активных форм кислорода, производство медиаторов воспаления (простагландинов, гистамина), что приводит к расширению сосудов, отеку и гиперемии [22]. Также УФ-В-лучи вызывают увеличение количества хемокинов в эпидермисе, таких как CXCL5, активирующих периферические сенсорные нейроны, что способствует повышению чувствительности кожи к механическим и термическим раздражителям [23, 24]. Индивидуальная реакция кожи на УФ-излучение зависит от фототипа кожи и содержания меланина в эпидермисе. Как и при любой реакции фототоксичности, выраженность солнечного ожога усиливается

● **Рисунок 1.** Летняя форма псориаза у пациентки 18 лет (А – передняя поверхность туловища, Б – задняя поверхность туловища)

● **Figure 1.** Summer form of psoriasis in an 18-year-old patient (A – the anterior surface of the trunk, B – the posterior surface of the trunk)



при повышении температуры окружающей среды; высокой гидратации рогового слоя кожи во время купания; окклюзии лейкопластырями [25]; в высокогорных районах; увеличении площади отражающих поверхностей (вода, снег); близости к экватору [26, 27]. Клинически выделяют три степени тяжести солнечного дерматита. В первую очередь возникает гипертермическая эритема (рис. 2, 3), четко ограниченная от не подвергающейся воздействию солнечного излучения кожи (степень I). Эритема может сопровождаться диффузным болезненным отеком и образованием пузырей – степень II (рис. 4). При обширном ожоге развиваются общие симптомы: лихорадка, головная боль, недомогание (степень III). Установлено, что солнечные ожоги, перенесенные в детстве, являются фактором риска развития злокачественной меланомы у взрослых [1, с. 11–39].

**Фитофотодерматит.** Возникает в результате контакта кожи с экстрактами растений, содержащих фурукумарины (псоралены), с последующей активацией хромофоров ультрафиолетовым излучением [1, с. 11–39]. Важнейшими представителями этих растений являются борщевик, сельдерей, тысячелистник и др. Фитофотодерматит часто наблюдается у детей и в большинстве случаев

характеризуется острым течением. Кожная реакция характерна для реакции фототоксичности, возникает после воздействия достаточного количества как фотосенсибилизирующего агента, так и ультрафиолетового света. Высыпания обычно появляются на коже примерно через 24 ч после воздействия УФ и достигают выраженных симптомов через 48–72 ч. Сначала на коже появляется эритема, сопровождающаяся жжением и зудом. В течение 48 ч появляются пузыри (рис. 5, 6).

После фитофотодерматита на пораженном участке кожи остается поствоспалительная гиперпигментация (рис. 7), которая может сохраняться в течение нескольких лет [28, 29].

**Фотоаллергический дерматит.** Фотоаллергические реакции у детей встречаются значительно реже, чем фототоксические. Фотоаллергические реакции возникают при сочетанном воздействии химического вещества (фотоагента) и света, что ведет к образованию реактивных форм, которые ковалентно связывают белки, чтобы трансформироваться в полноценные фотоаллергены (рис. 8).

К возможным провоцирующим факторам относят: лекарственные средства (тиазидные диуретики,

● **Рисунок 2.** Солнечный ожог у ребенка 3 лет (I стадия)

● **Figure 2.** Sunburn in a 3-year-old child (first-degree)



● **Рисунок 3.** Солнечный ожог у ребенка 8 лет (II стадия)

● **Figure 3.** Sunburn in an 8-year-old child (second-degree)



● **Рисунок 4.** Солнечный ожог у подростка 13 лет (III стадия)

● **Figure 4.** Sunburn in a 13-year-old teenager (third-degree)



● **Рисунок 5.** Фитофотодерматит у девочки 7 лет после контакта с соком борщевика в летний солнечный день

● **Figure 5.** Phytophotodermatitis in a 7-year-old girl after coming in contact with hogweed juice on a sunny summer day



● **Рисунок 6.** Фитофотодерматит у мальчика 5 лет после контакта с соком борщевика в летний солнечный день

● **Figure 6.** Phytophotodermatitis in a 5-year-old boy after coming in contact with hogweed juice on a sunny summer day

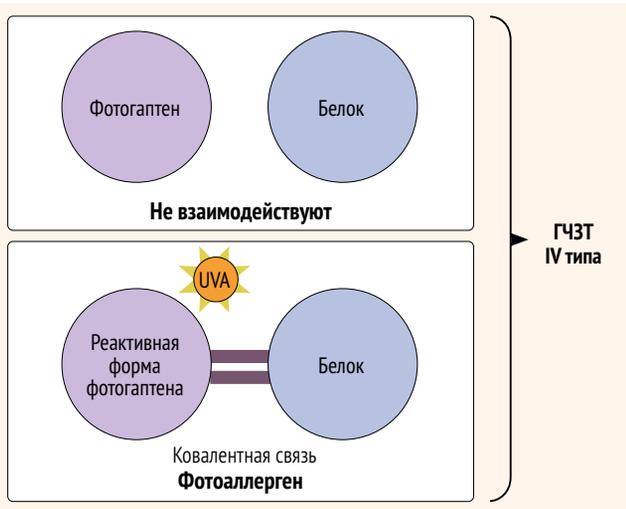


● **Рисунок 7.** Фитофотодерматит у девочки 2 лет после контакта с листьями инжира в летний солнечный день

● **Figure 7.** Phytophotodermatitis in a 2-year-old girl after coming in contact with hogweed juice on a sunny summer day



- **Рисунок 8.** Патогенез фотоаллергического дерматита [30, 31]
- **Figure 8.** Pathogenesis of photoallergic dermatitis [30, 31]



- **Рисунок 9.** Острый фотоаллергический контактный дерматит у 16-летней девушки после применения геля с кетопрофеном (Фастум гель) с последующим пребыванием на солнце. Буллезная форма. Разлитая отечная эритема, множественные везикулы, сливающиеся в буллы
- **Figure 9.** Acute photoallergic contact dermatitis in a 16-year-old girl after application of ketoprofen gel (Fastum Gel) followed by exposure to sunlight. Bullous form. Diffuse edematous erythema, multiple vesicles merging into bullae



- **Рисунок 10.** Острая фотоаллергическая реакция у подростка после пребывания на солнце. Эритема, папулы, серозно-гнойные корки
- **Figure 10.** Acute photoallergic reaction in a teenager after exposure to sunlight. Erythema, papules, seropurulent crusts



сульфаниламидные антибиотики, сульфанилмочевину и фенотиазины, нейролептики, нестероидные противовоспалительные средства и т.д.); ароматизаторы; средства растительного происхождения (пестициды); продукты питания (синтетические подсластители, красители, овощи, фрукты, компоненты мяса); химические вещества (производные парааминобензойной кислоты, кумарина (6-метилкумарин) и т.д.) [32, 33]. Наиболее распространенными фотоаллергенами на сегодняшний день являются местные нестероидные противовоспалительные препараты и солнцезащитные средства [10]. Ученые выяснили, что частота выявленных фотоаллергических реакций на солнцезащитные кремы у детей составляет около 6%. Наиболее значимыми аллергенами в солнцезащитных средствах отмечены химические фильтры (бензофенон-3 и октилметоксициннамат).

Клиническая картина фотоаллергического дерматита зависит от способа сенсибилизации. В случае использования местнодействующих веществ реакция ограничена зоной их применения, при системном приеме кожные изменения развиваются на всех открытых действию света участках кожи. В период от 24 до 72 ч в местах экспозиции образуется эритема, в зоне которой постепенно усиливается отечность, и в итоге образуются папуловезикулы (рис. 9, 10, 11А, Б), что сопровождается сильным зудом.

При продолжающемся воздействии антигена и света развиваются хронические очаги экземы с лихенификацией, распространяющиеся и на закрытые от действия света участки кожи. При фотоаллергических реакциях, в отличие от фототоксических реакций, границы очагов поражения более расплывчатые, а их разрешение не сопровождается образованием гиперпигментации кожи [34, с. 923–943].

- **Рисунок 11.** Острая фотоаллергическая реакция у девушки-подростка (А – передняя поверхность туловища, В – задняя поверхность туловища) после пребывания на солнце. Папулезная форма. Разлитая отечная эритема, множественные зудящие папулы, расположенные на открытых участках туловища

- **Figure 11.** Acute photoallergic reaction in a teenage girl (A – the anterior surface of the body, B – the posterior surface of the body) after exposure to sunlight. Papular form. Diffuse edematous erythema, multiple itchy papules found on exposed areas of the body



## ЛЕЧЕНИЕ

При развитии фототоксических и фотоаллергических реакций в первую очередь необходимо прекратить воздействие лекарственного препарата или химического вещества, вызывающего фоточувствительность. Чрезвычайно важны меры фотозащиты и предохранения от воздействия солнечного излучения. Для защиты от УФ-облучения в детском возрасте следует отдавать предпочтение средствам с высокой степенью защиты (SPF не менее 50) с микропигментами (окисью цинка, двуокисью титана), а не препаратам с химическими фильтрами [35]. Пациентов с фотодерматозами необходимо информировать о необходимости правильного подбора одежды в летний период, основанного на достижении удовлетворительной фотозащиты (ношение одежды и головных уборов). Необходимо помнить, что повышенная чувствительность к свету в некоторых случаях может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев после отмены фотосенсибилизирующего препарата. К естественным факторам защиты от повреждающего действия УФ-лучей относят: антиоксиданты (витамины А, Е) [36], каротиноиды [37], продукты, богатые антиоксидантами (плоды шиповника, черная смородина, облепиха и т.д.) [38].

При выраженном зуде рекомендован прием антигистаминных препаратов II поколения [39]. В острой стадии показано применение местных глюкокортикостероидов (класс II–III согласно американской классификации топических ГКС), которые обладают выраженным противовоспалительным действием, что помогает ускорить купирование клинических и субъективных симптомов [40–42]. На очаги эритемы и отека кожи могут быть использованы холодные компрессы или влажно-высыхающие повязки [43, с. 285–296]. При появлении пузырей их вскрывают с использованием местных антисептиков (например, гель с полигексадином 0,04%). При тяжелых реакциях нарушения фоточувствительности, отсутствии эффекта от наружной терапии рекомендовано назначение глюкокортикостероидных препаратов системного действия [44].

Из местных глюкокортикостероидных препаратов в детской практике хорошо зарекомендовал себя метилпреднизолон ацепонат (Адвантан®, LEO Pharma). Одно из основных отличий препарата – действующее вещество является пролекарством, образуя в человеческой коже активный метаболит – метилпреднизолон пропионат, сродство которого к глюкокортикостероидным рецепторамкратно выше, чем у исходного действующего вещества. Скорость биологической трансформации напрямую зависит от интенсивности воспаления: чем оно интенсивнее, тем выше активность ферментов эстераз в его зоне, тем больше ацепоната трансформируется в пропионат и тем сильнее противовоспалительный и противозудный эффект. Это же свойство ограничивает стероидное воздействие на невоспаленную кожу, что благоприятно влияет на профиль безопасности. Адвантан® считается одним из самых безопасных препаратов в классе и разрешен к применению с 4 мес. (минимальные возрастные ограничения для топического глюкокортикостероида). В то же

время метилпреднизолон ацепонат относится к сильному (III) классу активности, оказывая быстрый противовоспалительный, противоаллергический и иммуносупрессивный эффект, а благодаря высокой липофильности и способности создавать депо действующего вещества в роговом слое эпидермиса он обеспечивает пролонгированный эффект и применяется 1 раз в сутки, что положительно сказывается на приверженности пациентов лечению. Сравнительное 6-недельное исследование применения метилпреднизолон ацепоната и мометазон фууроата для терапии фотодерматоза показало их одинаковую эффективность [35]. Однако атрофия кожи и телеангиэктазии отмечались чаще и были более выражены в группе применения мометазон фууроата. Также продемонстрировано отсутствие снижения концентрации кортизола в сыворотке крови в группе применявших метилпреднизолон ацепонат в отличие от пациентов, применявших мометазон фууроат. Метилпреднизолон ацепонат выпускается в нескольких формах (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь), благодаря чему их можно назначать в зависимости от участка кожи и клинико-морфологической формы заболевания. Согласно инструкции по применению препарат в форме эмульсии показан при фотодерматозе и солнечном ожоге и, как и все прочие лекарственные формы, разрешен к применению с 4-месячного возраста.

К преимуществам препарата Адвантан® в терапии фоточувствительных дерматозов у детей можно отнести ранний возраст применения, разрешение к нанесению на большую площадь (до 60% всего кожного покрова), а также наличие удобной формы – эмульсии, при которой активное вещество высвобождается намного быстрее и противовоспалительный эффект более выражен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотодерматозы часто встречаются в практике педиатров, дерматологов и аллергологов. Заболевание из группы фотодерматозов можно заподозрить при появлении у ребенка реакции на открытых участках тела (лицо, шея, предплечья и тыльная поверхность кистей) в виде эритемы, отека или изменения кожи с признаками ее хрупкости, формировании очагов рубцовой атрофии; обострении существующего дерматоза; возникновении субъективных симптомов в виде зуда или парестезии после ограниченного пребывания на солнце или источника искусственного освещения [45]. Разнообразие заболеваний из группы фотодерматозов определяет подходы к лечению, однако в период обострения в качестве наружной терапии рекомендовано применение топических глюкокортикостероидов. Из топических глюкокортикостероидов в лечении фотодерматозов у детей хорошо зарекомендовал себя метилпреднизолон ацепонат, т. к. он обладает не только выраженным противовоспалительным действием, но удобен и безопасен в применении.



Поступила / Received 27.01.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2023  
Принята в печать / Accepted 14.02.2023

ABC of dermatology

## Список литературы / References

- Mateeva V., Angelova-Fischer I. Irritant Contact Dermatitis: Clinical Aspects. In: Maibach H., Honari G. (eds.). *Applied Dermatotoxicology*. Boston: Academic Press; 2014. 150 p.
- Epstein J.H. Phototoxicity and photoallergy in man. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(2):141–147. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)70016-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)70016-2).
- Бакстон П.К. *Дерматология*. М.; 2005. 173 с.
- Vuxton P.K. *ABC of dermatology*. London: BMJ; 1999. 124 p.
- Вульф К., Джонсон К., Сюрмонд К. (ред.). *Дерматология по Томасу Фицпатрику*. М.: Практика; 2007. 1248 с.
- Wolf K., Johnson K., Suurmond K. (eds.). *Clinical Dermatology: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2005. 1085 p.
- Gaspari A.A. Mechanisms of resolution of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat*. 1996;7(4):212–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8955483>.
- Jansen C.T. Photosensitivity in childhood. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1981;95:54–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6953715>.
- Greenspoon J., Ahluwalia R., Juma N., Rosen C.F. Allergic and photoallergic contact dermatitis: a 10-year experience. *Dermatitis*. 2013;24(1):29–32. <https://doi.org/10.1097/DER.0b013e31827edc8b>.
- Gao L., Hu Y., Ni C., Xu Y., Ma L., Yan S., Dou X. Retrospective study of Photo Patch testing in a Chinese population during a 7-year period. *Dermatitis*. 2014;25(1):22–26. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000008>.
- Rodriguez E., Valbuena M.C., Rey M., Porras de Quintana L. Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the National Institute of Dermatology of Colombia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(4):189–192. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2006.00212.x>.
- The European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study: European photopatch test study. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1002–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10857.x>.
- Katsarou A., Makris M., Zarafonitis G., Lagogianni E., Gregoriou S., Kalogeromitos D. Photoallergic contact dermatitis: the 15-year experience of a tertiary reference center in a sunny Mediterranean city. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(3):725–727. <https://doi.org/10.1177/039463200802100327>.
- Pigatto P.D., Guzzi G., Schena D., Guarrera M., Foti C., Francalanci S. et al. Photopatch tests: an Italian multicenter study from 2004 to 2006. *Contact Dermatitis*. 2008;59(2):103–108. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01374.x>.
- Bryden A.M., Moseley H., Ibbotson S.H., Chowdhury M.M., Beck M.H., Bourke J. et al. Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multicentre photopatch study group. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):737–747. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07458.x>.
- Scalf L.A., Davis M.D.P., Rohlinger A.L., Connolly S.M. Photopatch testing of 182 patients: a 6 year experience at the Mayo Clinic. *Dermatitis*. 2009;20(1):44–45. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321120>.
- Gill L., Lim H.W. Drug-induced photosensitivity. In: Hall J.C., Hall B.J. (eds.). *Cutaneous Drug Eruptions: Diagnosis, Histopathology and Therapy*. London: Springer-Verlag; 2015.
- Grossberg A.L. Pediatric photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(4):174–180. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2012.00670.x>.
- Rizwan M., Haylett A.K., Richards H.L., Ling T.C., Rhodes L.E. Impact of photosensitivity disorders on the life quality of children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(6):290–292. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2012.00691.x>.
- Hongbo Y., Thomas C.L., Harrison M.A., Salek M.S., Finlay A.Y. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659–664. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x>.
- Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942–949. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x>.
- Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x>.
- Cavallo J., DeLeo V.A. Sunburn. *Dermatol Clin*. 1986;4(2):181–187. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3955890>.
- Lopes D.M., McMahon S.B. Ultraviolet Radiation on the Skin: A Painful Experience? *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(2):118–126. <https://doi.org/10.1111/cns.12444>.
- Dawes J.M., Calvo M., Perkins J.R., Paterson K.J., Kiesewetter H., Hobbs C. et al. CXCL5 mediates UVB irradiation-induced pain. *Sci Transl Med*. 2011;3(90):90ra60. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002193>.
- Bishop T., Marchand F., Young A.R., Lewin G.R., McMahon S.B. Ultraviolet-B-induced mechanical hyperalgesia: A role for peripheral sensitisation. *Pain*. 2010;150(1):141–152. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.018>.
- Epstein J.H. Phototoxicity and photoallergy. *Semin Cutan Med Surg*. 1999;18(4):274–284. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(99\)80026-1](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(99)80026-1).
- Levine G.M., Harber L.C. The effect of humidity on the phototoxic response to 8-methoxypsoralen in guinea pigs. *Acta Derm Venereol*. 1969;49(1):82–86. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4182099>.
- Owens D.W., Knox J.M. Influence of heat, wind, and humidity on ultraviolet radiation injury. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1978;50:161–167. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/753972>.
- Abramowitz A.I., Resnik K.S., Cohen K.R. Margarita photodermatitis. *N Engl J Med*. 1993;328(12):891. <https://doi.org/10.1056/NEJM199303253281220>.
- Harshman J., Quan Y., Hsiang D. Phytophotodermatitis: Rash with many faces. *Can Fam Physician*. 2017;63(12):938–940. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237634>.
- Tokura Y. Drug photoallergy. *J Cutan Immunol Allergy*. 2018;1:48–57.
- Wahie S., Lloyd J.J., Farr P.M. Positive photocontact responses are not elicited to sunscreen ingredients exposed to UVA prior to application onto the skin. *Contact Dermatitis*. 2007;57(4):273–275. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01217.x>.
- DeLeo V.A., Suarez S.M., Maso M.J. Photoallergic contact dermatitis. Results of photopatch testing in New York, 1985 to 1990. *Arch Dermatol*. 1992;128(11):1513–1518. <https://doi.org/10.1001/archderm.128.11.1513>.
- Fotiades J., Soter N.A., Lim H.W. Results of evaluation of 203 patients for photosensitivity in a 7.3-year period. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):597–602. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91277-0](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)91277-0).
- Акимов В.Г. Фотодерматозы. В: Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. (ред.). *Дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1021 с.
- Akimov V.G. Photodermatoses. In: Skripkin Yu.K., Butov Yu.S., Ivanov O.L. (eds.). *Dermatovenereology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1021 p. (In Russ.)
- Kecskés A., Heger-Mahn D., Kuhlmann R.K., Lange L. Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal antiinflammatory activity. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(4):576–580. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70224-h](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70224-h).
- Eberlein-König B., Placzek M., Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(1):45–48. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70537-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70537-7).
- Stahl W., Sies H. Carotenoids and flavonoids contribute to nutritional protection against skin damage from sunlight. *Mol Biotechnol*. 2007;37(1):26–30. <https://doi.org/10.1007/s12033-007-0051-z>.
- Schagen S.K., Zampeli V.A., Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):298–307. <https://doi.org/10.4161/derm.22876>.
- Stein K.R., Scheinfeld N.S. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(4):431–443. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.4.431>.
- Luger T. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x>.
- Смирнов К.В. Эмульсия адвантана в лечении фотодерматитов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003;2(2):33–35.
- Smirnov K.V. Advantan emulsion in the treatment of photodermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2003;2(2):33–35. (In Russ.)
- Hölzle E., Lehmann P., Neumann N. Phototoxic and photoallergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(7):643–648. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07094.x>.
- Horio T. Photosensitivity Diseases. In: Krieg T., Bickers D.R., Miyachi Y. (eds.). *Therapy of Skin Diseases. A Worldwide Perspective on Therapeutic Approaches and Their Molecular Basis*. Dordrecht, London, New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
- Drucker A.M., Rosen C.F. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf*. 2011;34(10):821–837. <https://doi.org/10.2165/11592780-000000000-00000>.
- Morison W.L. Photosensitivity. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1111–1117. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp022558>.

**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 кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; руководитель центра аллергодерматозов, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; anait\_tamrazova@mail.ru

**Стадникова Антонина Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; tonya-st@yandex.ru

**Новик Геннадий Айзикович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ga\_novik@mail.ru

**Баграмова Гаянэ Эрнстовна**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; bagramovaga@mail.ru

**Information about the authors:**

**Olga B. Tamrazova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Allergodermatosis Center, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; anait\_tamrazova@mail.ru

**Antonina S. Stadnikova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenerology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; tonya-st@yandex.ru

**Gennady A. Novik**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ga\_novik@mail.ru

**Gayane E. Bagramova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; bagramovaga@mail.ru

# Акне взрослых женщин: актуальность проблемы и возможность ее решения

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

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

**М.Н. Острецова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, [ostretsova-mn@rudn.ru](mailto:ostretsova-mn@rudn.ru)

**С.С. Исмагуллаева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>, [morgunova85ss@gmail.com](mailto:morgunova85ss@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

## Резюме

В последние годы отмечается увеличение доли акне взрослых в структуре заболеваемости другими формами акне. Этиопатогенез заболевания сложен и до конца не ясен. Предполагается, что в данном процессе на фоне генетической предрасположенности задействованы гормональные факторы и хроническая активация врожденного иммунитета, на которые оказывают стимулирующее воздействие внешние факторы среды: ежедневный стресс, диета западного типа, употребление табака, гормональных препаратов, косметики. В статье дана современная характеристика клинического течения акне взрослых женщин. Приведены шкалы для оценки тяжести течения заболевания – GEA (Global Acne Severity Scale) и AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool). Для акне взрослых женщин преимущественно характерна легкая или средняя степень тяжести течения. Лечение требует персонализированного подхода с особым вниманием к индивидуальным потребностям и особенностям взрослых женщин. При подборе наружной терапии следует учитывать менее выраженную жирность кожи, медленную прогрессию заболевания с исходом в гиперпигментацию и рубцевание. Современные схемы включают назначение системных препаратов и средств наружной терапии на фоне правильно подобранного базового ухода. К наиболее эффективным средствам для наружного применения относят ретиноиды, которые способны вызывать специфический биологический ответ в результате связывания и активации рецепторов ретиноевой кислоты. Показанием для монотерапии акне взрослых женщин адалапеном служит комедональная форма акне и папуло-пустулезное акне легкой степени. Крем Адаклин (0,1%-й адалапелен) – высокоэффективный препарат первого выбора для патогенетической терапии акне взрослых женщин. Рациональная комбинированная и монотерапия адалапеном – залог успешной наружной терапии легких и среднетяжелых форм акне у взрослых женщин и профилактики постакне. Целью обзорной статьи было предоставить актуальную, основанную на фактических данных информацию о клинической картине, этиопатогенезе и лечении акне у взрослых женщин.

**Ключевые слова:** акне взрослых, наружные ретиноиды, адалапелен, ретиноевая кислота, монотерапия

**Для цитирования:** Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Исмагуллаева С.С. Акне взрослых женщин: актуальность проблемы и возможность ее решения. *Медицинский совет.* 2023;17(2):62–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-030>.

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

## Adult female acne: relevance and possible solutions

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

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

**Maria N. Ostretsova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, [ostretsova-mn@rudn.ru](mailto:ostretsova-mn@rudn.ru)

**Svetlana S. Ismatullaeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>, [morgunova85ss@gmail.com](mailto:morgunova85ss@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

In recent years, there has been an increase in the proportion of AFA in the structure of acne incidence. The etiopathogenesis of the disease is multicomponent and has not been fully elucidated. It is assumed that hormonal factors and chronic activation of innate immunity are involved in the process against the background of genetic predisposition, which are stimulated by external environmental factors: daily stress, Western-style diet, tobacco use, hormonal drugs, cosmetics. The article presents a modern classification of the clinical course of AFA and scales for assessing the severity of the course of the disease: GEA (Global Acne Severity Scale) and AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool). AFA is predominantly characterized by a mild or moderate course. Treatment requires a personalized approach with particular attention to the individual needs and characteristics of adult women. When choosing a topical therapy, the doctor should consider the less pronounced oiliness of the skin, the slow progression of the disease with the outcome in hyperpigmentation and scarring. Modern acne treatment regimens include systemic and topical therapy along with proper basic skin care. The most effective topical agents include retinoids, which can induce a specific biological response by binding and activating retinoic acid receptors. Comedonal and mild papulopustular acne are indications for adapalene monotherapy for acne in adult women. Adaklin (0.1% adapalene) cream is a highly effective first choice for the

pathogenetic treatment of AFA. Rational mono- and combination therapy with adapalene is the key to successful external therapy of mild and moderate AFA and prevention of post-acne. The review provided up-to-date, evidence-based information on the clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment of adult female acne (AFA).

**Keywords:** adult acne, topical retinoids, adapalene, retinoic acid, monotherapy

**For citation:** Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Ismatullaeva S.S. Adult female acne: relevance and possible solutions. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-030>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Акне – одно из самых распространенных воспалительных заболеваний кожи, которым страдают представители разных возрастов, этнических групп и фототипов. Согласно данным исследований, посвященных эпидемиологии акне, оно находится на 8-м месте по частоте встречаемости среди всех заболеваний в мире [1].

Пик заболеваемости подростков акне приходится на 14–16 лет у девочек и 16–19 лет у мальчиков [2, 3]. Однако традиционное понимание акне как болезни только подросткового возраста постепенно ушло в прошлое. В ряде исследований было показано увеличение общего числа случаев акне среди взрослых пациентов, в особенности среди женщин [4, 5]. По данным разных источников, распространенность акне у взрослых женщин варьировала от 5,5 до 61,5%, при этом с возрастом она обычно снижается [6–8]. C.N. Collier et al. сообщили, что показатель распространенности акне среди женщин в возрасте от 20 до 29 лет составлял 50,9% по сравнению с 26,3% у женщин в возрасте от 40 до 49 лет [9]. A.C. Perkins et al. опубликовали данные по Северной Америке, показывающие, что акне страдают 12–22% взрослых женщин: 45% женщин в возрасте 21–30 лет и 12% женщин в возрасте 41–50 лет [8]. Другое исследование, проведенное во Франции, показало, что акне наблюдались у 41% взрослых женщин, при этом авторы особо отметили, что только 22% этих пациенток обратились за медицинской помощью [10]. Как было отмечено выше, среди пациентов с акне взрослых преобладают женщины. Так, в опросе более 700 чел. старше 25 лет сообщалось о клинических проявлениях акне на лице у 12% женщин и 3% мужчин [11]. В том же исследовании было показано, что клиническое течение позднего акне у женщин было более тяжелым, чем у мужчин той же возрастной группы [11].

## ТИПЫ ТЕЧЕНИЯ АКНЕ

На основании возраста дебюта и характера течения процесса выделяют три типа течения акне взрослых женщин [12, 13]:

- персистирующее (стойкое) – если акне дебютирует в подростковом возрасте и продолжается после 25 лет;
- акне с поздним началом – если дебют акне происходит после 25 лет;
- рецидивирующее акне – с дебютом в возрасте до 25 лет и периодическими рецидивами старше 25 лет.

В большинстве случаев встречается персистирующее акне, которое наблюдается у 73,2–82% женщин

со взрослым акне [11, 14–18]. Акне с поздним началом встречается гораздо реже – у 20–40% женщин [8, 19, 20]. Распространенность рецидивирующего акне недооценена и плохо описана в научной литературе. Вполне вероятно, что оно встречается гораздо чаще, так как во многих исследованиях, посвященных эпидемиологии взрослых акне, вопрос о том, являлся ли настоящий случай акне взрослых рецидивом после подросткового акне, как правило, не ставился. Также возможно, что в случае легкого течения акне в подростковом периоде пациенты со взрослым акне могут не воспринимать свое заболевание как рецидив [17].

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АКНЕ

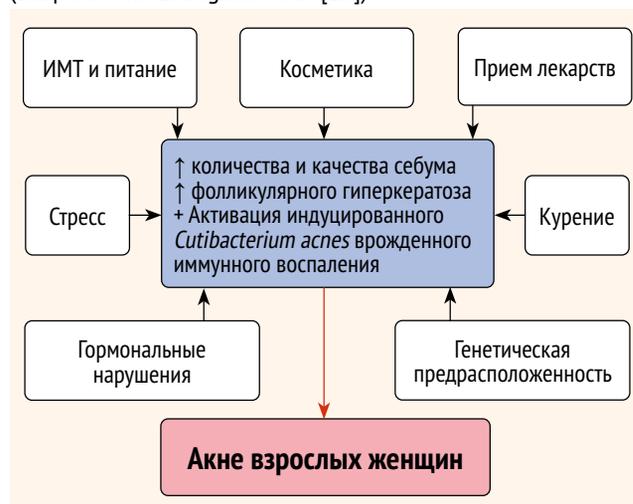
Патогенез акне взрослых женщин сложен. Существует целый ряд факторов, которые могут предрасполагать к дебюту или рецидиву заболевания, а также усугублять его течение (рис. 1) [13].

Генетическая предрасположенность считается одним из важных факторов, влияющих на количество, размер и активность сальных желез, усиление фолликулярной кератинизации и врожденный иммунный ответ. В 50–53% случаев акне взрослых женщин пациенты сообщали о его наличии во взрослом возрасте у ближайших родственников [11, 19].

Общепризнанным сегодня является мнение, что воспаление при акне первично и предшествует гиперкератозу

● **Рисунок 1.** Основные этиопатогенетические факторы акне взрослых женщин (адаптировано по E. Bagatin et al. [13])

● **Figure 1.** Main etiopathogenic factors of adult female acne (adapted from E. Bagatin et al. [13])



ИМТ – индекс массы тела.

сально-волосяного фолликула. Особенности патогенеза акне у взрослых женщин следующие: периферические гормональные дисфункции в кератиноцитах и себоцитах, связанные с избыточной активностью ферментов, задействованных в метаболизме андрогенов и прогестинов, а также хроническая стимуляция врожденного иммунитета *Cutibacterium acnes* посредством активации толл-подобных рецепторов (TLR) [21].

Важную роль в развитии акне взрослых женщин играют андрогены, которые стимулируют выработку себума, именно по этой причине у многих пациенток высыпания усиливаются в предменструальный период. Помимо этого, акне чаще наблюдаются у женщин с гиперандрогенией, например, при синдроме поликистозных яичников.

У взрослых женщин выявлена положительная корреляция между уровнями дегидротестостерона, дегидроандростендион-сульфата с тяжестью воспалительных проявлений акне и уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови, одним из важных свойств которого является стимуляция выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) [22, 23]. Исследования показали, что эндогенные андрогены повышают уровень ИФР-1 в сыворотке крови, а ИФР-1 в свою очередь повышает уровень андрогенов. Таким образом, замыкается порочный круг, в результате которого непрерывно вырабатывается кожное сало.

Гиперинсулинемия влияет как на концентрацию ИФР-1 в крови, так и на белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3 (ИФРСБ-3), который регулирует пролиферацию кератиноцитов. При гиперинсулинемическом состоянии уровень ИФР-1 повышается, а ИФРСБ-3 – снижается, что приводит к гиперпролиферации кератиноцитов [22]. Поэтому соблюдение диеты с низким гликемическим индексом и контроль массы тела у пациентов с акне взрослых имеют важное значение [24].

Внешние гормональные факторы в основном связаны с использованием самими пациентами проандрогенных прогестинов, присутствующих в пероральных, инъекционных или внутриматочных противозачаточных средствах, которые могут провоцировать или усугублять акне [25].

Стресс также может вызвать обострение заболевания, поскольку индуцирует выработку кортикотропин-рилизинг-гормона, глюкокортикоидов и андрогенов,

способствующих выделению провоспалительных цитокинов и усиливающих выработку себума и воспаление [25].

Существует дозозависимая связь между курением и частотой возникновения и тяжестью акне, а также между развитием акне у взрослых женщин и косметическими средствами, солнечным облучением [25–27].

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АКНЕ У ЖЕНЩИН

В клиническом течении и проявлениях акне у взрослых женщин имеются свои особенности [4, 15]. Как правило, процесс развивается постепенно и варьирует у большинства пациенток от легкой до средней степени тяжести. Тяжелая форма акне является наименее распространенной и регистрируется у 1% женщин [28]. Тенденция к образованию комедонов также менее выражена у женщин с поздним дебютом акне [20, 29]. В основном это небольшие закрытые комедоны, множественные открытые комедоны встречаются редко. У 20% пациенток формируются рубцы, у большинства – поствоспалительная гиперпигментация [30]. Клинические формы акне взрослых женщин отражены в *табл. 1* [28].

Недавние исследования акне взрослых женщин поставили под сомнение классическое расположение высыпаний в нижней трети лица. Традиционно характеристика локализации процесса сводилась к описанию по типу хирургической маски, а именно в нижнечелюстной области, на подбородке и в периоральной области. В настоящее время считается, что высыпания могут распространяться на кожу любой анатомической области лица, передней поверхности шеи, туловища (*рис. 2, 3*) [17]. По данным обсервационного проспективного международного исследования только у 11,2% женщин высыпания на лице были в традиционной U-зоне. У 48,4% в процесс вовлекалась кожа туловища, у 89,9% – кожа нескольких областей лица, включая лоб и виски [31].

- **Таблица 1.** Клинические формы акне взрослых женщин [28]
- **Table 1.** Clinical forms of adult female acne [28]

Клиническая форма	Характеристика высыпаний	Гиперпродукция кожного сала
Воспалительная	Папулы, пустулы, узелки, склонность к рубцеванию	Не характерна
Ретенционная	Комедоны, микрокисты	Выражена

- **Рисунок 2.** Клиническая картина акне взрослых женщин у пациентки 35 лет
- **Figure 2.** Clinical picture of adult female acne in a 35-year-old patient



- **Рисунок 3.** Клиническая картина акне взрослых женщин у пациентки 29 лет
- **Figure 3.** Clinical picture of adult female acne in a 29-year-old patient



Для оценки тяжести акне взрослых женщин были предложены шкалы GEA (Global Acne Severity Scale) [32] и AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool) [33], которые включают оценку степени вовлечения в процесс кожи лица (GEA) и подчелюстной области (AFAST) (табл. 2, 3).

## ТЕРАПИЯ АКНЕ

Сегодня накоплен значительный опыт терапии акне, разработаны алгоритмы лечения в зависимости от степени тяжести с учетом терапевтического индекса акне как основы дифференцированного подхода к ведению пациентов [13, 34–39]. Современные схемы включают назначение системных препаратов и средств наружной терапии на фоне правильно подобранного базового ухода [37, 38].

К наиболее эффективным средствам для наружного применения относят ретиноиды, которые способны вызывать специфический биологический ответ в результате связывания и активации рецепторов ретиноевой кислоты. К ретиноидам 3-го поколения для наружной терапии акне относят адапален, представляющий собой производное нафтойной кислоты с ретиноидоподобным действием [40]. Терапевтическая эффективность препарата связана с тем, что молекула адапалена селективно связывается с рецепторами ретиноевой кислоты- $\gamma$  (RAR- $\gamma$ ) сально-волосяных фолликулов, что приводит к уменьшению сцепленности кератиноцитов и ускоряет их десквамацию, т. е. реализуется комедонолитическое действие препарата. Отсутствие взаимодействия с рецепторами RAR- $\alpha$  сально-волосяных фолликулов, стимуляция которых ведет к появлению шелушения и резкой сухости кожи, позволяет свести к минимуму побочные реакции, которые наблюдались ранее при использовании ретиноидов 1-го поколения. Антипролиферативная активность адапалена по отношению к себацицитам связана со стимуляцией ретиноидных X-рецепторов- $\alpha$  (RXR- $\alpha$ ). В результате уменьшаются размеры сальной железы и сокращается продукция себума. Третьим звеном патогенеза, на которое воздействует препарат, является воспаление. Адапален ингибирует активирующий белок-1 – фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, ответственных за выработку цитокинов, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , системы комплемента [41, 42].

Инактивация фермента циклооксигеназы под действием адапалена ведет к уменьшению образования лейкотриена B<sub>4</sub> – главного посредника во взаимодействии нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов в воспалительной реакции [43, 44]. Кроме того, адапален блокирует толл-подобный рецептор 2-го типа (TLR2), рецепторы моноцитов и предотвращая связывание с ними микроорганизмов и последующий выброс провоспалительных цитокинов [42]. Таким образом, адапален оказывает действие на большинство звеньев патогенеза акне [20, 36, 40]. При подборе топической терапии у взрослых женщин следует учитывать менее выраженную жирность кожи, медленную прогрессию заболевания с исходом в гиперпигментацию и рубцевание.

Адаклин (0,1%-й адапален) представлен в лекарственной форме крема, которая имеет преимущество у пациентов с чувствительной и сухой кожей. Обязательным условием для достижения удовлетворительного результата лечения является соблюдение способа применения и режима дозирования препарата. Перед применением необходимо очистить и высушить кожу лица, затем легкими прикосновениями, не растирая, равномерно наносить крем на пораженную поверхность 1 раз в день в вечернее время. Терапевтический эффект развивается после 4–8 нед. лечения, стойкое улучшение наступает после

- **Таблица 2.** Шкала GEA оценки степени тяжести акне на лице [32]
- **Table 2.** Global Acne Severity Scale [32]

Стадия	Степень тяжести заболевания	Характеристика высыпаний
0	Угревой сыпи нет или почти нет	Остаточная пигментация или эритема
1	Единичные высыпания	Несколько открытых или закрытых комедонов. Несколько папул
2	Легкая	Вовлечено менее половины лица. Несколько комедонов, папул, пустул
3	Средняя	Вовлечено более половины лица. Многочисленные папулы, пустулы и комедоны с тенденцией к образованию узла
4	Тяжелая	Вовлечено все лицо. Многочисленные папулы, пустулы и комедоны, единичные узлы
5	Очень тяжелая	Выраженное воспаление кожи лица, множественные узлы

- **Таблица 3.** Шкала AFAST оценки тяжести течения акне в подчелюстной области [33]
- **Table 3.** Adult Female Acne Scoring Tool [33]

Стадия	Характеристика высыпаний
0	Высыпания отсутствуют, эритема, поствоспалительная гиперпигментация
1	Единичные папулы, пустулы и (или) комедоны
2	Несколько папул, пустул и (или) комедонов. В процесс вовлечено менее 25% площади подчелюстной области. Могут присутствовать узелки, кисты
3	Многочисленные папулы, пустулы и (или) комедоны. В процесс вовлечено не менее 25% площади подчелюстной области. Два и более узла/кисты

трехмесячного курса. Такая длительная терапия не только наиболее рациональна и эффективна, но и предотвращает формирование постакне [37–39].

Показанием для монотерапии акне взрослых женщин наружными ретиноидами служат комедональная форма акне и папуло-пустулезное акне легкой степени [13]. Для лечения папуло-пустулезного акне средней степени в качестве наружной терапии следует рассматривать комбинации препаратов [13]. Так, в исследовании О.А. Катхановой и А.М. Катханова показан положительный опыт комбинированного применения наружного адапалена в форме 0,1%-го крема (Адаклин) и 20%-й азелаиновой кислоты (крем Азикс-Дерм). Практически полное купирование воспалительного процесса было отмечено через 2 мес. применения комплексной терапии, клиническое выздоровление – у 59% пациентов, значительное улучшение – у 38%, частичное улучшение – у 3% исследуемых [39]. Особого внимания заслуживает эффективность данной комбинации в отношении поствоспалительной пигментации и атрофических

рубцов. После лечения удалось добиться регресса дисхромий у 42%, псевдоатрофий – у 23%, что можно считать хорошим результатом, существенно повышающим качество жизни пациентов [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа случаев акне взрослых женщин в структуре заболевания, особенности клинического течения у данной категории пациентов требуют внимания к разработке оптимальной стратегии ведения и терапии. Крем Адаклин является высокоэффективным базовым препаратом первого выбора для патогенетической терапии акне взрослых женщин. Рациональная комбинированная и монотерапия адапаленом – залог успешной наружной терапии легких и среднетяжелых форм акне у взрослых женщин и профилактики постакне.



Поступила / Received 27.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2023

Принята в печать / Accepted 17.02.2023

## Список литературы / References

- 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>.
- Burton J.L., Cunliffe W.J., Stafford I., Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol.* 1971;85(2):119–126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1971.tb07195.x>.
- Wang Y., Xiao S., Ren J., Zhang Y. Analysis of the epidemiological burden of acne vulgaris in China based on the data of global burden of disease 2019. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:939584. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.939584>.
- Dréno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl. 5):14–19. <https://doi.org/10.1111/jdv.13188>.
- Rueda L.J., Porras A., Rico A. Prevalence of adult female acne in Colombia: A population-based study. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(5 Part B):727–730. <https://doi.org/10.1016/j.jiwd.2021.06.003>.
- Svensson A., Ofenloch R.F., Bruze M., Naldi L., Cazzaniga S., Elsner P. et al. Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1111–1118. <https://doi.org/10.1111/bjd.16248>.
- Semedo D., Ladeiro F., Ruivo M., D'Oliveira C., De Sousa F., Gayo M. et al. Adult Acne: Prevalence and Portrayal in Primary Healthcare Patients, in the Greater Porto Area, Portugal. *Acta Med Port.* 2016;29(9):507–513. <https://doi.org/10.20344/amp.6626>.
- Perkins A.C., Maglione J., Hillebrand G.G., Miyamoto K., Kimball A.B. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(2):223–230. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2722>.
- Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A., Cantrell W.C., Wang W., Foster K.W., Elewski B.E. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):56–59. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045>.
- Polí F., Dréno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):541–545. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2001.00357.x>.
- Goulden V., Clark S.M., Cunliffe W.J. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* 1997;136(1):66–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039297/>.
- Kutlu Ö., Karadağ A.S., Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol.* 2023;98(1):75–83. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.01.006>.
- Bagatin E., Freitas T.H.P., Rivitti-Machado M.C., Machado M.C.R., Ribeiro B.M., Nunes S., Rocha M.A.D.D. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):62–75. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198203>.
- Khunger N., Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(3):335–341. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.95450>.
- Skroza N., Tolino E., Mambri A., Zuber S., Balduzzi V., Marchesiello A. et al. Adult Acne Versus Adolescent Acne: A Retrospective Study of 1,167 Patients. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(1):21–25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788264/>.
- Rajegowda H.M., Suman B.S., Basavapura Madegowda S.K., Kalegowda D., Shettar Rajendra B.S. A clinicoepidemiological study of adult acne among females: Is it surpassing the adolescent acne? *Clin Dermatol Rev.* 2021;5(1):71–77. [https://doi.org/10.4103/CDR.CDR\\_55\\_20](https://doi.org/10.4103/CDR.CDR_55_20).
- Zeichner J.A., Baldwin H.E., Cook-Bolden F.E., Eichenfield L.F., Fallon-Friedlander S., Rodriguez D.A. Emerging Issues in Adult Female Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(1):37–46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5300732/>.
- Williams C., Layton A.M. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(5):281–290. <https://doi.org/10.2165/00128071-200607050-00002>.
- Dumont-Wallon G., Dréno B. Acné de la femme de plus de 25 ans: spécifique par sa clinique et les facteurs favorisants Etude rétrospective de 79 femmes. *Presse Med.* 2008;37(4 Pt 1):585–591. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.07.014>.
- Branisteanu D.E., Toader M.P., Porumb E.A., Serban I.L., Pinzariu A.C., Branisteanu C.I. et al. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(2):151. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11074>.
- Rocha M.A., Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmetol Invest Dermatol.* 2018;11:59–69. <https://doi.org/10.2147/CCID.S137794>.
- Cappel M., Mauger D., Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005;141(3):333–338. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.3.333>.
- Albalat W., Darwish H., Abd-Elal W.H., AbouHadeed M.H., Essam R. The potential role of insulin-like growth factor 1 in acne vulgaris and its correlation with the clinical response before and after treatment with metformin. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(11):6209–6214. <https://doi.org/10.1111/jocd.15210>.
- 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>.
- Passeron T., Zouboulis C.C., Tan J., Andersen M.L., Katta R., Lyu X. et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):1963–1975. <https://doi.org/10.1111/jdv.17432>.
- Bernard J.J., Gallo R.L., Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(11):688–701. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0185-9>.
- Levin J. The Relationship of Proper Skin Cleansing to Pathophysiology, Clinical Benefits, and the Concomitant Use of Prescription Topical Therapies in Patients with Acne Vulgaris. *Dermatol Clin.* 2016;34(2):133–145. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.11.001>.
- Preneau S., Dréno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(3):277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x>.
- Choi C.W., Lee D.H., Kim H.S., Kim B.Y., Park K.C., Youn S.W. The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(4):454–461. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03813.x>.
- Silpa-Archa N., Kohli I., Chaowattanapanit S., Lim H.W., Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):591–605. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.035>.
- Dréno B., Thiboutot D., Layton A.M., Berson D., Perez M., Kang S. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1096–1106. <https://doi.org/10.1111/jdv.12757>.

32. Dréno B., Poli F., Pawin H., Beylot C., Faure M., Chivot M. et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(1):43–48. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03685.x>.
33. Auffret N., Claudel J.P., Leccia M.T., Poli F., Farhi D., Dréno B. AFAST – Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):824–828. <https://doi.org/10.1111/jdv.13518>.
34. Kolli S.S., Pecone D., Pona A., Cline A., Feldman S.R. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):345–365. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00423-z>.
35. Mavranezouli I., Daly C.H., Welton N.J., Deshpande S., Berg L., Bromham N. et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):639–649. <https://doi.org/10.1111/bjd.21739>.
36. 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>.
37. Eichenfield D.Z., Sprague J., Eichenfield L.F. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA.* 2021;326(20):2055–2067. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633>.
38. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Barona Cabal M.I. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
39. Катханова О.А., Катханов А.М. Опыт использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(6):120–125. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015146120-125>.
- Katkhanova O.A., Katkhanov A.M. The experience in the use of topical retinoids and azelaic acid in therapy of acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2015;14(6):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2015146120-125>.
40. Berson D., Alexis A. Adapalene 0.3% for the treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(10):32–35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805304/>.
41. Hess J., Angel P., Schorpp-Kistner M. AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 25):5965–5973. <https://doi.org/10.1242/jcs.01589>.
42. Leyden J., Stein-Gold L., Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(3):293–304. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0185-2>.
43. Jain S. Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(4):200–207. <https://doi.org/10.1080/09546630410033006>.
44. Crooks S.W., Stockley R.A. Leukotriene B4. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(2):173–178. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(97\)00123-4](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(97)00123-4).

### 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)

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

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

**Исматуллаева Светлана Сергеевна**, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; [morgunova85ss@gmail.com](mailto:morgunova85ss@gmail.com)

### Information about the authors:

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

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

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

**Svetlana S. Ismatullaeva**, Assistant Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave, Moscow, 119071, Russia; [morgunova85ss@gmail.com](mailto:morgunova85ss@gmail.com)

# Клинический случай: переход с базисной терапии метотрексатом на терапию ингибитором интерлейкина-17А нетакимабом у пациента с псориазом тяжелого течения

**Е.В. Свечникова**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

**С.Е. Жуфина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

**М.А. Моржанаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria\_morzhanaeva@mail.ru

<sup>1</sup> Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

<sup>2</sup> Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

## Резюме

В настоящее время псориаз занимает лидирующее место в структуре хронических рецидивирующих дерматологических заболеваний. Современный взгляд на этиопатогенез псориаза позволяет рассматривать данное заболевание как системный, генетически обусловленный, иммуноопосредованный процесс, который проявляется не только в виде поражения кожных покровов, но и приводит к развитию разнообразных коморбидных состояний (поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, выделительной системы, метаболические нарушения и др.). Данный факт в корне меняет подход к лечению пациентов с псориазом, к подбору системного препарата. Основные пункты в ведении пациентов с псориазом, особенно средней степени тяжести и тяжелого течения: междисциплинарное обследование пациента, предотвращение развития коморбидных состояний и необратимых (иногда инвалидизирующих) изменений внутренних органов и систем, своевременное назначение системной терапии. В статье представлены современные аспекты этиопатогенеза псориаза, преимущества генно-инженерной биологической терапии и клинический случай терапии пациента с псориазом тяжелого течения. Системная терапия проведена пациентке Е., 48 лет, которая в течение 16 лет страдает распространенным вульгарным псориазом, манифестировавшим после беременности и родов. В июле 2022 г. на фоне терапии метотрексатом пациентка отметила появление отеков на нижних конечностях и лице, обследована нефрологом. Была диагностирована нефропатия с микроальбуминурией, что послужило поводом для коррекции системной терапии псориаза. Пациентке был показан перевод на генно-инженерную биологическую терапию. После 3 подкожных инъекций нетакимаба в дозировке 120 мг в нед. псориаз перешел в стационарную стадию с тенденцией к регрессирующей стадии. К концу иницирующего курса показатели индексов оценки тяжести псориаза снизились.

**Ключевые слова:** псориаз, базисная терапия, генно-инженерная биологическая терапия, нетакимаб

**Для цитирования:** Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Моржанаева М.А. Клинический случай: переход с базисной терапии метотрексатом на терапию ингибитором интерлейкина-17А нетакимабом у пациента с псориазом тяжелого течения. *Медицинский совет.* 2023;17(2):69–74. <https://doi.org/10.21518/ms2023-012>.

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

## Clinical case: switching from basic therapy with methotrexate to therapy with netakimab, an IL-17 inhibitor, in a patient with severe psoriasis

**Elena V. Svechnikova**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

**Svetlana E. Zhufina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

**Maria A. Morzhanaeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria\_morzhanaeva@mail.ru

<sup>1</sup> Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

<sup>2</sup> Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

## Abstract

Currently, psoriasis occupies a leading position in the structure of chronic recurrent dermatological diseases. The modern view on the etiopathogenesis of psoriasis allows us to consider this disease as a systemic, genetically determined, immune-mediated process, which manifests itself not only in the form of damage to the skin, but also leads to the development of various comorbid

conditions (lesion of the musculoskeletal system, cardiovascular system, excretory system, metabolic disorders, etc.). This fact radically changes the approach to the treatment of patients with psoriasis, to the selection of a systemic drug. The main points in the management of patients with psoriasis, especially of moderate and severe course: interdisciplinary examination of the patient, prevention of the development of comorbid conditions and irreversible (sometimes disabling) changes in internal organs and systems, timely administration of systemic therapy. The article presents modern aspects of the etiopathogenesis of psoriatic disease, the advantages of genetically engineered biological therapy, and a clinical case of treating a patient with severe psoriasis. A 48-year-old patient E. who had been suffering from extensive psoriasis vulgaris for 16 years, which manifested after pregnancy and childbirth, was prescribed the systemic therapy. In July 2022, the patient reported oedema that developed in the lower extremities and face while taking methotrexate, and was examined by a nephrologist. Microalbuminuria nephropathy was diagnosed, which served as a reason for adjusting the systemic therapy for psoriasis. The patient had to be switched to the genetically engineered biological therapy. After 3 subcutaneous injections of netakimab at a dose of 120 mg/week, psoriasis went into a steady-state showing the trend towards a regressing stage. The psoriasis severity index scores decreased by the end of the initiating course of therapy.

**Keywords:** psoriasis, basic therapy, genetically engineered biological therapy, netakimab

**For citation:** Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Morzhanaeva M.A. Clinical case: switching from basic therapy with methotrexate to therapy with netakimab, an IL-17 inhibitor, in a patient with severe psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-012>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – системное хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание, связанное с повышенным риском сопутствующих заболеваний, таких как псориазический артрит, болезнь Крона, злокачественные новообразования, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек и нервной системы, метаболические изменения. Эти факторы оказывают существенное влияние на выбор препарата для системной терапии. Сдвиг парадигмы в понимании патогенеза псориаза привел к выявлению новых терапевтических мишеней, расширив арсенал средств против псориаза. Однако до сих пор большое количество пациентов по-прежнему не лечатся или лечатся недостаточно. Схемы лечения пациентов с псориазом должны быть адаптированы для удовлетворения конкретных потребностей в зависимости от тяжести заболевания, влияния на качество жизни, реакции на предыдущую терапию и наличия сопутствующих заболеваний [1].

У генетически предрасположенных людей заболевание может быть вызвано различными провоцирующими факторами. По результатам опросов с 1982 по 2012 г. у японского населения провоцирующими факторами были стресс (от 6,4 до 16,6%), сезонность (от 9,7 до 13,3%), инфекции (от 3,5 до 8,3%), воздействие солнца (от 1,3 до 3,5%) и  $\beta$ -адреноблокаторы (от 0,9 до 2,3%). Сопутствующие заболевания включали артериальную гипертензию (от 1,1 до 27,8%), сахарный диабет (от 7,0 до 13,9%), сердечно-сосудистые заболевания (от 4,2 до 8,1%) и тонзиллит (от 3,5 до 5,4%) [2].

Лежащие в основе патогенеза механизмы включают сложное взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системой. Т-клетки взаимодействуют с дендритными клетками, макрофагами и кератиноцитами, что может быть опосредовано секретируемыми ими цитокинами: фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерферон (IFN)- $\gamma$ ,

интерлейкин (IL)-17, IL-22, IL-23 и IL-1 $\beta$ .4 Многие из этих цитокинов стимулируют гиперпролиферацию кератиноцитов, что поддерживает цикл хронического воспаления [3, 4].

Механизм развития воспаления при псориазе связан с активацией плазматоидных дендритных клеток, продуцирующих провоспалительный цитокин IFN- $\alpha$ , который активирует миелоидные дендритные клетки в сочетании с IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. Эти активированные миелоидные дендритные клетки продуцируют IL-12 и IL-6, которые, соответственно, активируют Т-хелперы (Th)1 и Th17 клетки. После начала этот цикл воспаления продолжается хронически, т. к. активированные клетки Th1 продуцируют TNF- $\alpha$ , а клетки Th17 продуцируют IL-17A, IL-17F и IL-22. Эти цитокины дополнительно активируют кератиноциты, которые продуцируют различные цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, способствующие продолжающемуся провоспалительному ответу [5].

По мере прогрессирования псориаза его системный характер подтверждается повышением уровня в сыворотке многих провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A и IL-18, у пациентов с псориазом по сравнению со здоровым контролем [6]. Более глубокое понимание роли этих патогенных молекулярных путей позволило оценить системную природу псориаза и привело к разработке множества биологических агентов, нацеленных на ключевые цитокины, участвующие в заболевании [7].

Рассматривая псориаз как системное воспаление, можно выделить 2 категории в направленности лечения: потенциально предотвратить повреждение, связанное с системным воспалением, и одновременно предотвратить прогрессирование псориаза и сопутствующих ему заболеваний, т. е. потенциально обратить вспять существующее воспалительное повреждение, а также признаки и симптомы сопутствующих заболеваний.

Маркеры системного воспаления при псориазе С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) положительно коррелируют с тяжестью заболевания, которая измеряется с помощью индекса площади и тяжести псориаза (PASI). Одновременно СРБ и СОЭ служат биомаркерами осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и риска атеросклеротического повреждения сосудов. Соответственно, по мере снижения уровня СРБ, чему способствует системная терапия псориаза, снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний. Способностью к снижению уровня СРБ и СОЭ при псориазе обладают ингибиторы ИФН-альфа, ингибиторы ИЛ-17А и метотрексат [8].

Данные ретроспективных исследований подтверждают концепцию о том, что определенные биологические агенты, нацеленные на соответствующие провоспалительные цитокины, участвующие в патогенезе псориаза, могут быть лучшими вариантами лечения для снижения вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом [9, 10]. Однако не все препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) и базисной противовоспалительной терапии приводят к таким результатам, в данном вопросе важен индивидуальный подход к выбору препарата для лечения псориаза.

Одним из распространенных сопутствующих заболеваний псориаза является ожирение, при котором, так же как и при псориазе и псориатическом артрите, наблюдается нарушение регуляции уровней и/или функций интерлейкинов, ФНО- $\alpha$  и других адипоцитокинов. Продолжается изучение влияния ингибирования ИЛ-17А с использованием секукиумаба на жировую ткань и воспаление кожи при умеренном и тяжелом псориазе [10].

Представляем клинический случай лечения пациента с тяжелым бляшечным псориазом и сопутствующими заболеваниями.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 48 лет, в течение 16 лет страдает распространенным вульгарным псориазом, который манифестировал после беременности и родов, семейный анамнез по псориазу не отягощен. Ранее заболевание носило ограниченный характер, с преимущественной локализацией в области волосистой части головы и суставов, с обострениями 1–2 раза в год. Пациентка получала амбулаторное лечение наружными препаратами (ТГКС, ингибиторы кальциневрина,) с временным, нестойким эффектом. В последнее время (около года) псориаз стал носить часто рецидивирующий характер, перешел в распространенную форму с тяжелым течением. Стандартная наружная терапия – без эффекта.

Соматический статус: рост 174 см, вес 115 кг, ИМТ 38. Сопутствующие заболевания: саркоидоз внутригрудных лимфоузлов, без морфологической верификации, в стадии ремиссии. Многоузловой нетоксический зоб 1-й степени по ВОЗ (узлы <1 см). Экзогенно-конституциональное ожирение 2-го класса по ВОЗ. ХТИН смешанного генеза (дисметаболическая, гиперурикозурия). ХБП С2А1-0.

Бессимптомная бактериурия. Протрузии дисков Th2/Th3, Th7/Th8, Th10/Th11. Признаки спондилеза. Сколиоз. Внутренний эндометриоз: диффузная форма.

На прием к дерматовенерологу ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ пациентка обратилась в марте 2022 г. в связи с очередным обострением псориаза, которое развилось после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в январе 2022 г. и заболевание приобрело тяжелое распространенное течение.

*Status localis* на момент первичного обращения (рис. 1): патологический кожный процесс носит хронический, распространенный характер, локализуется на коже волосистой части головы с переходом на область лба и заушных складок, в области ушных раковин, на коже туловища (спины, грудной клетки, передней брюшной стенки, складок под молочными железами) и конечностей, представлен множественными псориатическими папулами, сливающимися в бляшки, размером до 10 см, ярко-розового цвета, с четкими контурами, выраженной инфильтрацией, серебристо-белыми чешуйками на поверхности, сопровождающиеся зудом. В области ногтей пластин первых пальцев стоп положительный «симптом масляного пятна». Значение индексов оценки псориаза: BSA – 40%, PASI – 22, sPGA – 4, DLQI – 15 баллов, NAPSI – 4 балла. Данные индексы отражают поражение 40% площади тела, тяжелое течение заболевания и его негативное влияние на качество жизни, наличие псориатической ониходистрофии.

Учитывая тяжесть заболевания, пациентке показана системная терапия. После стандартного обследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий холестерин и липидный профиль, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, обследование на инфекции – ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис, диаскин-тест, Rg органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, консультация терапевта), а также дополнительной консультации пульмонолога и нефролога, было решено начать противовоспалительную терапию метотрексатом, противопоказаний к которой выявлено не было.

С 20.04.22 по 09.08.22 пациентка получала инъекции метотрексата в максимальной дозировке 17,5 мг/нед,

- **Рисунок 1.** Клиническая картина до начала лечения
- **Figure 1.** Clinical picture prior to therapy



поддерживающая дозировка – 15 мг/нед. С неполным положительным эффектом в отношении кожного процесса. В результате были достигнуты следующие значения индексов оценки тяжести псориаза: BSA – 30%, PASI – 15, sPGA – 3, DLQI – 10 баллов, NAPSI – 4 балла (рис. 2).

В июле 2022 г. пациентка отметила появление отеков на нижних конечностях и лице, обследована нефрологом, диагностировано развитие нефропатии с микроальбуминурией (до 5) на фоне терапии метотрексатом, что послужило поводом для коррекции системной терапии псориаза. Пациентке был показан перевод на ГИБП.

В начале августа 2022 г. пациентка также перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 легкого течения, что так же, наряду с осложнением, послужило

- **Рисунок 2.** Клиническая картина на 15-й нед. терапии метотрексатом
- **Figure 2.** Clinical picture at week 15 of methotrexate therapy



- **Рисунок 3.** Результаты периода инициации нетакимабом
- **Figure 3.** Results of the netakimab initiation period



- **Рисунок 4.** Результаты периода инициации нетакимабом
- **Figure 4.** Results of the netakimab initiation period



поводом для «отмывочного периода» перед началом ГИБТ, который, в связи с отсутствием системного лечения, сопровождался обострением кожного процесса.

23.08.22 начат иницирующий курс препаратом нетакимаб (ингибитор ИЛ-17А). После 3 подкожных инъекций нетакимаба в дозировке 120 мг в нед. псориаз перешел в стационарную стадию с тенденцией к регрессирующей стадии (рис. 3, 4). К концу иницирующего курса показатели индексов оценки тяжести псориаза составили: BSA – 6%, PASI – 2, sPGA – 1, DLQI – 0 баллов, NAPSI – 4 балла.

С 6-й нед. пациентка получает поддерживающие инъекции 1 раз в 4 нед. После 1-й поддерживающей инъекции (к 9-й нед. лечения) достигнут результат «чистая кожа», полное очищение кожных покровов от псориатических высыпаний PASI 100 (рис. 5). Переносимость лечения хорошая, к 20-й нед. лечения изменений и осложнений со стороны лабораторных показателей, сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем нет. По настоящее время пациентка продолжает лечение.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Псориаз оказывает значительное кумулятивное влияние на физическое и психологическое состояние человека, негативно сказывается на качестве жизни. Поэтому важно своевременно подобрать подходящую терапию, которая может предотвратить развитие необратимых изменений (например, поражение суставов, сердечно-сосудистой системы и т. д.). За последние 30 лет достигнут революционный прогресс в лечении псориаза. Появление

● **Рисунок 5.** Результаты терапии нетакимабом к 9-й нед. лечения

● **Figure 5.** Results of netakimab therapy by week 9



новых препаратов с уникальными механизмами действия дает возможность для улучшения контроля над заболеванием с приемлемым профилем безопасности. За последние 15 лет новые биологические препараты постепенно повышали терапевтические цели с PASI 75 до PASI 90–100. Биологические препараты различаются по своей эффективности в отношении кожных заболеваний и заболеваний суставов, а также по своим профилям безопасности и обладают видимыми преимуществами перед базисными противовоспалительными препаратами [11].

В 2012 г. появились первые опубликованные данные, установившие ключевую роль интерлейкина-17 (ИЛ-17) в иммунопатогенезе псориаза и предположившие, что блокада передачи сигналов ИЛ-17 может быть одним из терапевтических вариантов.

Семейство ИЛ-17 состоит из гомо- или гетеродимерных цитокинов, обозначаемых как ИЛ17А-Ф. ИЛ-17А в основном продуцируется клетками Th17, образовавшихся из активированных CD4+ Т-хелперных клеток, но существуют и другие типы клеток, также секретирующие этот цитокин: CD8+ Т-клетки,  $\gamma\delta$  Т-клетки, инвариантные естественные Т-киллеры (iNKT), естественные киллеры (NK), врожденные лимфоидные клетки (ILC), индукторы лимфоидной ткани (LTi)-подобные клетки, врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3), нейтрофилы, эпителиальные клетки Панета и тучные клетки.

Действуя в синергии с другими цитокинами (такими как TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  или ИЛ-22), ИЛ-17А непосредственно активирует кератиноциты и дермальные фибробласты для продукции цитокинов (например, ИЛ-6, TNF $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , цитокинов

семейства ИЛ-20, GM-CSF), хемокинов (CXCL1, CXCL2, CCL20, CXCL8/ИЛ-8) и антимикробных пептидов [12].

Нетакимаб представляет собой гуманизированное антитело IgG1 для инъекций, нацеленное на ИЛ-17А, разработанное компанией BIOCAD. У нетакимаба домен VH заменен доменом VHH ламы, обладающим длинной определяющей комплементарность областью (CDR-H3) в тяжелой цепи, обладающей высокой аффинностью к ИЛ-17А. Нанотела представляют собой лекарство нового поколения, проявляющее более высокую стабильность и лучшее проникновение в ткани. Нетакимаб в настоящее время зарегистрирован в России (Эфлейра®) для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени, активного псориатического артрита и активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов.

При лечении бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени рекомендована доза 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата – каждая вводится 1 раз в нед. на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 нед.

При лечении активного псориатического артрита рекомендована доза 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Препарат вводится 1 раз в нед. на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 нед. до 10-й нед. включительно. Далее с 14-й нед. препарат вводится в дозе 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) каждая 1 раз в 4 нед.

Клиническое исследование BCD-085-8/PATERA у пациентов с псориатическим артритом, клинические исследования BCD-085-7/PLANETA, BCD-085-2-EXT и BCD-085-2 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом показали благоприятный профиль безопасности, низкую иммуногенность, высокие показатели устойчивого клинического ответа уже в первые несколько недель лечения и хорошую переносимость нетакимаба (в сравнении с плацебо) [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Арсенал системного лечения псориаза расширяется за счет эффективных и безопасных препаратов, включая новые молекулы, которые могут предложить пациентам экономичное решение без ущерба для эффективности. 

Поступила / Received 16.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2023

Принята в печать / Accepted 03.02.2023

## Список литературы / References

1. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):27–40. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.057>.
2. Ito T., Takahashi H., Kawada A., Iizuka H., Nakagawa H., Japanese Society for Psoriasis Research. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *J Dermatol.* 2018;45(3):293–301. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14105>.
3. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
4. Swindell W.R., Johnston A., Xing X., Voorhees J.J., Elder J.T., Gudjonsson J.E. Modulation of epidermal transcription circuits in psoriasis: new links between inflammation and hyperproliferation. *PLoS One.* 2013;8(11):e79253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079253>.
5. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>.
6. Kolbinger F., Loesche C., Valentin M.A., Jiang X., Cheng Y., Jarvis P. et al.  $\beta$ -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923–32.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.038>.
7. Korman N.J. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020;182(4):840–848. <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>.
8. Griffiths C.E.M., Fava M., Miller A.H., Russell J., Ball S.G., Xu W. et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflam-

- mation in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis of three phase 3 clinical studies. *Psychother Psychosom.* 2017;86(5):260–267. <https://doi.org/10.1159/000479163>.
9. Wu JJ., Sundaram M., Cloutier M., Gauthier-Loiselle M., Guerin A., Sigh R., Ganduli A. The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors versus phototherapy: an observational cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.050>.
  10. Wu JJ., Joshi A.A., Reddy S.P., Batech M., Egeberg A., Ahlehoff O., Mehta N.N. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor inhibitors is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(8):1320–1326. <https://doi.org/10.1111/jdv.14951>.
  11. Bellinato F., Gisondi P., Girolomoni G. Latest Advances for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis with Biologics and Oral Small Molecules. *Biologics.* 2021;(15):247–253. <https://doi.org/10.2147/BTT.S290309>.
  12. Kostareva O., Svoeglazova A., Kolyadenko I., Nikulin A., Evdokimov S., Dzhus U. et al. Two Epitope Regions Revealed in the Complex of IL-17A and Anti-IL-17A V<sub>H</sub> Domain. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14904. <https://doi.org/10.3390/ijms232314904>.
  13. Puig L., Bakulev A.L., Kokhan M.M., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Morozova M.A. et al. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(4):1319–1332. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00554-4>.

**Согласие пациентов на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

#### Информация об авторах:

**Свечникова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; [elene-elene@bk.ru](mailto:elene-elene@bk.ru)

**Жуфина Светлана Евгеньевна**, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; [svetlanagufina@gmail.com](mailto:svetlanagufina@gmail.com)

**Моржанаева Мария Андреевна**, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; [maria\\_morzhanaeva@mail.ru](mailto:maria_morzhanaeva@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Elena V. Svechnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; [elene-elene@bk.ru](mailto:elene-elene@bk.ru)

**Svetlana E. Zhufina**, STD and Skin Specialist of the Department of Dermatology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; [svetlanagufina@gmail.com](mailto:svetlanagufina@gmail.com)

**Maria A. Morzhanaeva**, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; [maria\\_morzhanaeva@mail.ru](mailto:maria_morzhanaeva@mail.ru)

## Вопросы резистентности при акне: пути решения

Ю.С. Ковалёва<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia\_jsk@mail.ru

О.А. Кокина<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>, oksana3121@bk.ru

Т.Н. Шепилева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1893-9967>, tshepileva@mail.ru

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

<sup>2</sup> Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья»; 656045, Россия, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 36Е

### Резюме

Акне – один из наиболее часто встречающихся дерматозов, особенно среди лиц молодого возраста. Частота распространенности во всем мире достигает до 80% среди молодых людей в возрасте от 15 до 17 лет, которые имеют симптомы акне, и это состояние часто сохраняется во взрослом возрасте. В патогенезе акне, помимо патологического гиперкератоза и воспаления, важную роль играют такие факторы, как массивная микробная контаминация, видовой состав, биологические свойства возбудителей, в частности их лекарственная устойчивость. Для лечения акне средней и тяжелой степени применяют антибактериальные препараты – тетрациклин, эритромицин, доксициклин, которые оказывают бактериостатическое действие на *Cutibacterium acnes* за счет ингибирования синтеза бактериальных белков. Антибиотики при акне демонстрируют антимикробный и противовоспалительный эффект и действуют в двух направлениях: уменьшают колонизацию *C. acnes* и ингибируют ассоциированную с *C. acnes* продукцию медиаторов воспаления. Побочные эффекты при лечении антибиотиками наблюдаются редко, однако основной проблемой при их назначении становится резистентность, частота регистрации которой увеличивается с каждым годом. В обзорной части статьи представлены литературные данные отечественных и зарубежных авторов о формировании резистентности *C. acnes* к антибиотикотерапии у больных акне в процессе эволюции терапии. Описаны причинно-следственные связи формирования резистентности при применении антибактериальных препаратов различных классов. Рассмотрена стратегия и тактика врача по ограничению распространения антибиотикорезистентности *C. acnes*. Особое место в статье отведено важной роли бензоила пероксида, клиндамицина и синергетическому эффекту фиксированной комбинации клиндамицина / бензоила пероксида в преодолении резистентности *C. acnes* и достижении эффективности и безопасности терапии. Во второй части статьи представлены собственные клинические наблюдения эффективности применения отечественного комбинированного препарата Клиндовит Комбо гель (клиндамицин / бензоила пероксид) в терапии пациентов с папуло-пустулезной формой акне, находящихся на амбулаторном лечении у дерматолога.

**Ключевые слова:** *Cutibacterium acnes*, антибиотикорезистентность, клиндамицин, бензоила пероксид, наружная терапия

**Для цитирования:** Ковалёва Ю.С., Кокина О.А., Шепилева Т.Н. Вопросы резистентности при акне: пути решения. *Медицинский совет.* 2023;17(2):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-040>.

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

## Acne resistance issues: solutions

Julia S. Kovaleva<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia\_jsk@mail.ru

Oksana A. Kokina<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>, oksana3121@bk.ru

Tatyana N. Shepileva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1893-9967>, tshepileva@mail.ru

<sup>1</sup> Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

<sup>2</sup> Clinical Treatment and Rehabilitation Center "Territory of Health"; 36E, Zmeinogorsky Trakt, Barnaul, 656045, Russia

### Abstract

Acne is one of the most common dermatoses, especially among young people. The worldwide prevalence reaches up to 80% of young people aged 15 to 17 who have symptoms of acne, and the condition often persists into adulthood. In the pathogenesis of acne, in addition to pathological hyperkeratosis and inflammation, an important role is played by such factors as massive microbial contamination, species composition, biological properties of pathogens, in particular, their drug resistance. For the treatment of acne of moderate and severe severity, antibacterial drugs are used – tetracycline, erythromycin, doxycycline. These drugs have a bacteriostatic effect on *Cutibacterium acnes* by inhibiting the synthesis of bacterial proteins. Antibiotics for acne demonstrate antimicrobial and anti-inflammatory effects and act in two directions: they reduce the colonization of *C. acnes* and inhibit the production of inflammatory mediators associated with *C. acnes*. Side effects in antibiotic treatment are rare, but the main problem in their appointment is resistance, the frequency of which is increasing every year. The review part of the article presents the literature data of domestic and foreign authors on the formation of *C. acnes* resistance to antibiotic therapy in acne patients in the process of therapy evolution. Cause-and-effect relationships of the formation of resistance in the application of antibacterial drugs of various classes are described. The strategy and tactics of a doctor to limit the spread of *C. acnes* antibiotic resistance are considered. A special place in the article is given to the important role of benzoyl peroxide, clindamycin and the synergistic effect of the fixed combination of clindamycin / benzoyl peroxide in overcoming

ing the resistance of *C. acnes* and achieving the effectiveness and safety of therapy. The second part of the article presents our own clinical observations of the effectiveness of the domestic combined preparation of the Klindavit Combo gel (clindamycin / benzoyl peroxide) in the treatment of patients with papulopustular acne who are on outpatient treatment by a dermatologist.

**Keywords:** *Cutibacterium acnes*, antibiotic resistance, clindamycin, benzoyl peroxide, external therapy

**For citation:** Kovaleva Ju.S., Kokina O.A., Shepileva T.N. Acne resistance issues: solutions. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-040>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Акне – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся высокой распространенностью во всем мире: до 80% людей в определенный момент своей жизни (обычно в возрасте от 15 до 17 лет) болеют акне, и это состояние часто сохраняется во взрослом возрасте [1, 2].

Лечение акне невозможно представить без наружной и системной терапии с использованием препаратов, действующих на основные патогенетические звенья заболевания. Современные исследования показывают, что механизмами развития акне являются воспаление, повышенная продукция измененного по составу кожного сала, нарушение процессов кератинизации в области сально-волосяного аппарата и избыточная способность кератиноцитов к сцеплению, а также гиперколонизация *Cutibacterium acnes* [3–5].

## ПАТОГЕНЕЗ АКНЕ

*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) – грамположительная липофильная палочка, факультативный анаэроб, роль которой в патогенезе акне не подвергается сомнению. Важно отметить, что в 2016 г. в таксономической номенклатуре семейства Propionibacteriaceae произошли изменения – выделен новый род *Cutibacterium*, а относящийся к нему вид *Propionibacterium acnes* переименован в *Cutibacterium acnes* [6, 7].

Парадигма о главенствующей роли *C. acnes* в патогенезе акне в последние годы показывает свою несостоятельность. Одна из гипотез, выдвинутых ей на смену, заключается в том, что первичным звеном (до формирования микрокомедонов) является развитие субклинического воспаления в коже [8]. Оно характеризуется увеличением числа Т-лимфоцитов, макрофагов, экспрессии интерлейкина (ИЛ) 1 $\alpha$ , Е-селектина и других цитокинов [9], а *C. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов [10].

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что в развитии акне важную роль играют динамические изменения во взаимодействии между богатой сальными железами кожей, с одной стороны, и составом микробиома – с другой [11]. С этих позиций *C. acnes* является лишь одним из участников патологического процесса, наряду с аэробным условно-патогенным микробиомом – *Malassesia spp.*, *Staphylococcus spp.* и др. [11–15].

Развитие технологии секвенирования выявило критическую роль жесткого равновесия между представителями микробиома и особенно между филотипами *C. acnes* в возникновении акне [16].

*C. acnes* – самый многочисленный вид бактерий, обитающий на богатых себумом участках кожи человека. Следует отметить, что численность данного штамма микроорганизмов у пациентов с акне не больше, чем у здоровых людей. *C. acnes* играют важную роль в гомеостазе кожи. Они метаболизируют жирные кислоты и способствуют поддержанию кислого pH поверхности кожи. *C. acnes* также синтезируют бактерициды, предотвращающие рост дрожжевых и плесневых грибов, а также некоторых грамотрицательных патогенных микроорганизмов. Однако при изменениях микросреды начинают доминировать определенные филотипы *C. acnes*, вносящие свой вклад в патогенез акне [17].

*C. acnes* подразделяются на 6 филотипов: IA1, IA2, IB, IC, II и III. M.A. Dagnelie et al. исследовали распространенность разных штаммов *C. acnes* на лице и спине у пациентов с тяжелой формой акне и у здоровых людей [18]. В группе здоровых участников преобладали филотипы IA1 (39,1%) и II (43,4%), тогда как в группе с акне – IA1 (84,4%), особенно на спине (95,6%). Метод однолокусного типирования последовательности (SLST) показал, что A1 является преобладающим штаммом на спине пациентов с акне по сравнению с большим разнообразием в здоровой группе. Согласно выводам авторов, тяжесть акне на спине связана с потерей разнообразия филотипов *C. acnes* и абсолютным доминированием филотипа IA1 [18].

Для разных филотипов *C. acnes* характерны определенные особенности вызываемого ими иммунного ответа. *C. acnes* включаются в основные механизмы патогенеза акне через взаимодействие с толл-подобными рецепторами, антимикробными пептидами, рецепторами, активируемыми протеазами, матриксными металлопротеиназами, а также путем повышения секреции кератиноцитами, себоцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6, -8, -12, -17, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также интерферона  $\gamma$ . Предположительно секреция перечисленных провоспалительных сигнальных веществ запускает как CD4 Th1-, так и Th17-иммунный ответ [17]. С другой стороны, филотипы *C. acnes*, свойственные здоровой коже, индуцируют выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Штаммы *S. acnes* у пациентов с акне чаще образуют биопленки – конгломерат прикрепленных друг к другу микроорганизмов, расположенный на какой-либо поверхности. Биопленки могут проникать в секрет сальных желез и вызывать повышение когезионной способности корнеоцитов и формирование микрокомедаонов [16–18].

*S. acnes* способны стимулировать выработку секрета сальных желез через систему КВГ (кортикотропин-высвобождающий гормон) – КВГ-рецептор. У пациентов с акне наблюдалась повышенная экспрессия КВГ-рецепторов на поверхности клеток сальных желез в сравнении со здоровыми участками кожи. В частности, КВГ усиливает синтез липидов секрета сальных желез и индуцирует выработку ИЛ-6 и ИЛ-8 себоцитами через активацию КВГ-рецептора [17].

Секретируемые *S. acnes* порфирины могут образовывать активные формы кислорода, вызывающие воспаление и появление угревой сыпи. Акне-ассоциированные штаммы *S. acnes* производят большее количество порфиринов по сравнению со штаммами, характерными для здоровой кожи [17, 18]. Повреждение фолликула и воспаление, вызванные *S. acnes*, делают пораженную ткань более восприимчивой к колонизации условно-патогенными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus* [18].

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *S. ACNES* К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Одним из методов таргетного воздействия в терапии акне традиционно является антибиотикотерапия. Антибиотики при акне демонстрируют антимикробный и противовоспалительный эффект и действуют в двух направлениях: уменьшают колонизацию *S. acnes* [19] и ингибируют ассоциированную с *S. acnes* продукцию медиаторов воспаления [20].

В связи с регулярным использованием местных и пероральных антибиотиков для лечения акне возникает несколько проблем. Первой проблемой, акцентируемой экспертами, является нарушение микробиоты кожи, хотя точных данных по этому вопросу в литературе пока мало. Недавнее продольное когортное исследование сравнивало микробиоту щек 20 пациентов с акне до и после 6 нед. пероральной терапии доксициклином. Проводили амплификацию и секвенирование гена 16S рибосомной РНК (рРНК) для определения микробиома различных локализаций, в том числе на коже. Интересно, что воздействие антибиотиков сопровождалось увеличением бактериального разнообразия. По мнению авторов, это могло быть связано с уменьшением колонизации *S. acnes*, которые высвобождали пространство для роста других бактерий [21].

Однако наиболее серьезное беспокойство по поводу использования антибиотиков для лечения акне связано с резистентностью бактерий. Так, в исследовании J.J. Leyden в 1976 г. не было зарегистрировано ни одного случая антибиотикорезистентных штаммов *P. acnes* при обследовании 1000 пациентов с акне. Через 35 лет, в 2011 г., в исследовании этого же ученого показана

100%-я устойчивость *P. acnes* к эритромицину, в 20% случаев резистентность, а в 36% случаев умеренная чувствительность к клиндамицину [20].

На большой выборке из ряда европейских стран в 2003 г. была показана повсеместная устойчивость *S. acnes* к макролидным антибиотикам, в том числе перекрестная к эритромицину и клиндамицину [22].

Указанные факты имеют научное объяснение: как известно, эритромицин и клиндамицин относятся соответственно к группе антибиотиков макролидов и линкозамидов. Основной мишенью действия макролидов и линкозамидов является 50S-субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. Длительное повсеместное использование топических и оральных антибиотиков для лечения акне привело к появлению мутантных штаммов *P. acnes* с измененным геномом. Сформировались потенциально патогенные бактерии, имеющие, подобно патогенным стафилококкам и стрептококкам, гены антибиотикорезистентности [20, 23]. Устойчивость *P. acnes* к антибиотикам обусловлена способностью отдельных штаммов метилировать мишени, на которые действуют макролиды и линкозамиды. Именно этим объясняется тот факт, что развитие антибиотикорезистентности в отношении антибактериальных препаратов этих групп, как правило, является перекрестным [23].

## ТЕРАПИЯ АКНЕ

Группа антибиотиков тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) часто является первой линией терапии акне средней и тяжелой степени благодаря способности подавлять рост *S. acnes* (путем ингибирования синтеза белка) и контролировать воспаление (путем подавления выработки воспалительных белков или ферментов, например, липазы) [6]. Хотя резистентность к тетрациклинам является сравнительно меньшей проблемой, ее также связывают с мутацией определенного участка рРНК [24, 25]. Иллюстрацией данного факта может служить исследование A.J. Cooreg et al., которые в 1998 г. отмечали, что 72,5% пациентов были резистентны к макролидам (эритромицину и клиндамицину), 35,6% – к тетрациклину и доксициклину, 17,5% – к триметоприму/сульфометоксазолу и 15% продемонстрировали полирезистентность [25]. В настоящее время, по данным J.I. Ross et al. за 2003 г., около 68% пациентов в Европе имеют антибиотикорезистентные штаммы к эритромицину, клиндамицину, тетрациклину [22].

Кроме того, отдавая предпочтение антибактериальной терапии при акне, врач должен учитывать тот факт, что организм человека представляет собой единую биосистему, воздействие на один элемент которой может приводить к системным изменениям, затрагивающим весь организм. В связи с этим примечательными являются исследования J.J. Leyden et al., анализировавших эффекты действия топических и оральных антибиотиков на орофарингеальную микрофлору пациентов с акне [20].

Оказалось, что для пациентов, получавших антибиотики, риск колонизации стрептококками группы А (*Streptococcus pyogenes*) в 3 раза выше по сравнению с теми, кому не проводилась терапия антибиотиками.

Подобным образом действуют и топические антибиотики. Продемонстрировано, что антибиотики для наружного применения оказывают воздействие на микрофлору отдаленных от очагов поражения участков кожи, т. е. на участках кожного покрова за пределами нанесения. Последствием этого является возникновение резистентных к эритромицину и клиндамицину штаммов микроорганизмов, что становится возможным посредством прямой инокуляции бактерий или системной абсорбции антибиотиков. Так же как и пероральные аналоги, топические антибиотики могут изменять микробный баланс посредством избирательного уничтожения определенных бактерий, позволяя процветать таким штаммам, как, например, *S. pyogenes*, чего в норме не наблюдается. Современные научные изыскания наглядно демонстрируют, что при использовании топического эритромицина увеличивается контаминация резистентным коагулазо-негативным стафилококком как кожи, так и всего организма [2, 26–28].

Согласно актуальным Российским клиническим рекомендациям по терапии акне [10], в целях уменьшения антибиотикорезистентности *S. acnes* врачам следует придерживаться следующих принципов:

- длительность применения антибактериальных препаратов не должна превышать 8 нед.;
- следует избегать совместного использования системных и топических антибактериальных препаратов без наружного применения препаратов, содержащих бензоила пероксид;
- необходимо ограничить использование антибактериальных препаратов как по частоте назначения, так и по длительности;
- не рекомендуется применять системные и топические антибактериальные препараты в качестве поддерживающей и монотерапии акне;
- необходимо избегать назначения топических антибактериальных препаратов в комбинации с ретиноидами (включая адапален) без дополнительного назначения бензоила пероксида.

Российский комбинированный препарат Клиндовит Комбо гель (клинамицин / бензоила пероксид) (код АТХ D10AF51) является комбинированным средством для наружного применения, показан при акне (*acne vulgaris*) легкой и умеренной степени тяжести, особенно с преобладанием воспалительных поражений кожи. В состав препарата входит бензоила пероксид, который является высоколипофильным окислителем с бактерицидным и слабым кератолитическим действием. Бензоила пероксид обладает неспецифическим бактерицидным механизмом действия, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину микроорганизмов. Клиндамицин является антибиотиком группы линкозамидов, обладающим бактериостатическим действием против грамположительных

аэробных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных бактерий. Линкозамиды, такие как клиндамицин, связываются с 50S-субъединицей рибосом восприимчивых бактерий и, препятствуя транспорту пептида, предотвращают удлинение пептидных цепей. Действие клиндамицина является в основном бактериостатическим, тем не менее высокие концентрации могут оказывать медленное бактерицидное воздействие в отношении чувствительных штаммов.

Приводим собственные клинические наблюдения эффективности применения отечественного комбинированного препарата Клиндовит Комбо гель (клинамицин / бензоила пероксид) в терапии пациентов с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести, находящихся на амбулаторном лечении у дерматолога.

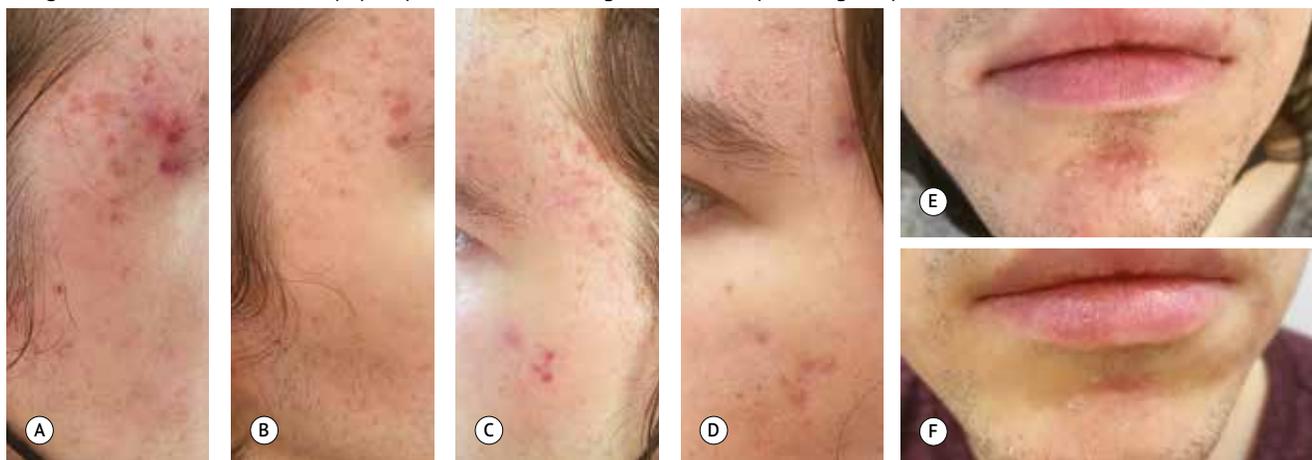
### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент А., 20 лет, обратился к дерматологу с жалобами на распространенные высыпания на коже лица. Из анамнеза: болеет с 14 лет, когда впервые появились высыпания в области щек и подбородка. Использовал различные препараты для ухода с кислотами, назначенные косметологом, кислотные пилинги периодически, отмечал незначительное временное улучшение, однако постепенно количество высыпаний увеличивалось, они становились крупнее и болезненнее. Обратился к дерматологу в клинический лечебно-реабилитационный центр (КЛРЦ) «Территория здоровья» г. Барнаула. При осмотре кожный патологический процесс носил симметричный распространенный характер по всему лицу. Единичные элементы определялись на коже шеи и груди. Высыпания были представлены открытыми и закрытыми комедонами, воспалительными папуло-пустулезными элементами, а также присутствовали единичные эрозии, геморрагические корки и множественные атрофические рубцы (рис. 1А, 1С, 1Е). На основании анамнеза и клинической картины выставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, средней степени тяжести». Назначен препарат Клиндовит комбо гель (клинамицин 1% + бензоила пероксид 5%) 1 раз в сутки вечером. При повторном осмотре через 3 нед. терапии наблюдалось значительное сокращение комедонов и всех воспалительных элементов, имелись множественные поствоспалительные пятна, атрофические рубцы. Также отмечено, что поствоспалительные элементы, имеющиеся при первичном осмотре, стали менее яркими (рис. 1В, 1Д, 1F).

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Е., 19 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица. Из анамнеза: болеет с 13 лет, когда впервые появились единичные высыпания в области лба, носа. К врачу не обращалась, использовала лосьоны от акне с кратковременным улучшением, кожа периодически шелушилась. Обострения чаще отмечала перед менструацией. В связи с распространением высыпаний,

● **Рисунок 1.** Пациент А., папуло-пустулезные акне средней степени тяжести: динамика кожного патологического процесса  
 ● **Figure 1.** Patient A., moderate papulopustular acne: changes in the skin pathological process



A, C, E – до начала терапии; B, D, F – через 3 недели терапии.

● **Рисунок 2.** Пациентка Е., папуло-пустулезные акне средней степени тяжести: динамика кожного патологического процесса  
 ● **Figure 2.** Patient E., moderate papulopustular acne: changes in the skin pathological process



A, C, E – до начала терапии; B, D, F – через 3 недели терапии.

появлением большого количества закрытых комедонов на коже лица (рис. 2А, 2С, 2Е), отсутствием эффекта от применяемых средств обратилась к дерматологу в КЛРЦ «Территория здоровья» г. Барнаула. Был выставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, средней степени тяжести», назначен препарат Клиндовит комбо гель (клиндамицин 1% + бензоила пероксид 5%) 1 раз в сутки вечером. Консультирована гинекологом-эндокринологом – патологии не выявлено. Во время лечения отмечала незначительную сухость кожи, которая проходила при применении увлажняющих средств. На контрольном визите через 3 нед. отмечена положительная динамика кожного патологического процесса: открытые и закрытые комедоны и пустулы отсутствовали, имелись только поствоспалительные пятна (рис. 2В, 2Д, 2F).

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Ч., 18 лет, обратился с жалобами на распространенные высыпания на коже лица. Из анамнеза: болеет с 14 лет, когда впервые появились высыпания в области щек и подбородка. Использовал различные косметические препараты для ухода, но улучшения не отмечал.

Обратился к дерматологу по месту жительства, по назначению врача в течении 3 мес. использовал препараты с азелаиновой кислотой 2 раза в сутки и адапаленом 1 раз в сутки. В результате данной терапии гнойных элементов стало немного меньше, но пациент испытывал жжение, шелушение и ощущение стянутости кожи лица, в связи с чем обратился к дерматологу в КЛРЦ «Территория здоровья» г. Барнаула. При осмотре кожный патологический процесс носил симметричный распространенный характер по всему лицу. Высыпания были представлены открытыми и закрытыми комедонами, множественными воспалительными пятнами и папулами, чешуйками, единичными папуло-пустулезными элементами, а также множественными атрофическими рубцами (рис. 3А, 3С). На основании анамнеза и клинической картины выставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, легкой степени; контактный дерматит». Назначен увлажняющий препарат для чувствительной кожи, а также препарат Клиндовит комбо гель (клиндамицин 1% + бензоила пероксид 5%) 1 раз в сутки вечером. При повторном осмотре через 2 нед. терапии наблюдалось уменьшение шелушения, отсутствие воспалительных пятен, единичные комедоны (рис. 3В, 3D).

● **Рисунок 3.** Пациент Ч., папуло-пустулезные акне легкой степени тяжести, контактный дерматит: динамика кожного патологического процесса

● **Figure 3.** Patient Ch., mild papulopustular acne, contact dermatitis: changes in the skin pathological process



А, С – до начала терапии; В, D – через 2 недели терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя данные литературы, можно говорить о том, что топические антибактериальные препараты могут использоваться длительно при акне легкой и средней степени тяжести при сочетании с бензоила пероксидом и топическими ретиноидами. Комбинированное применение топических антибиотиков более эффективно, чем монотерапия этими препаратами. Комбинация эритромицина или клиндамицина с бензоила пероксидом

уменьшает бактериальную резистентность и повышает эффективность лечения, что мы наглядно продемонстрировали в своих наблюдениях. Современный комбинированный препарат Клиндовит Комбо гель показал быстрое наступление терапевтического эффекта, высокую эффективность и хорошую переносимость, что повышает приверженность пациентов назначенной терапии.



Поступила / Received 23.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2023

Принята в печать / Accepted 13.02.2023

## Список литературы / References

1. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. *Акне и розацеа*. М.: Фармтек; 2021. 400 с. Samtsov A.V., Arabian E.R. *Acne and rosacea*. Moscow: Farmtek; 2021. 400 p. (In Russ.)
2. 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>.
3. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden JJ. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(Suppl. 5):S1–50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.01.019>.
4. Аравийская Е.Р., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Акне. В: Аравийская Е.Р. *Акне. Кожный зуд. Урогенитальная хламидийная инфекция*. СПб.: Сотис; 1998. С. 68–110. Araviyskaya E.R., Krasnoselskikh T.V., Sokolovsky E.V. *Acne*. In: Araviyskaya E.R. *Acne. Skin itching. Urogenital chlamydial infection*. St. Petersburg: Sotis; 1998, pp. 68–110. (In Russ.)
5. Самцов А.В. *Акне и акнеформные дерматозы*. М.: ЮТКОМ; 2009. 208 с. Samtsov A.V. *Acne and acneiform dermatoses*. Moscow: YUTKOM; 2009. 208 p. (In Russ.)
6. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez Viera M., Xiang L.F. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2038–2047. <https://doi.org/10.1111/jdv.13965>.
7. O'Neill A.M., Gallo R.L. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018;6(1):177. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>.
8. Metiko B., Brooks K., Burkhart C.G., Burkhart C.N., Morrell D. Is the current model for acne pathogenesis backwards? *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):e167. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.041>.
9. Shaheen B., Gonzalez M. Acne sans P. acnes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04516.x>.
10. Кубанов А.А., Хардинова С.А., Заславский Д.В., Новиков Ю.А., Радул Е.В., Правдина О.В. и др. *Экзема: клинические рекомендации*. М.; 2021. 54 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2).

- Kubano A.A., Khardikova S.A., Zaslavsky D.V., Novikov Yu.A., Radul E.V., Pravdina O.V. *Eczema: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 54 p. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2).
11. Szegedi A., Dajnoki Z., Bíró T., Kemény L., Töröcsik D. Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol.* 2019;40(10):873–876. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.08.006>.
  12. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных угревой болезнью в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;(3):34–35. Режим доступа: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/984>. Rakhmanova S.N., Sharkova V.A., Yutkovsky A.D. Structure and hierarchy of taxonomic groups of skin microflora in patients with acne in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2011;(3):34–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/984>.
  13. Fournier B. The function of TLR2 during staphylococcal diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;2:167. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00167>.
  14. Metiko B., Brooks K., Burkhart C.G., Burkhart C.N., Morrell D. Is the current model for acne pathogenesis backwards? *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):e167. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.041>.
  15. Walsh T.R., Efthimiou J., Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e23–33. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00527-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00527-7).
  16. Zhou L., Liu X., Li X., He X., Xiong X., Lai J. Epidermal Barrier Integrity is Associated with Both Skin Microbiome Diversity and Composition in Patients with Acne Vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:2065–2075. <https://doi.org/10.2147/CCID.S377759>.
  17. Platsidaki E., Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1953. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15659.1>.
  18. Dagnelie M.A., Corvec S., Saint-Jean M., Bourdès V., Nguyen J.M., Khammari A., Dréno B. Decrease in Diversity of Propionibacterium acnes Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(2):262–267. <https://doi.org/10.2340/00015555-2847>.
  19. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets.* 2008;8(3):144–155. <https://doi.org/10.2174/1871526510808030144>.
  20. Leyden J.J., Del Rosso J.Q., Webster G.F. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance. *Cutis.* 2007;79(Suppl. 6):9–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649854/>.
  21. Park S.Y., Kim H.S., Lee S.H., Kim S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9(1):168. <https://doi.org/10.3390/jcm9010168>.
  22. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V. et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):467–478. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05067.x>.
  23. Crawford W.W., Crawford I.P., Stoughton R.B., Cornell R.C. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 1979;72(4):187–190. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12676385>.
  24. Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):183–187. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.07.001>.
  25. Cooper A.J. Systematic review of Propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust.* 1998;169(5):259–261. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1998.tb140250.x>.
  26. Harkaway K.S., McGinley K.J., Foglia A.N., Lee W.L., Fried F., Shalita A.R., Leyden J.J. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):586–590. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00104.x>.
  27. Vowels B.R., Feingold D.S., Sloughy C., Foglia A.N., Konnikov N., Ordoukhanian E. et al. Effects of topical erythromycin on ecology of aerobic cutaneous bacterial flora. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(11):2598–2604. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.11.2598>.
  28. Mills O.Jr, Thornsberrry C., Cardin C.W., Smiles K.A., Leyden J.J. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(4):260–265. <https://doi.org/10.1080/000155502320323216>.

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

**Обмен исследовательскими данными:** данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

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

**Research data sharing:** derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

### Информация об авторах:

**Ковалёва Юлия Сергеевна**, д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр-т 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, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; врач-дерматовенеролог, Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья»; 656045, Россия, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 36Е; [oksana3121@bk.ru](mailto:oksana3121@bk.ru)

**Шепилева Татьяна Николаевна**, врач-дерматовенеролог, косметолог, Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья»; 656045, Россия, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 36Е; [tshpileva@mail.ru](mailto:tshpileva@mail.ru)

### Information about the authors:

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

**Oksana A. Kokina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; Dermatovenereologist, Clinical Treatment and Rehabilitation Center "Territory of Health"; 36E, Zmeinogorsky Trakt, Barnaul, 656045, Russia; [oksana3121@bk.ru](mailto:oksana3121@bk.ru)

**Tatyana N. Shepileva**, Dermatovenereologist, Cosmetologist, Clinical Treatment and Rehabilitation Center "Territory of Health"; 36E, Zmeinogorsky Trakt, Barnaul, 656045, Russia; [tshpileva@mail.ru](mailto:tshpileva@mail.ru)

# Потенциальная воспалительная роль толл-подобного рецептора 2 при псориатическом артрите

В.В. Соболев<sup>1</sup>, С.Н. Чебышева<sup>2</sup>, Е.В. Денисова<sup>1,3</sup>, С.И. Артемьева<sup>3</sup>, Н.А. Геппе<sup>2</sup>, А.Г. Соболева<sup>1,4</sup>,  
И.М. Корсунская<sup>1,3✉</sup>, [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

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

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

<sup>3</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

## Резюме

**Введение.** Псориатический артрит представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся клеточной инфильтрацией и продуцированием провоспалительных цитокинов, и может быть инициировано повышенной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно TLR2. Изучение закономерности экспрессии гена *TLR2* может помочь в выборе терапии пациентов с псориатическим артритом.

**Цель.** Изучить закономерность экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках крови больных псориатическим артритом для оценки его потенциальной провоспалительной роли.

**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 *TLR2* анализировали методом ПЦР в реальном времени.

**Результаты и обсуждение.** В результате сравнения уровней экспрессии больных псориатическим артритом и здоровых волонтеров было выявлено, что уровень экспрессии *TLR2* у больных псориатическим артритом в 63 раза превышает уровень экспрессии у здоровых волонтеров.

**Выводы.** Высокий уровень экспрессии гена *TLR2* может свидетельствовать о его роли в воспалительном процессе и стать маркером возможного поражения суставов у больных псориазом.

**Ключевые слова:** псориаз, мононуклеарные клетки, *TLR2*, экспрессия гена, ПЦР-РВ

**Для цитирования:** Соболев В.В., Чебышева С.Н., Денисова Е.В., Артемьева С.И., Геппе Н.А., Соболева А.Г., Корсунская И.М. Потенциальная воспалительная роль толл-подобного рецептора 2 при псориатическом артрите. *Медицинский совет*. 2023;17(2):84–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-044>.

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

## A potential inflammatory role of Toll-like receptor-2 in psoriatic arthritis

Vladimir V. Sobolev<sup>1</sup>, Svetlana N. Chebysheva<sup>2</sup>, Elena V. Denisova<sup>1,3</sup>, Sofya I. Artemyeva<sup>3</sup>, Natalia A. Gepp<sup>2</sup>, Anna G. Soboleva<sup>1,4</sup>,  
Irina M. Korsunskaya<sup>1,3✉</sup>, [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

<sup>1</sup> Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 109029, Russia

<sup>3</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

<sup>4</sup> Research Institution of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

## Abstract

**Introduction.** Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease that is characterized by cellular infiltration and production of pro-inflammatory cytokines and can be initiated by excessive activation of endosomal toll-like receptors (TLRs), particularly TLR2. Studying the TLR2 gene expression patterns can help choose a therapy for patients with psoriatic arthritis.

**Aim.** To study the pattern of TLR2 gene expression in blood mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis to assess its potential pro-inflammatory role.

**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 gene was analysed using a real-time PCR method.

**Results and discussion.** The comparative analysis of the expression levels of patients with psoriatic arthritis and healthy volunteers showed that the expression level of TNF in patients with psoriatic arthritis was 63 times higher than the expression level in healthy volunteers.

**Conclusions.** A high level of TLR2 gene expression can indicate its role in the inflammatory process and become a marker of possible joint injury in patients with psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, mononuclear cells, TLR2, gene expression, PCR-RV

**For citation:** Sobolev V.V., Chebysheva S.N., Denisova E.V., Artemyeva S.I., Geppe N.A., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M. A potential inflammatory role of Toll-like receptor-2 in psoriatic arthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-044>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

TLR2 – поверхностный мембранный рецептор, распознающий патоген-связанные молекулярные структуры [1]. TLR2 гетеродимеризуется либо с TLR1, либо с TLR6 с образованием функционального рецептора. Одной из наиболее хорошо охарактеризованных функций TLR2 является распознавание различных типов бактериальных липопептидов, включая пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, некоторые компоненты микобактерий. Было показано, что TLR2 также способен распознавать эндогенные сигналы опасности, такие как HMGB1 и biglycan [2]. Так, было показано, что адапторный белок SNAPIN, а также некоторые белки теплового шока запускают TLR2-зависимые ответы и аналогичным образом коррелируют с последующими уровнями воспаления [3, 4]. Таким образом, эндогенный запуск TLR2 может также являться вероятным фактором распространения воспаления, которое характерно для широкого круга аутоиммунных заболеваний.

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой крайне гетерогенное системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся тяжелыми проявлениями, включающими псориаз, определяемый наличием эритематозных, чешуйчатых бляшек с утолщением кожи, связанным с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [5].

ПсА является основным сопутствующим заболеванием псориаза. Приблизительно у 20–30% больных псориазом развивается ПсА, при котором поражения кожи классически предшествуют суставным симптомам [6].

Толл-подобные рецепторы, участвуя в различных молекулярных путях с участием провоспалительных цитокинов, управляют псориатическим процессом [7; 8, с. 493–532].

**Целью** нашей работы стало изучение закономерности экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках крови больных псориатическим артритом и псориазом как фактора воспаления.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы образцы периферической крови пациентов, проходивших лечение в больнице им. В.Г. Короленко Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии и в Клиническом

институте детского здоровья им. Н.Ф. Филатова (Университетская детская клиническая больница). Из образцов периферической крови выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС), из которых, в свою очередь, выделяли РНК, синтезировали кДНК и проводили полуколичественный ПЦР-анализ в реальном времени. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и соответствует принципам, изложенным в Декларации Хельсинского соглашения. Забор крови проводился с информированного согласия пациентов или их родственников.

Всего было проанализировано 65 образцов, из них 45 пациентов – с псориатическим артритом и 20 здоровых людей из контрольной группы (*табл.*).

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 клеточный 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

- **Таблица.** Характеристика пациентов и здоровых волонтеров
- **Table.** Characteristics of patients and healthy volunteers

Пол, n (%)	Возраст	PASI
<b>Пациенты с PsA</b>		
М/Ж (n = 45)	17,08 ± 1,5	24 ± 8,4
М, 25 (55,6%)	16,8 ± 1,41	22,4 ± 8,4
Ж, 20 (44,4%)	17,45 ± 1,53	26,05 ± 7,8
<b>Здоровые волонтеры</b>		
М/Ж (n = 20)	19,05 ± 0,94	n/a
М, 11 (55%)	19,09 ± 0,94	n/a
Ж, 9 (45%)	19 ± 1	n/a

центрифугировали в течение 15 мин при 400 g при 20 °С. 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<sub>-</sub>MLV, Promega, США), 20 единиц ингибитора РНКаз (RNasin, Promega), 500 нг олиго (dT) праймеров (DNA-Synthes®, Россия) и образец РНК (без более 100 нг/мкл). Смесь инкубировали при 37 °С 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 *TLR2* (DNA-Synthesis®, Россия).

Для амплификации использовали прибор Bio-Rad, CFX96™ и следующую программу: (1) денатурация при 95 °С в течение 4 мин, (2) денатурация при 94 °С в течение 15 сек, (3–4) отжиг и удлинение при 60 °С в течение 30 сек, (5) этапы 2–4 повторяли 40 раз. В качестве референсного гена использовали GAPDH.

Результаты ПЦР анализировали с использованием метода  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве исходного образца для всех групп использовали периферическую кровь, из которой выделяли мононуклеарные клетки.

Был проведен анализ экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках, выделенных из крови больных псориатическим артритом и здоровых добровольцев.

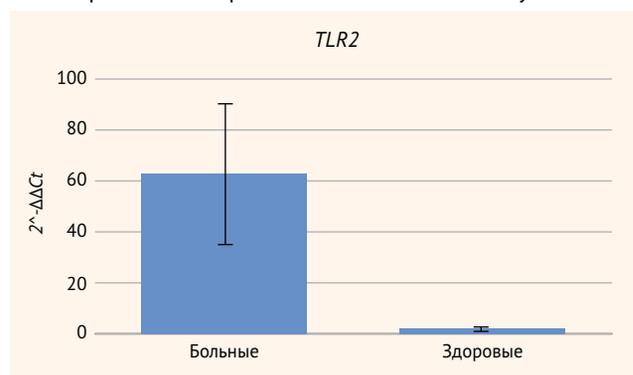
Сравнивая уровни экспрессии больных псориатическим артритом и здоровых волонтеров, было выявлено, что уровень экспрессии *TLR2* у больных псориатическим артритом в 63 раза превышает уровень экспрессии у здоровых волонтеров (*рис.*).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неоднократно было показано, что воспаление суставов при псориатическом артрите связано с тем, что синовиальные фибробласты экспрессируют и реагируют

● **Рисунок.** Уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом и здоровых волонтеров

● **Figure.** The level of *TNF* gene's expression in mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and healthy volunteers



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

на стимуляцию *TLR2* [10, 11]. Отмечалась повышенная экспрессия *TLR2* на субпопуляциях моноцитов у пациентов с псориатическим артритом [12]. Об участии лейкоцитов в повышении экспрессии TLR синовиальных фибробластов свидетельствует активация *TLR2* и *TLR4* в синовиальной оболочке провоспалительными цитокинами, такими как IL12 и IFN $\gamma$  [13].

Блокада TNF- $\alpha$  приводила к значительному снижению экспрессии *TLR2* в моноцитах крови и синовиальной оболочке [14]. При этом неоднократно отмечалась гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в т. ч. TNF- $\alpha$  [15], IL-6 [16–19], IL-17 [20, 21], S100A8/9 [22, 23], STAT3 [24], PPAR $\gamma$  [25–27], COMT [28], в иммунных клетках больных псориатическим артритом.

## ВЫВОДЫ

Нам удалось показать достоверные различия в уровнях экспрессии *TLR2* между пациентами с псориатическим артритом и группой здоровых волонтеров. При этом уровень экспрессии *TLR2* в иммунных клетках крови пациентов с псориатическим артритом в 63 раза превышал уровень экспрессии *TLR2* у здоровых волонтеров. Таким образом, пациенты с псориатическим артритом отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR2* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *TLR2* свидетельствует о его значительной роли в воспалительном процессе у больных псориатическим артритом.



Поступила / Received 30.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2023

Принята в печать / Accepted 14.02.2023

## Список литературы / References

1. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-Like Receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003,21:335–376. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126>.
2. Kawai T., Akira S. The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate Immunity: Update on Toll-like Receptors. *Nat Immunol.* 2010,11(5):373–384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
3. Shi B., Huang Q., Tak P.P., Vervoordeldonk M.J., Huang C.-C., Dorfleutner A. et al. SNAPIN: An Endogenous Toll-like Receptor Ligand in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012,71(8):1411–1417. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200899>.
4. Sloane J.A., Batt C., Ma Y., Harris Z.M., Trapp B., Vartanian T. Hyaluronan Blocks Oligodendrocyte Progenitor Maturation and Remyelination

- through TLR2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(25):11555–11560. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006496107>.
5. Boutet M.-A., Nerviani A., Gallo Afflitto G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. 2018;1(2)9:530. <https://doi.org/10.3390/ijms19020530>.
  6. Ding L., Wang X., Hong X., Lu L., Liu D. IL-36 Cytokines in Autoimmunity and Inflammatory Disease. *Oncotarget*. 2018, 9(2):2895–2901. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22814>.
  7. Nesterova A.P., Yuryev A., Klimov E.A., Zharkova M., Shkrob M., Ivanikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways*. Elsevier; 2019. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-00586-1>.
  8. 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. (eds.). *Disease Pathways*. Elsevier; 2020, pp. 493–532. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817086-1.00011-7>.
  9. 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>.
  10. Kyburz D., Rethage J., Seibl R., Lauener R., Gay R.E., Carson D.A., Gay S. Bacterial Peptidoglycans but Not CpG Oligodeoxynucleotides Activate Synovial Fibroblasts by Toll-like Receptor Signaling. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):642–650. <https://doi.org/10.1002/art.10848>.
  11. Seibl R., Birchler T., Loeliger S., Hossle J.P., Gay R.E., Saurenmann T. et al. Expression and Regulation of Toll-Like Receptor 2 in Rheumatoid Arthritis Synovium. *Am J Pathol*. 2003;162(4):1221–1227. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63918-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63918-1).
  12. Iwahashi M., Yamamura M., Aita T., Okamoto A., Ueno A., Ogawa N. et al. Expression of Toll-like Receptor 2 on CD16+ Blood Monocytes and Synovial Tissue Macrophages in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1457–1467. <https://doi.org/10.1002/art.20219>.
  13. Radstake T.R.D.J., Roelofs M.F., Jenniskens Y.M., Oppers-Walgreen B., van Riel P.L.C.M., Barrera P. et al. Expression of Toll-like Receptors 2 and 4 in Rheumatoid Synovial Tissue and Regulation by Proinflammatory Cytokines Interleukin-12 and Interleukin-18 via Interferon- $\gamma$ . *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3856–3865. <https://doi.org/10.1002/art.20678>.
  14. Clanchy F.I.L., Borghese F., Bystrom J., Balog A., Penn H., Hull D.N. et al. TLR Expression Profiles Are a Function of Disease Status in Rheumatoid Arthritis and Experimental Arthritis. *J Autoimmun*. 2021;118:102597. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102597>.
  15. Sobolev V.V., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Каткова К.В., Соболева А.Г., Корсунская И.М. Экспрессия гена *TNF- $\alpha$*  в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом. *Медицинский совет*. 2022;(13):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.
  16. 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;(13):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.
  17. Yamamoto T. Angiogenic and Inflammatory Properties of Psoriatic Arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:630620. <https://doi.org/10.1155/2013/630620>.
  18. 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>.
  19. 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. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(1):77–80. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05497-0>.
  20. Sobolev V.V., Soboleva A.G., Denisova E.V., Pechatnikova E.A., Dvoryankova E., Korsunskaya I.M., Mezentssev A. Proteomic Studies of Psoriasis. *Biomedicines*. 2022;10(3):619. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030619>.
  21. Sobolev V.V., Sautin M.E., Piruzian E.S., Korsunskaya I.M., Melerzanov A.V., Svitich O.A. et al. Piruzyan IL-17 gene expression levels in atherosclerosis and psoriasis. *PRIME*. 2015;(5):34–38. Available at: <https://www.prime-journal.com/il-17-gene-expression-levels-in-atherosclerosis-and-psoriasis>.
  22. Стародубцева Н.Л., Миннибаев М. Т., Соболева А.Г., Корсунская И.М., Елкин А.М., Яковенко Г.Т. и др. Экспрессия интерлейкина-17 в коже больных псориазом. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2011;(2):38–41. Starodubtseva N.L., Minibaev M. T., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M., Elkin A.M., Yakovenko G.T. et al. Expression of interleukin-17 in the skin of patients with psoriasis. *Modern Problems of Dermatovenereology, Immunology and Medical Cosmetology*. 2011;(2):38–41. (In Russ.)
  23. Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена *s100a8* под воздействием лазерного излучения низкой интенсивности у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(1):14–16. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/izmenenie\\_ekspressii\\_gena\\_s100a8\\_pod\\_vozdeystviem\\_lazernogo\\_izlucheniya\\_nizkoy\\_intensivnosti\\_u\\_bolnyh.html?sphrase\\_id=111196](https://umedp.ru/articles/izmenenie_ekspressii_gena_s100a8_pod_vozdeystviem_lazernogo_izlucheniya_nizkoy_intensivnosti_u_bolnyh.html?sphrase_id=111196).
  24. Sobolev V.V., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. Changes in the expression of the *s100a8* gene under the influence of low-intensity laser radiation in patients with psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(1):14–16. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/izmenenie\\_ekspressii\\_gena\\_s100a8\\_pod\\_vozdeystviem\\_lazernogo\\_izlucheniya\\_nizkoy\\_intensivnosti\\_u\\_bolnyh.html?sphrase\\_id=111196](https://umedp.ru/articles/izmenenie_ekspressii_gena_s100a8_pod_vozdeystviem_lazernogo_izlucheniya_nizkoy_intensivnosti_u_bolnyh.html?sphrase_id=111196).
  25. Ильина С.А., Золотаренко А.Д., Пирюзан А.Л., Миннибаев М.Т., Брускин С.А., Соболев В.В. Экспрессия генов *s100a8* и *s100a9* в пораженной псориатическим процессом коже. *Технологии живых систем*. 2010;(8):45–51. Режим доступа: [https://radiotec.ru/rjournal/Technologies\\_of\\_Living\\_Systems/number/2010-8/article/8468](https://radiotec.ru/rjournal/Technologies_of_Living_Systems/number/2010-8/article/8468).
  26. Ilyina S.A., Zolotareno A.D., Piruzyan A.L., Minibaev M.T., Bruskin S.A., Sobolev V.V. Expression of the *s100a8* and *s100a9* genes in psoriatic-affected skin. *Technologies of Living Systems*. 2010;(8):45–51. (In Russ.) Available at: [https://radiotec.ru/rjournal/Technologies\\_of\\_Living\\_Systems/number/2010-8/article/8468](https://radiotec.ru/rjournal/Technologies_of_Living_Systems/number/2010-8/article/8468).
  27. 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>.
  28. 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>.
  29. Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Mezentssev 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>.
  30. 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;2020:6529057. <https://doi.org/10.1155/2020/6529057>.
  31. Соболев В.В., Соболева А.Г., Поткаев 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>.
  32. Sobolev V.V., Soboleva A.G., Potkaev 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>.
  33. 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>.

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Информация об авторах:

**Соболев Владимир Васильевич**, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; SPIN-код: 3035-8570; [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. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

**Денисова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; заместитель заведующего филиалом 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)

**Артемьева Софья Иосифовна**, научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>; [sofya.chern@gmail.com](mailto:sofya.chern@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. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.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; [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 РАН; 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; <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, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; [vsobolev@gmail.com](mailto:vsobolev@gmail.com)

**Svetlana N. Chebysheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

**Elena V. Denisova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Deputy Head of the Branch for the Medical Part, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>; [evdenissova@rambler.ru](mailto:evdenissova@rambler.ru)

**Sofya I. Artemyeva**, Researcher of the Department of Clinical Dermatovenerology and Cosmetology, Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>; [sofya.chern@gmail.com](mailto:sofya.chern@gmail.com)

**Natalia A. Geppе**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Anna G. Soboleva**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia; Researcher, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsurupa St., Moscow, 117418, Russia; [annasobo@mail.ru](mailto:annasobo@mail.ru)

**Irina M. Korsunskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physico-Chemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

# Прогностические факторы лечения андрогенной алопеции миноксидилом

Т.В. Цимбаленко<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7269-2662>, [tsimbalenko@mail.ru](mailto:tsimbalenko@mail.ru)

А.Г. Гаджигороева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, [aida2010@mail.ru](mailto:aida2010@mail.ru)

Н.Н. Потекаев<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, [klinderma@mail.ru](mailto:klinderma@mail.ru)

Г.П. Терещенко<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, [gala\\_ter@mail.ru](mailto:gala_ter@mail.ru)

Е.В. Михальчик<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6431-125X>, [lemik2007@yandex.ru](mailto:lemik2007@yandex.ru)

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

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

<sup>4</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины; 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

## Резюме

**Введение.** Андрогенная алопеция (АГА) – распространенный процесс прогрессирующего поредения волос в лобно-теменной зоне, развивающийся у лиц с генетической предрасположенностью. Топические формы препарата миноксидил являются основным фармакологическим вариантом лечения АГА.

**Цель.** Выявить прогностические факторы эффективности лечения АГА миноксидилом.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное открытое исследование. Обследованы 30 практически здоровых пациентов с диагнозом АГА (21 женщина с АГА 1–2-й степени по Людвигу и 9 мужчин с АГА 1–3-й степени по Гамильтону – Норвуду). У всех пациентов были определены морфометрические (плотность волос на см<sup>2</sup>, доля телогеновых и веллусных волос, средний диаметр) и биохимические показатели волос (содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и активность сульфотрансфераз (СТ) в луковицах). Пациенты получали наружную терапию миноксидилом 5% в форме раствора в течение 4 мес.

**Результаты.** Продемонстрирована высокая эффективность монотерапии миноксидилом у 77% пациентов, заключающаяся в увеличении плотности, среднего диаметра волос и снижении доли веллусных волос. В группе пациентов, не ответивших на лечение, отмечались достоверно низкие значения исходной плотности волос ( $p = 0,01$ ), а также низкие уровни активности СТ ( $p = 0,0008$ ) и концентрации АТФ ( $p = 0,004$ ) по сравнению с группой пациентов, имевших эффект от терапии. Анализ корреляционных взаимосвязей позволил установить сильную положительную связь между активностью СТ и увеличением плотности волос ( $r = 0,7$  при  $p = 0,00002$ ), умеренную по силе положительную связь между содержанием АТФ и увеличением плотности волос ( $r = 0,6$  при  $p = 0,0004$ ), что свидетельствует о влиянии данных показателей на выраженность терапевтического эффекта.

**Заключение.** В прогнозе ответа на терапию миноксидилом необходимо учитывать комплекс биохимических и морфометрических параметров. Неблагоприятными прогностическими факторами лечения миноксидилом являются низкая метаболическая активность волосяных фолликулов (АТФ, СТ) и исходно низкая плотность волос.

**Ключевые слова:** выпадение волос, активность сульфотрансфераз, аденозинтрифосфат, миноксидил, плотность волос

**Для цитирования:** Цимбаленко Т.В., Гаджигороева А.Г., Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Михальчик Е.В.

Прогностические факторы лечения андрогенной алопеции миноксидилом. *Медицинский совет.* 2023;17(2):89–96.

<https://doi.org/10.21518/ms2023-007>.

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

# Prognostic factors in the treatment of androgenetic alopecia with minoxidil

Tatiana V. Tsimbalenko<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7269-2662>, [tsimbalenko@mail.ru](mailto:tsimbalenko@mail.ru)

Aida G. Gadzhigoroeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, [aida2010@mail.ru](mailto:aida2010@mail.ru)

Nikolay N. Potekaev<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, [klinderma@mail.ru](mailto:klinderma@mail.ru)

Galina P. Tereshchenko<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, [gala\\_ter@mail.ru](mailto:gala_ter@mail.ru)

Elena V. Mikhalchik<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6431-125X>, [lemik2007@yandex.ru](mailto:lemik2007@yandex.ru)

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

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

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

<sup>4</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Androgenetic alopecia (AGA) is the most common type of alopecia, characterized by diffuse progressive thinning of the hair in the fronto-parietal area in patients with a genetic predisposition. Topical minoxidil remains the primary pharmacological treatment for AGA both in men and women. The efficacy in hair regrowth is reported to be between 40 and 50%.

**Aim.** To evaluate prognostic factors of minoxidil response in AGA patients.

**Materials and methods.** The prospective open study was carried out. Thirty participants with AGA were enrolled and completed the study (twenty one women I–II Ludwig stage and nine men I–III Hamilton – Norwood stage). Primary outcomes consisted of measuring of hair density, telogen hair rate, the percentage of vellus hairs and hair diameter at baseline and repeated at 4 months. The SULT1A1 enzyme activity and the concentration of ATP in plucked hairs were measured at baseline. Patients were treated with 5% topical minoxidil applying daily for 4 months. In order to investigate prognostic factors in groups of responders and non-responders to minoxidil treatment these measured morphometric and biochemical characteristics were assessed.

**Results.** After 4 months of treatment 77% of patients demonstrated hair regrowth and improvement of hair density, hair diameter and decrease of vellus hairs level. The SULT1A1 enzyme activity ( $p = 0.0008$ ), the concentration of ATP ( $p = 0.004$ ) in plucked hairs and baseline total hair density ( $p = 0.01$ ) was significantly lower in group of non-responders compared to group of responders. The study demonstrated strong positive correlation between SULT1A1 enzyme activity and increase of total hair density ( $r = 0.7$ ,  $p = 0.00002$ ); moderate positive correlation was founded between concentration of ATP and increase of total hair density ( $r = 0.6$ ,  $p = 0.0004$ ).

**Conclusion.** The negative prognostic factors for minoxidil treatment of AGA include SULT1A1 enzyme activity, concentration of ATP in plucked hairs and low total hair density at baseline.

**Keywords:** hair loss, sulfotransferase activity, adenosine triphosphate, minoxidil, hair density

**For citation:** Tsimbalenko T.V., Gadzhigorojeva A.G., Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Mikhchalchik E.V. Prognostic factors in the treatment of androgenetic alopecia with minoxidil *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-007>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Андрогенная алопеция (АГА) является самой частой формой хронической потери волос и встречается как у мужчин, так и у женщин. С возрастом частота заболевания увеличивается и к 70 годам затрагивает до 80% мужчин и до 42% женщин [1]. АГА – генетически детерминированный процесс постепенного поредения в андроген-зависимой лобно-теменной зоне, проявляющийся уменьшением плотности волос и их диаметра и развивающийся вследствие трансформации терминальных волос в vellusные [2]. Прогрессирующая миниатюризация волосяных фолликулов (ВФ) в течение нескольких лет приводит не только к уменьшению в размерах, но и нарушению цикла ВФ, сопровождающегося сокращением продолжительности стадии анагена и его преждевременному вступлению в стадию телогена [3] с изменением соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения последних [4].

На сегодняшний день миноксидил является единственным лекарственным препаратом для наружного применения, демонстрирующим высокую эффективность при применении в лобно-теменной зоне [2, 5, 6] и включенный в руководства по лечению АГА [1, 7]. По данным многочисленных клинических и постмаркетинговых исследований, эффективность миноксидила составляет 38,6–88% [1].

В клинической практике эффективность терапии АГА основана на динамическом наблюдении за выраженностью клинических симптомов заболевания: рост волос начинается в течение 3–8 мес. и стабилизируется через 12–18 мес. Таким образом, для оценки эффективности терапии рекомендуется 1 год лечения [8], тогда как при

меньшем сроке при отсутствии положительного лечебного эффекта лекарственного средства или при незначительном улучшении состояния пациента лечащий врач меняет терапевтическую тактику. В связи с этим в настоящее время чрезвычайно актуальным является индивидуальное прогнозирование эффективности терапии заболеваний вообще и АГА в частности и оптимизация лечения путем выявления прогностически неблагоприятных факторов лечения миноксидилом, что позволяет снизить как потенциальные риски применяемой терапии, так и экономические затраты на лечение.

**Цель исследования** – выявить прогностически неблагоприятные факторы лечения АГА миноксидилом.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведено проспективное открытое исследование. Обследованы 30 практически здоровых пациентов с диагнозом АГА (диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра L64 – андрогенная алопеция), средний возраст  $31,4 \pm 1,5$  года, 21 женщина с АГА 1–2-й степени по Людвигу и 9 мужчин с АГА 1–3-й степени по Гамильтону – Норвуду. Длительность потери волос составила от 1 года до 15 лет со средней продолжительностью  $4,7 \pm 3,4$  года. Из исследования исключены пациенты с другими формами алопеции, с АГА на фоне гиперандрогенемии (поликистоз яичников, адено-генитальный синдром, андроген-продуцирующие опухоли), принимающие лекарственные препараты, способные влиять на показатели роста волос, в течение 6 мес. до начала исследования (индуцирующие или подавляющие рост волос), на фоне воспалительных заболеваний кожи головы, после трансплантации волос, с тяжелыми

формами АГА (3-й стадии по Людвигу и 5-й и более по Гамильтону – Норвуду), являющиеся прогностически неблагоприятной группой в связи с устойчивостью к любой проводимой терапии.

Формирование группы исследования велось на базе Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (МНПЦДК) и Центра трихологии и косметологии Татьяны Цимбаленко среди пациентов с жалобами на выпадение и поредение волос; проводилось их клиническое и инструментальное обследование. Содержание биохимических показателей волос (аденозинтрифосфат – АТФ, сульфотрансфераза – СТ) проводилось в Федеральном научно-клиническом центре физико-химической медицины.

#### **Продолжительность исследования**

Каждый пациент наблюдался 4 мес., в течение которых совершал 3 визита:

- 0-й – скрининговый визит, проведение фототрихограммы, взятие образцов луковиц волос для биохимического анализа волос;
- 1-й – включение в исследование, назначение препарата;
- 2-й (4 мес.) – завершение терапии, повторное проведение фототрихограммы с целью контроля эффективности.

#### **Описание медицинского вмешательства**

Все пациенты получали наружную терапию раствором миноксидила 5% в виде спрея Alerana 1 раз в день для женщин, 2 раза в день – для мужчин.

#### **Исходы исследования**

Исход терапии АГА оценивался по прямому критерию – изменению плотности волос и косвенному – изменению доли волос в стадии телогена, доли vellusных волос и среднего диаметра волос. Оценка исхода 4-месячной терапии позволила выявить группу пациентов с отсутствием эффекта, у которых комплекс анализируемых морфометрических параметров значимо не изменялся, и с положительным эффектом от терапии, демонстрирующим улучшение.

С целью изучения влияния биохимических параметров волос на эффективность терапии различными методами было определено содержание АТФ и активности СТ в луковицах волос. В случае достоверных отличий содержания данных параметров в группах пациентов с положительным эффектом и его отсутствием была определена корреляционная взаимосвязь. Для оценки значимости исходных параметров роста волос по данным фототрихограммы в прогнозе эффективности применяемого лечения АГА был проведен анализ количественных показателей волос в группах с положительным эффектом и его отсутствием.

#### **Методы регистрации исходов**

Оценка морфометрических характеристик состояния волос проводилась на основе анализа фототрихограмм – инструментального исследования, позволяющего определить долю анагеновых и телогеновых волос с подсчетом количества vellusных волос, плотность волос на см<sup>2</sup>, а также средний диаметр волос. Исследование проводилось с помощью цифрового видеодерматоскопа FotoFinder Dermoscopy, анализ изображений – с использованием

программы TrichoSciencePro, а также персонального компьютера.

Исследование выполнялось в 2 этапа. На 1-м этапе волосы в исследуемой теменной зоне волосистой части головы тщательно сбривали триммером для стрижки волос на длину не более 0,3 мм на участке 1,5 × 1,5 мм. В центре зоны инсулиновым шприцом ставилась точечная татуажная метка черного цвета. На 2-м этапе через 48 ч на выбритые участки для улучшения визуализации тонких и слабопигментированных волос наносили красящий состав Syoss (Германия) черного цвета (№1-1), который через 10 мин смывали водой. С помощью видеодерматоскопа, подключенного к компьютеру, участки фотографировались под 30-кратным увеличением таким образом, чтобы татуажная метка располагалась в центре снимка, далее снимки заносились в специализированную программу TrichoSciencePro и проводилась их обработка. Дополнительно для фиксирования полученных результатов и оценки эффективности терапии проводилось фотодокументирование с использованием фотоаппарата Nikon.

Для анализа биохимических показателей волос использовались луковицы эпилированных волос в стадии анагена. При оценке содержания АТФ в луковицах анагеновых волос использовался метод хемилюминесценции. Для проведения реакции луковицы волос предварительно инкубировали в буферном растворе, что приводило к экстракции АТФ. Оценка содержания АТФ проводилась на хемилюминометре LKB Wallac 1250 с использованием реагента на основе смеси люциферин-люциферазы (Sigma). Расчет проводился по калибровочной зависимости, полученной для стандартного раствора АТФ (Sigma).

Оценка активности СТ в луковицах анагеновых волос проводилась при помощи метода спектрофотометрии. Для проведения реакции луковицы волос предварительно инкубировались в буферном растворе. Определение активности СТ в луковицах осуществлялось с помощью пара-нитрофенилсульфата. СТ-ферменты, осуществляя перенос сульфогруппы с пара-нитрофенилсульфата на молекулу миноксидила или другого субстрата, образуют при этом пара-нитрофенол, который поглощает при длине волны 405–414 нм. Измеряемый показатель – оптическое поглощение буферного раствора при 414 нм. По количеству образовавшегося пара-нитрофенола оценивалась СТ-активность в луковицах волос пациента.

#### **Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом МНПЦДК (протокол №36 от 13 декабря 2019 г.). Пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное добровольное согласие.

#### **Статистический анализ**

Полученные данные обрабатывали с помощью программы STATISTICA 14.0 (США). В основу статистической обработки материала были положены непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок, Уилкоксона – для связанных выборок). Нормальность распределения в группах оценивали с помощью критерия

- **Таблица 1.** Характеристика пациентов с андрогенной алопецией в зависимости от пола и стадии заболевания
- **Table 1.** Characteristics of patients with androgenetic alopecia by gender and stage of the disease

Параметр	Женщины			Мужчины			
	Все (n = 21)	АГА 1-й стадии (n = 15)	АГА 2-й стадии (n = 6)	Все (n = 9)	АГА 1-й стадии (n = 3)	АГА 2-й стадии (n = 3)	АГА 3-й стадии (n = 3)
Длительность заболевания, лет	4 (3–5)	4 (2–4)	5 (4–8)	5 (3–11)	3 (3–7)	3 (3–5)	15 (7–15)
АТФ, нг/лук	18(9–35)	18 (10–35)	16 (6–24)	15 (7–23)	15 (7–25)	20 (7–30)	6 (6–20)
СТ, ед/лук	24 (10–33)	27 (10–36)	12 (9–26)	12 (4–34)	16 (5–31)	37 (3–41)	5 (4–12)
Плотность волос, на см <sup>2</sup>	241 (213–270)	260 (231–270)	190 (174–220)	228 (188–234)	234 (209–234)	206 (169–243)	228 (145–228)
Телогеновые волосы, %	20 (11–22)	15 (11–20)	22 (17–40)	38 (20–41)	38 (20–40)	39 (20–41)	24 (16–43)
Веллусные волосы, %	20 (14–28)	20 (20–27)	15 (10–34)	26 (15–46)	20 (12–42)	16 (14–51)	46 (26–46)
Средний диаметр волос, мкм	59 (48–62)	59 (47–63)	55 (46–61)	46 (35–63)	47 (46–61)	64 (31–64)	39 (31–42)

Примечание. АГА – андрогенная алопеция; АТФ – аденозинтрифосфат; СТ – сульфотрансфераза. Данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентилей).

Шапиро – Уилка (W-тест). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для анализа корреляционных связей использовался ранговый коэффициент Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз пациентам был поставлен на этапе скрининга на основании жалоб, данных осмотра, анамнеза, трихоскопии, фототрихограммы и данных лабораторных исследований (для исключения других причин потери волос).

Основными жалобами пациентов являлись:

- уменьшение густоты волос (90%);
- выраженное выпадение волос (73%);
- рецессия краевой линии роста волос в области лобно-височных углов (27%);
- перхоть (35%);
- зуд (20%);
- триходиния (17%).

Характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В результате исследования показана высокая эффективность монотерапии АГА 5%-м спреем Alerana, заключающаяся в увеличении плотности волос, их среднего диаметра и снижении доли веллусных волос. У пациентов, получавших лечение топическим раствором миноксидила в течение 4 мес., отмечалось статистически достоверное увеличение плотности волос на 8%, среднего диаметра волос на 5%, а также снижение доли веллусных волос на 20% ( $p < 0,05$ ) (*табл. 2*).

Доля волос в стадии телогена достоверно не изменилась. В процессе лечения все пациенты отмечали удовлетворительную переносимость препарата, отсутствие раздражающего действия на кожу головы. При оценке результативности терапии по прямым и косвенным критериям эффективности были выявлены 23 пациента (77%) с положительным эффектом от терапии и 7 пациентов (23%), у которых эффект отсутствовал (*рис. 1*). Для оценки значимости параметров роста волос по данным

- **Таблица 2.** Показатели фототрихограммы до начала и через 4 месяца лечения

- **Table 2.** Phototrichogram values before and 4 months after treatment

Параметр	До начала лечения	Через 4 мес. лечения	Абс. дельта	Дельта, %	p
Плотность волос, на см <sup>2</sup>	232 (206–262)	258 (215–276)	18	8%	0,0001
Телогеновые волосы, %	20 (15–24)	20 (12–26)	1	5%	0,54
Веллусные волосы, %	20 (14–31)	17 (11–25)	4	20%	0,002
Средний диаметр волос, мкм	53 (46–62)	58 (47–67)	3	5%	0,002

Примечание. Данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентилей).

фототрихограммы в прогнозе эффективности применяемого лечения АГА был проведен анализ количественных показателей волос в подгруппах с положительным эффектом и его отсутствием (*табл. 3*).

Были выявлены статистически значимые различия между подгруппами с положительным эффектом и его отсутствием по плотности: в группе пациентов, не ответивших на терапию, отмечались более низкие значения исходной плотности волос ( $p = 0,01$ ). По сравнению с группой пациентов с положительным эффектом от терапии у пациентов, не ответивших на нее, были выявлены низкие уровни активности СТ ( $p = 0,0008$ ), а также АТФ ( $p = 0,004$ ).

Анализ корреляционных взаимосвязей позволил установить сильную положительную связь между активностью СТ и увеличением плотности волос ( $r = 0,7$  при  $p = 0,00002$ ), что свидетельствует о влиянии активности СТ на выраженность терапевтического эффекта. Аналогичными по направлению и умеренными по силе зарегистрированы взаимодействия между содержанием АТФ и увеличением плотности волос ( $r = 0,6$  при  $p = 0,0004$ ) (*рис. 2*). Анализ взаимосвязей между исходным уровнем плотности волос и его динамикой через 4 мес. лечения не выявил достоверных корреляций ( $p = 0,6$ ).

- **Рисунок 1.** Обзорные фотографии и фототрихограммы пациентов с андрогенной алопецией до начала и через 4 месяца терапии миноксидилом
- **Figure 1.** Overview photographs and phototrichograms of patients with androgenetic alopecia before and 4 months after minoxidil therapy



А – положительный эффект от лечения; В – отсутствие эффекта от лечения.

- **Таблица 3.** Показатели пациентов с андрогенной алопецией с различной эффективностью лечения миноксидилом после назначения терапии
- **Table 3.** Outcome measures of patients with androgenetic alopecia showing diverse rates of effectiveness of minoxidil therapy prior to administering therapy

Показатель	Положительный эффект (подгруппа 1)	Отсутствие эффекта (подгруппа 2)	Достоверность различий, р
АТФ, нг/лук	7 (6–7)	20 (14–35)	0,004
СТ, ед/лук	5 (4–11)	27 (12–36)	0,0008
Плотность волос, на см <sup>2</sup>	202 (154–228)	234 (225–269)	0,01
Телогеновые волосы, %	22 (16–40)	20 (12–23)	0,4
Веллусные волосы, %	15 (12–46)	20 (16–29)	0,98
Средний диаметр волос, мкм	48 (31–55)	59 (46–63)	0,06

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат; СТ – сульфотрансфераза. Данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентилей).

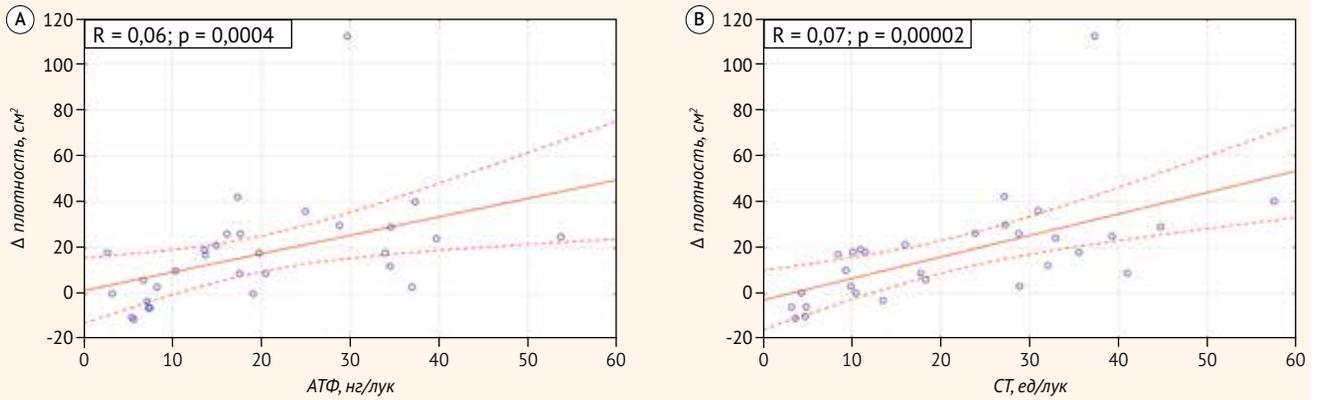
## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинических испытаний 5%-го миноксидила у женщин и мужчин с АГА демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата [9, 10]. Применение спрея Alegana с действующим веществом 5%-м миноксидилом в ходе нашего исследования показало статистически достоверное увеличение плотности волос на фоне лечения через 4 мес. (18 волос на см<sup>2</sup>). При этом в группе пациентов, имевших положительный ответ на терапию, отмечалось значимое увеличение плотности

волос – на 32 волоса на см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), что соотносится с данными других исследований [5].

В соответствии с международными стандартами надлежащей медицинской практики эффективность лечения миноксидилом оценивают путем сравнения фототрихограмм до и после ключевой точки лечения, а также обзорных фотографий, сделанных до начала и после 6 мес. лечения [1, 11]. Данная рекомендация объясняется тем, что каждый пациент проявляет индивидуальную чувствительность к миноксидилу. Заведомо слепое назначение лекарственного средства может привести к потере времени

- **Рисунок 2.** Корреляционные взаимосвязи в луковичах волос и изменение плотности волос после проведения терапии
- **Figure 2.** Correlations between hair follicles and changes in hair density after therapy



А – уровень аденозинтрифосфата; В – активность сульфотрансферазы.

и ухудшению роста волос на голове, поскольку миниатюризация ВФ при нелеченой АГА носит прогрессирующий характер.

Индивидуальная реакция на лечение миноксидилом является результатом индивидуальных колебаний в активности ферментов СТ в клетках волосяной луковичи [12, 13]. Полагают, что рост волос прямо пропорционален их активности [14]. Некоторые авторы считают, что эта изменчивость является результатом генетических и эпигенетических факторов, способствующих переменной активности ферментов в фолликулах, что затрудняет достижение универсального подхода [15, 16]. Препараты, повышающие концентрацию СТ, такие как третиноин, усиливают эффект миноксидила при местном применении, в то время как средства, снижающие концентрацию СТ, такие как аспирин, снижают эффективность препарата [16, 17]. Только у 40% пациентов наблюдается косметически значимое улучшение, при этом определение количества фермента СТ для исключения нечувствительных к терапии пациентов имеет клиническую значимость [18].

Таким образом, определение концентрации СТ в луковичах волос может быть использовано для прогнозирования эффективности терапии АГА. Однако скрининговый тест, который позволил бы определить чувствительность ВФ к миноксидилу, в настоящее время отсутствует, что диктует необходимость разработки метода превентивной диагностики эффективности лечения миноксидилом. Возможно, при этом существует связь с изменениями в уровне АТФ луковичи волоса, методика выделения которой стала предметом разработки методического пособия «Комплекс показателей для оценки состояния волос человека» [19].

АТФ известен как универсальный и важнейший источник энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых системах [20, 21], необходимый для метаболизма ВФ и синтеза кератина волосяного стержня. В клетках ВФ внутриклеточный АТФ необходим для нормального функционирования сигнальных путей, синтеза сигнальных молекул и факторов роста [22], работы трансмембранных каналов [21, 23], внеклеточный АТФ участвует в межклеточной пуринергической

передаче сигнала [24]. Потребность ВФ в АТФ увеличивается в период активной пролиферации клеток в стадии анагена [20, 25]. У пациентов с АГА отмечено снижение уровня АТФ в луковичах волос, эпилированных с теменной зоны [19].

В научной литературе описаны клинические предикторы эффективного или неэффективного лечения миноксидилом. Так, в исследовании R.L. De Villez было продемонстрировано, что наибольшая эффективность при лечении миноксидилом отмечается у пациентов с небольшой продолжительностью АГА (длительность до 10 лет), в случаях формирования ограниченных зон поредения (до 10 см в диаметре), сохранного роста миниатюризованных волос длиной 1 см и более [26]. В своем исследовании D.A. Whiting показал отсутствие эффекта от лечения 2%-м миноксидилом у мужчин с АГА, в гистологических образцах которых выявлялось снижение плотности фолликулярных структур до 2 единиц на мм<sup>2</sup>. Кроме этого, выявление в биоптатах значительного перифолликулярного воспаления и фиброза также приводило к снижению ответа на миноксидил [4]. В нашем исследовании демонстрируется, что у пациентов, не отвечающих на применение миноксидила, отмечались исходно низкие значения плотности волос (202 волоса на см<sup>2</sup>) по сравнению с группой пациентов, имевших эффект от терапии (234 волоса на см<sup>2</sup>), что может отражать наличие перифолликулярного фиброза ВФ и соотносится с исследованием D.A. Whiting, но при этом позволяет прогнозировать ответ на терапию миноксидилом без проведения гистологического исследования [4].

В нашем исследовании для оценки прогноза эффективности лечения АГА у каждого пациента был проведен ряд дополнительных лабораторных тестов (концентрация АТФ, активность СТ в луковичах волос) и морфометрических показателей роста волос (плотность волос на см<sup>2</sup>, доля волос в стадии телогена, доля vellusных волос, средний диаметр волос). В результате исследования было установлено, что из комплекса применявшихся показателей волос наиболее информативными являются следующие три: концентрация АТФ и активность СТ в луковиче волоса, плотность волос. Установлена корреляция между исходным (до лечения) уровнем активности ферментов СТ и АТФ

в луковичах ВФ и выраженностью лечебного эффекта у пациентов, получавших терапию миноксидилом.

Исследование продемонстрировало, что исходно низкая плотность волос, снижение показателей их биохимической активности, таких как содержание АТФ и активность СТ, приводит к уменьшению эффективности терапии АГА миноксидилом. Данный комплекс биохимических и морфометрических параметров необходимо учитывать в прогнозе терапевтического эффекта миноксидила с целью персонализированного подхода к лечению пациентов с АГА. Выявление отклонения одного или нескольких биохимических показателей волос имеет значение для заключения о необходимости направленного выбора средств для лечения волос. В таких случаях представляется целесообразным включение в терапию АГА комплексного подхода с добавлением к основному методу лечения (топическому миноксидилу) препаратов, обладающих дополнительными стимулирующими свойствами и улучшающих клеточный метаболизм в ВФ, а также топических антиандрогенов. Одновременное

применение таких средств, как сыворотка Alergana, содержащих комбинацию стимулятора роста и фитоантиандрогена, витаминно-минерального комплекса Alergana в качестве источника необходимых для роста волос нутриентов, имеющих клинически доказанную эффективность действия компонентов, может повысить терапевтический эффект миноксидила и сохранить положительную динамику лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Топический миноксидил является препаратом первой линии для лечения АГА, его эффективность подтверждена во многих клинических исследованиях. Индивидуально низкая метаболическая активность ВФ (АТФ, СТ) и исходно низкая плотность волос являются важными показателями недостаточного ответа на терапию миноксидилом. 

Поступила / Received 10.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2023

Принята в печать / Accepted 30.01.2023

## Список литературы / References

- Kanti V., Messenger A., Dobos G., Reygagne P., Finner A., Blumeyer A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):11–22. <https://doi.org/10.1111/jdv.14624>.
- Blumeyer A., Tosti A., Messenger A., Reygagne P., Del Marmol V., Spuls P.I. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(Suppl. 6):S1–57. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0379.2011.07802.x>.
- Alsantali A., Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(3):246–253. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e-32832b100a>.
- Whiting D.A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5-1):755–763. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70106-4](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70106-4).
- Olsen E.A., Whiting D., Bergfeld W., Miller J., Hordinsky M., Wanser R. et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):767–774. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.012>.
- Olsen E.A., Dunlap F.E., Funicella T., Koperski J.A., Swinehart J.M., Tschen E.H., Trancik R.J. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(3):377–385. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.124088>.
- Manabe M., Tsuboi R., Itami S., Osada S.I., Amoh Y., Ito T. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol.* 2018;45(9):1031–1043. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14470>.
- Olsen E.A., Weiner M.S. Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(1):97–101. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70179-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70179-0).
- Blume-Peytavi U., Hillmann K., Dietz E., Canfield D., Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):1126–1134.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.724>.
- York K., Meah N., Bhojru B., Sinclair R. A review of the treatment of male pattern hair loss. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(5):603–612. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1721463>.
- Вавилов В.В., Цимбаленко Т.В., Каверина И.В. Фототрихограмма как инструмент оценки эффективности терапии миноксидилом у пациентов с андрогенетической алопецией. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;15(6):56–65. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615656-65>.
- Vavilov V.V., Tsimbalenko T.V., Kaverina I.V. Phototrichogram as a tool to assess the effectiveness of minoxidil therapy in patients with androgenetic alopecia. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2016;15(6):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615656-65>.
- Anderson R.J., Kudlacek P.E., Clemens D.L. Sulfation of minoxidil by multiple human cytosolic sulfotransferases. *Chem Biol Interact.* 1998;109(1-3):53–67. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(97\)00120-8](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(97)00120-8).
- Buhl A.E., Waldon D.J., Baker C.A., Johnson G.A. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1990;95(5):553–557. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12504905>.
- Roberts J., Desai N., McCoy J., Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 2014;27(4):252–254. <https://doi.org/10.1111/dth.12130>.
- Goren A., McCoy J., Kovacevic M., Situm M., Chitalia J., Dhurat R. et al. The effect of topical minoxidil treatment on follicular sulfotransferase enzymatic activity. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(4):937–940. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043580/>.
- Sharma A., Goren A., Dhurat R., Agrawal S., Sinclair R., Trüeb R.M. et al. Tretinoin enhances minoxidil response in androgenetic alopecia patients by upregulating follicular sulfotransferase enzymes. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12915. <https://doi.org/10.1111/dth.12915>.
- Goren A., Sharma A., Dhurat R., Shapiro J., Sinclair R., Situm M. et al. Low-dose daily aspirin reduces topical minoxidil efficacy in androgenetic alopecia patients. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12741. <https://doi.org/10.1111/dth.12741>.
- Goren A., Shapiro J., Roberts J., McCoy J., Desai N., Zarrab Z. et al. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 2015;28(1):13–16. <https://doi.org/10.1111/dth.12164>.
- Михальчик Е.В., Смолина Н., Ибрагимова Г.А., Супрун М.В., Федоркова М.В., Гаджигороева А.Г. *Комплекс показателей для оценки состояния волос человека.* М.: Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины; 2015. 35 с.
- Mikhailchik E.V., Smolina N., Ibragimova G.A., Suprun M.V., Fedorkova M.V., Gadzhigoroeva A.G. *A set of indicators for assessing the condition of human hair.* Moscow: Federal Research and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine; 2015. 35 p. (In Russ.)
- Adachi K., Takayasu S., Takashima I., Takashima I., Kano M., Kondo S. Human hair follicles: metabolism and control mechanisms. *J Soc Cosmet Chem.* 1970;21:901–924.
- Михальчик Е.В., Супрун М.В., Федоркова М.В., Ибрагимова Г.А., Дмитриева Е.И., Липатова В.А., Куцев С.И. Оценка содержания аденозинтрифосфата в луковичах волос кожи головы человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014;157(1):125–128. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2014/1/3399/>.
- Mikhailchik E.V., Suprun M.V., Fedorkova M.V., Ibragimova G.A., Dmitrieva E.I., Lipatova V.A., Kutsev S.I. Evaluation of ATP content in hair bulbs in human scalp. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014;157(1):112–115. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2504-2>.

22. Rogers G.E. Hair follicle differentiation and regulation. *Int J Dev Biol.* 2004;48(2-3):163–170. <https://doi.org/10.1387/ijdb.15272381>.
23. Shorter K., Farjo N.P., Picksley S.M., Randall V.A. Human hair follicles contain two forms of ATP-sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil. *FASEB J.* 2008;22(6):1725–1736. <https://doi.org/10.1096/fj.07-099424>.
24. Greig A.V., Linge C., Burnstock G. Purinergic receptors are part of a signaling system for proliferation and differentiation in distinct cell lineages in human anagen hair follicles. *Purinergic Signal.* 2008;4(4):331–338. <https://doi.org/10.1007/s11302-008-9108-0>.
25. Cipriani C., Moretti G., Rampini E., Divano C. Adenyl-cyclase activity in rat hair-cycle. *Arch Dermatol Res (1975).* 1976;256(3):319–325. <https://doi.org/10.1007/BF00572498>.
26. De Villez R.L. Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* 1985;121(2):197–202. <https://doi.org/10.1001/archderm.121.2.197>.

#### **Вклад авторов:**

Концепция и дизайн исследования – Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева

Сбор и обработка материала – Т.В. Цимбаленко, Е.В. Михальчик

Статистическая обработка данных – Т.В. Цимбаленко

Написание текста – Т.В. Цимбаленко, Г.П. Терещенко

Редактирование – А.Г. Гаджигороева

#### **Contribution of authors:**

Study concept and design – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigoroeva

Collection and processing of material – Tatiana V. Tsimbalenko, Elena V. Mikhaltchik

Statistical processing – Tatiana V. Tsimbalenko

Text development – Tatiana V. Tsimbalenko, Galina P. Tereshchenko

Editing – Aida G. Gadzhigoroeva

#### **Информация об авторах:**

**Цимбаленко Татьяна Валерьевна**, аспирант, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; [tsimbalenko@mail.ru](mailto:tsimbalenko@mail.ru)

**Гаджигороева Аида Гусейхановна**, д.м.н., руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; [aida2010@mail.ru](mailto:aida2010@mail.ru)

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

**Терещенко Галина Павловна**, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром «Клиники аллергических болезней кожи» филиала «Юго-Западный», Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [gala\\_ter@mail.ru](mailto:gala_ter@mail.ru)

**Михальчик Елена Владимировна**, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования и анализа, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины; 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а; [lemik2007@yandex.ru](mailto:lemik2007@yandex.ru)

#### **Information about the authors:**

**Tatiana V. Tsimbalenko**, Postgraduate Student, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; [tsimbalenko@mail.ru](mailto:tsimbalenko@mail.ru)

**Aida G. Gadzhigoroeva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; [aida2010@mail.ru](mailto:aida2010@mail.ru)

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

**Galina P. Tereshchenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center "Clinic of Allergic Skin Diseases" of the South-West Branch, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [gala\\_ter@mail.ru](mailto:gala_ter@mail.ru)

**Elena V. Mikhaltchik**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Physical and Chemical Methods of Research and Analysis, Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; [lemik2007@yandex.ru](mailto:lemik2007@yandex.ru)

# Связь выпадения волос и коронавирусной инфекции COVID-19 – факты и гипотезы

И.О. Смирнова<sup>1,2✉</sup>, driosmirnova@yandex.ru, О.М. Медецкая<sup>1,2</sup>, Я.Г. Петунова<sup>1,2</sup>, П.Д. Пташникова<sup>1</sup>, Н.В. Шин<sup>1</sup>, А.О. Желонкина<sup>1</sup>, А.Р. Желонкин<sup>1</sup>, О.Н. Смирнова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Волковки, д. 3

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

## Резюме

Основными проявлениями COVID-19 прежде всего является интерстициальная пневмония и дыхательная недостаточность. Не менее чем у 20% больных возникают переменные высыпания на коже, которые пытаются трактовать как маркеры и предикторы особенностей течения коронавирусной инфекции. Помимо этого, характерным проявлением COVID-19 является выпадение волос, а сально-волосяные фолликулы рассматриваются как мишень для SARS-CoV-2. Наиболее частыми вариантами алопеции у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией или вакцинацией от нее являются острая телогеновая, гнездная, а также андрогенетическая алопеция. В обзоре приведены сведения о наиболее часто встречающихся вариантах выпадения волос у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, особенностях их проявлений, а также возможных механизмах развития. Острое телогеновое выпадение волос является самым частым вариантом индуцированной SARS-CoV-2 алопеции, характерно для пациентов с подострым течением COVID-19 и может сочетаться с триходинией, аносмией и агевзией, являющимися маркерами поражения нервной системы. С учетом вариабельности времени начала заболевания после перенесенной инфекции можно предположить неоднородный патогенез алопеции. Гнездная алопеция после перенесенного COVID-19 нередко представляет собой рецидив заболевания, ее тяжесть и частота не коррелируют с тяжестью инфекционного заболевания, а преобладание у женщин указывает на значение гормональных факторов в ее развитии. Андрогенетическая алопеция может быть предиктором высокого риска заражения, тяжелого течения и рецидивов COVID-19. Первые два варианта алопеций могут быть ассоциированы с вакцинацией по поводу COVID-19, а последняя – предиктором недостаточного иммунного ответа на введение вакцины. Механизмы повреждающего действия SARS-CoV-2 на волосные фолликулы расшифрованы не полностью и, вероятнее всего, являются комплексными, с различными ведущими звеньями при разных видах выпадения волос. Расшифровка этих механизмов может создать предпосылки для понимания механизмов повреждения других тканей и органов COVID-19.

**Ключевые слова:** алопеция, COVID-19, телогеновое выпадение волос, андрогенетическая алопеция, гнездная алопеция, SARS-CoV-2

**Для цитирования:** Смирнова И.О., Медецкая О.М., Петунова Я.Г., Пташникова П.Д., Шин Н.В., Желонкина А.О., Желонкин А.Р., Смирнова О.Н. Связь выпадения волос и коронавирусной инфекции COVID-19 – факты и гипотезы. *Медицинский совет.* 2023;17(2):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-020>.

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

# The association of hair loss and coronavirus infection COVID-19 – facts and hypotheses

Irina O. Smirnova<sup>1,2✉</sup>, driosmirnova@yandex.ru, Olga M. Medetskaya<sup>1,2</sup>, Yanina G. Petunova<sup>1,2</sup>, Polina D. Ptashnikova<sup>1</sup>, Natalia V. Shin<sup>1</sup>, Angelina O. Zhelonkina<sup>1</sup>, Anton R. Zhelonkin<sup>1</sup>, Olga N. Smirnova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup> City Dermatovenerological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia

## Abstract

The main manifestations of COVID-19 are primarily interstitial pneumonia and respiratory failure. No less than 20% of patients have variable skin rashes, which try to be interpreted as markers and predictors of the peculiarities of the course of coronavirus infection. In addition, hair loss is a characteristic manifestation of COVID-19, and the salivary follicles are regarded as a target for SARS-CoV-2. The most common variants of alopecia in patients with a new coronavirus infection or vaccine-induced alopecia are acute telogenetic, nondescript, and androgenetic alopecia. This review provides information on the most common variants of hair loss in patients with SARS-CoV-2 infection, the features of their manifestations, and possible mechanisms of development. Acute telogenetic hair loss is the most common variant of SARS-CoV-2-induced alopecia, is characteristic of patients with subacute course of COVID-19 and can be combined with trichodynia, anosmia and aguvia, which are markers of nervous system damage. Given the variability in the time of onset after infection, a heterogeneous pathogenesis of alopecia can be assumed. Nested alo-

pecia after COVID-19 is often a relapse of the disease, its severity and frequency do not correlate with the severity of the infectious disease, and its prevalence in women indicates the importance of hormonal factors in its development. Androgenetic alopecia may be a predictor of high risk of infection, severe course, and recurrence of COVID-19. The first two variants of alopecia may be associated with COVID-19 vaccination, and the latter is a predictor of inadequate immune response to vaccine administration. The mechanisms of the damaging effects of SARS-CoV-2 on hair follicles have not been fully deciphered and are most likely complex, with different leading links in different types of hair loss. Deciphering these mechanisms may provide prerequisites for understanding the mechanisms of COVID-19 damage to other tissues and organs.

**Keywords:** alopecia, COVID-19, telogenic hair loss, androgenetic alopecia, nested alopecia, SARS-Cov-2

**For citation:** Smirnova I.O., Medetskaya O.M., Petunova Y.G., Ptashnikova P.D., Shin N.V., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R., Smirnova O.N. The association of hair loss and coronavirus infection COVID-19 – facts and hypotheses. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-020>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2, от *англ.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), сопровождалась высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире [1]. Проявлениями COVID-19 прежде всего является интерстициальная пневмония и дыхательная недостаточность, у ряда пациентов наблюдается вовлечение желудочно-кишечного тракта, нервной системы, системы крови, а также кожи [2]. Высыпания на коже возникают не менее чем у 20% больных и характеризуются выраженной вариабельностью [3, 4]. На основании особенностей клинических и гистологических проявлений высыпаний на коже выделяют несколько паттернов поражения кожи, которые включают уртикарную сыпь, сливную эритематозную/макулопапулезную/кореподобную сыпь, папуло-везикулярную экзантему, акральные паттерны, подобный обморожению, паттерн, подобный ретикулярному или рацемозному ливедо, а также высыпания по типу геморрагического васкулита [4, 5].

Патогенез кожных проявлений COVID-19 остается предметом обсуждения. Известно, что SARS-CoV-2 для проникновения в клетку связывает ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) и трансмембранную сериновую протеазу 2 [6, 7]. Индуцированная SARS-CoV-2 гиперцитокинемия с повышением уровня интерлейкинов-6, -10, -17, интерферона-гамма, интерферона 1-го типа, фактора некроза опухолей альфа является причиной эндотелиальной дисфункции, коагуляционного каскада и тромбозов [8]. При этом ген рецептора АПФ-2 характеризуется выраженным полиморфизмом, экспрессия фермента различается в зависимости от пола и возраста пациентов, а кроме того, у больных с некоторыми соматическими заболеваниями, например гипертонической болезнью или ожирением [1, 8]. Этим объясняют выраженное разнообразие по тяжести и клиническим симптомам проявлений заболевания. Оно также может быть обусловлено высокой способностью вируса мутировать при уклонении от иммунного ответа и применении противовирусных препаратов [2]. Что касается кожных проявлений COVID-19, то до сих пор обсуждается вопрос, являются ли они прямым следствием повреждающего действия

SARS-CoV-2 или результатом тромбогенных и иммунных нарушений, вызванных инфекцией. Гиперкоагуляция и повреждение сосудов часто наблюдаются в коже у пациентов с дерматологическими проявлениями заболевания и обусловлены воспалением, индуцированным поражением SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток сосудов кожи или клеток иммунной системы [4, 9]. При этом кожные проявления COVID-19 могут быть потенциальными маркерами тяжести и характера течения инфекции, а также создавать предпосылки к пониманию патогенеза заболевания. Например, акральные поражения по типу обморожения наиболее часто наблюдаются у пациентов молодого возраста с малосимптомным течением COVID-19, а папуло-папулезная и везикулярная сыпь характерны для больных среднего возраста [9].

Все больше данных указывают на то, что сально-волосяные фолликулы являются еще одной мишенью для SARS-CoV-2, а выпадение волос – характерным проявлением COVID-19. Наиболее частыми вариантами алопеции при этом являются острая телогеновая, гнездная, а также андрогенетическая [10]. Однако спектр выпадения волос при COVID-19 шире и может включать анагоновое выпадение волос и алопецию от сдавления [11, 12]. Сведения о структуре алопечий у пациентов с COVID-19 варьируют, по данным разных авторов, в зависимости от изучаемой популяции. Так, по данным В. Nguyen, А. Tosti, проанализировавших сведения о 1 826 пациентах с алопечией после перенесенного COVID-19, в структуре выпадения волос доминирует андрогенетическая алопеция – она диагностируется у 52% больных, несколько реже (34%) встречается острое телогеновое выпадение волос, частота гнездной алопеции не превышает 20%, а другие виды заболевания диагностируются менее чем в 1% случаев [11]. С другой стороны, А. Tammaro et al. в ходе оценки данных 35 публикаций, включавших сведения о 1 136 пациентах с алопечией на фоне COVID-19, но без предшествующего выпадения волос, установили, что телогеновое выпадение волос было диагностировано у 84%, гнездная алопеция – у 5%, а анагоновое выпадение волос – у 1% больных [2].

Некоторые авторы считают, что частота алопечий в структуре проявлений COVID-19 оценивается не вполне достоверно. Основанием для такого предположения является то, что клинические проявления выпадения

волос вариабельны, носят преимущественно доброкачественный характер, пациенты не всегда обращаются за помощью к дерматологу или не замечают легких форм выпадения волос [10].

В данном обзоре приведены сведения о наиболее часто встречающихся вариантах выпадения волос у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, особенностях их проявлений, а также механизмах развития.

## ОСТРОЕ ТЕЛОГЕНОВОЕ И АНАГЕНОВОЕ ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Волосистой фолликул может реагировать на новую коронавирусную инфекцию дистрофической анагеновой алопецией и телогеновой алопецией в зависимости от типа и интенсивности поражения. В данном контексте их расценивают как вариант постинфекционного выпадения волос [13]. У пациентов с более тяжелыми формами COVID-19 может наблюдаться ранняя фаза телогена, а именно дистрофическая анагеновая алопеция, что свидетельствует о более глубоком влиянии уровней провоспалительных цитокинов на клетки матрикса волосистой фолликула [13]. Однако анагеновая алопеция развивается у пациентов относительно редко.

Острое телогеновое выпадение волос представляет собой наиболее частый вариант алопеции у пациентов с COVID-19 [11, 14, 15]. Оно наблюдается наиболее часто при подостром течении новой коронавирусной инфекции.

Телогеновое выпадение волос после COVID-19 имеет целый ряд особенностей [16]. Заболевание может начинаться в ранние или поздние, через 4 или 12 нед. соответственно, после перенесенной инфекции сроки и имеет доброкачественный характер течения. При этом восстановление роста волос начинается быстрее, чем при телогеновой алопеции, индуцированной другими причинами, с разрешением процесса в течение 2–4 мес. Выпадение волос может сочетаться с трихотинией, а также головной болью, аносмией и агевзией [17]. Среди пациентов преобладают женщины, их число достигает 80%. Преимущественная обращаемость женщин с проблемой выпадения волос после перенесенной новой коронавирусной инфекции может быть обусловлена их более высокой заболеваемостью, в частности половыми особенностями иммунного ответа, а также большей озабоченностью проблемами выпадения и истончения волос [11].

Что касается патогенеза острого телогенового выпадения волос у пациентов с COVID-19, то в настоящее время выделяют механизмы, связанные с прямым и опосредованным действием SARS-CoV-2 на волосистые фолликулы. Во-первых, в клетках волосистых фолликулов экспрессируются обонятельные рецепторы OR2AT4, стимуляция которых в нормальных условиях поддерживает анаген. Прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на эти рецепторы сопровождается прерыванием анагена, а также лежит в основе частой ассоциации телогеновой алопеции, аносмии и агевзии [17]. Кроме того, в кератиноцитах и сальных железах активно экспрессируются рецепторы АПФ-2, хотя их функциональная роль остается

неизвестной, они используются вирусом для проникновения в клетки сально-волосистых фолликулов [17]. Во-вторых, индукция катагена при COVID-19 может быть индуцирована провоспалительными цитокинами, в т. ч. интерлейкинами-1 $\beta$  и -6, фактором некроза опухолей альфа и интерфероном- $\gamma$  [11]. Так, интерлейкин-6 подавляет элонгацию стержня волоса и пролиферацию клеток волосистой фолликула, а интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухолей альфа и интерферон- $\gamma$  запускают катаген [18]. Наконец, гиперкоагуляционный каскад, характерный для COVID-19, снижение концентрации белков-антикоагулянтов могут приводить к образованию микротромбов в сосудах, окружающих волосистую фолликул [18]. Хотя считается, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, является основным триггером выпадения волос, этому могут способствовать и другие факторы, включая менее частое мытье головы, прием лекарств, таких как антикоагулянты, и плохое питание во время болезни [17].

Несмотря на то что заболевание имеет доброкачественный характер течения, пациенты нередко обеспокоены выпадением волос после перенесенной инфекции. В лечении алопеции у таких пациентов целесообразно использовать препараты для наружного применения с комплексными эффектами, включающими противовоспалительное и антифибротическое действие, нормализацию микроциркуляции и укрепление стержня волоса [19]. Одним из таких препаратов является Dercos Aminexil Intensive 5 (VICHY). В его состав входит запатентованное вещество Aminexil® 1,5% (2,4-диамино-пиримидин-3 оксид), уменьшающее выпадение волос. Это действие обусловлено способностью ингибировать лизилгидроксилазу и препятствовать уплотнению коллагена и фибронектина, тем самым предотвращая перифолликулярный фиброз миниатюризированных волосистых фолликулов. Согласно клиническим исследованиям, Aminexil увеличивает количество волос в фазе анагена на 8% и уменьшает количество волос в фазе телогена на 10% через 3 мес. его ежедневного применения. Использование продукта в течение 3 мес. приводит к достоверному увеличению густоты волос и снижению интенсивности их выпадения с выраженного до физиологически нормального. При рассмотрении вопроса терапии постковидных алопеций отдельно стоит отметить выраженное противовоспалительное действие Aminexil Intensive 5 – выявлено, что применение средства обеспечивает снижение количества цитокинов в коже волосистой части головы, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Данные получены в ходе клинического исследования средства, в котором приняли участие 50 мужчин и 52 женщины (возраст 22–59 лет) с алопецией и повышенной чувствительностью кожи головы от легкой до выраженной степени. Продолжительность топической терапии составила 6 нед.

Таким образом, DERCOS Aminexil Intensive 5 является продуктом выбора для пациентов, страдающих алопецией и имеющих чувствительную кожу головы. Обладает двойным преимуществом: уменьшает выпадение волос и успокаивает кожу головы.

## ГНЕЗДНАЯ АЛОПЕЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В отличие от острого телогенового выпадения волос, которое в 93% случаев возникает после перенесенного COVID-19 впервые, гнездная алопеция на фоне данной инфекции нередко представляла собой рецидив ранее существовавшего заболевания [11]. Так, по данным F. Rinaldi et al., рецидивы гнездной алопеции наблюдались у 42% пациентов и развивались в среднем через 2 мес. после перенесенного COVID-19 [20]. А по данным B. Nguyen и A. Tosti, 95% больных с гнездной алопецией после новой коронавирусной инфекции имели отягощенный анамнез заболевания. J. Kim et al. в ходе обследования 226 737 человек, из которых 7 958 (3,5%) перенесли COVID-19, установили, что гнездная алопеция возникала впервые только у 0,2% из них [21]. Авторы заключили, что, хотя новая коронавирусная инфекция и может быть триггером впервые возникшей гнездной алопеции, наблюдается это у небольшого числа пациентов [21]. Кроме того, авторы не обнаружили зависимости тяжести алопеции от особенностей клинических проявлений COVID-19. В то же время имеется описание одиночного случая последовательного возникновения острой телогеновой и гнездной алопеции у пациентки 47 лет после перенесенной тяжелой коронавирусной инфекции [22].

Зарегистрировано более 100 случаев возникновения гнездной алопеции после вакцинации от новой коронавирусной инфекции<sup>1</sup> [23, 24]. Среди них имеется описание пациентки семи лет, у которой через 20 дней после введения второй дозы Pfizer-BioNTech-162b2 одновременно возникли опоясывающий герпес и гнездная алопеция [25], а также универсальной телогеновой алопеции у 48-летней женщины после введения этой же вакцины [26].

Известно, что гнездная алопеция представляет собой полигенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей иммунной привилегии волосяных фолликулов в стадии анагена [27]. При этом триггерами дерматоза может быть перенесенная вирусная инфекция или вакцинация. Так, описано начало заболевания после инфекций, вызванных вирусом свиного гриппа, вирусом гриппа и вирусом Эпштейна – Барр, а основные механизмы формирования аутоиммунных реакций при этом могут быть обусловлены избыточной продукцией интерферона- $\gamma$  и интерферона первого типа [10]. Что касается вакцинации, то среди триггеров гнездной алопеции указывают вакцину против столбняка, вирусного гепатита В, японского энцефалита и вируса папилломы человека, а активацию аутоиммунных сигналов при этом связывают с эффектами интерферона- $\gamma$  [10]. Кроме того, предполагается, что вирусные инфекции могут индуцировать окислительный стресс, что в свою очередь ведет к усилению экспрессии лигандов главного комплекса гистосовместимости первого класса в корневых оболочках волос, активации Т-клеток, секретирующих интерферон- $\gamma$  и фактор некроза опухоли альфа [11].

Способность SARS-CoV-2 запускать аутоиммунные заболевания является предметом повышенного внимания. После перенесенного COVID-19 описаны как обострения ранее существовавших аутоиммунных заболеваний, так и возникновение новых, в т. ч. антифосфолипидного синдрома, синдрома Гийена – Барре, синдрома Миллера Фишера, аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса, некоторых васкулитов, болезни Кавасаки, диабета 1-го типа, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры и системной красной волчанки [7]. Исследователи продемонстрировали формирование у пациентов с COVID-19 более 15 отдельных типов аутоантител [28]. Наиболее вероятными механизмами, которые могут способствовать этому, являются способность SARS-CoV-2 избыточно стимулировать иммунную систему, индуцировать чрезмерное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек с цитокинными реакциями, ассоциированными с нейтрофилами, и молекулярное сходство между компонентами хозяина и вируса. Также с COVID-19 ассоциируется изменение соотношения субпопуляций циркулирующих лейкоцитов, гиперцитокинемия и цитокиновый шторм [7]. Выдвигается гипотеза, что COVID-19 может быть аутоиммунным заболеванием [7], в пользу этого положения свидетельствуют высокие титры CD8+Т-лимфоцитов в гистологических образцах, взятых у умерших от COVID-19 пациентов.

Аутоиммунные реакции могут лежать и в основе ассоциации гнездной алопеции, возникающей после вакцинации от COVID-19 [29–31]. При этом основой формирования аутоантител является молекулярная мимикрия между белками SARS-CoV-2, входящими в состав вакцин, и компонентами клеток человека, определенную роль могут вносить и адьюванты.

## ЛИШАЯ ПЛОСКИЙ Фолликулярный И фронтальная фиброзирующая алопеция у пациентов с COVID-19

Еще одной формой аутоиммунного выпадения волос является вариант первичной рубцовой алопеции – лишая плоский фолликулярный и фронтальная фиброзирующая алопеция [32]. Заболеваемость данными дерматозами растет во всем мире [32], а в основе патогенезе лежит потеря иммунной привилегии эпителиальными стволовыми клетками, расположенными в зоне выпуклости волоса и необходимыми для циклической регенерации волосяного фолликула, активация эффективных CD8+Т-лимфоцитов и плазматоцитодных дендритных клеток, секреция интерферона- $\gamma$  [33].

Несмотря на распространенность лишая плоского фолликулярного и фронтальной фиброзирующей алопеции, данных о влиянии перенесенного COVID-19 на их течение и клинические проявления в литературе нет. Тем не менее, учитывая обсуждаемую выше способность SARS-CoV-2 стимулировать аутоиммунные реакции, полностью ее исключить нельзя. Авторы наблюдали с 2019 г. трех пациенток с лишаем плоским фолликулярным, две из которых имеют классическую форму заболевания

<sup>1</sup> Vaers. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html>. Published September 8, 2022. Accessed February 9, 2023.

и одна пациентка – фронтальную фиброзирующую алопецию, у которых после перенесенного COVID-19 было зафиксировано выраженное обострение основного заболевания.

О возможности такой связи косвенно свидетельствуют относительно многочисленные описания красного плоского лишая, протекающего с поражением кожи и слизистых оболочек полости рта, возникшего или обострившегося после перенесенного COVID-19 или вакцинации [34, 35]. В 2022 г. появилась первая публикация об обострении на фоне введения второй дозы вакцины от COVID-19 (AstraZeneca) лишая плоского фолликулярного в сочетании с впервые возникшим распространенным красным плоским лишаем на коже у двух пациентов [36]. Авторы предполагают, что эта реакция могла быть опосредована через цитотоксические CD8+T-лимфоциты, секретирующие интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-5, и индукцию апоптоза кератиноцитов. Это положение подтверждается эффективностью тофацитиниба, с применением которого ассоциировано уменьшение выраженности T-клеточной инфильтрации и регуляция экспрессии интерферона- $\gamma$ , у одного из представленных пациентов.

## АНДРОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АЛОПЕЦИЯ И COVID-19

Связь между андрогенетической алопецией, вероятностью заражения SARS-CoV-2 и особенностями течения COVID-19 активно изучается. А. Goren et al. впервые обратили внимание на то, что из 41 пациента, получавшего лечение в стационаре, 71% имел андрогенетическую алопецию более двух баллов, а 39% – более четырех баллов по шкале Hamilton – Norwood [37]. Несколько позднее С. Wambier et al. констатировали, что частота заболевания среди госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией пациентов существенно выше, чем в общей популяции, и достигает 79% среди мужчин и 42% среди женщин (по сравнению с 31–53 и 38%, соответственно в общей популяции) [38]. Авторы предложили эпоним «знак Габрина» для визуального определения пациентов с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 в честь Франка Габрина, первого американского врача, умершего из-за тяжелого течения острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2. Этот специалист страдал андрогенетической алопецией и двусторонним раком яичек.

В целом к настоящему времени ряд исследований, результаты которых указывают на то, что среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечается высокая частота андрогенетической алопеции, а среди пациентов с пневмонией она достигает 70% у мужчин и 50% у женщин. Помимо этого, авторы считают андрогенетическую алопецию фактором риска тяжелого течения COVID-19 [11]. Так, у женщин с тяжелым течением инфекции андрогенетическая алопеция наблюдается в 49,1% случаев. Также отмечают, что повторное заражение SARS-CoV-2 и рецидивы заболевания достоверно чаще наблюдаются у мужчин с андрогенетической алопецией [14].

Однако не все исследователи разделяют такое мнение. Например, M. Baghani et al., наблюдая 164 госпитализированных в связи с COVID-19 пациента, не обнаружили связи между тяжестью алопеции и клиническими проявлениями инфекции [39]. Авторы подчеркивают, что частота и тяжесть андрогенетической алопеции коррелируют с возрастом и полом, в свою очередь возраст пациентов и наличие связанных с ним коморбидностей являются независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19. Помимо этого, не находит подтверждения и положение о том, что пациенты с дефицитом андрогенов могут иметь меньший риск тяжелого течения COVID-19. Так, K. Das et al. обнаружили у пациентов, получающих лечение по поводу COVID-19 в отделениях интенсивной терапии, низкие показатели тестостерона. Исследователи не отрицают, что снижение тестостерона у данной категории больных может быть следствием системного воспаления и высокого уровня провоспалительных цитокинов, т. к. на фоне воспаления происходит снижение уровня тестостерона у мужчин всех возрастных групп.

Как бы то ни было, связь между уровнем андрогенов и COVID-19 представляется возможной. Имеются данные, что терапия антиандрогенами или антагонистами андрогенных рецепторов является фактором, предотвращающим тяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Так, в ходе крупного популяционного исследования, в котором приняли участие 4 532 пациента с раком предстательной железы, получавших андроген-депривационную терапию, была зафиксирована более редкая SARS-CoV-2-инфекция (отношение шансов 4,05). В ходе двух других исследований продемонстрировано, что лечение антагонистами андрогенных рецепторов сокращало время как до клинической ремиссии, так и госпитализации по поводу COVID-19 [11]. Данные предположения могут объяснить как низкий уровень смертности среди детей препубертатного возраста, так и гендерные различия в заболевании COVID-19 [40].

Исследуются и механизмы, лежащие в основе этой зависимости [41]. Предполагается, что они могут быть опосредованы активацией под влиянием андрогенов трансмембранной сериновой протеазы 2, облегчающей проникновение SARS-CoV-2 в клетки через рецепторы АПФ-2 [11], или являться следствием полиморфизмов генов рецепторов андрогенов и АПФ-2, расположенных на X-хромосоме. Последнее обстоятельство объясняет большую подверженность инфекции SARS-CoV-2 у мужчин.

В настоящее время обсуждается и возможность прогнозирования особенностей формирования иммунного ответа на вакцинацию от COVID-19. Считают, что у пациентов с андрогенетической алопецией может быть сниженный иммунный ответ на введение вакцины [42]. Этот феномен авторы связывают с тем, что эффективность презентации антигенов В-лимфоцитами и дендритными клетками Т-лимфоцитам может быть подавлена андрогенами, и предполагают, что антиандрогенная терапия в сочетании с вакциной от COVID-19 может predispose к повышению специфического Т-клеточного иммунного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, различные виды выпадения волос являются характерным проявлением новой коронавирусной инфекции или вакцинации от COVID-19. При этом острое телогеновое выпадение волос является самым частым вариантом индуцированной SARS-CoV-2 алопеции, характерно для пациентов с подострым течением COVID-19 и может сочетаться с триходинией, аносмией и агевзией, являющимися маркерами поражения нервной системы. С учетом вариабельности времени начала заболевания после перенесенной инфекции можно предположить неоднородный патогенез алопеции. Гнездная алопеция после перенесенного COVID-19 нередко представляет собой рецидив заболевания, ее тяжесть и частота не коррелируют с тяжестью инфекционного заболевания, а преобладание у женщин

указывает на значение гормональных факторов в ее развитии. Андрогенетическая алопеция может быть предиктором высокого риска заражения, тяжелого течения и рецидивов COVID-19. Первые два варианта алопеций могут быть ассоциированы с вакцинацией по поводу COVID-19, а последняя – предиктором недостаточного иммунного ответа на введение вакцины.

Механизмы повреждающего действия SARS-CoV-2 на волосные фолликулы расшифрованы не полностью и, вероятнее всего, являются комплексными, с различными ведущими звеньями при разных видах выпадения волос. Расшифровка этих механизмов может создать предпосылки для понимания механизмов повреждения других тканей и органов COVID-19.

Поступила / Received 17.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2023

Принята в печать / Accepted 09.02.2023



## Список литературы / References

- Zhang JJ, Dong X, Liu G.H., Gao Y.D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.
- Tammara A., Adebajo G.A., Parisella F.R., Luzi F., Scarabello A. Hair and nail manifestations of Covid-19. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(4):1339–1346. <https://doi.org/10.1111/jocd.14774>.
- Seirafianpour F., Sodagar S., Pour Mohammad A., Panahi P., Mozafarpour S., Almasi S., Goodarzi A. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13986. <https://doi.org/10.1111/dth.13986>.
- Nakashima C., Kato M., Otsuka A. Cutaneous manifestations of COVID-19 and COVID-19 vaccination. *J Dermatol*. 2023. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16651>.
- Genovese G., Moltrasio C., Berti E., Marzano A.V. Skin manifestations associated with COVID-19: Current knowledge and future perspectives. *Dermatology*. 2020;237(1):1–12. <https://doi.org/10.1159/000512932>.
- Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>.
- Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-COV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>.
- Elrobaa I.H., New K.J. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health*. 2021;9:711616. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.711616>.
- Gawaz A., Guenova E. Microvascular skin manifestations caused by COVID-19. *Hämostasologie*. 2021;41(05):387–396. <https://doi.org/10.1055/a-1581-6899>.
- Czech T., Sugihara S., Nishimura Y. Characteristics of hair loss after covid -19: A systematic scoping review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):3655–3662. <https://doi.org/10.1111/jocd.15218>.
- Nguyen B., Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD International*. 2022;7:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.02.006>.
- Perry T., Rosen H., Pettit C., Trinidad J.C. Pressure-induced alopecia due to proning in Covid-19. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14764. <https://doi.org/10.1111/dth.14764>.
- Starace M., Iorizzo M., Sechi A., Alessandrini A.M., Carpanese M., Bruni F. et al. Trichodynia and Telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on Diagnosis and Management. *JAAD Int*. 2021;5:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.07.006>.
- Kutlu Ö., Demircan Y.T., Yildiz K., Kalkan G., Demirseren D.D., An İ. et al. The effect of covid-19 on development of hair and nail disorders: A Turkish multicenter, controlled study. *Int J Dermatol*. 2023;62(2):202–211. <https://doi.org/10.1111/ijd.16454>.
- Sharquie K.E., Jabbar R.I. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium. *Ir J Med Sci*. 2022;191(4):1677–1681. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02754-5>.
- Abrantes T.F., Artounian K.A., Falsey R., Simão J.C.L., Vañó-Galván S., Ferreira S.B. et al. Time of onset and duration of post-COVID-19 acute telogen effluvium. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):975–976. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.021>.
- Di Landro A., Naldi L., Glaser E., Paus R., Tosti A. Pathobiology questions raised by Telogen effluvium and Trichodynia in COVID-19 patients. *Exp Dermatol*. 2021;30(7):999–1000. <https://doi.org/10.1111/exd.14352>.
- Olds H., Liu J., Luk K., Lim H.W., Ozog D., Rambhatla P.V. Telogen effluvium associated with Covid-19 infection. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14761. <https://doi.org/10.1111/dth.14761>.
- Orasan M.S., Bolfa P., Coneac A., Muresan A., Miha C. Topical products for human hair regeneration: A comparative study on an animal model. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):65. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.1.65>.
- Rinaldi F., Trink A., Giuliani G., Pinto D. Italian survey for the evaluation of the effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on alopecia areata recurrence. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(2):339–345. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00498-9>.
- Kim J., Hong K., Gómez Gómez R.E., Kim S., Chun B.C. Lack of evidence of COVID-19 being a risk factor of alopecia areata: Results of a national cohort study in South Korea. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:758069. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.758069>.
- Kageyama R., Ito T., Nakazawa S., Shimauchi T., Fujiyama T., Honda T. A case of telogen effluvium followed by alopecia areata after SARS-CoV-2 infection. *J Dermatol*. 2023;50(1):e32–e34. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16590>.
- Nguyen B., Tosti A. Alopecia areata after COVID-19 infection and vaccination: A cross-sectional analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):e7–e8. <https://doi.org/10.1111/jdv.18491>.
- Pastukhova E., Li Ho-Y., Brandts-Longtin O., Kirchoff M.G. Alopecia areata as a sequela of COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2022;27(1):64–65. <https://doi.org/10.1177/12034754221138249>.
- Martora F., Fornaro L., Picone V., Marasca D., Gargiulo M., Annunziata M.C. et al. Herpes zoster and alopecia areata following mRNA BNT162B2 covid-19 vaccine: Controversial immune effects. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):36–38. <https://doi.org/10.1111/jocd.15465>.
- Peterle L., Macca L., Li Pomi F., Vaccaro F., Borgia F., Vaccaro M. An impressive case of alopecia universalis after COVID-19 vaccination: a coincidental finding or a consequence? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):437–441. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202301\\_30900](https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_30900).
- Paus R., Bertolini M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2013;16(1):25–27. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2013.7>.
- Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H., Jahaj E., Theophilopoulou K., Kotanidou A., Tzioufas A.G. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1661–1663. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>.
- Shakoei S., Kalantari Y., Nasimi M., Tootoonchi N., Ansari M.S., Razavi Z., Etesami I. Cutaneous manifestations following COVID-19 vaccination: A report of 25 cases. *Dermatol Ther*. 2022;35(8):e15651. <https://doi.org/10.1111/dth.15651>.
- Essam R., Ehab R., Al-Razzaz R., Khater M.W., Moustafa E.A. Alopecia areata after chadox1 ncov-19 vaccine (Oxford/AstraZeneca): A potential triggering factor? *J Cos Derm*. 2021;20(12):3727–3729. <https://doi.org/10.1111/jocd.14459>.
- Scollan M.E., Breneman A., Kinariwalla N., Soliman Y., Youssef S., Bordone L.A., Gallitano S.M. et al. Alopecia areata after SARS-CoV-2 vaccination. *JAAD Case Reports*. 2022;20:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2021.11.023>.
- Anzai A., Wang E.H.C., Lee E.Y., Aoki V., Christiano A.M. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol*. 2019;31(7):439–447. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz039>.
- Harries M.J., Meyer K., Chaudhry I., Klopper J., Poblet E., Griffiths C.E., Paus R. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol*. 2013;231(2):236–247. <https://doi.org/10.1002/path.4233>.
- Nguyen B., Perez A.G., Elgart G.W., Elman S.A. Lichen planus after COVID-19 infection and vaccination: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(3):e278–e281. <https://doi.org/10.1111/jdv.18752>.
- Picone V., Fabbrocini G., Martora L., Martora F. A Case of New-Onset Lichen Planus after COVID-19 Vaccination. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(3):801–805. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00689-y>.

36. Diab R., Araghi F., Gheisari M., Kani Z.A., Moravvej H. Lichen planus and lichen planopilaris flare after COVID-19 vaccination. *Dermatol Ther.* 2022;35(3):e15283. <https://doi.org/10.1111/dth.15283>.
37. Goren A., Vaño-Galván S., Wambier C.G., McCoy J., Gomez-Zubiar A., Moreno-Arrones O.M. et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain – A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(7):1545–1547. <https://doi.org/10.1111/jocd.13443>.
38. Wambier C.G., Vaño-Galván S., McCoy J., Gomez-Zubiar A., Herrera S., Hermosa-Gelbard Á. et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The “Gabrin sign”. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680–682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>.
39. Baghani M., Pourani M.R., Nekooghadam S.M., Omidi D., Fatemi A., Abdollahimajd F., Moravvej H. Androgenetic alopecia and COVID-19: Is there a clinical connection? *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):420–425. <https://doi.org/10.1111/jocd.14670>.
40. Das K., Patil A., Goren A., Cockerell C.J., Goldust M. Androgens and COVID-19. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(8):3176–3180. <https://doi.org/10.1111/jocd.15090>.
41. Wambier C.G., Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308–309. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>.
42. Goren A., Cadedgiani F.A., Wambier C.G., Vano-Galvan S., Tosti A., Shapiro J. et al. Androgenetic alopecia may be associated with weaker COVID-19 T-cell immune response: An insight into a potential COVID-19 vaccine booster. *Med Hypotheses.* 2021;146:110439. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110439>.

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Информация об авторах:

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

**Медецкая Ольга Михайловна**, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9077-2594>; [drolgamed@rambler.ru](mailto:drolgamed@rambler.ru)

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

**Пташников Полина Дмитриевна**, студент, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; [enternita7@yandex.ru](mailto:enternita7@yandex.ru)

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

**Желонкина Ангелина Олеговна**, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; [lina.zhelonkina@gmail.com](mailto:lina.zhelonkina@gmail.com)

**Желонкин Антон Романович**, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; [good.tony@yandex.ru](mailto:good.tony@yandex.ru)

**Смирнова Ольга Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0000-0002-1045-9689>; [dronsmirnova@mail.com](mailto:dronsmirnova@mail.com)

### Information about the authors:

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

**Olga M. Medetskaya**, Postgraduate Student of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; STD and skin specialist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9077-2594>; [drolgamed@rambler.ru](mailto:drolgamed@rambler.ru)

**Yanina G. Petunova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; STD and skin specialist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; [yaninapetunova@yandex.ru](mailto:yaninapetunova@yandex.ru)

**Polina D. Ptashnikova**, Student, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; [enternita7@yandex.ru](mailto:enternita7@yandex.ru)

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

**Angelina O. Zhelonkina**, Postgraduate Student of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; [lina.zhelonkina@gmail.com](mailto:lina.zhelonkina@gmail.com)

**Anton R. Zhelonkin**, Postgraduate Student of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; [good.tony@yandex.ru](mailto:good.tony@yandex.ru)

**Olga N. Smirnova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1045-9689>; [dronsmirnova@mail.com](mailto:dronsmirnova@mail.com)

# Комплексная терапия хронических аллергодерматозов

А.С. Стадникова<sup>1,2,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, [tonya-st@yandex.ru](mailto:tonya-st@yandex.ru)

Г.А. Новик<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, [ga\\_novik@mail.ru](mailto:ga_novik@mail.ru)

Г.Э. Баграмова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, [bagramovaga@mail.ru](mailto:bagramovaga@mail.ru)

А.С. Воробьева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>, [dr.alex@bk.ru](mailto:dr.alex@bk.ru)

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

## Резюме

Атопический дерматит – воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей, но также распространенное и у взрослых. Заболевание характеризуется как хроническое, однако только 20% детей страдают тяжелой формой атопического дерматита, тогда как другие 80% к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии. В статье представлены основные сведения об атопическом дерматите, включая статистические эпидемиологические и патогенетические данные, сделаны акценты на проблемах качества жизни и стероидофобии больных. Известно, что в лечении атопического дерматита нередко используют сложные схемы терапии. В статье освещены подходы к тактике выбора наружной терапии согласно Европейским рекомендациям по лечению атопического дерматита 2018 г. Несмотря на то что топические ингибиторы кальциневрина появились около 15 лет назад, эта группа препаратов занимает главное место в лечении атопического дерматита благодаря выраженному противовоспалительному механизму действия со стероидсберегающим эффектом. В обзоре представлены основные механизмы действия топических ингибиторов кальциневрина и их влияние на барьерную функцию кожи. Представлены данные литературы по доказанной эффективности и высокому профилю безопасности самого первого препарата из группы топических ингибиторов кальциневрина – такролимуса. В статье авторы описали примеры успешного применения препарата такролимуса, способного подавлять активацию Т-лимфоцитов и снижать выработку провоспалительных цитокинов, у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, а также с другими хроническими аллергодерматозами. Применение препарата такролимус в представленных клинических случаях привело к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов воспалительных заболеваний кожи.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, топические ингибиторы кальциневрина, такролимус, барьерная функция, кожа, противовоспалительное действие, стероидсберегающий эффект

**Для цитирования:** Стадникова А.С., Новик Г.А., Баграмова Г.Э., Воробьева А.С. Комплексная терапия хронических аллергодерматозов. *Медицинский совет.* 2023;17(2):105–112. <https://doi.org/10.21518/ms2022-040>.

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

## Combination therapy for managing chronic allergic dermatoses

Antonina S. Stadnikova<sup>1,2,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, [tonya-st@yandex.ru](mailto:tonya-st@yandex.ru)

Gennady A. Novik<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, [ga\\_novik@mail.ru](mailto:ga_novik@mail.ru)

Gayaneh E. Bagramova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, [bagramovaga@mail.ru](mailto:bagramovaga@mail.ru)

Alexandra S. Vorobeva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>, [dr.alex@bk.ru](mailto:dr.alex@bk.ru)

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

<sup>2</sup> Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

## Abstract

Atopic dermatitis is an inflammatory skin disease that is most frequently occurred in children, but also common in adults. The disease is characterized as chronic, but only 20% of children have severe atopic dermatitis, while the other 80% achieve a long-term remission by the age of 8 and earlier. The article summarizes the main details about atopic dermatitis including statistical epidemiological and pathogenetic data, and places special emphasis on the issues of patients' quality of life and steroidophobia. It is known that combination treatment regimens are often used in the treatment of atopic dermatitis. The article highlights approaches to the tactics of choosing topical therapy according to the European guidelines for the treatment of atopic dermatitis 2018. Despite the fact that topical calcineurin inhibitors were made available for the treatment about 15 years ago, this group of drugs take the lead in the treatment of atopic dermatitis due to a pronounced anti-inflammatory mechanism of action with a steroid-sparing effect. The review presents the main mechanisms of action of topical calcineurin inhibitors and their effect on the skin's barrier function. Literature data on the proven efficacy and high safety profile of Tacrolimus, the very first drug from the

topical calcineurin inhibitor group, are presented. In the article, the authors described examples of the successful use of Tacrolimus, which can suppress the T-lymphocyte activation and reduce the production of pro-inflammatory cytokines in patients with moderate to severe atopic dermatitis, as well as with other chronic allergic dermatoses. The use of Tacrolimus in the presented clinical cases led to a reduction of severity of subjective and objective symptoms of the inflammatory skin diseases.

**Keywords:** atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, Tacrolimus, barrier function, skin, anti-inflammatory effect, steroid-sparing effect

**For citation:** Stadnikova A.S., Novik G.A., Bagramova G.E., Vorobeva A.S. Combination therapy for managing chronic allergic dermatoses. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):105–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-040>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей, но также довольно распространенное у взрослых [1]. Данные статистики свидетельствуют о том, что во всем мире АД страдают 20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 2–8% [2]. Заболевание характеризуется как хроническое, однако только 20% детей страдают тяжелой формой АД, тогда как другие 80% к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии [3, 4]. Типичным симптомом АД является постоянный выраженный зуд, который приводит к нарушению сна и увеличению риска вторичного инфицирования кожи [5, 6]. Поскольку лечение АД включает в себя сложные схемы терапии и коррекцию повседневного образа жизни, заболевание может оказывать неоспоримое влияние на качество жизни как пациента, так и его семьи [7].

Патогенез АД обусловлен множеством факторов, включая дефекты кожного барьера, измененный микробиом кожи, нарушение регуляции врожденного и дефекты приобретенного иммунного ответа с доминированием реакций иммунитета 2-го типа [8, 9]. К основным факторам риска, предрасполагающим к развитию АД, можно отнести: положительный семейный анамнез по атопии и мутации в гене филаггрина, приводящие к потере его функции [10]. В клинических рекомендациях по лечению АД, выпущенных Европейской академией дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology) в апреле 2018 г., сказано, что в большинстве случаев устранение факторов, обостряющих заболевание, правильный уход за кожей и использование топических лекарственных препаратов позволяют успешно справиться с АД [11].

## ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Топические глюкокортикостероидные препараты (ТГКС) являются препаратами первой линии терапии обострения АД, т. к. обеспечивают более быстрые эффекты, ведущие к уменьшению воспаления и зуда [12, 13]. Мощность и лекарственная форма ТГКС должны зависеть от возраста пациента, тяжести заболевания, места поражения, предпочтений пациента и стоимости [12]. ТГКС со слабой активностью лучше всего подходят для легких форм заболевания и для нанесения на чувствительные

области, такие как лицо, паховая или подмышечная области [13]. ТГКС с умеренной активностью подходят для большинства других поверхностей тела [14]. Повторное применение ТГКС при рецидивирующем течении АД сопряжено с риском развития серьезных побочных реакций: местных (атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, вторичное инфицирование, акне) и системных (надпочечниковая недостаточность). Клинические исследования подтверждают: чем сильнее действует кортикостероидный препарат, тем больше у него побочных реакций [15]. Это приводит к тому, что довольно значительное количество пациентов (около 75%) опасаются применять ТГКС, а 24% из них не соблюдают режим их применения [16].

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), включающие 0,1% мазь такролимуса, 0,03% мазь такролимуса и 1% крем пимекролимуса, были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2000–2001 гг. в качестве препаратов второй линии для местной терапии АД. Препарат такролимус является одним из первых средств из группы местных иммуномодуляторов, разработанных учеными для лечения АД. Механизм его действия основан на ингибировании кальциневрин-зависимой активации Т-клеток путем связывания с FKBP-12, который ингибирует кальциневрин, приводя к блокаде передачи сигнала в Т-лимфоцитах и в конечном итоге блокируя выработку провоспалительных цитокинов [17]. В многоплановом механизме действия такролимуса также следует отметить его ингибирующее влияние на высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов [12, 18]. В настоящий момент имеются ограниченные данные, показывающие, что ингибиторы кальциневрина не только подавляют активацию Т-лимфоцитов, но и оказывают влияние на кератиноциты. Кальций является триггером переключения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, в котором принимает непосредственное участие кальций / кальмодулинзависимая фосфатаза. Ученые показали, что обработка кератиноцитов мыши одним из первых ингибиторов кальциневрина циклоспорином А подавляла экспрессию дифференцировочных маркеров [19]. Соответственно, основное действие ТИК при терапии АД может быть связано больше с репарацией кожного барьера, чем с действием на Т-лимфоциты. Показано, что препарат такролимус у больных АД повышает резистентность к патогенам, снижает обсемененность кожи *Staphylococcus aureus*,

причем тормозящий эффект отмечен в 1-ю нед. от начала терапии (известно, что ТГКС снижают уровень *S. aureus* лишь через 2 нед. от начала их применения) [20].

Результаты многочисленных клинических исследований показали высокий профиль безопасности и доказанную эффективность использования такролимуса при лечении АД у детей и взрослых [21–24]. В исследованиях такролимус показал такую же эффективность, как и ТГКС III–V классов активности согласно Американской классификации топических ГКС при лечении АД на коже туловища и конечностях и более высокую эффективность, чем более слабые ТГКС VI или VII классов активности при лечении АД на коже лица и шеи [25]. В отличие от ТГКС препарат такролимус не тормозит синтез коллагена и тем самым не вызывает атрофию кожи [26]. Результаты многочисленных фармакокинетических исследований такролимуса у детей и взрослых также свидетельствуют о его минимальной абсорбции в системный кровоток. Так, концентрация такролимуса была ниже порогового значения (<0,5 нг/мл) в 75–90% исследованных образцах крови больных АД [27].

В настоящее время такролимус показан для лечения среднетяжелой и тяжелой степени тяжести АД у взрослых и у детей старше 2 лет, пимекролимус – при слабой и умеренной степени тяжести АД у детей старше 3 мес. [12]. В 2011 г. в Канаде и Европе такролимус был одобрен в качестве поддерживающей терапии для пациентов с рецидивирующим течением АД<sup>1</sup>. В Европейских рекомендациях по лечению АД от 2018 г. сказано, что выбор в пользу ТИК при наружной терапии АД должен происходить в следующих случаях:

- при длительной поддерживающей терапии АД;
- при долгосрочном применении лекарственного средства на деликатных участках тела (веки, периоральная и генитальная области, подмышечные впадины, паховые складки);
- у пациентов, не отвечающих на применение ТГКС;
- при стероидиндуцированной атрофии;
- у больных со стероидофобией и при стероидсберегающей терапии [28, 29].

Ученые рассматривают возможные варианты комбинированного применения ТГКС и ТИК как последовательно, так и в сочетании для наружной терапии АД [30]. В японском исследовании с участием 17 пациентов с тяжелым течением АД применение топического бетаметазона пропионата в течение 4 нед. с последующим использованием такролимуса показывало более выраженное улучшение в виде регресса лихенизаций и хронических папулезных элементов, чем ТГКС и смягчающая терапия [31].

Учитывая выраженный противовоспалительный эффект, иммуномодулирующий механизм действия и высокий профиль безопасности, ТИК могут быть эффективны для лечения широкого спектра воспалительных заболеваний кожи, при которых объединяющим признаком служит принципиальное участие клеток иммунной системы в патогенезе. К ним относятся: инверсный

псориаз, вульгарный псориаз, при локализации на коже лица, гениталий, контактный или контактно-аллергический дерматит, хронический дерматит кистей, витилиго, розацеа, себорейный дерматит, очаговая алопеция, красный плоский лишай, склероатрофический лихен, бляшечная склеродермия [32, 33]. Многочисленные клинические исследования показали эффективность применения ТИК офф-лейбл при многих воспалительных заболеваниях кожи. Согласно данным литературы, ТИК показали эффективность при лечении себорейного дерматита кожи лица, сопоставимую с топическими ГКС и антимикотиками [34]. Такролимус показал умеренную эффективность для терапии кожной формы красной волчанки. В исследовании A. Kuhn et al. на 30 больных было показано, что терапия двух ограниченных участков 0,1% мазью такролимус дважды в день в течение 12 нед. снижала отек, эритему, улучшала состояние кожи по сравнению с группой плацебо [35]. Однако эффект наблюдался транзиторный и исчезал на 3-м мес. лечения. Эффективность применения такролимуса при лечении аллергического контактного дерматита, вызванного различными аллергенами, подтверждается 3 двойными слепыми рандомизированными контролируемые исследованиями [36–38] и 2 сравнительными исследованиями с ТГКС [39, 40]. В исследовании G. Müller et al. такролимус показал эффективность в монотерапии кератоконъюнктивита [41]. В исследовании приняли участие 24 больных тяжелой формой сезонного кератоконъюнктивита, получавших монотерапию такролимусом (0,03%) или комбинацию такролимуса с глазными каплями олопатадина. Результаты лечения показали равную эффективность монотерапии и комбинированной терапии на основе такролимуса [42]. Эффективность такролимуса в лечении витилиго подтверждена контролируемым плацебо, рандомизированным клиническим исследованием двойного слепого метода, при котором поддерживающая терапия (2 раза в нед.) 0,1% мазью такролимус позволила снизить долю повторной депигментации кожи с 40% в контрольной группе до 10% в группе такролимуса [43].

В 2015 г. фармацевтическая компания «АКРИХИН» выпустила препарат Такропик, который относится к группе ТИК и имеет действующее вещество такролимус. Такропик одобрен для применения в виде 0,1% мази у взрослых и подростков старше 16 лет и 0,03% мази у детей в возрасте от 2 до 16 лет для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД в случае его резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым. Такропик отличается от других препаратов такролимуса наличием в его составе гидрофильной основы. Предлагаемая композиция имеет оптимальную дисперсность и равномерное распределение активного вещества, что обеспечивает максимальный терапевтический эффект и неизменность состава при хранении. Гидрофильная лекарственная форма позволяет применять препарат при острых и подострых воспалительных процессах, на очагах воспалительной инфильтрации, гиперемии и отека. Такропик за счет эффекта дополнительного увлажнения имеет преимущества при длительном применении

<sup>1</sup> Leo Pharma Inc. Protopic (tacrolimus) product monograph. Available at: <http://www.leo-pharma.ca/Home/Products.aspx>.

препарата, возможность его использования практически на любых участках кожного покрова, что повышает приверженность больных к лечению.

Приводим собственные клинические наблюдения применения препарата Такропик в ступенчатой терапии хронических аллергодерматозов у детей и взрослых.

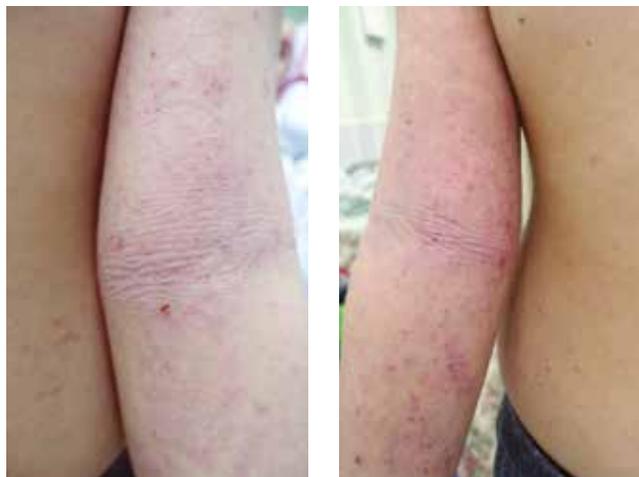
## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент К., 16 лет, обратился в ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.09.2022 с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза, пациент болен АД с раннего детского возраста, кожный процесс носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около 2 раз в год. Одни из причин обострений – нервно-эмоциональное перенапряжение и занятия физической культурой. Пациент неоднократно проходил стационарное лечение, получал короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. Кроме того, периодически наблюдалось вторичное инфицирование кожных высыпаний, ввиду которого пациент получала внутрь и наружно антибактериальные препараты с положительным эффектом.

При осмотре у пациента на коже груди, локтевых сгибов отмечались очаги эритемы и с папулами ярко-розового цвета с нечеткими границами, мелко-пластинчатым шелушением на поверхности, множественными эскориациями, покрытыми серозными корочками (рис. 1).

Отмечались выраженная сухость кожных покровов, лихенификация кожи шеи, локтевых сгибов и подколенных ямок. У пациента были выражены складки Денни–Моргана, периорбитальная пигментация и бледность носогубного «треугольника». Основной субъективной жалобой пациента являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составляла 48 баллов.

- **Рисунок 1.** Эритема, лихенификация, эскориации на коже локтевых сгибов у пациента с атопическим дерматитом
- **Figure 1.** Erythema, lichenification, excoriations on the skin of the bends of elbow in a patient with atopic dermatitis



Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, среднетяжелой степени тяжести, хроническое рецидивирующее течение». Больному была рекомендована комплексная терапия с использованием крема метилпреднизолона ацепонат в течение 14 дней с последующим применением мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно по прошествии 3 нед. Объективно на коже локтевых сгибов отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с нечеткими границами, единичными эрозиями на поверхности, была выражена лихенификация (рис. 2), оценка SCORAD составила 18 баллов.

Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (3 раза в нед.) в течение 4 нед. с последующим использованием препарата 1–2 раза в нед. в течение 3 мес. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С., 50 лет, обратился к дерматологу ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.10.2022 с жалобами на наличие высыпаний на коже лица и ушных раковин, сопровождающихся интенсивным зудом. Из анамнеза известно, что с раннего детского возраста пациент страдает атопическим дерматитом. Кожный процесс носил рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений. Пациент обращался к аллергологу, при обследовании была выявлена поливалентная сенсibilизация к респираторным аллергенам. Неоднократно проходил стационарное лечение с назначением коротких курсов системных ГКС, стандартной наружной противовоспалительной, антигистаминной и десенсибилизирующей терапии с положительным эффектом. В подростковом возрасте пациент отметил развитие стойкой ремиссии кожного

- **Рисунок 2.** Пациент К. через 21 день от начала терапии мазью Такропик 0,1%
- **Figure 2.** Patient K. 21 days after initiation of therapy with Tacropic 0.1% ointment



процесса. В сентябре 2022 г. пациент отметил появление высыпаний на коже ушных раковин. Указать причину появления высыпаний не может. Обращался к дерматологу, был выставлен диагноз «Рожистое воспаление», рекомендованы системные и наружные антибактериальные препараты без положительного эффекта. В последующем высыпания распространились на коже щек, шеи, появился выраженный зуд.

При осмотре у пациента на коже ушных раковин, шеи, щек отмечались очаги эритемы и папулы ярко-розового цвета, эрозии с серозно-геморрагическими корочками, эксфолиации. На коже ретроаурикулярной области отмечались очаги эритемы светло-розового цвета, неправильной формы с четкими границами, неглубокие трещины, покрытые геморрагическими корочками (рис. 3).

Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, взрослая форма, в стадии неполной ремиссии. Микробная экзема кожи лица и ушных раковин». Больному была рекомендована комплексная терапия с однократным введением раствора Бетаметазона дипропионат 1,0 мл в/м, использованием комбинированного крема, содержащего Бетаметазона дипропионат, Гентамицина сульфат и Клотримазол, в течение 7 дней с последующим применением мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно по прошествии 3 нед. Объективно на коже шеи, ушных раковин отмечались очаги эритемы светло-розового цвета, покрытые единичными серозными корочками (рис. 4), зуд отсутствовал.

Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (3 раза в нед.) в течение 3 нед. Эмоленты с легкой текстурой были рекомендованы на протяжении всего курса лечения.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент А., 17 лет, был госпитализирован в педиатрическое отделение ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.08.2022 с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже лица, туловища, сопровождаемые интенсивным зудом. При уточнении анамнеза выяснилось, что первые проявления АД были отмечены в младенческом возрасте при попытке матерью ввести прикорм. Кожный процесс носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений. Пациент неоднократно проходил стационарное лечение, получал короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную терапию, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 6 лет у пациента был дебют аллергического ринита. При обследовании у врача-аллерголога была выявлена бытовая, грибковая, эпидермальная и пыльцевая аллергия.

При осмотре у пациента на коже груди, шеи, локтевых сгибов, подколенных ямок, внутренней поверхности лучезапястных суставов отмечались очаги эритемы

● **Рисунок 3.** Папулы, эксфолиации, трещины на коже щек, ушных раковин и ретроаурикулярной области у пациента с контактно-аллергическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией

● **Figure 3.** Papules, excoriations, cracks on the skin of cheeks, auricles and retroauricular area in a patient with allergic contact dermatitis complicated by secondary infection



● **Рисунок 4.** Пациент С. через 21 день от начала терапии мазью Такропик 0,1%

● **Figure 4.** Patient S. 21 days after initiation of therapy with Tacropic 0.1% ointment



ярко-розового цвета с четкими границами, мелкопластинчатым шелушением на поверхности, множественными эксфолиациями, покрытыми серозными корочками (рис. 5).

Отмечались выраженная сухость кожных покровов, усиление кожного рисунка в области локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи, внутренней поверхности лучезапястных суставов. Выражены складки Денни-Моргана 2-й степени, ретроаурикулярные трещины. Основной субъективной жалобой пациента являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составила 58 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 12%, IgE общий – 500,5 МЕ/мл.

- **Рисунок 5.** Эритема, лихенификация, эксфолиации на коже локтевых сгибов, внутренней поверхности лучезапястных суставов, груди, шеи у пациента с atopическим дерматитом
- **Figure 5.** Erythema, lichenification, excoriations on the skin of the bends of elbow in a patient with atopic dermatitis



- **Рисунок 6.** Пациент А. через 21 день от начала терапии мазью Такропик 0,1%
- **Figure 6.** Patient A. 21 days after initiation of therapy with Tacropic 0.1% ointment



Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, среднетяжелой степени тяжести, хроническое рецидивирующее течение, вторичное инфицирование. Аллергический ринит персистирующего течения. Бытовая, эпидермальная, пыльцевая, грибковая сенсибилизация». Больному была рекомендована комплексная терапия с назначением комбинированного крема,

содержащего Бетаметазона дипропионат, Гентамицина сульфат и Клотримазол в течение 14 дней с последующим применением мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно по прошествии 3 нед. Объективно на коже груди, шеи, локтевых сгибов, внутренней поверхности лучезапястных суставов отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с нечеткими границами, единичными эрозиями на поверхности, покрытыми серозными корочками, очаги послевоспалительной депигментации. Отмечались сухость кожных покровов, незначительная лихенизация области локтевых сгибов, шеи, внутренней поверхности лучезапястных суставов (рис. 6).

Оценка индекса SCORAD составила 25 баллов. Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (3 раза в нед.) в течение 4 нед. с последующим использованием препарата 1–2 раза в нед. в течение 3 мес. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность мази Такропик в комплексной терапии хронических аллергодерматозов. За 3 нед. использования мази Такропик после короткого курса топических и/или системных ГКС был достигнут быстрый результат в отношении снижения индекса SCORAD при АД и уменьшении субъективных и объективных симптомов при микробной экземе, который сохранялся в дальнейшем на протяжении всего курса наблюдения пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление топических ингибиторов кальциневрина около 15 лет назад стало прорывом в противовоспалительной терапии АД [44]. Анализ российских и зарубежных публикаций позволяет сделать вывод о высокой эффективности и безопасности ТИК в лечении не только АД, но и других хронических аллергодерматозов, при которых объединяющим признаком служит принципиальное участие клеток иммунной системы в патогенезе. У отечественного аналога препарата такролимус есть преимущество в виде гидрофильной лекарственной формы в его основе, что позволяет рассматривать препарат Такропик в качестве оптимального топического средства для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД. Следует отметить, что комплексный подход к терапии хронических аллергодерматозов с постепенным переходом на ТИК позволяет повысить эффективность лечения в период обострения, избежать нежелательных эффектов, существенно уменьшить системную фармакологическую нагрузку, достичь стойкой, длительной ремиссии и в конечном счете значительно улучшить качество жизни таких пациентов.



Поступила / Received 26.12.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2023  
Принята в печать / Accepted 17.02.2023

1. Глухова Е.А., Мухортых В.А., Тамразова О.Б., Таганов А.В., Ревякина В.А. Предикторы тяжелого течения atopического дерматита. *Вопросы педиатрии*. 2022;91(1):76–85. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85>.  
Glukhova E.A., Mukhorthykh V.A., Tamrazova O.B., Taganov A.V., Revyakina V.A. Predictors of severe course of atopical dermatitis. *Voprosy Pitaniia*. 2022;91(1):76–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85>.
2. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopical dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
3. Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socioeconomic impact of atopical dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x>.
4. Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopical dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681–687. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.
5. Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y., Silverberg J., Farrar J.R. Atopical dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10–22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>.
6. Sayaseng K.Y., Vernon P. Pathophysiology and management of mild to moderate pediatric atopical dermatitis. *J Pediatr Health Care*. 2018;32(2):S2–S12. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2017.10.002>.
7. Pustišek N., Živković M.V., Šitum M. Quality of life in families with children with atopical dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):28–32. <https://doi.org/10.1111/pde.12698>.
8. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. The cutaneous innate immune response in patients with atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):266–278. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1563>.
9. Boguniewicz M., Leung D.Y.M. Atopical dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):233–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x>.
10. Irvine A.D., Mclean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.
11. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS) Consensus-based European guidelines for treatment of atopical eczema (atopical dermatitis) in adults and children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
12. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopical dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopical dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
13. Kapur S., Watson W., Carr S. Atopical dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(2):52. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0281-6>.
14. Rathil S.K., D'Souza P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):251–259. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.97655>.
15. Hughes J., Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol*. 1997;15(5):715–721. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(97\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(97)00020-5).
16. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopical eczema. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):931–936. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03473.x>.
17. Nghiem P., Pearson G., Langley R.G. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopical dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):228–241. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120942>.
18. Reitamo S. Tacrolimus: a topical immunomodulatory therapy for atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):445–448. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.113521>.
19. Santini M.P., Talora C., Seki T., Bolgan L., Dotto G.P. Cross talk among calcineurin, Sp1/Sp3, and NFAT in control of p21(WAF1/CIP1) expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(17):9575–9580. <https://doi.org/10.1073/pnas.161299698>.
20. Remitz A., Kyllönen H., Granlund H., Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopical dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):196–197. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.112131>.
21. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S., Lawrence I.D., Hanifin J.M. A randomized, vehicle controlled trial of tacrolimus ointment for the treatment of atopical dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4):637–644. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70281-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70281-7).
22. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., Breneman D., Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopical dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):S28–38. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.109810>.
23. Paller A., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M., Steward D., Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopical dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):S47–57. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.109813>.
24. Soter N.A., Fleischer A.B., Webster G.F., Monroe E., Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopical dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):S39–46. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.109817>.
25. Frankel H.C., Qureshi A.A. Comparative Effectiveness of Topical Calcineurin Inhibitors in Adult Patients with Atopical Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(2):113–123. <https://doi.org/10.2165/11597780-000000000-00000>.
26. Reitamo S., Rissanen J., Remitz A., Granlund H., Erkkö P., Elg P. et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*. 1998;111(3):396–398. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00323.x>.
27. Undre N.A., Moloney F.J., Ahmadi S., Stevenson P., Murphy G.M. Skin and systemic pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopical dermatitis. *British J Dermatol*. 2009;160(5):665–669. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08974.x>.
28. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopical dermatitis: section 2. Management and treatment of atopical dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
29. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopical eczema (atopical dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
30. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., Cordero K.M., Berger T.G., Bergman J.N. et al. Guidelines of care for the management of atopical dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327–349. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030>.
31. Nakahara T., Koga T., Fukagawa S., Uchi H., Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopical dermatitis. *J Dermatol*. 2004;31(7):524–528. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00548.x>.
32. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 748 с. Режим доступа: [https://www.cnikvi.ru/docs/2335\\_maket\\_30.pdf](https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf).  
Kubanov A.A., Kubanov A.A., Samtsov A.V., Araviyskaya E.R. *Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted diseases*. 5<sup>th</sup> ed., Moscow: Delovoy ekspres; 2016. 748 p. (In Russ.) Available at: [https://www.cnikvi.ru/docs/2335\\_maket\\_30.pdf](https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf).
33. Sugarman J.H., Fleischer A.B., Feldman S.R. Off-label prescribing in the treatment of dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):217–223. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120469>.
34. Gupta A.K., Versteeg S.G. Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):193–213. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0232-2>.
35. Kuhn A., Gensch K., Haust M., Schneider S.W., Bonsmann G., Gaebelin-Wissing N. et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):54–64. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.037>.
36. Saripalli Y.V., Gadzia J.E., Belsito D.V. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):477–482. [https://doi.org/10.1067/s0190-9622\(03\)01826-7](https://doi.org/10.1067/s0190-9622(03)01826-7).
37. Pacor M.L., Di Lorenzo G., Martinelli N., Mansueti P., Friso S., Pellitteri M.E. et al. Tacrolimus ointment in nickel sulphate-induced steroid-resistant allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(6):527–531. <https://doi.org/10.2500/aap.2006.27.2915>.
38. Belsito D., Wilson D.C., Warshaw E., Fowler J., Ehrlich A., Anderson B. et al. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.03.025>.
39. Katsarou A., Makris M., Papagiannaki K., Lagogianni E., Tagka A., Kalogeromitros D. Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: a prospective randomized clinical study. *Eur J Dermatol*. 2012;22(2):192–196. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1615>.

40. Alomar A., Puig L., Gallardo C.M., Valenzuela N. Topical tacro limus 0.1% ointment (Protopic®) reverses nickel contact der matitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis*. 2003;49(4):185–188. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0217.x>.
41. Müller G.G., José N.K., de Castro R.S. Topical tacrolimus 0,03% as sole therapy in vernal keratoconjunctivitis: a randomized double-masked study. *Eye Contact Lens*. 2014;40(2):79–83. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000001>.
42. Матушевская Е.В., Коцарева О.Д., Матушевская Ю.И., Свищевская Е.В. Поддерживающая терапия при atopическом дерматите у взрослых и детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(4):14–20. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716414-20>.
43. Cavalie M., Ezzedine K., Fontas E., Montaudie H., Castela E., Bahadoran P. et al. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0,1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):970–974. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.527>.
44. Luger T., Boguniewicz M., Carr W., Cork M., Deleuran M., Eichenfield L. et al. Pimecrolimus in atopie dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(4):306–315. <https://doi.org/10.1111/pai.12331>.

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

**Обмен исследовательскими данными:** данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

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

**Research data sharing:** derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

#### Информация об авторах:

**Стадникова Антонина Сергеевна**, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [tonya-st@yandex.ru](mailto:tonya-st@yandex.ru)

**Новик Геннадий Айзикович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [ga\\_novik@mail.ru](mailto:ga_novik@mail.ru)

**Баграмова Гаянэ Эрнстовна**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [bagramovaga@mail.ru](mailto:bagramovaga@mail.ru)

**Воробьева Александра Сергеевна**, к.м.н., заведующая 1-м педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; [dr.alex@bk.ru](mailto:dr.alex@bk.ru)

#### Information about the authors:

**Antonina S. Stadnikova**, Cand. Sci. (Med.), STD and Skin Specialist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Teaching Assistant, Department of Dermatovenerology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [tonya-st@yandex.ru](mailto:tonya-st@yandex.ru)

**Gennady A. Novik**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [ga\\_novik@mail.ru](mailto:ga_novik@mail.ru)

**Gayaneh E. Bagramova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [bagramovaga@mail.ru](mailto:bagramovaga@mail.ru)

**Alexandra S. Vorobeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of Paediatrics Department No 1, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; [dr.alex@bk.ru](mailto:dr.alex@bk.ru)

# Топические глюкокортикостероиды в лечении атопического дерматита у детей: результаты собственных наблюдений

**О.В. Скороходкина**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>, olesya-27@rambler.ru

**Г.М. Зайнетдинова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3573-244X>, gulnara-z@rambler.ru

**Р.Ф. Хакимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>, khakimova@yandex.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 140

## Резюме

Атопический дерматит является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи у детей, которое значительно влияет на качество жизни ребенка и семьи в целом. Атопический дерматит рассматривается как заболевание, клинические проявления которого генетически детерминированы и обусловлены дефектом барьерных функций кожи и развитием иммунных реакций. Особенностью атопического дерматита является раннее начало, склонность к рецидивированию, формированию резистентных к терапии форм. Поэтому назначение лечения, позволяющего достичь контроля над симптомами заболевания, снизить риск тяжелого течения заболевания, является важным при ведении пациентов. Наружная терапия атопического дерматита предполагает назначение топических глюкокортикостероидов, роль которых трудно переоценить. Тем не менее длительная история применения препаратов данной группы показала возможность развития побочных реакций. В связи с этим правильный выбор препарата для лечения атопического дерматита у детей, обладающего высокой эффективностью и профилем безопасности, является основой для достижения ремиссии заболевания и преодоления кортикостероидофобии. Препаратом, соответствующим требованиям, предъявляемым к наружным топическим глюкокортикостероидам, обладающим высокой терапевтической эффективностью и безопасностью, является метилпреднизолона ацепонат, который рекомендован для лечения пациентов с атопическим дерматитом с 4-месячного возраста. В работе представлены современные данные, подтверждающие оптимизированный профиль эффективности / безопасности метилпреднизолона ацепоната с минимальными местными или системными побочными эффектами. Как показывают исследования, новые отечественные препараты метилпреднизолона ацепоната (Комфодерм К) хорошо зарекомендовали себя в клинической практике.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дети, топические глюкокортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат, эпидермальный барьер

**Для цитирования:** Скороходкина О.В., Зайнетдинова Г.М., Хакимова Р.Ф. Топические глюкокортикостероиды в лечении атопического дерматита у детей: результаты собственных наблюдений. *Медицинский совет.* 2023;17(2):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-029>.

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

## Atopic dermatitis management with topical corticosteroids in children: own observations

**Olesya V. Skorokhodkina**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>, olesya-27@rambler.ru

**Gulnara M. Zaynetdinova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3573-244X>, gulnara-z@rambler.ru

**Rezeda F. Khakimova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>, khakimova@yandex.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420138, Russia

## Abstract

Atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory skin disease in children, that significantly affects quality of life. Clinical manifestations are genetically determined and caused by skin barrier dysfunction and development of immune reactions. Atopic dermatitis is characterized by early onset, recurrence, and presence of treatment resistant forms. It is important to prescribe treatment that controls the symptoms and reduces the risk of severe forms of this disease. Topical corticosteroids are the mainstay of atopic dermatitis management, although the prolonged treatment can lead to development of side effects. The treatment option, that has high efficacy and high profile of safety, is the basis for disease remission and overcoming corticosteroid phobia. Methylprednisolone aceponate meets all criteria for topical corticosteroids and has high efficacy and high profile of safety. It can be recommended for patients with atopic dermatitis from the age of 4 months. This paper shows up-to-date data on methylprednisolone aceponate, that confirm the optimized efficacy/safety profile and minimal local or systemic adverse effects. Recent studies demonstrated the efficacy of new Russian product – methylprednisolone aceponate (Komfoderm K).

**Keywords:** atopic dermatitis, children, topical corticosteroids, methylprednisolone aceponate, epidermal barrier

**For citation:** Skorokhodkina O.V., Zaynetdinova G.M., Khakimova R.F. Atopic dermatitis management with topical corticosteroids in children: own observations. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-029>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, атопический дерматит (АД) является хроническим рецидивирующим заболеванием, в основе которого лежит дисфункция эпидермального барьера и формирование сенсибилизации к аллергенам у лиц, предрасположенных к развитию атопических аллергических заболеваний [1, 2]. Актуальность проблемы АД обусловлена высокой заболеваемостью и распространенностью, особенно среди детей, ранним дебютом, хроническим течением, формированием резистентных форм и значительным влиянием на качество жизни [3–5]. Как показывают эпидемиологические исследования, распространенность АД среди детей составляет 10–30%, при этом в 60% случаев первые клинические проявления заболевания наблюдаются в возрасте до 1 года [6].

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Полученные в последние годы данные о морфогенетических аспектах нарушения эпидермального барьера, роли иммуногенетических факторов в развитии АД привели к пересмотру терапевтических подходов. Согласно современным зарубежным и отечественным рекомендациям, программа терапии детей с АД включает медикаментозное лечение, профилактические мероприятия и образовательные программы для пациентов и их родителей.

Генетический дефект липидного слоя кожи у детей с АД клинически проявляется повышенной сухостью кожи, высокой чувствительностью к воздействию раздражающих факторов и требует регулярного ухода как в периоды обострения независимо от степени тяжести, так и в период ремиссии. Уход за кожей ребенка с АД включает применение косметических и лечебно-косметических средств с целью гидратации и восполнения дефектов липидного слоя кожи. Средства базового ухода (эмоленты), в том числе содержащие физиологические липидные смеси (церамиды, ненасыщенные жирные кислоты, холестерол), рекомендуется использовать постоянно, часто (не менее 3–4 раз в день) и в больших количествах как самостоятельно, так и после водных процедур [1, 2].

Однако основной группой препаратов наружной терапии со времени начала их производства в 1950-е гг. были и в настоящее время остаются топические глюкокортикостероиды (ТГКС), которые по праву считаются среди препаратов патогенетической терапии препаратами первой линии [1, 7]. С момента получения и применения гидрокортизона создано 6 поколений ТГКС. В основе создания новых поколений ТГКС лежат исследования,

направленные на совершенствование характеристик препаратов, такие как соотношение эффективности и безопасности [8].

В настоящее время общепринятой классификации ТГКС, используемых в клинической практике, не существует. В разных странах классификация ТГКС базируется на основе различных признаков:

- степени активности препарата;
- концентрации ТГКС;
- лекарственной формы препарата (эмульсия, крем, мазь);
- особенностей биотрансформации в коже (лекарство либо «пролекарство») и др. [9].

В России наиболее часто используется Европейская классификация, учитывающая степень активности ТГКС, согласно которой выделяют 4 класса препаратов: слабые, умеренные, сильные и очень сильные [10].

Ключевым механизмом эффективности ТГКС является их высокая противовоспалительная активность. Подавление воспаления в коже связывают с угнетением синтеза простагландинов и лейкотриенов, подавлением дегрануляции тучных клеток и процесса высвобождения медиаторов. Наряду с этим установлено иммуносупрессивное действие ТГКС вследствие подавления активности генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [10], что клинически проявляется уменьшением признаков воспаления – гиперемии, отека, инфильтрации. Кроме того, ТГКС обладают противозудным эффектом, что в совокупности является веским основанием для применения препаратов у пациентов с АД различной степени тяжести. Как представлено в актуальных клинических рекомендациях, при легком течении АД рекомендуется применение низко- и умеренно-активных ТГКС, средне-тяжелое и тяжелое течение заболевания является показанием к назначению активных и высокоактивных ТГКС в минимальных эффективных дозах [1].

Эффективность ТГКС зависит не только от действующего вещества препарата. Немаловажное значение имеет скорость проникновения их в эпидермис и дерму: препараты могут проникать в кожу непосредственно через эпидермис или же через волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. Доказано, что основным путем проникновения ТГКС является трансэпидермальный. К факторам, от которых зависит скорость проникновения ТГКС, относятся: возраст пациента, локализация процесса, свойство активных компонентов, основа препарата, метод его наложения, стадия заболевания [11].

Важным фактором, который влияет на выбор ТГКС, особенно у детей с АД, является высокий профиль безопасности препаратов. Общеизвестно, что применение ТГКС, в первую очередь галогенизированных, может приводить к целому ряду побочных эффектов. Среди местных

нежелательных явлений необходимо отметить такие как контактный дерматит, акне, атрофия кожи, гипопигментация кожи, стрии, гирсутизм, телеангиэктазия. Вероятность развития местных побочных эффектов выше у детей, особенно младенческого возраста, по сравнению со взрослыми. Это связано с возрастными физиологическими особенностями кожных покровов: тонкий эпидермис и быстрое обновление клеток эпидермиса, недостаточное развитие коллагеновых и эластиновых волокон, обильная васкуляризация дермы, повышенная проницаемость сосудистой стенки, нейтральная или слабощелочная среда, функциональная незрелость нервно-рецепторного аппарата [11]. Наряду с этим у детей раннего возраста соотношение площади кожи к массе тела выше, чем у взрослых, что предполагает более высокую вероятность развития системных побочных эффектов вследствие абсорбции препарата. К системным нежелательным реакциям, которые могут развиваться при длительном применении галогенизированных ТГКС у детей раннего возраста, относят вторичную недостаточность коры надпочечников, задержку роста у детей, развитие остеопороза, желудочно-кишечного кровотечения.

В связи с этим более чем 50-летняя история использования ТГКС тесно связана с накоплением данных о побочных эффектах препаратов и возникшей проблемой кортикостероидофобии, о чем свидетельствуют результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований [12, 13]. При этом в обзорах, в которых представлены данные о распространенности кортикостероидофобии, прослеживается тенденция к ее увеличению. Так, A.W. Li и соавт. [12], изучая работы, опубликованные в системах Ovid (MEDLINE, EMBASE), PubMed и Web of Science в период с 1 января 1946 г. по 31 октября 2016 г., показали, что распространенность ее значительно варьирует и составляет от 21,0 до 83,7%. В другом обзоре публикаций за период с мая 2000 г. по февраль 2021 г. отмечено, что кортикостероидофобия колеблется от 31 до 95,7% и не зависит от расы / этнической принадлежности или состояния кожного процесса [14]. Вместе с тем отмечено, что кортикостероидофобия коррелирует с низкой комплаентностью пациента / родителей к назначенной терапии ТГКС. Как показали исследования, 81% родителей 300 детей, страдающих АД, испытывают определенный страх перед назначением ТГКС, что связано со многими причинами. Одной из основных причин является отсутствие понимания преимущества применения ТГКС в терапии АД по сравнению с возможными рисками возникновения побочных эффектов указанной группы препаратов [13]. Следовательно, обучение пациентов и их родителей с целью преодоления стероидофобии является важнейшей задачей врача в процессе динамического наблюдения пациентов с АД [15, 16].

Таким образом, в связи с вышеизложенным особое значение имеет поиск ТГКС, которые обладают не только высокой эффективностью, но и безопасностью при лечении АД у детей независимо от длительности применения препарата. Обзор публикаций с 2000 г., посвященных изучению безопасности ТГКС у 1 999 детей с АД

различной степени тяжести, подтвердил долгосрочную безопасность ТГКС с низкой и средней активностью, в то же время данные о долгосрочной безопасности монотерапии средне- и сильнодействующими ТГКС у детей с АД ограничены [17].

## МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

В фокусе обсуждаемой проблемы одним из препаратов, соответствующих требованиям высокой эффективности и безопасности, является метилпреднизолон ацепонат – ТГКС 4-го поколения, который согласно Европейской классификации в зависимости от силы действия относится к III классу (препараты с сильным действием). Метилпреднизолон ацепонат относится к негалогенизированным препаратам; отсутствие атомов фтора и хлора снижает риск развития как местных, так и системных побочных реакций. Высокая скорость проникновения препарата через эпидермис обусловлена оптимальной липофильностью молекулы, что в свою очередь обеспечивает быструю кумуляцию препарата в дерме. С практической точки зрения, важным является возможность применения препарата у детей с 4-месячного возраста, а также наличие различных лекарственных форм (крем, мазь, жирная мазь, эмульсия), что позволяет осуществлять адекватный выбор лекарственного средства в зависимости от стадии процесса и характера кожных проявлений.

Первые работы, направленные на изучение эффективности метилпреднизолон ацепоната в лечении пациентов с АД, были опубликованы в 1990-е гг. [18–21]. В этих исследованиях была показана отчетливая положительная динамика кожного процесса на 3-и сут. от начала применения препарата, которая наблюдалась у 83% детей с АД [22], что приводило к уменьшению зуда [23] и улучшению сна [24]. Кроме того, был доказан низкий атрофогенный эффект препарата при использовании его различных лекарственных форм (крем, мазь, жирная мазь) [25]. Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что метилпреднизолон ацепонат имеет оптимизированный профиль эффективности / безопасности, количество местных или системных побочных эффектов при его применении является минимальным, что создает возможность его использования в том числе у детей младенческого возраста независимо от площади поражения, а также частоты развития обострений заболевания [26–29, 30].

Важно отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке наряду с оригинальным препаратом появился отечественный препарат метилпреднизолон ацепонат (Комфодерм К), который производится с использованием современной порошковой технологии. Показано, что создание микронизированных и нанонизированных ТГКС повышает биодоступность и эффективность препаратов, снижает формирование побочных эффектов, пролонгирует действие ТГКС в очаге воспаления [8, 31]. В состав препарата Комфодерм К 0,1% (крем), кроме метилпреднизолон ацепоната, включены

керамиды, которые играют важную роль в сохранении структуры липидной прослойки кожи и синтез которых у пациентов с АД резко снижен. В связи с этим, применение Комфодерм К не только подавляет воспаление в коже, но, благодаря наличию керамидов, улучшает ее барьерную и физиологическую функции, позволяет избежать частых обострений заболевания [32]. Аналогично оригинальному препарату, Комфодерм К разрешен к применению у детей с 4-месячного возраста 1 раз в сут. длительностью не более 4 нед.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Нами проведен анализ структуры госпитальной заболеваемости за период 2020–2022 гг. детей с аллергическими заболеваниями кожи, госпитализированных в аллергологическое отделение Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Анализ полученных результатов показал, что число детей с данной патологией, требующих госпитализации в аллергологическое отделение, в течение указанного периода времени в целом не отличалось. Так, в 2020 г. было госпитализировано 211 детей с аллергическими заболеваниями кожи, в 2021 г. – 225, а в 2022 г. – 199. При этом преобладающей нозологической формой в структуре аллергических заболеваний кожи являлся АД: в 2020 г. был госпитализирован 201 ребенок с АД (95,3%), в 2021 г. лечение по поводу АД получили 206 детей (91,5%), а в 2022-м – 186 пациентов (93,5%). Закономерно, что среди детей с АД, находящихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, преобладали пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением АД. Так, в 2022 г. тяжелое течение АД на момент поступления установлено у 38 детей (20,4%), у 148 пациентов (79,6%) имело место среднетяжелое течение заболевания. Согласно современным клиническим рекомендациям, среднетяжелое и тяжелое течение АД предполагает назначение средств по уходу за кожей – эмоленов, при выраженном зуде – антигистаминных препаратов, в случае подтверждения этиологической значимости пищевых аллергенов – индивидуальной элиминационной диеты с исключением причинно-значимых аллергенов из питания [1]. Однако ключевым в ведении таких пациентов является назначение местной противовоспалительной терапии ТГКС. В нашем исследовании 85 детей с АД (45,7%) в качестве базисной противовоспалительной терапии получали препарат метилпреднизолона ацепонат, 45 пациентам (24,2%) был назначен комбинированный препарат (бетаметазон, гентамицин, клотримазол), у 56 детей (30,1%) был использован препарат гидрокортизона бутират. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что из всех ТГКС, используемых в программе лечения АД у детей различного возраста, независимо от степени тяжести заболевания, преобладающим является препарат метилпреднизолона ацепонат, что, очевидно, обусловлено высокой эффективностью и безопасностью препарата, доказанной в условиях реальной клинической практики.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девочка К., 4,5 мес. Родители обратились на консультативный прием с жалобами на кожные высыпания, сопровождающиеся зудом, беспокойством, нарушением сна.

Из анамнеза: ребенок от I беременности. Беременность протекала без особенностей. Роды I, срочные, оценка по шкале Апгар 9 баллов. Масса тела при рождении 3200 г, длина тела 52 см. К груди приложена сразу после рождения, докорм в роддоме адаптированной смесью. Вскармливание естественное, прикорм не вводился.

Со слов матери, первые высыпания на коже появились в возрасте около 2 мес. в виде покраснения и шелушения щек. В последующем отмечалось распространение сыпи, на фоне которой отмечался зуд кожных покровов, беспокойство ребенка. К врачу не обращались, периодически использовали эмоленды и антигистаминные препараты. Эффекта от терапии не отмечалось. Последний эпизод обострения кожного процесса возник 3 дня назад, возникновение которого родители связывают с употреблением в пищу матерью творога и молока (до 400 мл в сут.).

Наследственность по атопии отягощена: у отца – аллергический ринит, аллергический конъюнктивит пыльцевой этиологии.

Прививочный анамнез: вакцинирована БЦЖ, I Пентаксим, перенесла хорошо.

Объективно: состояние ребенка тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена активностью и распространенностью кожного процесса. Масса тела 6200 г. При осмотре возбудима, беспокоит выраженный кожный зуд. *Status localis*: отмечается сухость кожных покровов. На коже щек яркая гиперемия, инфильтрация, корочки, шелушение. На коже туловища, плеч и предплечий множественные папулезные высыпания, единичные эскориации. В области латеральных поверхностей голеней – «бляшки» различных размеров и формы, покрытые коркой. Утолщение кожи в области кисти, вокруг лучезапястных суставов корочки. Индекс SCORAD 52 балла.

Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Лимфатические узлы пальпируются, мелкие, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью. Костно-мышечная система без изменений. Носовое дыхание свободное. Видимой одышки нет. Частота дыхания 32 в мин. Перкуторный звук легочный. Аускультативно: дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные. Пульс ритмичный, частота – 130 в мин. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +1 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул при осмотре нет, со слов матери стул регулярный 2 раза в сут., без включений.

Учитывая клинико-анамнестические данные, результаты объективного обследования, установлен клинический диагноз: «Атопический дерматит, распространенный, тяжелое течение, подострая стадия». Ребенок госпитализирован в аллергологическое отделение.

Согласно клиническим рекомендациям, при тяжелом течении АД у детей 4-месячного возраста препаратом

выбора является метилпреднизолона ацепонат [1]. Ребенку назначен Комфодерм К 0,1% (крем) кратностью 1 раз в сут. в течение 2 нед. В качестве базовой терапии рекомендованы эмоленты в виде крема с частотой применения 4 раза в сут. При аллергологическом обследовании выявлен высокий уровень специфических IgE-антител к белкам коровьего молока – казеину (4,9 КЕд/л), альфа-лактальбумину (3,2 КЕд/л). Рекомендовано грудное вскармливание при соблюдении матерью элиминационной диеты с исключением молочных продуктов.

Наблюдение в динамике: через 4 дня от начала терапии отмечалось уменьшение интенсивности зуда и положительная динамика кожного процесса. Однако сохранялась сухость кожи. *Status localis*: кожные покровы бледноваты, сухие. Отмечаются легкая гиперемия и шелушение щек. Новых элементов на коже туловища, конечностей не отмечается. Индекс SCORAD 28 баллов. Через 7 дней ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить назначенную противовоспалительную терапию и строгое соблюдение диеты матерью с исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока.

Осмотр ребенка амбулаторно через 2 нед. от начала терапии. Активных жалоб на момент осмотра нет. *Status localis*: кожные покровы бледноваты, отмечается легкое шелушение кожи щек. Зуд не беспокоит. Сохраняется сухость кожи. Индекс SCORAD 10 баллов. Элиминационно-диагностическая диета с исключением из питания матери молочных продуктов и отсутствие кожных высыпаний, высокий уровень специфических IgE-антител к казеину и альфа-лактальбумину подтверждают этиологическую значимость белков коровьего молока в этиологии заболевания. Клинический диагноз: «Атопический дерматит, распространенный, тяжелое течение, неполная ремиссия. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока». Рекомендовано: грудное вскармливание (соблюдение диеты с исключением молочных продуктов), отменить Комфодерм К 0,1%, продолжить уход за кожей с применением эмолентов.

Осмотр в динамике через 1 мес. Жалоб нет. *Status localis*: кожные покровы физиологической окраски, высыпаний нет. Ребенок находится на естественном вскармливании, получает базовую терапию эмолентами. Атопический дерматит, ремиссия. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока. Таким образом, назначение в качестве противовоспалительной наружной терапии препарата Комфодерм К 0,1% ребенку с тяжелым течением АД привело к быстрому регрессу кожного процесса и улучшению общего состояния пациента.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Родители девочки А., 9 лет, обратились к врачу аллергологу-иммунологу в связи с появлением высыпаний на коже, сопровождающихся выраженным зудом.

Из анамнеза известно, что с 3-месячного возраста до 3,5 лет пациентка наблюдалась с клиническим диагнозом «Атопический дерматит», по поводу которого получала

местную терапию с эпизодическим применением гидрокортизоновой мази и эмолентов. Согласно медицинской документации, при обследовании в условиях аллергологического кабинета в возрасте 7 мес. выявлена сенсibilизация к яичному белку и белкам коровьего молока. На основании результатов обследования рекомендована элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока и яичный белок, с последующим ее расширением под контролем пищевого дневника при динамическом наблюдении. С 4 лет в питании ограничений нет, обострения не наблюдались. Наследственность по атопии отягощена: у матери – бронхиальная астма, атопический дерматит. Обострение кожного процесса, со слов матери, наблюдается в течение 5 дней, конкретную причину указать не может.

*Status localis*: отмечается сухость кожных покровов. Периорбитально – легкая гиперемия и шелушение. На коже сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, вокруг лучезапястных и голеностопных суставов папулезная сыпь, местами сливного характера, на фоне гиперемии имеются следы расчесов. На коже верхней части груди и спины – сухость, эксфолиации, множественные кровянистые корки. Индекс SCORAD 34 балла. Клинический диагноз: «Атопический дерматит, распространенный, средней степени тяжести, обострение». Назначено местное лечение с применением метилпреднизолона ацепонат – Комфодерм К 0,1% (крем) 1 раз в сут. курсом 2 нед. Наряду с ТГКС рекомендовано применение эмолентов. Осмотр в динамике через 7 дней: родители отмечают улучшение кожного процесса, уменьшение зуда. *Status localis*: кожа физиологической окраски. Легкое шелушение кожи вокруг глаз, гиперемии нет. Отмечается сухость кожи верхних и нижних конечностей, вокруг лучезапястных и голеностопных суставов, сохраняются следы расчесов, новых высыпаний нет. На коже верхней части груди и спины – сухость, следы расчесов. Индекс SCORAD 26 баллов. Повторная консультация через 2 нед.: наблюдается дальнейшая регрессия кожного процесса, уменьшение зуда, улучшение сна. Индекс SCORAD 12 баллов. Таким образом, включение в комплексную терапию АД препарата Комфодерм К 0,1% позволило достичь ремиссии заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Д., 17 лет, обратился к врачу аллергологу-иммунологу в связи с появлением высыпаний на коже, которые сопровождаются сильным зудом. Из анамнеза известно, что с младенческого возраста до 4 лет наблюдался педиатром по месту жительства с диагнозом «Атопический дерматит». Аллергологом не консультирован, аллергологическое обследование не проводилось. В последующем с 4 до 13 лет обострений не наблюдалось. Однако в возрасте 14 лет вновь возникло обострение кожного процесса, которое купировалось на фоне применения местных препаратов, название которых указать не может, медицинская документация отсутствует. В дальнейшем подобные эпизоды отмечались редко.

Настоящее обострение пациент отмечает в течение последних 2 нед. с тенденцией к ухудшению состояния и связывает с перенесенной ОРВИ. По поводу указанной симптоматики к врачу не обращался, самостоятельно принимал супрастин внутрь, без эффекта.

Объективно: состояние средней степени тяжести за счет кожного синдрома. *Status localis*: кожные покровы сухие, фолликулярный кератоз на коже боковых поверхностей плеч и предплечий. В области локтевых сгибов, вокруг лучезапястных суставов, на тыльной поверхности кистей – гиперемия, папулезные высыпания, эксфолиация, с выраженным шелушением. В области подколенных ямок – лихенификация, следы расчесов. Беспокоит сильный зуд. Индекс SCORAD 25 баллов. Клинический диагноз: «Атопический дерматит, ограниченный, средней степени тяжести, подострая стадия». Рекомендована базовая терапия эмолентами, а также местная противовоспалительная терапия с использованием метилпреднизолона ацепонат – Комфодерм К 0,1% (крем) 1 раз в сут. в течение 2 нед. При повторном осмотре через 2 нед. пациент отмечает улучшение кожного процесса, уменьшение выраженности зуда. При этом, со слов пациента, положительная динамика наметилась уже к концу 1-й нед. от начала лечения. Объективно: кожные покровы физиологической окраски, новых высыпаний нет, сохраняется

сухость в области тыльной поверхности кистей, локтевых сгибов, лихенизация – в области подколенных ямок. Таким образом, учитывая положительную динамику кожного процесса, отсутствие острых воспалительных изменений, пациенту было рекомендовано отменить использование ТГКС и продолжить регулярное применение эмолентов. Кроме того, обозначена необходимость динамического наблюдения специалиста врача аллерголога-иммунолога.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Топические кортикостероиды занимают значимое место в лечении атопического дерматита у детей. Метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К) обладает высоким профилем эффективности и безопасности при лечении АД у детей в возрасте старше 4 мес. в том числе при распространенных формах кожного процесса. Включение в состав препарата компонентов, восстанавливающих барьерные свойства эпидермиса, позволяет снизить риск повторного обострения и в целом повышает качество жизни пациентов.



Поступила / Received 19.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2023

Принята в печать / Accepted 20.02.2023

## Список литературы / References

1. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарян Э.Т. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(3):44–92. <https://doi.org/10.36691/RJA1474>.  
Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaïtov R.M., Ilina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchian E.T. et al. Clinical Practice Guidelines. Atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):44–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1474>.
2. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я. и др. *Атопический дерматит у детей: обновление 2020 (на правах руководства)*. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР; 2019; Самара: Полиграфическое объединение «Стандарт», 2020. 250 с. Режим доступа: <https://adair.ru/soglasitelnyy-dokument/atopicheskiy-dermatit>.  
Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Y. et al. *Atopic dermatitis in children: 2020 update (as guidelines)*. Consensus paper of the Association of Paediatric Allergists and Immunologists of Russia. Moscow: ADAIR; 2019; Samara: Poligraficheskoe ob'edinenie "Standart"; 2020. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://adair.ru/soglasitelnyy-dokument/atopicheskiy-dermatit>.
3. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
4. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(4):8–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>.  
Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):8–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>.
5. Мигачева Н.Б. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста в г. Самаре. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019;3(58):38–44. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00016>.  
Migacheva N.B. The prevalence of atopic dermatitis in school-age children in Samara city. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2019;3(58):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00016>.
6. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E., Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73(3):696–704. <https://doi.org/10.1111/all.13320>.
7. 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/>.
8. Белоусова Т.А., Каиль М.В. Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(12):36–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>.  
Belousova T.A., Kail M.V. Therapeutic possibilities of topical corticosteroids in modern clinical practice. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(12):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>.
9. Бакулев А.Л., Платонова А.Н. Современные подходы к классификации топических глюкокортикостероидов в России и за рубежом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;86(3):67–69. <https://doi.org/10.25208/vdv844>.  
Bakulev A.L., Platonova A.N. Modern approaches to the classification of topical glucocorticosteroids in Russia and abroad. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010;86(3):67–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv844>.
10. Кацамба А.Д., Лотти Т.М. (ред.). *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний*. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 736 с. Режим доступа: <http://static2.insales.ru/files/1/3173/928869/original/%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B0%D0%BC%D0%B1%D0%B0%D1%81.pdf>.  
Katsambas A.D., Lotti T.M. (eds.). *European Handbook of Dermatological Treatments*. Springer; 2003. 804 p. Available at: [https://openlibrary.org/books/OL3706146M/European\\_handbook\\_of\\_dermatological\\_treatments](https://openlibrary.org/books/OL3706146M/European_handbook_of_dermatological_treatments).
11. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике. *Практическая медицина*. 2014;9(85):94–102. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/glyukokortikosteroidy-dlya-mestnogo-primeneniya-v-sovremennoj-strategii-terapii-vozpallitelnyx-dermatozov-v-pediatricheskoj-praktike>.  
Batyrsina S.V. Glucocorticoids for topical application in the modern treatment of inflammatory dermatoses in pediatric practice. *Practical Medicine*. 2014;9(85):94–102. Available at: <http://pmarchive.ru/glyukokortikosteroidy-dlya-mestnogo-primeneniya-v-sovremennoj-strategii-terapii-vozpallitelnyx-dermatozov-v-pediatricheskoj-praktike>.
12. Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2017;153(10):1036–1042. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2437>.
13. Hachem M., Gesualdo F., Ricci G., Diociaiuti A., Giraldi L., Ametrano O. et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0330-7>.

14. Contento M., Cline A., Russo M. Steroid Phobia: A Review of Prevalence, Risk Factors, and Interventions. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):837–851. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00623-6>.
15. Choi E., Tan K.W., Tang F., Tan C., Chandran N.S. Efficacy of targeted education in reducing topical steroid phobia: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1681–1687. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.079>.
16. Мигачева Н.Б., Жестков А.В., Каганова Т.И., Каткова Л.И. Образовательные программы в системе оказания помощи пациентам с atopическим дерматитом: кому это нужно? *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2018;97(5):151–158. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-151-158>.
17. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopical dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016;(16):75. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
18. Haneke E. The treatment of atopical dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat.* 1992;(3):13–15. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546639209092767>.
19. Fritsch P. Clinical experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in eczema. *J Dermatol Treat.* 1992;(3):17–19. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546639209092768>.
20. Zaumseil R., Fuhrman H., Kecskes A. Methylprednisolone aceponate (Advantan) – an effective topical corticoid therapy with few side effects. *Jabrbuch Dermatol.* 1992;(3):247–263.
21. Haneke E. Long-term treatment with 6-methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1994;(3):17–19. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.1994.tb01059.x>.
22. Niedner N., Zaumseil R.-P. Advantan milk/cream/ointment in children with atopical eczema and other dermatitis in observational study. *Akt Dermatol.* 2004;30(6):200–203.
23. Machado S. Effective use of methylprednisolone aceponate 0,1% in a 9-month-old infant with atopical eczema and sleep disturbance. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012;(26):14–15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04712.x>.
24. Torrelo A. Successful treatment of widespread eczema and sleep disruption in a 7-month-old infant with methylprednisolone aceponate 0,1%. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012;26(6):16–17. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04713.x>.
25. Ortonne J.P. Skin atrophogenic potential of methylprednisolone aceponate (MPA). *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1994;(3):13–18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1994.tb01058.x>.
26. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopical dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011;25(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x>.
27. Blume-Peytavi U., Wahn U. Optimizing the treatment of atopical dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011;25(5):508–515. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03942.x>.
28. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopical dermatitis. *Int J Dermatol.* 2017;56(6):691–697. <https://doi.org/10.1111/ijd.13485>.
29. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Калугина В.Г., Аримова П.С. Применение местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2019;18(5):380–385. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2063>.
30. Романюк Ф.П. Взгляд педиатра на лечение atopического дерматита с применением метилпреднизолона. *Медицинский совет.* 2019;(17):226–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-226-234>.
31. Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(4):418–427. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>.
32. Ковалёва Ю.С., Ведлер А.А., Кожевникова П.Е. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(4):513–518. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041513>.

### Информация об авторах:

**Скорородкина Олеся Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; [olesya-27@rambler.ru](mailto:olesya-27@rambler.ru)

**Зайнетдинова Гульнара Мукарьямовна**, к.м.н., заведующий аллергологическим отделением, врач аллерголог-иммунолог, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 140; [gulnara-z@rambler.ru](mailto:gulnara-z@rambler.ru)

**Хакимова Резеда Фидаиловна**, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; [khakimova@yandex.ru](mailto:khakimova@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Olesya V. Skorokhodkina**, Dr. Sci. (Med.), professor, the Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; [olesya-27@rambler.ru](mailto:olesya-27@rambler.ru)

**Gulnara M. Zaynetdinova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Allergology of Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420138, Russia; [gulnara-z@rambler.ru](mailto:gulnara-z@rambler.ru)

**Rezeda F. Khakimova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; [khakimova@yandex.ru](mailto:khakimova@yandex.ru)

# Лечение пациентов с атопическим дерматитом и экстремально высоким иммуноглобулином E: мировой опыт и собственное клиническое наблюдение

**О.В. Себекина**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)

**М.Ю. Передельская**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Н.М. Ненашева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**А.А. Юдин**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3419-8521>, [youdine@gmail.com](mailto:youdine@gmail.com)

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

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

## Резюме

Атопический дерматит (АД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением, сложностью в индивидуальном подборе терапии, особенно у пациентов с тяжелым течением. При обследовании и лечении таких пациентов одним из рутинных методов диагностики является определение уровня общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови. Статья посвящена анализу опубликованных клинических случаев применения биологической терапии дупилумабом в условиях реальной клинической практики у пациентов с тяжелым течением АД, у которых был выявлен высокий и очень высокий уровень IgE. Назначение биологической терапии для данной когорты пациентов нередко вызывает существенные опасения. Однако применение моноклонального антитела против ИЛ-4/ИЛ-13 оказалось эффективным, не привело к серьезным побочным реакциям и сопровождалось снижением уровня IgE на фоне лечения. Отмечено, что предшествующее биологической терапии иммуносупрессивное лечение привело к развитию нежелательных явлений у этих пациентов. Описана отдельная группа пациентов с генетически обусловленным гипер-IgE-синдромом и тяжелым АД, в которой также отмечен положительный опыт применения дупилумаба. Представлен собственный клинический случай лечения пациента с тяжелым течением АД и высоким уровнем IgE, получающего успешную таргетную терапию после предварительного тщательного обследования с исключением лимфопролиферативного и аутоиммунного заболевания. На фоне терапии дупилумабом отмечен выраженный клинический регресс кожных симптомов, снижение уровня IgE, повышение качества жизни пациента, отсутствие побочных эффектов.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, моноклональное антитело, дупилумаб, гипер-IgE-синдром, иммуноглобулин E

**Для цитирования:** Себекина О.В., Передельская М.Ю., Ненашева Н.М., Юдин А.А. Лечение пациентов с атопическим дерматитом и экстремально высоким иммуноглобулином E: мировой опыт и собственное клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(2):122–128. <https://doi.org/10.21518/ms2023-046>.

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

## Treatment of patients with atopic dermatitis and extremely high immunoglobulin E: world experience and own clinical observation

**Oksana V. Sebekina**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)

**Marina Yu. Peredelskaya**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Natalia M. Nenasheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Alexander A. Yudin**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3419-8521>, [youdine@gmail.com](mailto:youdine@gmail.com)

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 24; 10, Pilstovaya St., Moscow, 127015, Russia

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

## Abstract

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease characterized by a recurrent course, difficulty in individual selection of therapy, especially in patients with severe course. When examining and treating such patients, one of the routine diagnostic methods is to determine the level of total immunoglobulin E in the blood serum. The article is devoted to the analysis of available world practice data on published clinical cases of the use of biological therapy with dupilumab in real clinical practice in patients with severe atopic dermatitis, in whom high and very high levels of immunoglobulin E. The appointment of biological therapy for this cohort of patients often raises significant concerns. However, the use of a monoclonal antibody against IL-4/IL-13 proved

effective, did not lead to serious adverse reactions in such patients and was accompanied by a decrease in the level of immunoglobulin E during treatment. It was noted that immunosuppressive treatment prior to biological therapy led to the development of adverse events in these patients. A separate group of patients with genetically determined hyper-IgE syndrome and severe atopic dermatitis is described, in which the positive experience of using dupilumab is also noted. The author presents his own clinical case of a patient with severe atopic dermatitis and a high level of immunoglobulin E receiving successful targeted therapy after a preliminary thorough examination except for lymphoproliferative and autoimmune diseases. Against the background of dupilumab therapy, there was a pronounced clinical regression of skin symptoms, a decrease in the level of immunoglobulin E, an increase in the patient's quality of life, and the absence of side effects.

**Keywords:** targeted therapy, monoclonal antibody, dupilumab, hyper-IgE syndrome, immunoglobulin E

**For citation:** Sebekina O.V., Peredelskaya M.Yu., Nenashva N.M., Yudin A.A. Treatment of patients with atopic dermatitis and extremely high immunoglobulin E: world experience and own clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-046>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – системное мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи с признаками полиорганной патологии, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения<sup>1</sup>. Заболевание поражает людей всех возрастов и национальностей, оказывает существенное психосоциальное воздействие на пациентов и их родственников, является глобальной мировой проблемой и влечет существенную экономическую нагрузку на всю систему здравоохранения. АД может сочетаться с сопутствующими заболеваниями, включая пищевую аллергию, бронхиальную астму (БА), аллергический ринит (АР), а длительное и тяжелое течение может сочетаться с психическими расстройствами.

Патофизиология АД сложна и включает генетическую предрасположенность, эпидермальную дисфункцию и Т2-воспаление, обусловленное Th2, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), цитокинами Т2-профиля (интерлейкин (ИЛ) 4, -13, -31, -5). Хотя механизмы Т2-воспаления являются доминирующими, является все больше свидетельств того, что расстройство включает в себя активацию нескольких иммунных путей [1]. Наиболее изученным является Т2-путь воспаления, который связан с сенсибилизацией к аллергенам, повышением уровня иммуноглобулина Е (IgE) и эозинофилией крови. Что касается генетических аспектов, то наиболее характерно изменение барьерной функции кожи, связанное с мутациями в гене, кодирующем синтез белка филаггрина, а также усиленную колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* [2].

Распространенность АД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого – 2–8% [3, 4]. Длительное и хроническое течение заболевания, наличие персистирующих высыпаний на коже, сопровождающихся мучительным зудом, приводят к значительному бремени для пациента, снижая его самооценку и качество жизни, повышая уровень тревоги и депрессии. Помимо косметических проблем, постоянного зуда, нарушающего сон,

отдых и вызывающего снижение работоспособности, АД требует ежедневного неоднократного использования средств по уходу за кожей, топических кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина, а в случае тяжелого течения – биологической терапии или применения иммуносупрессивных препаратов с потенциальным развитием осложнений и нежелательных реакций.

## УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА Е ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

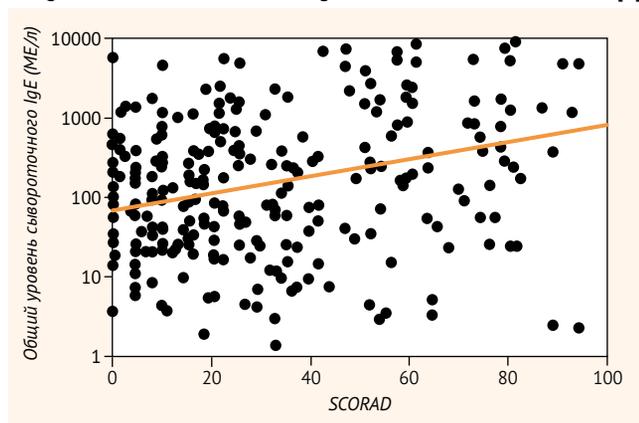
Неоднократно сообщалось, что у пациентов с АД регистрируется повышение уровня IgE [5], в том числе отмечается положительная корреляционная связь уровня IgE с тяжестью течения АД. Так, в исследовании N. Laske и B. Niggemann было продемонстрировано, что у страдающих АД детей средний уровень IgE в сыворотке с высоким квартилем SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) был значительно выше, чем в низком квартиле SCORAD (5443 МЕ/л против 488 МЕ/л,  $p < 0,001$ ). В исследование вошли дети со средним возрастом 2,9 года. Средний уровень IgE в сыворотке детей, у которых не было выявлено сенсибилизации, составлял 30,2 МЕ/л, а у детей, сенсибилизированных только к аэроаллергенам, средний уровень IgE составил 549 МЕ/л. При этом у детей, сенсибилизированных исключительно к пищевым аллергенам, уровень IgE был 397 МЕ/л. Что характерно, у детей, полисенсибилизированных как к аэроаллергенам, так и к пищевым аллергенам, уровень IgE составлял 3209 МЕ/л ( $p < 0,001$ ) [6].

На рис. 1 представлены результаты данных SCORAD и общие уровни IgE в сыворотке крови по результатам исследования N. Laske и B. Niggemann [6].

Согласно A. Wollenberg et al., АД можно разделить на индуцированный внешними и внутренними факторами, что соответствует фенотипическим проявлениям болезни [7]. Так, индуцированный внутренний фенотип проявляется нормальными уровнями общего и специфического IgE в сыворотке, преобладает у женщин и характеризуется относительно сохраненной барьерной функцией кожи [8]. В то же время внешний фенотип включает 80% всех детей с АД и обусловлен нарушением барьерной функции кожи, сенсибилизацией и высоким или чрезвычайно высоким уровнем IgE (более 20 000 МЕ/мл) [9].

<sup>1</sup> Проект клинических рекомендаций. Атопический дерматит. 2023 г. Режим доступа: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/100.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/100.html).

- **Рисунок 1.** Корреляция уровня IgE и индекса SCORAD [6]
- **Figure 1.** Correlation between IgE level and the SCORAD index [6]



Пациенты этого фенотипа характеризуются высокими рисками формирования БА, АР и пищевой аллергии, а также более тяжелым течением заболевания по сравнению с внутренним фенотипом [10].

### МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ГИПЕР-IgE-СИНДРОМОМ

Помимо классического типа АД – с мутацией в гене, кодирующем синтез белка филаггрина, существует тип, сочетающийся с генетически детерминированным гипер-IgE-синдромом, который характеризуется доминантно негативными мутациями STAT3. У пациентов с этим синдромом наблюдаются различные аллергические заболевания, включая АД тяжелого течения, при котором регистрируется повышение уровня Th2-цитокинов [11]. Это позволяет предположить эффективность терапии аутосомно-доминантного типа гипер-IgE-синдрома препаратами, нацеленными на Th2-опосредованные факторы воспаления, в частности ИЛ-4/ИЛ-13. R. Lévy et al. в 2020 г. описали эффективное применение дупилумаба в клиническом случае пациента с тяжелым АД и подтвержденным аутосомно-рецессивным типом гипер-IgE-синдрома. Пациент страдал крайне тяжелым течением АД с оценкой SCORAD 85,5/103 и уровнем IgE более 20 000 МЕ/л. В данном клиническом случае у пациента был отмечен значительный положительный эффект на фоне терапии дупилумабом. После трех инъекций в дозах 600, 300 и 300 мг был достигнут уровень SCORAD 23, а затем за 6 мес. лечения 0 баллов и снижение уровня IgE к 6-му месяцу до показателя менее 10 000 МЕ/л [11]. Таким образом, была показана возможность применения дупилумаба у сложного пациента с крайне высоким уровнем IgE, доказанной генетической мутацией, обусловившей гипер-IgE-синдром, и тяжелым течением АД.

В мировой литературе это не единственный пример применения дупилумаба у пациентов с высоким и крайне высоким уровнем IgE. Аналогичный случай был опубликован в 2021 г. учеными из Тайваня С.С. Su и Н.С. Tseng, в котором 18-летний пациент с тяжелым АД и уровнем IgE 55 700 МЕ/мл получал терапию дупилумабом, показавшую

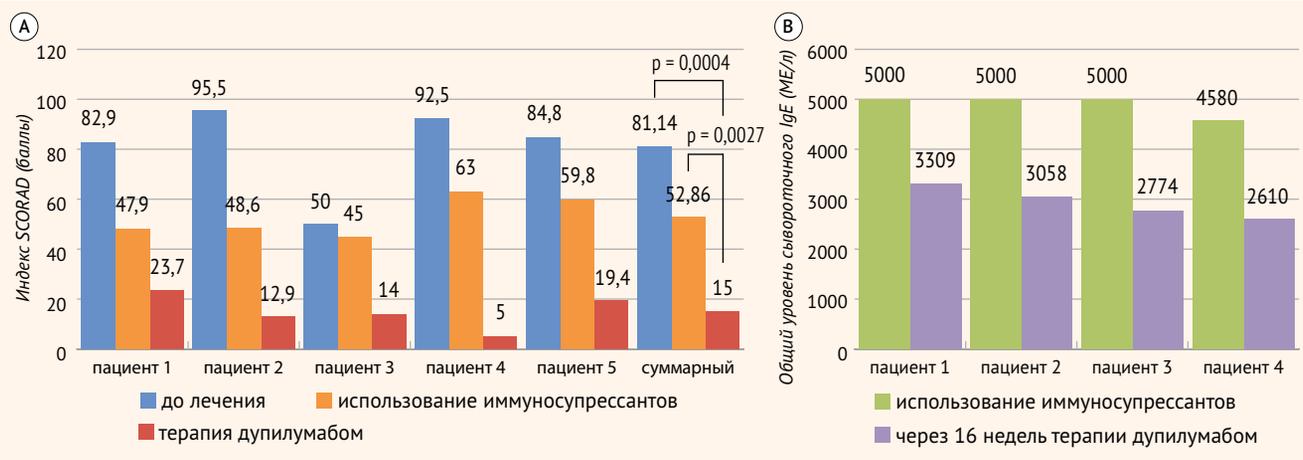
высокую эффективность у пациента с генетически доказанной мутацией и диагнозом гипер-IgE-синдрома. У пациента на фоне терапии удалось добиться клинически значимого эффекта в течение первых 4 нед. лечения. Авторы сообщили, что эритематозные папулы, лихенизированные бляшки и ксероз значительно улучшились после 10 инъекций. Улучшение также было выявлено в отношении следующих показателей: балл EASI (Eczema Area and Severity Index) снизился с 60 до 9,3, уровень IgE в сыворотке – с 55 700 до 13 800 МЕ/л (нормальный диапазон – менее 100 МЕ/л). Нежелательных явлений за описанный 19-месячный период терапии выявлено не было [12].

Еще один пример применения дупилумаба у пациентов с тяжелой формой АД также был описан в 2021 г. у ребенка 13 лет. Данный пациент имел крайне тяжелое течение АД: показатель индекса SCORAD по первоначальной оценке составил 91,7. В дополнение к АД пациент страдал тяжелой формой БА, АР и пищевой аллергией, включая яйца, арахис и орехи. Также у него была лекарственная аллергия на несколько антибиотиков с реакциями, варьирующими от сыпи и крапивницы до ангионевротического отека. К тому же была диагностирована задержка с выпадением молочных зубов; 8 зубов нуждались в удалении стоматологом и были описаны как мягкие с гиперкальцификацией. В возрасте 13 лет он уже получал терапию системными стероидами. Показатели уровня IgE были более 20 000 МЕ/л в возрасте 11 лет и более 50 000 МЕ/л – в возрасте 12 лет и старше. Авторами статьи было показано, что пациент получал терапию дупилумабом с возраста 12 лет, на фоне чего уровень IgE снизился до 5820 МЕ/л, показатель SCORAD снизился до 23,95 и, что немаловажно, был достигнут контроль БА и улучшились ростовые показатели ребенка, что авторы связали с прекращением необходимости терапии системными глюкокортикоидами [13].

### ПРИМЕНЕНИЕ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА В СИНТЕЗЕ IgE

Помимо упомянутых случаев сочетания АД с доказанным генетически детерминированным гипер-IgE-синдромом, в литературе описаны случаи успешного применения дупилумаба у пациентов с высоким уровнем IgE, у которых не проводились генетические обследования. Так, например, группа исследователей из Бразилии опубликовала данные по 5 пациентам обоего пола в возрасте 18–63 лет со средней продолжительностью заболевания 31,8 года и тяжелым течением АД, получавшим как традиционную терапию с применением топических средств, так и иммуносупрессивную (преднизолон, циклоспорин и метотрексат) с соответствующими осложнениями от данного лечения. Все пациенты не могли достичь контроля на фоне вышеописанной терапии, и всем было инициировано лечение дупилумабом. Все пациенты характеризовались высокими уровнями IgE (у 4 пациентов были исходные уровни выше 5000 МЕ/л, у одного 4580 МЕ/л) [2]. На рис. 2 представлены данные авторов статьи по результатам уровня SCORAD

- **Рисунок 2.** Динамика изменения шкалы SCORAD и уровня IgE до и в процессе терапии дупилумабом у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом (адаптировано из [2])
- **Figure 2.** Trends of changes in the SCORAD scores and IgE levels before and during dupilumab therapy in patients with severe atopic dermatitis (adapted from [2])



и IgE до лечения дупилумабом и после. На фоне лечения дупилумабом у всех пациентов значительно улучшилось течение АД в сравнении с предшествующей иммуносупрессивной терапией со значительным снижением частоты побочных реакций, вторичных инфекций и уровня общего и специфических IgE.

Таким образом, опыт специалистов из разных стран показывает, что высокий уровень IgE коррелирует с тяжестью течения АД и не является противопоказанием для биологической терапии дупилумабом, что обусловлено механизмом действия данного биологического препарата. Как известно, цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 являются главными в переключении продукции антител В-лимфоцитами с IgM на IgE, а также в индукции дифференцировки лимфоцитов в Th2 из наивных Т-клеток и поддержании аллергического воспаления. Дупилумаб представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, нацеленное на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4. Связываясь с ИЛ-4 $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, он блокирует сигнальный пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4 / ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих медиаторов воспаления 2-го типа, включая IgE<sup>2</sup>.

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение применения дупилумаба в терапии АД.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина М., 32 года, обратился с жалобами на обильные зудящие высыпания на теле с участками мокнутия, трещинами и шелушением, нарушением ночного сна из-за выраженного зуда, раздражительностью, усталостью и снижением настроения.

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с раннего детского возраста, когда стали проявляться симптомы зудящих высыпаний на коже в области лица и конечностей. Наблюдался педиатром по месту жительства и получал топическое лечение. С 10-летнего возраста появились симптомы АР: заложенность носа, ринорея, слезотечение при контакте с домашними животными (кошка), бытовыми аллергенами (домашняя пыль). В подростковом возрасте отметил улучшение течения кожного процесса, когда симптомы практически не беспокоили, замечал лишь склонность к сухости кожи, специальной терапии не получал. Отмечал периодические обострения АР и конъюнктивита при нахождении на даче и при контакте с животными. Ситуационно использовал антигистаминные препараты с положительным эффектом. Обращался к аллергологу по месту жительства. Проведено аллергологическое обследование методом кожного тестирования, где была выявлена сенсibilизация к шерсти кошки, собаки и аллергену клеща домашней пыли. Однако в возрасте 29 лет после перенесенного эмоционального стресса пациент отметил возобновление симптомов АД: помимо склонности к сухости кожи в осенний период, присоединились выраженный зуд, обильные высыпания на коже лица, туловища, конечностей, склонные к слиянию и формированию трещин. По этому поводу обратился к дерматологу, была назначена терапия топическими стероидами высокого класса активности (бетаметазон), однако ремиссии достичь не удалось. Применение мазей и кремов приносило лишь временное и незначительное улучшение состояния кожи. Продолжал наблюдаться у различных специалистов-дерматологов. В процессе подбора терапии пациенту назначено лечение внутримышечным введением дексаметазона, короткий курс которого принес значительный, но непродолжительный положительный эффект. При обследовании выявлено повышение уровня общего IgE до 13 000 МЕ/л, пациенту была предложена госпитализация с проведением курса плазмафереза. Данная терапия была проведена курсом 5 сеансов, однако состояние кожных покровов не улучшилось, а при контроле уровня общего IgE показатель

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Дупиксент®. Номер регистрации: ЛП-005440, дата регистрации: 04.04.2019. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5f4ab283-a619-4ee6-92a6-c29f6b02d4c5](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f4ab283-a619-4ee6-92a6-c29f6b02d4c5).

увеличился до 16 408 МЕ/л. Проведено специфическое аллергологическое обследование методом определения уровня специфических IgE, была выявлена сенсibilизация к бытовым (клещ домашней пыли *Deramatothogoides pteronissinus*, *Dermatofagoides farinae*), эпидермальным (перхоть лошади, шерсть хомяка, собаки и кошки) аллергенам.

Дальнейшая терапия представляла собой попытку проведения сеансов фототерапии – практически без эффекта. Пациент продолжал периодически использовать короткие курсы системных глюкокортикоидов с временным положительным эффектом. В течение двух последних лет пациент получал терапию дипроспаном 1 мл внутримышечно, из них последние полгода с частотой 1 раз в месяц. Однако на фоне этого лечения у пациента сохранялись высыпания на коже, продолжал беспокоить выраженный зуд, отмечалось увеличение массы тела, появились симптомы гинекомастии. В связи с отсутствием эффекта от терапии обратился за медицинской помощью к аллергологу на кафедру аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Эмоционально лабилен, фиксирован на своих ощущениях. Обращала на себя внимание двусторонняя симметричная гинекомастия, выделения из сосков не было. Кожный процесс распространенный, охватывает до 90% поверхности кожи. Покровы гиперемированы, сопровождаются обильным шелушением, очагами мокнутия и трещинами (в области подколенных ямок, в области голени задней и наружной поверхности бедер). В области живота, груди и шеи обильная папулезная сыпь, склонная к слиянию. Корочки и шелушение в области волосистой части головы. По остальным органам и системам без особенностей.

В анализе крови обращало на себя внимание увеличение уровня общего IgE до 26 568 МЕ/л.

При расспросе пациент отметил, что уровень интенсивности зуда составлял 8 из 10 по визуальной аналоговой шкале. По шкале SCORAD индекс составил 86,5 балла.

На рис. 3 представлены фотографии состояния кожных покровов пациента на момент обращения.

Обращает на себя внимание гиперемия кожи туловища, конечностей в виде эритематозно-макулезных высыпаний, местами сливного характера и обильное лихеноидное шелушение, отмечаются линейные или прерывистые следы расчесывания в подколенных областях, наружной поверхности голени и бедер. Кожа с выраженными участками утолщения и папулами, обильным лихеноидным шелушением и следами расчесов, множественными корочками и участками экзematизации. Местами трещины, мокнутие. Изменение формы молочных желез по типу гинекомастии. Пальпируются подмышечные и паховые лимфоузлы диаметром до 1,5–2 см, безболезненные, не спаянные к окружающим тканям.

Для дальнейшей тактики ведения и дополнительного обследования с целью уточнения причин повышения уровня общего IgE и исключения лимфопролиферативных заболеваний пациент был госпитализирован

в специализированное аллергологическое отделение Городской клинической больницы №24 (Москва). По данным обследования, общего и расширенного биохимического анализа крови все показатели в рамках допустимых значений, уровень С-реактивного белка – 2,21 мг/л. Антитела к гельминтам не выявлены. Проведено углубленное обследование на наличие аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, онкомаркеров, а также иммунохимическое исследование крови и мочи на наличие IgE миеломы – патологии не выявлено.

Из полученных результатов: подтверждена сенсibilизация по данным специфических IgE к аллергенам клеща домашней пыли, шерсти кошки, собаки, диагностирована сенсibilизация к непатогенным плесневым грибкам. По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости патологии не выявлено. При проведении диагностической гастроскопии выявлен поверхностный гастрит.

Диагноз: АД, III возрастной период, распространенная форма, тяжелого течения, стадия обострения. Персистирующий АР средней степени тяжести. Аллергия к клещу домашней пыли, шерсти кошки, собаки, непатогенным плесневым грибкам.

Лечение, проводимое пациенту на амбулаторном этапе, включало системные глюкокортикоиды в высокой дозе и оказалось недостаточно эффективным, к тому же на фоне проводимой стероидной терапии у пациента развились нежелательные явления в виде набора массы тела и явления гинекомастии. Принято решение о назначении биологической терапии дупилумабом. У пациента есть

● **Рисунок 3.** Состояние кожных покровов пациента М. на момент обращения

● **Figure 3.** Patient M.'s skin status during initial presentation



показание для назначения такого лечения – АД среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению.

Первая инъекция дупилумаба 600 мг подкожно введена в условиях аллергологического отделения 15 августа 2022 г. Местных и общих реакций на введение препарата отмечено не было. Уже спустя 2 нед. после первого введения препарата на очередном визите пациент отмечал значительное улучшение состояния, практически полное купирование зуда и улучшение кожного процесса. Отсутствовали новые очаги поражения, практически полностью исчезла гиперемия кожи, уменьшились воспалительные инфильтрации кожи, шелушение. Кожа стала более эластичной, исчезли трещины и мокнутие в области голеней и бедер, значительно меньше беспокоила сухость кожи, эксфолиации почти исчезли. На *рис. 4* представлены фотографии кожи через 2 нед. от момента первой инъекции: отмечается состояние кожи с уменьшением гиперемии, отсутствием новых элементов, признаками заживления предшествующих воспалительных очагов, в местах предыдущих высыпаний – умеренная гиперпигментация.

Дальнейшая терапия проводилась по стандартной схеме в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед. В динамике на 3-м месяце терапии пациенту был проведен контрольный анализ уровня общего IgE – 9857 МЕ/л, уровень зуда по визуальной аналоговой шкале – 1 из 10, индекс SCORAD 23. В общеклиническом анализе крови и расширенном контрольном биохимическом анализе без патологических изменений. В настоящее время пациент отмечает значительное улучшение качества жизни, нормализацию ночного сна, появление веры в свои силы и надежды на будущее.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дупилумаб – рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на рецептор ИЛ-4 $\alpha$ , тем самым блокирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13, которые являются ключевыми цитокинами, участвующими в патофизиологии как иммуновоспалительных, так и структурных изменений, лежащих в основе

● **Рисунок 4.** Состояние кожных покровов пациента М. через 2 недели после первой инъекции дупилумаба

● **Figure 4.** Patient M.'s skin status 2 weeks after the first injection of dupilumab



патогенеза Th2-воспаления. ИЛ-4 играет ключевую роль в поляризации клеток Th2, синтезе IgE и рекрутировании эозинофилов, ИЛ-13 синергизирует с ИЛ-4 в индуцировании производства IgE, а также способствует синтезу оксида азота, хемотаксису эозинофилов.

Полностью человеческое моноклональное антитело IgG4 дупилумаб связывается с ИЛ-4R $\alpha$ , тем самым предотвращая его взаимодействие как с ИЛ-4, так и с ИЛ-13. Этот механизм действия позволяет дупилумабу эффективно ингибировать воспаление Th2-типа [14]. Клинические улучшения, вызванные дупилумабом, связаны с уменьшением дисрегуляции иммунных механизмов. Согласно опубликованному в 2021 г. обзору по анализу данных, взятых из нескольких рандомизированных мультицентровых исследований по применению дупилумаба при БА и АД, дупилумаб эффективно подавлял основные биомаркеры T2-воспаления, в первую очередь такие, как тимусзависимый регуляторный хемокин, IgE. В этом же обзоре было показано постепенное снижение уровня общего IgE на фоне терапии дупилумабом у пациентов с АД [15]. Снижение биомаркеров, наблюдаемое на фоне лечения дупилумабом, согласуется с механизмом действия препарата, что доказывает ключевую центральную роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в T2-воспалении и дополнительно подтверждает гипотезу о том, что блокада этих цитокиновых путей оказывает важное противовоспалительное действие при воспалительных заболеваниях 2-го типа [16].

Важным аспектом применения дупилумаба является тот факт, что он представляется более безопасной альтернативой классической иммуносупрессивной терапии АД. В наблюдаемом нами клиническом случае на протяжении полугода терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений, в том числе и при лабораторном контроле показателей.

В настоящее время уже появились сообщения о безопасности и эффективности данного препарата у детей от 6 мес. до 6 лет с неконтролируемым АД. В журнале The Lancet были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, куда были включены 162 ребенка в возрасте от 6 мес. до 6 лет с АД неконтролируемого течения, получавшие терапию дупилумабом или плацебо. Все пациенты были распределены на две группы: 83 получили лечение дупилумабом и 79 – плацебо. В данном исследовании эффект от терапии оценивался по шкалам IGA (Investigator Global Assessment – общая оценка исследователем) и EASI. Через 16 нед. терапии наблюдались значимые различия по основным конечным точкам эффективности: IGA 0–1 балл был достигнут у 28% пациентов, получавших дупилумаб, в сравнении с 4% получавших плацебо; EASI-75 – у 53 и 11% соответственно. Частота побочных эффектов не имела значимых различий за исключением конъюнктивита, который чаще наблюдался у пациентов, получавших дупилумаб (5 и 0% соответственно). Таким образом, получено клиническое подтверждение того, что профиль эффективности и безопасности препарата дупилумаб у детей с АД от 6 мес. до 6 лет не отличается от такового в старших возрастных группах [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат дупилумаб применяется у пациентов с тяжелыми формами АД, сопровождающегося повышением уровня общего IgE, однако он продемонстрировал свои положительные терапевтические возможности у пациентов с доказанным генетическим гипер-IgE-синдромом, что, однако, в настоящий момент не включено в официальную инструкцию. Что касается рассмотренного клинического случая, то клиническая картина характерна для тяжелого течения

АД, при котором повышение уровня общего IgE является часто встречающимся вариантом, и вопрос о проведении дополнительного обследования для исключения генетических мутаций является открытым. Точная роль IgE в патогенезе АД в настоящее время остается не до конца ясной и является предметом дальнейшего изучения. Понимание этих механизмов поможет улучшить подбор терапии. 

Поступила / Received 01.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2023

Принята в печать / Accepted 14.02.2023

## Список литературы / References

- Boguniewicz M., Leung D. Atopic Dermatitis. In: Jaffe H.S., Bucalo L.R., Sherwin S.A. (eds). *Anti-Infective Applications of Interferon-Gamma*. Boca Raton: CRC Press; 1992, pp. 67–84. <https://doi.org/10.1201/9781003066903>.
- Giavina-Bianchi M., Rizzo L.V., Giavina-Bianchi P. Severe atopic dermatitis: Dupilumab is not just safer, but more efficient. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):792–797. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.12.005>.
- Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132–1138. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>.
- Silverberg J.I., Barbarot S., Gadhari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P. et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>.
- Kawai K., Kawai K., Kamei N., Kishimoto S. Levels of serum IgE, serum soluble-Fc epsilon R1I, and Fc epsilon R1I(+) peripheral blood lymphocytes in atopic dermatitis. *J Dermatol*. 1992;19(5):285–292. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1992.tb03226.x>.
- Laske N., Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(1):86–88. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2003.00106.x>.
- Wollenberg A., Thomsen S.F., Lacour J.P., Jaumont X., Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):100519. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>.
- Tokura Y. Atopic Dermatitis: Common Extrinsic and Enigmatic Intrinsic Types. In: Kabashima K. (ed). *Immunology of the Skin*. Tokyo: Springer; 2016, pp. 339–358. [https://doi.org/10.1007/978-4-431-55855-2\\_21](https://doi.org/10.1007/978-4-431-55855-2_21).
- Holm J.G., Agner T., Clausen M.L., Thomsen S.F. Determinants of disease severity among patients with atopic dermatitis: association with components of the atopic march. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(3):173–182. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01895-z>.
- Pugliarello S., Cozzi A., Gisondi P., Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(1):12–20. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07508.x>.
- Lévy R., Béziat V., Barbieux C., Puel A., Bourrat E., Casanova J.L., Hovnanian A. Efficacy of Dupilumab for Controlling Severe Atopic Dermatitis in a Patient with Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020;40(2):418–420. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00751-4>.
- Su C.J., Tseng H.C. Treatment efficacy of dupilumab in a hyper-immunoglobulin E syndrome patient with severe atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*. 2021;11:60–62. <https://doi.org/10.1016/j.jdcrr.2021.03.007>.
- Joshi T.P., Anvari S., Gupta M.R., Davis C.M., Hajjar J. Case Report: Dupilumab Successfully Controls Severe Eczema in a Child With Elevated IgE Levels and Recurrent Skin Infections. *Front Pediatr*. 2021;9:646997. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.646997>.
- Pelaia C., Pelaia G., Crimi C., Maglio A., Armentaro G., Calabrese C. et al. Biological Therapy of Severe Asthma with Dupilumab, a Dual Receptor Antagonist of Interleukins 4 and 13. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6):974. <https://doi.org/10.3390/vaccines10060974>.
- Hamilton J.D., Harel S., Swanson B.N., Brian W., Chen Z., Rice M.S. et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(7):915–931. <https://doi.org/10.1111/cea.13954>.
- Le Floch A., Allinne J., Nagashima K., Scott G., Birchard D., Asrat S. et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(5):1188–1204. <https://doi.org/10.1111/all.14151>.
- Paller A.S., Simpson E.L., Siegfried E.C., Cork M.J., Wollenberg A., Arkwright P.D. et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908–919. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2).

## Информация об авторах:

**Себекина Оксана Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-аллерголог консультативно-диагностического отделения, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)

**Передельская Марина Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры, кафедра аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-аллерголог консультативно-диагностического отделения, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; SPIN-код: 3336-5507; [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Юдин Александр Александрович**, к.м.н., доцент кафедры иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением аллергологии и иммунологии, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; [youdine@gmail.com](mailto:youdine@gmail.com)

## Information about the authors:

**Oksana V. Sebekina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Allergist of the Consultative and Diagnostic Department, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pisto-vaya St., Moscow, 127015, Russia; [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)

**Marina Yu. Peredelskaya**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Allergist of the Consultative and Diagnostic Department, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pisto-vaya St., Moscow, 127015, Russia; [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Natalia M. Nenasheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Alexander A. Yudin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Immunology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pisto-vaya St., Moscow, 127015, Russia; [youdine@gmail.com](mailto:youdine@gmail.com)