

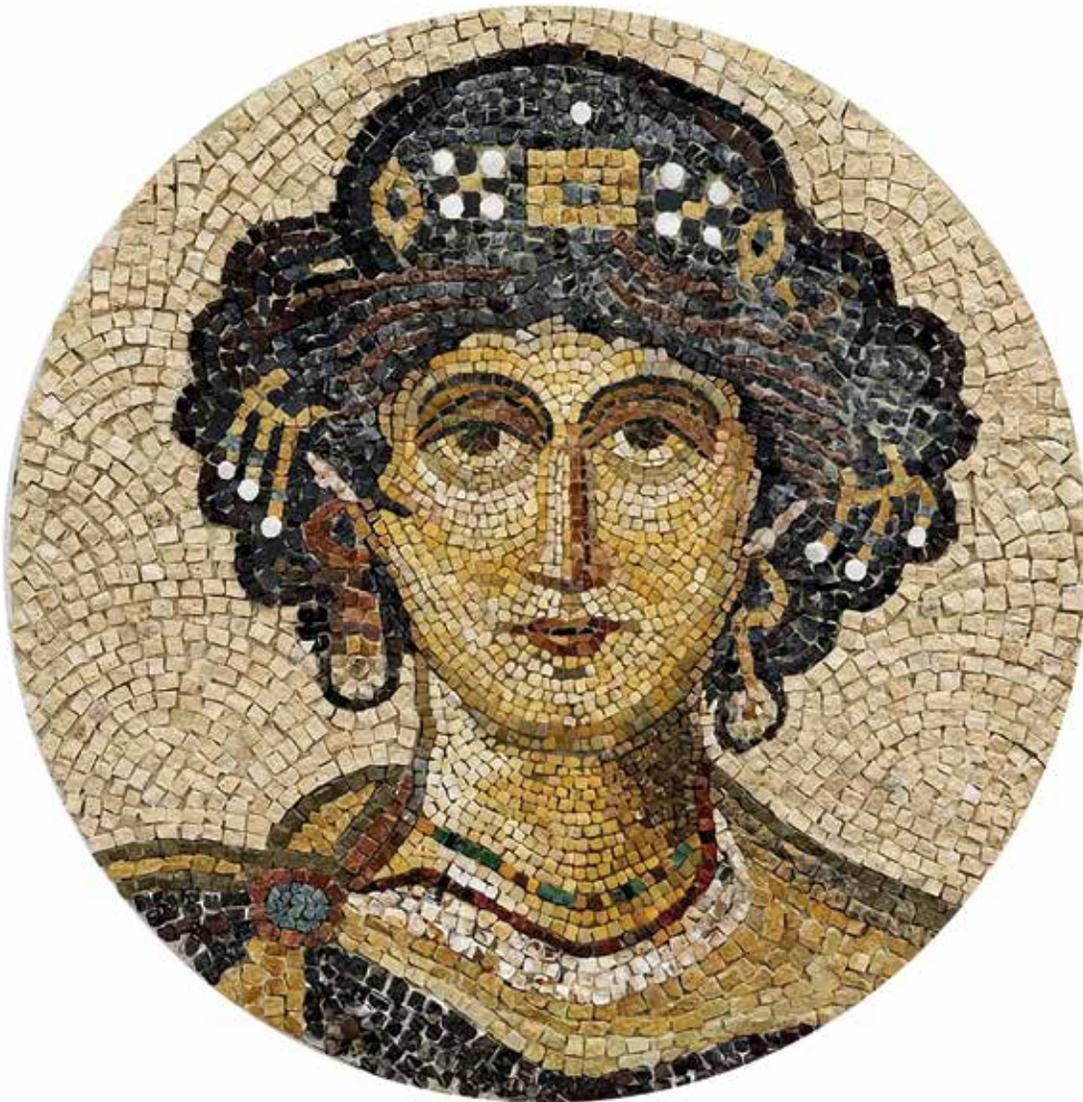
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 14

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 на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 августа 2023 г.

Тираж 6 500 экз. Цена свободная.

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
pdpiska@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 August 31, 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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.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
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.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
No.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) (*заостроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*гинекология*)

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

Ервичников А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города 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, заостроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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*)

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

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, Полклиника №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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Хильевич 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*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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.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*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health 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., Sverzhivskiy 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.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of 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*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-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

Новости. Открытия и события 10

Заболевания кожи

Церикидзе Н.Г., Сакания Л.Р., Оленич И.В., Корсунская И.М.
Место дерматокосметики в терапии розацеа 12

Матушевская Е.В., Владимирова Е.В., Матушевская Ю.И.
Применение комбинированного препарата с адапаленом/метронидазолом при акне 17

Жукова О.В., Артемьева С.И.
Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза 24

Тлиш М.М., Шавилова М.Е.
Контактный дерматит: этиопатогенетические аспекты формирования клинической картины
и рациональный выбор наружной терапии 37

Дворянкова Е.В., Дениева М.И., Хисматуллина З.Р.
Микробиом кожи у пациентов с акне 45

Курдина М.И., Коленько Н.Г.
Оценка эффективности и безопасности нетакамиба при псориазе волосистой части головы 53

Мезенцев А.В., Денисова Е.В., Соболев В.В., Корсунская И.М.
Роль аларминов в патогенезе псориаза 62

Чебышев С.Н., Соболев В.В., Геппе Н.А., Соболева А.Г., Корсунская И.М.
Изменение экспрессии *IL-17* у педиатрических больных псориазом 71

Буланов М.Н., Казаков А.А., Хамаганова И.В., Казакова П.О., Потапова С.В.
Клиническое наблюдение развития сепсиса у пациентки с буллезным пемфигоидом 76

Косметология

Холупова Л.С., Суркичин С.И., Пономарева Д.М.
Влияние антивозрастного уходового средства на основные морфофункциональные параметры кожи 82

Трихология

Катханова О.А.
Опыт использования линии средств с миноксидилом в терапии стресс-индуцированных
нерубцовых форм алопеции 89

Терещенко Г.П., Потеев Н.Н., Гаджигорова А.Г., Жукова О.В., Андреев О.Н.
Эффективность узкополосной средневолновой терапии 311 нм при лечении пациентов
с гнездовой алопецией, ассоциированной с атопическим дерматитом 98

Жукова О.В., Артемьева С.И.
Комплексный уход за кожей при псориазе: эффективный контроль с помощью современных
дерматокосметических средств 105



Content

News, discoveries and events10

Dermal diseases

Tserikidze N.G., Sakaniya L.R., Olenich I.V., Korsunskaya I.M.
The role of dermatocosmetics in the management of rosacea12

Matushevskaya E.V., Vladimirova E.V., Matushevskaya Yu.I.
The use of a combination drug with adapalene/metronidazole for acne17

Zhukova O.V., Artemyeva S.I.
The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis24

Tlish M.M., Shavilova M.E.
Contact dermatitis: etiopathogenetic aspects of the formation of the clinical picture
and the rational choice of external therapy37

Dvoriankova E.V., Denieva M.I., Khismatullina Z.R.
Skin microbiome in patients with acne45

Kurdina M.I., Kolenko N.G.
Efficacy and safety assessment of netakimab in scalp psoriasis53

Mezentsev A.V., Denisova E.V., Sobolev V.V., Korsunskaya I.M.
The role of alarmins in the pathogenesis of psoriasis62

Chebysheva S.N., Sobolev V.V., Geppe N.A., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M.
Alterations in *IL-17* expression in pediatric patients with psoriatic arthritis71

Bulanov M.N., Kazakov A.A., Khamaganova I.V., Kazakova P.O., Potapova S.V.
Clinical case of the sepsis development in a patient with bullous pemphigoid76

Cosmetology

Kholupova L.S., Surkichin S.I., Ponomareva D.M.
Effect of an anti-aging care product on the main morphofunctional skin parameters82

Trichology

Katkhanova O.A.
Experience in using minoxidil product line for the treatment of stress-induced non scarring alopecia89

Tereshchenko G.P., Potekaev N.N., Gadzhigoroeva A.G., Zhukova O.V., Andreenko O.N.
Efficacy of therapy with 311 nm narrow-band UVB 311 nm in the treatment of patients
with alopecia areata associated with atopic dermatitis98

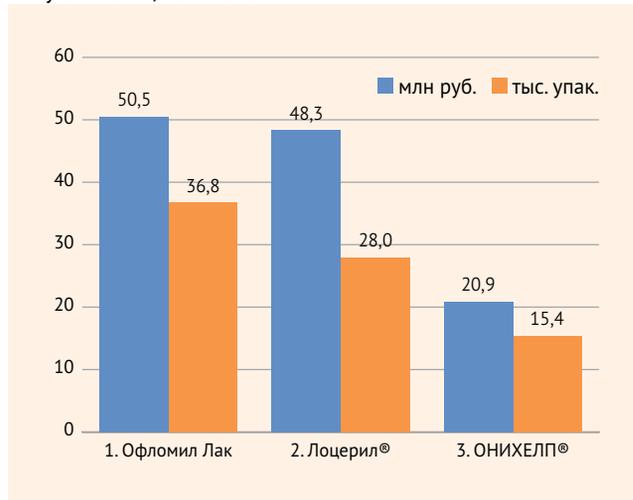
Zhukova O.V., Artemyeva S.I.
Complex skin care for psoriasis: effective control with modern dermatocosmetic products105

Расстановка сил в группе лаков на основе аморолфина

Надежда Калинина, аналитик, ООО «Эр Эм Аналитика»

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов для наружной терапии онихомикоза рекомендуется использовать противогрибковые лаки аморолфина (уровень достоверности А1)¹. По итогам всего II квартала 2023 г. наиболее популярным аморолфинсодержащим препаратом стал Офломил лак, его продажи в аптеках составили 87 тыс. упак., что эквивалентно 116,3 млн руб. в ценах конечного потребления. В целом стоит отметить внушительную динамику бренда: за последние месяцы положительный прирост продаж позволил ему прочно укрепиться в лидерах сегмента: в мае 2023 г. Офломил лак стал самым быстрорастущим среди аналогов (прирост продаж к маю 2022 г. составил +45% в рублях и +25% в упаковках), опередив даже оригинальный ЛП (Лоцерил®). Такая динамика позволила бренду в мае 2023 г. выйти в лидеры в категории как лаков для лечения грибка ногтей², так и лаков на основе МНН аморолфин в натуральном выражении. А уже в июне 2023 г. Офломил лак прочно занял лидерство и в рублях, и в упаковках³ (рис.). Также стоит отметить и ценовой диапазон бренда – по сравнению с оригинальным ЛП стоимость одной упаковки Офломила лака доступнее на 21%⁴, что делает препарат экономически более выгодным средством. Согласно клиническим рекомендациям¹ лаки аморолфина 5% необходимо

● **Рисунок.** Топ-3 аморолфинсодержащих ЛП в рублях и в упаковках, июнь 2023 г.



Источник: IQVIA (розничный рынок; розничные цены)

наносить 1–2 раза в неделю в течение 6 мес. при поражении ногтей на кистях и в течение 9–12 мес. при поражении ногтей на стопах. При такой схеме нанесения одной упаковки Офломила 2,5 мл хватит на полгода (средняя цена 1 138 руб.), а упаковки 5 мл – на год терапии (средняя цена 1 833 руб.). Важно отметить, что стоимость одной упаковки оригинального ЛП в объеме 2,5 мл практически сопоставима одной упаковке Офломила за объем 5 мл, что дает возможность использовать продукт в два раза дольше с максимальной выгодой для пациента.

ОФЛОМИЛ ЛАК

для лечения и профилактики грибка ногтей

МНН АМОРОЛФИН

Высокоактивен в отношении как **наиболее распространенных**, так и **редких возбудителей** онихомикоза¹

Проникает в глубокие слои ногтя и **сохраняет активную концентрацию** до 10 дней¹

Наносить **1-2 раза в неделю**



ДОСТУПЕН В ФОРМЕ **2,5 И 5 МЛ**

Противопоказания: повышенная чувствительность к аморолфину или другим компонентам препарата; **Нежелательные реакции** отмечаются редко; **Особые указания:** Следует избегать попадания препарата в глаза, уши и на слизистые оболочки. При попадании лака в глаза необходимо немедленно промыть их водой. В случае, если разрушению или грибковому поражению подвержено более 2/3 ногтевой пластинки, необходимо назначение соответствующей пероральной терапии; **Отпускают без рецепта.**

1. Общая характеристика лекарственного препарата Офломил Лак, 5%, лак для ногтей лекарственный, РУ ЛП-№(002317)-(PF-RU) от 10.05.2023, доступно на <https://portal.eaeunion.org/>, дата обращения 27.07.2023. 2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами кистей, стоп и туловища. Москва 2020.

© Glenmark ООО «Гленмарк Имплэкс» 115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, д.2, стр.3 БЦ «Вивальди Плаза» 2 этаж, ОГРН 1037709081585 ЛП-002798, № RUS-OFL-017_08-2023

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

Место дерматокосметики в терапии розацеа

Н.Г. Церикидзе¹, <https://orcid.org/0000-0003-2758-4002>, gn998@mail.ru

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

И.В. Оленич¹, <https://orcid.org/0000-0001-5753-2567>, 9332307@gmail.com

И.М. Корсунская^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Розацеа является хроническим воспалительным заболеванием, поражающим кожу лица. Данная патология характеризуется гиперемией, эритемой, телеангиоэктазией и другими проявлениями, а также сопровождается рядом неприятных симптомов, таких как чувство жжения, зуда, стянутости кожных покровов. Патогенез заболевания пока остается не до конца изученным. Но принято считать, что в его основе лежит иммунная дисфункция, кроме того, чрезмерная колонизация клещем *Demodex* и воздействие ультрафиолета могут играть роль в развитии розацеа. Заболеваемость розацеа во всем мире достигает 5%, отмечается, что некоторые народности более склонны к данному заболеванию. Терапия розацеа представляется весьма сложной задачей для специалиста. Тактика лечения отличается в зависимости от формы заболевания. Для папуло-пустулезной формы розацеа существует широкий ряд методов лечения, включающих системные и местные препараты и даже физиотерапию. Однако терапия эритематозных форм розацеа в основном сводится к применению дерматокосметики. Для пациентов с розацеа важно подобрать средства, которые в первую очередь могут эффективно снять гиперемию и неприятные ощущения на коже и будут обладать хорошей переносимостью. Также необходимо, чтобы дерматокосметический состав обладал противовоспалительным действием и способностью восстанавливать поврежденную кожу. В данной статье приводится собственный опыт применения подобного средства в монотерапии эритематозной формы розацеа и комплексном лечении папуло-пустулезной формы заболевания. Среди пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа значимый эффект достигнут к 3–4-й нед. комплексной терапии. В качестве примера эффективности терапии приводим случай пациентки Н. 46 лет.

Ключевые слова: папуло-пустулезная форма розацеа, эритематозная розацеа, телеангиэктазия, фиматозные изменения, воспаление

Для цитирования: Церикидзе НГ, Сакания ЛР, Оленич ИВ, Корсунская ИМ. Место дерматокосметики в терапии розацеа. *Медицинский совет*. 2023;17(14):12–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-267>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of dermatocosmetics in the management of rosacea

Natalia G. Tserikidze¹, <https://orcid.org/0000-0003-2758-4002>, gn998@mail.ru

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

Irina V. Olenich¹, <https://orcid.org/0000-0001-5753-2567>, 9332307@gmail.com

Irina M. Korsunskaya^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Rosacea is a chronic inflammatory disease that affects the facial skin. This pathology is characterized by hyperaemia, erythema, telangiectasia and other manifestations. It is also accompanied by a group of unpleasant symptoms, such as burning sensations, itching, and skin tightness. The pathogenesis of the disease has not been sufficiently studied. But it is generally accepted that it is based on abnormalities in the immune system. In addition, excessive *Demodex* colonization and exposure to ultraviolet radiation may play a role in the development of rosacea. The incidence rate of rosacea worldwide reaches 5%. It is emphasized that some ethnicities face a greater risk of this disease than others. It is a very difficult task to treat rosacea for a specialist. The therapeutic approach differs in different forms of the disease. There is a wide range of treatments available for papulopustular rosacea, including systemic and topical medications and even physiotherapy. However, the therapy of erythematous rosacea mainly centres around the use of dermatocosmetic care. For patients with rosacea, it is important to choose products that, first of all, can effectively reduce skin redness and discomfort and will be well tolerated. A dermo-cosmetic composition has to have an anti-inflammatory effect and the ability to repair damaged skin. This article presents our own experience of using such drug in the monotherapy of erythematous rosacea and in the complex treatment of papulopustular disease. A significant effect had been achieved at 3–4 weeks of complex therapy in patients with papulopustular rosacea. We present a clinical case report of a 46-year-old patient N. as an example of the effectiveness of therapy.

Keywords: rosacea, papulo-pustular form of rosacea, erythematous rosacea, dermatocosmetics

For citation: Tserikidze NG, Sakaniya LR, Olenich IV, Korsunskaya IM. The role of dermatocosmetics in the management of rosacea. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-267>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа представляет собой хроническое воспалительное заболевание с рядом кожных проявлений, локализуемых в области лица и включающих гиперемию, непреходящую эритему, папулы/пустулы, телеангиэктазии и фиматозные изменения [1–4]. Вторичные проявления, такие как зуд, жжение или покалывание, часто наблюдаются у больных розацеа [5]. Патогенез и патофизиология розацеа до конца не изучены [6–8], но считается, что способствующими факторами являются иммунная дисфункция, инфекция *Demodex* и воздействие ультрафиолетового излучения [2]. В 2002 г. розацеа была классифицирована на следующие четыре подтипа: эритематозно-телеангиэктатическая, папуло-пустулезная, фиматозная и офтальмологическая [9]. В 2017 г. был рекомендован фенотипический подход для диагностики и классификации [2, 10–12]. Фиксированная центрально-лицевая эритема и фиматозные изменения независимо друг от друга рассматриваются как диагностические критерии розацеа [10].

Только в США более 16 млн пациентов страдают розацеа, в некоторых регионах распространенность достигает 18%, особенно среди населения с преобладающим «кельтским» наследием, например в Ирландии [13]. Во всем мире распространенность оценивается более чем в 5%. Женщины и мужчины поражаются в равной степени [14]. Однако распространенность розацеа во многих странах, включая крупные страны, такие как Китай и Австралия, все еще плохо изучена, и распространенность, особенно эритематозной розацеа, требует тщательной дифференциации от других эритематозных заболеваний и причин гиперемии, таких как нейроэндокринные опухоли.

Розацеа обычно возникает симметрично в центре лица и имеет некоторые гендерные и возрастные различия. Например, ринофима встречается почти исключительно у мужчин, гиперемия и эритема часто являются первыми признаками заболевания в более молодом возрасте, а телеангиэктазии составляют первые очаги розацеа в более старшем возрасте. Общие проявления розацеа включают гиперемию, транзиторную или постоянную эритему, телеангиэктазии, папулы, пустулы, фиматозные образования и (микро)отек [9, 15]. Несмотря на типичную центрально-лицевую локализацию розацеа, причинно-следственная связь с уникальным центрально-лицевым составом кожи, характеризующимся плотным присутствием сальных желез, плотной нервной и сосудистой сетью и клещами *Demodex*, пока не может быть окончательно установлена. Тем не менее инвазия *Demodex* увеличивается у некоторых пациентов с розацеа, и эрадикация, по-видимому, облегчает симптомы розацеа, вероятно, за счет предотвращения образования провоспалительных цитокинов [2, 16].

ЗАДАЧИ ТЕРАПИИ

Терапия розацеа – довольно сложная задача. Для папуло-пустулезных форм существует широкий спектр подходов к лечению, однако при эритематозной форме в основном применяется дерматокосметика.

В 2018 г. Общество дермофармацевтики опубликовало руководство по дерматокосметике для использования при розацеа [17]. В частности, указывается, что должна быть продемонстрирована эффективность и переносимость этих косметических средств, и документация по продукту должна быть доступна дерматологам и фармацевтам. A. Guertler et al. оценили эффективность и безопасность мицеллярной воды, крема и сыворотки у 50 пациентов европеоидной расы с розацеа и наблюдали значительное уменьшение эритемы лица и симптомов, связанных с розацеа [18]. H Baldwin et al. оценили эффективность и переносимость тонирующего ежедневного увлажняющего крема для лица SPF-30 у 33 женщин с розацеа легкой и средней степени тяжести и непреходящей эритемой, жалующихся на чувства сухости и стянутости/натяжения кожи. По результатам исследования было показано, что увлажняющее средство действительно улучшило внешний вид кожи у пациентов, склонных к розацеа [19]. Исследование, включающее 42 субъекта, показало, что применение пены для умывания, ежедневного солнцезащитного крема и ночного крема улучшает увлажнение кожи и барьерную функцию кожи [20], при этом более 90% субъектов сообщили, что данный режим ухода был приятным и эффективным и они будут продолжать придерживаться его.

НАШ ОПЫТ ТЕРАПИИ

В своей практике для терапии различных дерматозов, сопровождающихся ярко выраженной эритемой, мы часто применяем дерматокосметику LE SANTI® Microbiome skincare. Ранее нами были опубликованы данные по эффективности применения SOS-спрея успокаивающего LE SANTI® для снятия гиперемии, сухости и зуда, вызванных различными причинами [21]. В состав спрея входят пантенол, комплекс пребиотиков и пробиотиков, лецитин, натрия гиалуронат, ксилит, молочная кислота и экстракт тасманского перца.

Комплекс пробиотиков и пребиотиков способен влиять на уровень провоспалительных цитокинов [22, 23]. Молочная кислота отвечает за нормализацию pH кожи, который нарушается при воспалительном процессе [24]. Ксилит стимулирует апоптоз клеток, ускоряет высвобождение липидов и их перемещение между зернистым и роговым слоем, тем самым улучшая ламеллярную структуру и повышая барьерную функцию кожи [25]. Лецитин

● **Рисунок 1.** Пациентка Н. 46 лет, до терапии
 ● **Figure 1.** Patient N., 46 years old, before therapy



● **Рисунок 2.** Пациентка Н. 46 лет, после терапии
 ● **Figure 2.** Patient N., 46 years old, after therapy



также выступает в качестве ингредиента, восстанавливающего защитную функцию кожи. Пантенол обладает регенерирующим и смягчающим действием, питает и быстро снимает раздражение, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Натрия гиалуронат отвечает за глубокое увлажнение кожи, улучшение ее тонуса и упругости. Но особый интерес представляет экстракт тасманского перца. В частности, благодаря полигодиалу он оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие и снимает покраснение. Также показано, что средства, содержащие экстракт тасманского перца, улучшают состояние кожи и повышают в ней концентрации проколлагена I и эластина [26]. Учитывая состав SOS-спрея успокаивающего LE SANTI® и ранее полученные результаты его хорошей переносимости, было предложено его применение у пациентов с розацеа.

Под нашим наблюдением находились 19 пациентов в возрасте от 36 до 55 лет: 9 пациентов с эритематозной формой розацеа и 10 пациентов – с папуло-пустулезной. Пациентам с папуло-пустулезной формой в качестве системной терапии был назначен метронидазол, всем пациентам в качестве средства ухода для снятия симптомов (гиперемии, отечности, чувства жжения/стянутости

кожи) рекомендовано применение SOS-спрея LE SANTI® 2 раза в день утром и вечером. Через 10 дней в группе пациентов с эритематозной формой розацеа заметно уменьшилась гиперемия, отечность полностью регрессировала. Кожные покровы приобрели более здоровый вид. Пациентами отмечено отсутствие ранее наблюдавшихся неприятных ощущений на коже. Среди пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа значимый эффект достигнут к 3–4-й нед. комплексной терапии. Отмечалось разрешение папуло-пустулезных высыпаний, регресс неприятных проявлений заболевания.

В качестве примера эффективности средства LE SANTI приводим клинический случай пациентки Н. 46 лет. Объективно на коже лица отмечается ярко выраженная гиперемия, отечность, множественные папулезные элементы (*рис. 1*).

Жалуется на чувство стянутости и приступы жара, сопровождающиеся усилением гиперемии. Через 1 мес. комплексной терапии на коже лица отмечается отсутствие отечности, легкая гиперемия. Папулезные элементы разрешились, оставив поствоспалительную пигментацию (*рис. 2*). Пациентка отмечает отсутствие ранее беспокоивших неприятных симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывает зарубежный и собственный опыт, адекватно подобранная дерматокосметика способствует достижению хороших клинических результатов в терапии розацеа различных форм. В частности, можно рекомендовать применение SOS-спрея LE SANTI®, чей состав направлен на устранение гиперемии и таких неприятных

симптомов, как чувство жжения, стянутости и пр., часто возникающих при розацеа. Также дерматокосметика, восстанавливающая pH, барьерную функцию и структуру кожных покровов, оказывает благотворное влияние при любых воспалительных заболеваниях кожи.

Поступила / Received 03.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2023
Принята в печать / Accepted 22.07.2023



Список литературы / References

1. Wang Y, Zhang H, Fang R, Tang K, Sun Q. The top 100 most cited articles in Rosacea: a bibliometric analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):2177–2182. <https://doi.org/10.1111/jdv.16305>.
2. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):431–438. <https://doi.org/10.1111/bjd.15122>.
3. Dursun R, Daye M, Durmaz K. Acne and rosacea: what's new for treatment? *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13020. <https://doi.org/10.1111/dth.13020>.
4. Trave I, Merlo G, Cozzani E, Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and anti-parasitic effect on Demodex mites. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13093. <https://doi.org/10.1111/dth.13093>.
5. Johnson SM, Berg A, Barr C. Managing Rosacea in the clinic: from pathophysiology to treatment – a review of the literature. *J Clin Aesth Dermatol.* 2020;13(4 Suppl):S17–S22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802248>.
6. Rainer BM, Thompson KG, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Bui J et al. Characterization and analysis of the skin microbiota in Rosacea: a case-control study. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):139–147. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00471-5>.
7. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med.* 2005;352(8):793–803. <https://doi.org/10.1056/NEJMc042829>.
8. Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2018;36(2):81–86. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.11.001>.
9. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odum R, Powell F. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):584–587. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120625>.
10. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):148–155. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.037>.
11. Wang YA, James WD. Update on rosacea classification and its controversies. *Cutis.* 2019;104(1):70–73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487337>.
12. Thyssen JP. Subtyping, phenotyping or endotyping rosacea: how can we improve disease understanding and patient care? *Br J Dermatol.* 2018;179(3):551–552. <https://doi.org/10.1111/bjd.16942>.
13. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S27–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.043>.
14. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):282–289. <https://doi.org/10.1111/bjd.16481>.
15. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med.* 2005;352(8):793–803. <https://doi.org/10.1056/NEJMc042829>.
16. Holmes AD, Spoenlin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):156–166. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.055>.
17. Kresken J, Kindl U, Wigger-Alberti W, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M. Dermocosmetics for use in Rosacea: guideline of the Society for Dermopharmacy. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(3):147–154. <https://doi.org/10.1159/000486688>.
18. Guertler A, Jøntvedt NM, Clanner-Engelshofen BM, Cappello C, Sager A, Reinholz M. Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(10):2627–2633. <https://doi.org/10.1111/jocd.13591>.
19. Baldwin H, Santoro F, Lachmann N, Teissedre S. A novel moisturizer with high sun protection factor improves cutaneous barrier function and the visible appearance of rosacea-prone skin. *J Cosmetic Dermatol.* 2019;18(6):1686–1692. <https://doi.org/10.1111/jocd.12889>.
20. Santoro F, Lachmann N. An open-label, intra-individual study to evaluate a regimen of three cosmetic products combined with medical treatment of Rosacea: cutaneous tolerability and effect on hydration. *Dermatol Ther.* 2019;9(4):775–784. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-00331-4>.
21. Сакания Л Р, Оленич ИВ, Корсунская ИМ. Чувствительная кожа: что за этим стоит и как помочь пациентам? *Медицинский алфавит.* 2022;8(7):75–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-75-78>.
22. Sakaniya LR, Olenich IV, Korsunskaya IM. Sensitive skin: What is behind it and how to help patients? *Medical Alphabet.* 2022;8(7):75–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-75-78>.
23. Di Lodovico S, Gasparri F, Di Campli E, Di Fermo P, D'Ercole S, Cellini L, Di Giulio M. Prebiotic Combinations Effects on the Colonization of Staphylococcal Skin Strains. *Microorganisms.* 2020;9(1):37. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010037>.
24. Tang SC, Yang JH. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules.* 2018;23(4):863. <https://doi.org/10.3390/molecules23040863>.
25. Salli K, Lehtinen MJ, Tiihonen K, Ouwehand AC. Xylitol's Health Benefits beyond Dental Health: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2019;11(8):1813. <https://doi.org/10.3390/nu11081813>.
26. Gaillard E, Boisnic S, Branchet MC, Lamour I, Keophiphath M. Tasmannia lanceolata leaf extract alleviates stretch mark appearance in a randomized, placebo-controlled clinical trial in women and stimulates extracellular matrix synthesis in ex vivo human skin explants. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(6):1923–1932. <https://doi.org/10.1111/jocd.13780>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, И.В. Оленич

Написание текста – И.М. Корсунская, Л.Р. Сакания

Обзор литературы – Н.Г. Церикидзе

Перевод на английский язык – И.М. Корсунская

Редактирование – И.М. Корсунская

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Корсунская

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Irina V. Olenich

Text development – Irina M. Korsunskaya, Luiza R. Sakaniya

Literature review – Natalia G. Tserikidze

Translation into English – Irina M. Korsunskaya

Editing – Irina M. Korsunskaya

Approval of the final version of the article – Irina M. Korsunskaya

Согласие пациентов на публикацию: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

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

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:

Церикидзе Наталья Георгиевна, врач-дерматокосметолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; gn998@mail.ru

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

Оленич Ирина Владимировна, врач-дерматолог, заведующая отделением дневного стационара, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; 9332307@gmail.com

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:

Natalia G. Tserikidze, Dermatocosmetologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; gn998@mail.ru

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

Irina V. Olenich, Dermatologist, Head of the day Hospital Department, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; 9332307@gmail.com

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

Применение комбинированного препарата с адапаленом/метронидазолом при акне

Е.В. Матушевская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>, matushevskaya@mail.ru

Е.В. Владимирова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>, wellena@list.ru

Ю.И. Матушевская², <https://orcid.org/0000-0001-5995-6689>, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

¹ Федеральное научно-клиническое центр Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

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

Резюме

Последние достижения в области изучения влияния микробиома кожи в развитии акне обуславливают необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения при стойких или рецидивирующих формах заболевания. В обзоре представлен анализ зарубежных и отечественных исследований по вопросам патогенеза и лечения акне. Приводятся последние данные о роли дисбаланса микробиома кожи в развитии акне. Потеря фило-типического разнообразия *Cutibacterium acnes* действует как триггер активации врожденного иммунитета и хронического воспаления при акне. Выделены основные направления в лечении акне, основанные на международных и российских клинических рекомендациях. В настоящее время новое решение в терапии акне заключается в мультимодальном подходе к воздействию на различные звенья патогенеза акне для повышения терапевтической эффективности, безопасности и повышения приверженности пациента к терапии. Определено место топических комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой в терапии легкой и среднетяжелой формы акне. В связи с растущей резистентностью к антибиотикам и их более ограниченному применению отмечена необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения. Фиксированная комбинация адапалена/метронидазола, согласно проведенным исследованиям, является высокоэффективным методом терапии папуло-пустулезного акне умеренной и средней степени тяжести. При сравнении применения фиксированных комбинаций адапалена/метронидазола и адапалена/克林дамицина в лечении пациентов с акне отмечена сопоставимая эффективность и хорошая переносимость обеих комбинаций. На основании данных зарубежных и отечественных исследований показано, что комбинированный препарат адапалена/метронидазола является эффективным и безопасным средством в терапии акне легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: акне, наружная терапия, адапален, метронидазол, комбинированные препараты

Для цитирования: Матушевская ЕВ, Владимирова ЕВ, Матушевская ЮИ. Применение комбинированного препарата с адапаленом/метронидазолом при акне. *Медицинский совет.* 2023;17(14):17–22. <https://doi.org/10.21518/ms2023-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of a combination drug with adapalene/metronidazole for acne

Elena V. Matushevskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>, matushevskaya@mail.ru

Elena V. Vladimirova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>, wellena@list.ru

Yuliya I. Matushevskaya², <https://orcid.org/0000-0001-5995-6689>, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

¹ Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

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

Abstract

The latest advances in the research of the effect of skin microbiome on the occurrence of acne raised the need for the development of new effective treatments for the long-term use in persistent or recurrent disease. The review presents an analysis of foreign and domestic studies on the issues of pathogenesis and treatment of acne. The latest data on the role of skin microbiome imbalance in the occurrence of acne are presented. The *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss acts as a trigger for innate immunity activation and chronic inflammation in acne. We show the main directions in the treatment of acne based on international and Russian clinical guidelines. Today, a new solution in acne therapy lies in a multimodal approach to the impact on various links in the pathogenesis of acne to increase therapeutic efficacy, safety, and patient adherence to therapy. The place of topical fixed-dose combination drugs in the treatment of mild to moderate acne has been determined. Due to the growing resistance to antibiotics and their more limited use, it was observed that there is a need to develop new effective treatments for the long-term use. The studies showed that the fixed combination of adapalene/metronidazole is a highly effective treatment for moderate to moderately severe papulopustular acne. The

comparative analysis of the use of fixed-dose combinations of adapalene/metronidazole and adapalene/clindamycin in the treatment of patients with acne revealed the comparable efficacy and good tolerability of both combinations. The findings of foreign and domestic studies have proved that the adapalene/metronidazole combination is an effective and safe drug to treat mild to moderate acne.

Keywords: acne, topical therapy, adapalene, metronidazole, combination drugs

For citation: Matushevskaya EV, Vladimirova EV, Matushevskaya Yul. The use of a combination drug with adapalene/metronidazole for acne. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-249>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акне – это хроническое воспалительное заболевание pilosebационного комплекса с многофакторной этиологией [1]. Распространенность акне в разных странах и среди разных возрастных групп варьирует от 35 до 100% [2]. Поражения при акне могут проявляться в виде открытых и закрытых комедонов, воспалительных папул, пустул и узлов. Лицо, грудь и верхняя часть спины – наиболее уязвимые участки. Осложнения, вызванные акне, такие как рубцы или поствоспалительная гиперпигментация, оказывают глубокое негативное воздействие на психическое здоровье [3].

При акне традиционно наблюдается аномальная пролиферация кератиноцитов, нарушение выработки кожного сала, воспаление сальных желез и колонизация *Cutibacterium acnes*. В последнее время междисциплинарные исследования по изучению патогенеза акне значительно продвинулись. Новые данные о патофизиологических процессах акне с точки зрения биологии сальных желез, процессов кератинизации и дифференцировки кератиноцитов, воспаления, роли микробиома кожи в развитии акне прояснили патогенез заболевания [4]. Помимо традиционно описанных патогенетических механизмов, современные исследования показывают, что на развитие и обострение акне влияют определенные факторы, такие как генетика, стресс, диета [5].

Основные принципы лечения акне за последние годы практически не изменились. В контексте растущей антибиотикорезистентности во всем мире наблюдается глобальный переход от монотерапии антибиотиками к их более ограниченному применению. Последние достижения в области изучения влияния микробиома кожи в развитии акне обуславливают необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения при стойких или рецидивирующих формах заболевания.

РОЛЬ МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АКНЕ

Патогенез акне состоит из четырех основных аспектов:

- 1) повышенное содержание андрогенов, которые стимулируют пролиферацию кератиноцитов, выработку кожного сала и рост сальных желез;
- 2) аномальная пролиферация кератиноцитов, приводящая к образованию комедонов;

3) воспаление волосяного фолликула;

4) бактериальная колонизация [6, 7].

Помимо повышенной выработки кожного сала сальными железами, диссебореи и фолликулярного ороговения волосяных протоков, недавно был изучен еще один важный патогенетический фактор акне – микробиом и его взаимодействие с врожденной иммунной системой [6, 7]. Микробиом кожи (бактерии, вирусы и грибы) состоит из комменсальных микробов, которые образуют резидентный микробиом, и патогенных микробов из окружающей среды, которые временно живут на коже и образуют транзитный микробиом [8]. При акне резидентный микробиом включает *S. acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, транзитный микробиом включает *Staphylococcus aureus* [9]. *S. acnes* является основным комменсалом нормальной кожной флоры, а также вносит свой вклад в патогенез акне [10]. Присутствуя на низком уровне на поверхности кожи, *S. acnes* представляет собой доминирующий вид бактерий, обитающих в сально-волосяных фолликулах. В ряде исследований было показано, что акне не связано с чрезмерной пролиферацией *S. acnes* [11–13]. При проведении метагеномных исследований была установлена одинаковая распространенность *S. acnes* у пациентов с акне и здоровых людей (контрольная группа) или несколько более высокий уровень *S. acnes* у здоровых испытуемых, что изменило традиционное представление о роли чрезмерной пролиферации *S. acnes* в патогенезе акне [14, 15]. В нескольких исследованиях были получены новые данные, которые уточнили роль микробиома кожи в патогенезе акне. В работах J.B. Hall et al. и S. Ramasamy et al. при изучении микробиома кожи у больных акне показано изменение нормального распределения микробов, т. е. микробный дисбаланс, в частности, потеря разнообразия флотипов *S. acnes* [16, 17]. В других исследованиях также был выявлен микробный дисбаланс на лице у пациентов с легкой и умеренной степенью акне, а также на спине у пациентов с тяжелой формой заболевания [18–20].

Микробный дисбаланс, нарушение микробного разнообразия и баланса между флотипами *S. acnes*, по-видимому, играют важную роль в возникновении акне [10]. Потеря флотипического разнообразия *S. acnes* действует как триггер активации врожденного иммунитета и хронического воспаления при акне [21].

Акне может быть вызвано разными штаммами *S. acnes*, включая флотип IA1, который ассоциирован с акне и преобладает при нем. Сравнительный анализ генома

показал, что штаммы *S. acnes*, связанные с акне, несут дополнительные гены вирулентности по сравнению со штаммами того же фило типа, функционирующими как комменсалы [22]. Кроме того, ассоциированные с акне штаммы продуцируют значительно более высокие уровни провоспалительных метаболитов, порфиринов, которые генерируют активные формы кислорода и индуцируют воспаление в кератиноцитах [23]. *S. acnes* активируют Toll-подобные рецепторы на клетках врожденного иммунитета, что приводит к синтезу провоспалительных интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-17) и формированию Th1 и Th17 [24].

Небактериальные микроорганизмы – грибы *Malassezia spp.* и клещи *Demodex* – также имеют решающее значение для регуляции гомеостаза кожи.

Роль *Demodex* (*Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*) в патогенезе дерматологических заболеваний все еще остается дискуссионной. *Demodex* является представителем резидентной флоры микробиома кожи. Тем не менее ряд исследователей указывают, что клещи *Demodex* способны к патогенному паразитированию и являются наиболее часто выявляемыми при ряде дерматозов микробными агентами, которые могут осложнять клиническую картину и течение заболевания. При повышенном салоотделении колонии *Demodex* разрастаются. В последнее время было проведено много исследований, оценивающих ассоциацию между акне и *Demodex*. Метаанализ Y.E. Zhao et al., включивший более 40 000 людей пубертатного возраста (11–25 лет), показал достоверную ассоциацию *Demodex* с акне [25]. Показано, что морфофункциональные особенности кожи пациентов с акне (показатели себуметрии, pH, влажность) являются факторами, способствующими росту *Demodex* [26]. В исследовании U.G. Akçınar et al. показано, что у пациентов с акне общая частота заражения клещами *Demodex* составила 55%. Это на 32% больше, чем в контрольной группе (относительный риск (ОР) 2,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,34–3,36) [27]. Положительная реакция на *Demodex* является фактором риска развития акне (ОР 5,286; 95% ДИ 2,299–12,153, $p < 0,001$) [28].

В настоящее время *Demodex* не признается обязательной причиной возникновения акнеформных дерматозов. Данные о значении клеща *Demodex* в развитии акне противоречивы. Тем не менее в настоящее время считается, что *Demodex* все же является одним изотягающих факторов течения акне и через стимуляцию врожденного иммунного ответа может служить дополнительным патофизиологическим триггером воспалительных процессов.

Malassezia – самый распространенный грибок на коже – также может быть вовлечен в патогенез рефрактерных акне. Белки *Malassezia* являются иммуногенными и вызывают формирование гуморального и клеточного ответа. Липаза *Malassezia* в 100 раз активнее, чем у *S. acnes*, и может активировать врожденный иммунитет, вызывать нейтрофильное воспаление и способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов. Однако точная роль *Malassezia* в патофизиологии акне до конца не изучена [29].

ТЕРАПИЯ АКНЕ

Современные методы лечения акне представлены различными местными и системными медикаментозными препаратами. Согласно мировым рекомендациям, при легкой и средней тяжести акне назначается наружная терапия с применением местных ретиноидов, бензоилпероксида, антибиотиков и азелаиновой кислоты [30–33]. При неэффективности терапии папуло-пустулезного акне или акне тяжелой степени тяжести целесообразно присоединение системных антибиотиков и (или) системного изотретиноина.

В настоящее время новое решение в терапии акне заключается в мультимодальном подходе для воздействия на различные звенья патогенеза акне [31]. Экспертами Глобального альянса было рекомендовано применение комбинации топических ретиноидов с противомикробными препаратами для повышения терапевтической эффективности, безопасности, снижения риска антибиотикорезистентности и повышения приверженности пациента к терапии [31, 34, 35].

Топические ретиноиды – предпочтительный метод лечения и поддерживающей терапии акне [31]. Топические ретиноиды (адапален, третиноин и тазаротен) – группа производных витамина А, которые модулируют экспрессию генов. Топические ретиноиды предотвращают образование комедонов, регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, обладают противовоспалительным действием, уменьшают появление атрофических рубцов, предотвращают развитие гиперпигментации.

В систематическом обзоре S.S. Kolli et al. были проанализированы базы данных PubMed и Embase для оценки эффективности, безопасности и переносимости местных ретиноидов в терапии акне [36]. Было показано, что топические ретиноиды безопасны и эффективны для лечения акне. Установлено, что адапален обладает более благоприятным профилем переносимости среди топических ретиноидов. Адапален может быть предпочтительным средством для лечения акне в случаях ретиноид-наивных пациентов или пациентов с синдромом чувствительной кожи.

Для оптимизации терапии акне рекомендовано применение адапалена в комбинации с противомикробными средствами. Так, было установлено, что комбинированная терапия топическим препаратом адапалена/бензоилпероксида обеспечивает значительно большую эффективность, чем монотерапия адапаленом [37]. Комбинированная терапия может быть назначена в виде отдельных препаратов или фиксированной комбинации в одном продукте [38]. В сетевом метаанализе, проведенном B. Stuart et al., показано, что топические препараты с фиксированной комбинацией продемонстрировали более выраженную эффективность, лучший профиль переносимости и качество жизни, чем монотерапия или комбинированная терапия в виде отдельных препаратов [39–41]. Для лечения акне доступен ряд комбинированных топических препаратов с фиксированными

дозами, включая комбинации адапалена/бензоилпероксида, адапалена/克林дамицина и клиндамицина/бензоилпероксида [42]. В связи с растущей резистентностью к антибиотикам и их более ограниченному применению отмечена необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения в лечении акне.

В РФ зарегистрирован новый топический препарат с фиксированной комбинацией адапалена/метронидазола (адапален 1,0 + метронидазол 10,0) для лечения акне легкой и средней степени тяжести. Метронидазол зарегистрирован как противопроtoзойное и противомикробное лекарственное средство. В нескольких исследованиях продемонстрирован бактерицидный эффект метронидазола в отношении *S. acnes* [43–45]. Метронидазол оказывает антимикробное действие путем ингибирования синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты [46]. У метронидазола отмечается поcтантibiотический эффект, который в зависимости от действующей концентрации препарата определяется в пределах 3 ч. Метронидазол запускает неспецифический механизм защиты, активизирует клеточный иммунитет. В экспериментальных системах было показано, что метронидазол снижает число циркулирующих нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, продукцию провоспалительных цитокинов [46–48]. Метронидазол обладает антиоксидантной активностью: снижает продукцию нейтрофильными лейкоцитами активных соединений кислорода, гидроксильных радикалов и пероксида водорода, которые являются потенциальными оксидантами, способными вызывать повреждение тканей в месте воспаления [49–51]. Таким образом, в основе терапевтического эффекта метронидазола могут лежать антибактериальные, противовоспалительные, иммуносупрессивные, а также антиоксидантные действия [52].

Ряд исследований посвящены изучению эффективности применения топического метронидазола в лечении акне [52–54]. В сравнительном исследовании P. Gamborg Nielsen определял эффективность, переносимость и приверженность лечению пациентов с акне в параллельных группах с применением топических препаратов в виде монотерапии 2%-м гелем метронидазолом и 5%-м гелем бензоилпероксидом [55]. По данным автора, в исследовании установлено, что 2%-й гель метронидазол показал бoльшую эффективность с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с 5%-м гелем бензоилпероксидом. Также было показано, что эффективность топической терапии с применением 2%-го геля метронидазола или 5%-го геля бензоилпероксида у пациентов с акне была статистически равноценна по эффективности системной терапии с применением окситетрациклина.

В исследовании V.K. Jain et al. рассмотрен вопрос сравнительной эффективности и безопасности терапии акне топическими препаратами с фиксированной комбинацией и комбинированной терапии в виде отдельных препаратов, одним из которых был метронидазол.

В результате проведенного исследования установлено, что эффективность и безопасность препарата с фиксированной комбинацией бензоилпероксида/克林дамицина и режима комбинированного применения бензоилпероксида и метронидазола сопоставимы, статистически значимой разницы не выявлено [56, 57].

В 2022 г. группой авторов (И.М. Хисматулина и др.) проведено открытое сравнительное проспективное наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности терапии акне легкой и средней степени тяжести топическими препаратами с фиксированными дозами – гелем с содержанием адапалена 0,1% и метронидазола 1% (Метрогил А), гелем с содержанием адапалена 0,1% и клиндамицина 1% и монотерапии адапаленом¹ [58]. В результате исследования авторы констатировали, что препараты с фиксированной комбинацией адапалена 0,1% / метронидазола 1% (гель Метрогил А) и адапалена 0,1% / клиндамицина 1% (гель) продемонстрировали сопоставимую эффективность исследованных схем лечения и достоверно ($p < 0,05$) более высокую эффективность, чем при монотерапии адапаленом. Нежелательные местные реакции встречались у пациентов всех трех групп, чаще всего сухость кожи (1-я группа – 52,9%, 2-я группа – 74,1%, 3-я группа – 64,5%), и характеризовались легкой и умеренной степенью выраженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время новое решение в терапии акне заключается в мультимодальном подходе к воздействию на различные звенья патогенеза акне [32]. Топические препараты с фиксированной комбинацией позволяют повысить эффективность терапии, безопасность, качество жизни и потенциально повышают комплаентность и приверженность пациента назначенному лечению.

В 2021 г. в РФ зарегистрирован новый топический препарат с фиксированной комбинацией – Метрогил® А для местной терапии акне. Препарат выпускается в форме геля и содержит два активных ингредиента: адапален 0,1% + метронидазол 1%. Адапален играет важную роль в лечении акне, обеспечивает противовоспалительное действие, предотвращает образование комедонов, атрофических рубцов и гиперпигментации. Метронидазол зарегистрирован как противомикробное и противопроtoзойное средство. Помимо этого, метронидазол обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием. Благодаря сочетанию свойств адапалена и метронидазола Метрогил А особенно эффективен в терапии акне с преобладанием воспалительных поражений кожи.

Отечественные и зарубежные руководства по лечению пациентов с воспалительными акне, комедонами или их сочетанием считают первой линией терапии топические ретиноиды. Комбинации топических ретиноидов с противомикробными препаратами повышают

¹ National Institute for Health and Care Excellence. Acne vulgaris: management (NICE guideline NG198). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198>.

терапевтическую эффективность, безопасность, снижают риск антибиотикорезистентности и повышают приверженность пациента терапии. Комбинация адапалена 0,1% и метронидазола 1% Метрогил® А в терапии акне легкой и средней степени тяжести является эффективным и безопасным топическим препаратом и соответствует требованиям современных принципов лече-

ния. Высокая эффективность, безопасность и приверженность позволяют рекомендовать гель Метрогил® А для терапии акне в широкой практике дерматологов и косметологов.



Поступила / Received 24.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2023
Принята в печать / Accepted 14.07.2023

Список литературы / References

- Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. 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>.
- Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
- Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(6):479–488. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0099-z>.
- Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Res.* 2020;9:792. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25588.1>.
- Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(3):277–285. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654075>.
- Suh DH, Kwon HH. What's new in the pathophysiology of acne? *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl. 1):13–19. <https://doi.org/10.1111/bjd.13634>.
- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(Suppl. 5):8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2019;8(7):987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.
- Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2152–2160. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.21>.
- Dessinioti C, Katsambas A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):163–167. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.008>.
- Miura Y, Ishige I, Soejima N, Suzuki Y, Uchida K, Kawana S, Eishi Y. Quantitative PCR of Propionibacterium acnes DNA in samples aspirated from sebaceous follicles on the normal skin of subjects with or without acne. *J Med Dent Sci.* 2010;57(1):65–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20437767/>.
- Omer H, McDowell A, Alexeyev OA. Understanding the role of Propionibacterium acnes in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):118–129. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.003>.
- Pécaostaings S, Roques C, Nocera T, Peraud C, Menegeaud V, Khammari A, Dréno B. Characterisation of Cutibacterium acnes phylotypes in acne and in vivo exploratory evaluation of Myrtacine®. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(Suppl. 2):15–23. <https://doi.org/10.1111/jdv.15042>.
- Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep.* 2016;6:39491. <https://doi.org/10.1038/srep39491>.
- Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, Kidd BA, Dudley JT, Thiboutot DM, Nelson AM. Isolation and Identification of the Follicular Microbiome: Implications for Acne Research. *J Invest Dermatol.* 2018;138(9):2033–2040. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.038>.
- Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL Jr, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):691–699. <https://doi.org/10.1111/bjd.18230>.
- Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(Suppl. 1):18–24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>.
- Dagnelie MA, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dréno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Exp Dermatol.* 2019;28(8):961–967. <https://doi.org/10.1111/exd.13988>.
- Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL Jr, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):691–699. <https://doi.org/10.1111/bjd.18230>.
- Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2340–2348. <https://doi.org/10.1111/jdv.15795>.
- Tomida S, Nguyen L, Chiu BH, Liu J, Sodergren E, Weinstock GM, Li H. Pan-genome and comparative genome analyses of propionibacterium acnes reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *mBio.* 2013;4(3):e00003-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00003-13>.
- Johnson T, Kang D, Barnard E, Li H. Strain-Level Differences in Porphyrin Production and Regulation in Propionibacterium acnes Elucidate Disease Associations. *mSphere.* 2016;1(1):e00023-15. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00023-15>.
- Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, Kim J. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):316–324. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.842>.
- Zhao YE, Hu L, Wu LP, Ma JX. A meta-analysis of association between acne vulgaris and Demodex infestation. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2012;13(3):192–202. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1100285>.
- Turan N, Kapıcıoğlu Y, Saraç G. The Effect of Skin Sebum, pH, and Moisture on Demodex Infestation in Acne Vulgaris and Rosacea Patients. *Turkiye Parazitol Derg.* 2017;41(3):143–147. <https://doi.org/10.5152/tpd.2017.5068>.
- Akçınar UG, Ünal E, Doğruman Al F. Demodex spp. as a possible aetio-pathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(2):174–181. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.75239>.
- Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020;95(2):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.023>.
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2019;8(7):987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI 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>.
- Conforti C, Chello C, Giuffrida R, di Meo N, Zalaudek I, Dianzani C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13548. <https://doi.org/10.1111/dth.13548>.
- Кубанов АА, Аравийская ЕА, Самцов АВ, Кондрахина ИН, Михакова ЮБ, Ласеев ДИ. *Акне вульгарные: проект клинических рекомендаций.* М.; 2020. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/e74/e74c488d-017cd6029c87c4b38753a7bf.docx>.
- Dréno B, Bissonnette R, Gagné-Henley A, Barankin B, Lynde C, Kerrouche N, Tan J. Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars with Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Subjects with Moderate or Severe Facial Acne: Results of a 6-Month Randomized, Vehicle-Controlled Trial Using Intra-Individual Comparison. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):275–286. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0352-y>.
- 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>.
- Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. 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>.
- Keating GM. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged ≥ 12 years. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(6):407–420. <https://doi.org/10.2165/11208170-000000000-00000>.
- Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):141–152. <https://doi.org/10.2165/11597880-000000000-00000>.

39. 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>.
40. Schaller M, Sebastian M, Röss C, Seidel D, Hennig M. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):966–973. <https://doi.org/10.1111/jdv.13541>.
41. Hayashi N, Kurokawa I, Siakpere O, Endo A, Hatanaka T, Yamada M, Kawashima M. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol*. 2018;45(8):951–962. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14497>.
42. Ghali F, Kang S, Leyden J, Shalita AR, Thiboutot DM. Changing the face of acne therapy. *Cutis*. 2009;83(Suppl. 2):4–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363873/>.
43. Balakrishnan R, Dubey S, Dhole TK, Boruah LC, Srivastava S. Comparative antimicrobial efficacy of Metapex, Metronidazole, BioPure MTAD, Aztreonam on *Bacteroides fragilis* and *Propionibacterium acne*. *J Conserv Dent*. 2013;16(4):327–330. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.114361>.
44. Appelbaum PC, Chatterton SA. Susceptibility of anaerobic bacteria to ten antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;14(3):371–376. <https://doi.org/10.1128/aac.14.3.371>.
45. Sigeti JS, Guiney DG Jr, Davis CE. Mechanism of action of metronidazole on *Bacteroides fragilis*. *J Infect Dis*. 1983;148(6):1083–1089. <https://doi.org/10.1093/infdis/148.6.1083>.
46. Narayanan S, Hünerbein A, Getie M, Jäckel A, Neubert RH. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(8):1125–1130. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.8.0010>.
47. Fararjeh M, Mohammad MK, Bustanji Y, Alkhatib H, Abdalla S. Evaluation of immunosuppression induced by metronidazole in Balb/c mice and human peripheral blood lymphocytes. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(2):341–350. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.10.018>.
48. Gutiérrez García M, López Lunar E, Fernández Arenas O, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Neutropenia inducida por dosis terapéuticas de metronidazol intravenoso. *Farm Hosp*. 2009;33(4):231–233. [https://doi.org/10.1016/s1130-6343\(09\)72171-3](https://doi.org/10.1016/s1130-6343(09)72171-3).
49. Адаскевич ВП. Периоральный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2008;(1):17–20. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/207/2071b1dc84fb7a5a5787d4c5caa429e8.pdf>.
- Адаскевич ВП. Perioral dermatitis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum*. 2008;(1):17–20. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/207/2071b1dc84fb7a5a5787d4c5caa429e8.pdf>.
50. Падейская ЕН. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. *Consilium Medicum*. 2004;6(1):32–40. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91719>.
- Падейская ЕН. 5-Nitroimidazoles – antimicrobials for the treatment of bacterial and protozoal infections. *Consilium Medicum*. 2004;6(1):32–40. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91719>.
51. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):191–199. <https://doi.org/10.2165/00128071-200001030-00007>.
52. Khodaeiani E, Fouladi RF, Yousefi N, Amirnia M, Babaeinejad S, Shokri J. Efficacy of 2% metronidazole gel in moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):279–281. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.97666>.
53. Tong D, Peters W, Barnetson RS. Evaluation of 0.75% metronidazole gel in acne – a double-blind study. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):221–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01170.x>.
54. Bannatyne RM. Metronidazole, its bioactive metabolites and acne. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(4):298–299. <https://doi.org/10.1185/03007999909116500>.
55. Gamborg Nielsen P. Topical metronidazole gel. Use in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1991;30(9):662–666. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb03499.x>.
56. Kaur J, Sehgal VK, Gupta AK, Singh SP. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(2):106–110. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.157155>.
57. Jain VK, Chopra KL, Dayal S. Comparative evaluation of topical benzoyl peroxide, metronidazole and benzoyl peroxide – clindamycin combination in treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1998;64(2):71–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921719/>.
58. Хисматулина ИМ, Файзуллина ЕВ, Гусарова ЕС, Набиева РР. Результаты наружной терапии акне легкой и средней степени тяжести комбинированными препаратами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(4):487–492. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221041487>.
- Хисматулина ИМ, Файзуллина ЕВ, Гусарова ЕС, Набиева РР. Outcomes of topical combination therapies of mild to moderate acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya*. 2022;21(4):487–492. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202221041487>.

Информация об авторах:

Матушевская Елена Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; matushevskaya@mail.ru

Владимирова Елена Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; welena@list.ru

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

Information about the authors:

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

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

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

Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза

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

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

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

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

Резюме

Псориаз – иммуноопосредованное заболевание кожи, ассоциирующееся с повышенным риском возникновения коморбидной патологии и существенным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза необходимо назначение системных методов терапии. Новейшая парадигма лечения стала возможной благодаря постоянному углублению знаний патофизиологии заболевания. В настоящее время известен четкий механизм, вплоть до молекулярного уровня, относительно того, какие цитокины вовлечены в патогенез псориазической болезни. Интерлейкин (ИЛ) 23 опосредованно активизирует путь Th17, что, согласно гипотезе, вносит основной вклад в воспаление, наблюдаемое при псориазе, что в том числе доказывается высокой эффективностью применения биологических агентов – ингибиторов ИЛ-23. Очевидно, что в области генно-инженерной биологической терапии псориаза достигнут большой прогресс как в плане безопасности, так и в плане эффективности. Однако остро стоит вопрос выбора биологического препарата индивидуально у каждого пациента, в том числе в случае инициации первого генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) у бionaивного больного. В статье приведен обзор ключевых моментов при выборе ГИБП в зависимости от коморбидного фона, а также описан клинический случай успешной терапии бionaивного пациента с сопутствующим депрессивным расстройством в анамнезе на фоне тяжелого течения псориаза. Успешное применение ингибитора ИЛ-23 (препарата гуселькумаб) позволило добиться стойкой ремиссии и улучшения качества жизни, что в свою очередь положительно повлияло и на коморбидный фон пациента. Данное наблюдение позволяет сделать вывод о том, что выбор в качестве первого биологического агента препарата гуселькумаб является достаточно эффективной, безопасной и перспективной опцией в лечении тяжелых форм псориаза.

Ключевые слова: псориаз, псориазический артрит, гуселькумаб, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы интерлейкина 23, Дерматологический индекс качества жизни

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет.* 2023;17(14):24–34. <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis

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

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

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

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

Abstract

Psoriasis is an immune-mediated skin disease associated with an increased risk of comorbidities and a significant negative impact on the quality of life of patients. In moderate and severe forms of psoriasis it is necessary to assign systemic therapies. The newest paradigm of treatment has become possible as a result of constant deepening of knowledge of pathophysiology of the disease. A clear mechanism is finally known down to the molecular level as to which cytokines are involved in the pathogenesis of psoriatic disease. Interleukin (IL)-23 mediates the activation of the Th17 pathway, which is hypothesised to be a major contributor to the inflammation observed in psoriasis, as proven, among other things, by the high efficacy of IL-23 inhibitor biological agents. It is obvious that great progress has been made in the field of genetically engineered biological therapy for psoriasis, both in terms of safety and efficacy. However, the issue of selecting a biologic drug individually in each patient is pressing, including in the case of initiation of the first genetically engineered biological drug in bionaive patients. The article provides an overview of the key points in the process of biological drug selection depending on the present comorbidities, and also describes a clinical case of successful therapy of a bionaive patient with concomitant depressive disorder in the anamnesis against the backdrop of a severe course of psoriasis. Successful use of IL-23 inhibitor (Guselkumab) allowed to achieve persistent remission and improve the quality of life, which in turn had a positive effect on the patient's comorbid profile. This observation allows us to conclude that the use of guselkumab as the first biological agent is a rather effective, safe and promising option in the treatment of severe psoriasis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, guselkumab, genetically engineered biologic therapy, interleukin 23 inhibitors, DLQI

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(14):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи с возможным вовлечением опорно-двигательного аппарата и возникновением различных коморбидных патологий.

На сегодняшний день патогенез псориаза рассматривается как чрезвычайно сложный иммунный каскад с участием врожденной и адаптивной иммунной системы. В частности, взаимодействие Т-клеток и кератиноцитов, по-видимому, играет наиболее значимую роль: нарушение активности Т-клеток способствует гиперпролиферации и аномальной дифференцировке кератиноцитов, тогда как сами кератиноциты дополнительно поддерживают иммунные ответы, обеспечивающие рекрутирование дендритных клеток. Псориатический процесс обычно начинается с активации плазматоидных и миелоидных дендритных клеток, индуцируемых комплексами антимикробных пептидов (LL37), интерлейкина (ИЛ) -26, РНК и ДНК кератиноцитов. Впоследствии данные дендритные клетки высвобождают ИЛ-12 и 23, активируя Th1 и Th17, которые в свою очередь высвобождают цитокины ИЛ-17, интерферон- γ , фактор некроза опухоли (ФНО) - α и ИЛ-22. В целом пролиферацию Th17-лимфоцитов и продукцию ими ИЛ-17 индуцирует ИЛ-23, который относится к семейству гетеродимерных цитокинов и состоит из 2 субъединиц – p19 и p40, преимущественно продуцирующихся макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Помимо ИЛ-23, субъединицу p40 также содержит ИЛ-12. Структурное отличие ИЛ-12 от ИЛ-23 состоит в том, что другой субъединицей ИЛ-12 является p35, а не p19. Механизм действия ИЛ-23 состоит в том, что он связывается с рецепторным комплексом на поверхности Т-лимфоцитов и миелоидных дендритных клеток, макрофагов и моноцитов, что приводит к активации внутриклеточных факторов транскрипции (STAT3-STAT4 и NF- κ B), они перемещаются в ядро клетки и связываются с активатором гена ИЛ-17, в связи с чем Т-лимфоциты дифференцируются и превращаются в Th17 типа. Эффекторные Т-клетки затем мигрируют обратно в кожу, там они высвобождают цитокины и хемокины, что стимулирует пролиферацию кератиноцитов. Процесс также поддерживается кератиноцитами, они усиливают воспалительный ответ, продуцируя дополнительные цитокины и это приводит к цикличности воспаления. Медиаторы, высвобождаемые эффекторными Т-клетками, включают интерферон γ , ИЛ-21 и ФНО- α из клеток Th1 и ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22 из клеток Th17.

В настоящее время известно, что сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в этом воспалительном каскаде [1]. Помимо вышеизложенного, важным аспектом являются обсуждаемые на сегодняшний день системные проявления псориатической болезни. Псориаз ассоции-

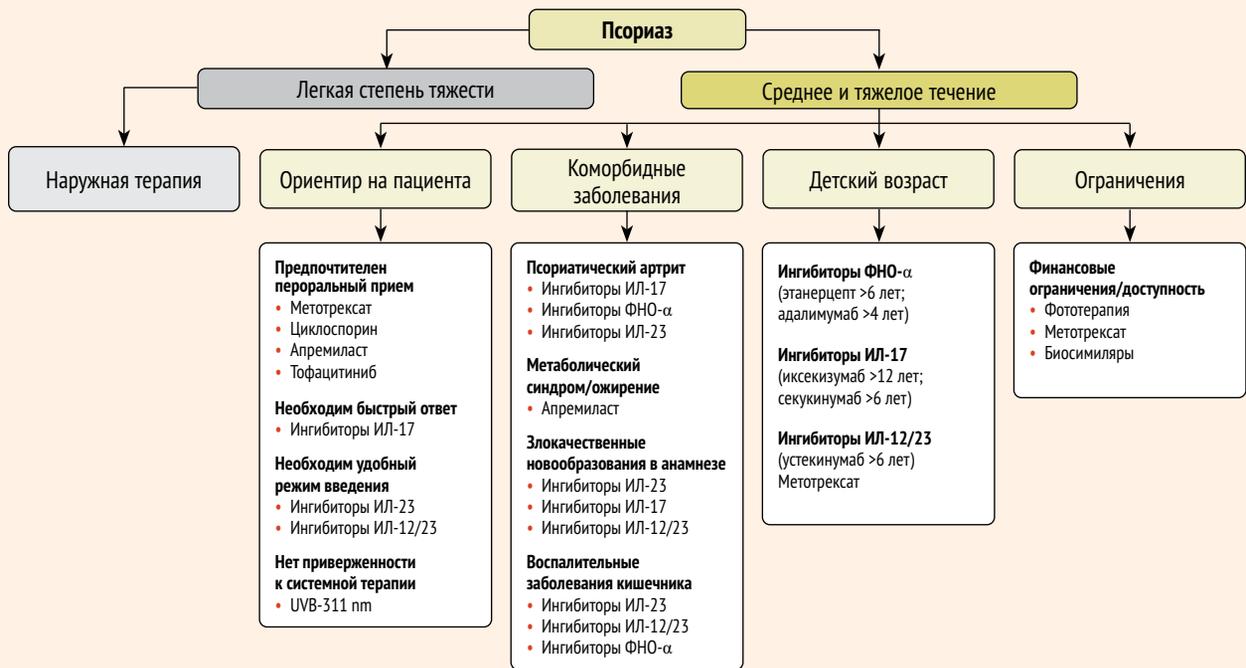
рован с коморбидными состояниями, такими как псориатический артрит (ПСА), сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), психические расстройства, рассеянный склероз (РС) и злокачественные опухоли. Общие иммунологические и генетические особенности могут отчасти помочь объяснить эпидемиологическую ассоциацию между псориазом и сопутствующими заболеваниями, связанными с псориазом [2]. При выборе метода лечения одним из важных показателей является оценка коморбидного фона пациента, т. к. большинство препаратов системной терапии имеют свои ограничения и противопоказания, тогда как, напротив, определенные терапевтические опции (в первую очередь генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) могут положительно повлиять на сопутствующую патологию [3]. Действительно, биологическая терапия, направленная на провоспалительные цитокины в патогенезе псориаза, может не только улучшить кожные симптомы, но и изменить системное воспаление, тем самым влияя на долгосрочные исходы сопутствующих заболеваний при псориазе.

Согласно современным клиническим рекомендациям выбор метода лечения псориаза в первую очередь зависит от тяжести течения дерматоза. В то время как топические средства рекомендованы при легких формах заболевания, они недостаточно эффективны и непрактичны при среднетяжелом / тяжелом течении, где предпочтительнее использование системной терапии или фототерапии. При выборе метода лечения тяжелых форм псориаза необходимо учитывать множество факторов, включая эффективность и безопасность препарата, предпочтения пациента, сопутствующие заболевания и в том числе финансовые затраты (*рис. 1*). Однако ни один препарат не доминирует по всем параметрам, таким образом, не существует единого конкретного алгоритма терапии псориаза, при выборе лечения необходим строго индивидуализированный подход.

Тот факт, что биологические агенты целенаправленно взаимодействуют с конкретным цитокином (таким как ФНО- α , ИЛ-17 или ИЛ-23), революционизировал возможности лечения псориаза по сравнению с эпохой более общей иммуносупрессии, отраженной в традиционных препаратах. ГИБТ представляет собой усовершенствованную схему лечения, в которой целенаправленная иммуномодуляция привела к значительному повышению безопасности и эффективности биологических препаратов.

Показаниями к назначению ГИБТ при псориазе являются такие параметры, как средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (правило «Десяток»: BSA > 10 или PASI > 10 и DLQI > 10) при отсутствии клинического эффекта системных базисных противовоспалительных препаратов (БВП) и методов фототерапии в адекватной

● **Рисунок 1.** Терапевтические подходы при псориазе
 ● **Figure 1.** Therapeutic approaches to the treatments of psoriasis



терапевтической дозе в течение 3 мес., либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению, а также при развитии рецидива псориаза в течение 3 мес. после отмены БВП или ПУВА-терапии, и сопутствующий активный прогрессирующий псориатический артрит. Помимо этого учитывается наличие «проблемных» локализаций, резистентных к терапии псориатических высыпаний (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы). Возможно рассмотреть инициацию ГИБТ в случае тяжелой степени псориатической ониходистрофии.

В клинической практике для лечения псориаза используются различные биологические препараты. К ним относятся ингибиторы ФНО-а: этанерцепт (гибридная молекула, соединенная с Fc фрагментом Ig1 человека), инфликсимаб (химерное мышино-человеческое Ig_G₁ моноклональное антитело (мАТ)), адалимумаб (полностью человеческое IgG_{1к} мАТ), цертолизумаба пэгол (ПЭГилированный ФАБ-фрагмент гуманизированного IgG₁); ингибиторы ИЛ-17: секукинумаб (полностью гуманизированное анти-ИЛ-17А IgG1к мАТ), иксекизумаб (гуманизированное анти-ИЛ-17А IgG4 мАТ), нетакимаб (гуманизированное IgG1 мАТ); устекинумаб (гуманизированное анти-ИЛ-12/23 р40 субъединица IgG1к мАТ); ингибиторы ИЛ-23: гуселькумаб (полностью гуманизированное анти-ИЛ-23 р19 субъединица IgG1 мАТ) и ризанкизумаб (полностью гуманизированное анти-ИЛ-23 р19 субъединица IgG1λ мАТ).

С учетом селективности воздействия на сегодняшний день наиболее высокие показатели по профилю безопасности и эффективности демонстрируют группы ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23. В то время как препараты ингибиторы ИЛ-17 демонстрируют более быстрый клинический ответ, ингибиторы ИЛ-23 позволяют достичь стойкого эффекта и имеют лучшие показатели выживаемости терапии.

Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело типа IgG1λ, которое селективно связывается с субъединицей р19 интерлейкина 23 (ИЛ23) с высокой специфичностью и аффинностью. В результате действия гуселькумаба блокируется сигнальный путь ИЛ-23/Th17 и уменьшается выраженность воспалительных эффектов ИЛ-23. Ингибирование ИЛ-23 снижает уровень циркулирующего ИЛ-17А за счет уменьшения числа и активности Th-17, однако блок секреции ИЛ-23 не ведет к полному прекращению образования ИЛ-17, таким образом, сохраняется физиологическая роль ИЛ-17, что необходимо для реализации противогрибковой защиты и обеспечения функционирования и целостности кишечного эпителия [4].

ОБСУЖДЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ФАКТОРОВ ВЫБОРА ПЕРВОГО ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Пациенты с псориатическим артритом

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое классифицируется как клиническая форма спондилоартритов, представляет собой прогрессирующее деструктивное воспалительное поражение суставов, которое встречается примерно у 30% пациентов с псориазом и находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии.

Большинство биологических препаратов для лечения псориаза эффективны и одобрены для лечения ПсА. Однако существует некоторая разница в эффективности различных ГИБП при определенных проявлениях артрита. При выборе первого препарата у таких пациентов необходимо тесное междисциплинарное взаимодействие врача-дерматовенеролога и ревматолога. С учетом

различных доменов ПсА при периферическом артрите могут быть рекомендованы к применению ингибиторы ФНО-а, ИЛ-12/23, ИЛ-17 и ИЛ-23; при аксиальном ПсА – ингибиторы ФНО-а и ИЛ-17, при энтезитах/дактилитах – ингибиторы ФНО-а, ИЛ-12/23, ИЛ-17 и ИЛ-23.

Терапевтический эффект ингибиторов ФНО-а при ПсА был продемонстрирован в многочисленных клинических исследованиях. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у пациентов с псориазом и ПсА, получавших этанерцепт, наблюдалось значительное клиническое улучшение по всем основным показателям артрита. Аналогичным образом, другие анти-ФНО-а (адалимумаб, инфликсимаб и цертолизумаб) также продемонстрировали значительное влияние на признаки и симптомы у пациентов с ПсА [5]. В сетевом метаанализе 46 РКИ, сравнивающих эффективность различных системных методов лечения активного ПсА, анти-ФНО-терапия заняла первое место по показателю ответа ACR [6]. Таким образом, ингибиторы ФНО-а могут быть рекомендованы в качестве терапии первой линии у пациентов с ПсА.

Ингибиторы ИЛ-17

В РКИ III фазы секукинумаба сообщалось, что препарат значительно улучшил признаки и симптомы аксиального ПсА по сравнению с плацебо [7]. Кроме того, ингибиторы ИЛ-17 продемонстрировали устойчивое торможение рентгенографического прогрессирования у пациентов с ПсА [8]. В РКИ III фазы сравнивали препарат секукинумаб с адалимумабом у пациентов с псориазом с сопутствующим ПсА, сообщалось, что секукинумаб показал более высокий ответ по PASI 100, ответы по ACR20 были сходными [9]. В РКИ III фазы для оценки безопасности и эффективности иксекизумаба у пациентов с активным ПсА препарат привел к значительному снижению активности заболевания [10]. Другое РКИ III фазы препарата иксекизумаб продемонстрировало улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и трудоспособности через 52 нед. лечения. При сравнении препаратов иксекизумаб и адалимумаб у пациентов с псориазом и сопутствующим ПсА в течение 24 нед. по показателям ACR50 и PASI 100, результаты показали, что иксекизумаб превосходил по PASI 100, но не превосходил по ACR50, при этом профиль безопасности оказался выше у пациентов, получающих ингибитор ИЛ-17 [11]. Таким образом, ингибиторы ИЛ-17 также могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии для пациентов с ПсА, имея лучший профиль безопасности терапии.

Ингибиторы ИЛ-23

Согласно результатам ключевых клинических исследований III фазы препарат гуселькумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении признаков и симптомов ПсА [12, 13]. К. Sweet et al. выявили, что уровень сывороточных белков эффекторных цитокинов Th17 (ИЛ-17А и ИЛ-17F) у пациентов с активным ПсА снизился на фоне лечения препаратом гуселькумаб и устекинумаб, однако снижение в группе гуселькумаба было больше, чем у пациентов, получавших устекинумаб [14]. Таким образом, препарат гуселькумаб также может быть рекомендован в качестве ГИБП первой линии у пациентов с ПсА.

Ингибиторы ИЛ-12/23

По результатам исследований препарата устекинумаб выявлена большая эффективность в отношении кожных симптомов, чем на суставные воспалительные проявления. S. Siebert et al. выявили, что уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, но не уровень ИЛ-17А или ИЛ-17F, значительно снизился после лечения устекинумабом у пациентов с ПсА [15]. Однако в серии случаев у ряда пациентов с псориазом наблюдался манифест или обострение ПсА после перехода с ингибиторов ФНО-а на устекинумаб. При этом С. Vonifati et al. сообщили, что у 5 пациентов, прекративших прием устекинумаба, после возобновления лечения ингибиторами ФНО-а наступила ремиссия суставных проявлений, что свидетельствует о более высокой эффективности ингибиторов ФНО-а по сравнению с устекинумабом [16]. Поскольку устекинумаб недостаточно эффективен в отношении суставных проявлений, он считается препаратом третьей линии терапии у пациентов с ПсА.

Таким образом, у пациентов с псориазом и сопутствующим ПсА предпочтительнее назначение ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23, при этом антиИЛ-23 препараты рекомендованы при рисках развития воспалительных заболеваний кишечника.

Пациенты с метаболическим синдромом

У пациентов с псориазом отмечается более высокая распространенность ожирения по сравнению с общей популяцией. Помимо этого ожирение коррелирует с тяжестью заболевания. Кроме того, влияние увеличения веса связано с повышением частоты развития псориаза. В крупном исследовании, включавшем более 30 тыс человек, вероятность развития псориаза у людей с ожирением в 1,87 раза выше по сравнению с популяцией с нормальным весом [17]. Пациенты с более высоким индексом массы тела (ИМТ) имеют менее оптимальный ответ на фиксированные дозы биологических препаратов по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ.

Ингибиторы TNF-α

Препарат инфликсимаб дозируется в зависимости от веса (5 мг/кг). А. Petridis et al. оценили влияние ИМТ на ответ на лечение и улучшение качества жизни у пациентов с псориазом, получавших инфликсимаб. Через 1 год терапии показатели эффективности были сохранены независимо от исходного индекса массы тела [18]. Согласно еще одному исследованию на животной модели с ожирением инфликсимаб привел к снижению уровня глюкозы и инсулина в крови [19]. Доза этанерцепта, адалимумаба и цертолизумаба пегол в терапии псориаза фиксирована и их эффективность, а также безопасность снижаются при ожирении. В ретроспективном исследовании изучалось влияние ожирения на долгосрочную эффективность этанерцепта при псориазе. Данные показали, что ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) приводило к снижению эффективности этанерцепта. Согласно данным исследования APHRODITE, значительно большая доля пациентов с псориазом на фоне лечения адалимумабом достигла ответа PASI 50 и 75 в группах пациентов без

ожирения. В объединенном анализе 33 клинических исследований изучалась роль ИМТ на риск развития нежелательных явлений терапии препаратом цертолизумаба пэгол. Серьезные инфекции чаще наблюдались у людей с ИМТ > 35 кг/м² по сравнению с пациентами с нормальным весом [20]. Следует также отметить, что некоторые исследования показали, что терапия ФНО-а была значительно связана с увеличением веса [21]. Таким образом, ингибиторы фактора некроза опухоли-а считаются препаратами третьей линии у пациентов с повышенным ИМТ из-за потенциального риска увеличения веса при использовании данного класса препаратов.

Ингибиторы ИЛ-12/23

В отличие от анти-ФНО-а препаратов, у пациентов с псориазом, получающих препарат устекинумаб, не наблюдалось увеличения ИМТ [22]. В частности, устекинумаб при лечении псориаза также дозируется по весу. Пациентам с массой тела <100 кг назначается доза 45 мг, а пациентам с массой тела >100 кг – доза 90 мг [23]. В целом, поскольку доза устекинумаба корректируется по весу, препарат может быть рекомендован в качестве терапии первой линии.

Ингибиторы ИЛ-17

Доза ингибиторов ИЛ-17 не зависит от массы тела пациента. В сводном анализе трех РКИ, оценивающих влияние массы тела на эффективность лечения иксекизумабом, препарат показал схожую степень эффективности в различных весовых группах [22]. Однако в исследовании II фазы с изменением дозы у пациентов с псориазом весом <90 кг сохранялась более высокая частота ответов PASI 75, чем у пациентов весом ≥90 кг [24]. По данным объединенного анализа 3 исследований III фазы (FIXTURE, ERASURE и SCULPTURE), лечение секукинумабом привело к тенденции снижения массы тела при наблюдении в течение 52 недель [25]. Ингибиторы ИЛ-17 могут быть рекомендованы в качестве первой линии лечения пациентов с повышенным ИМТ.

Ингибиторы ИЛ-23

Данные об эффективных анти-ИЛ-23 препаратов у пациентов с ожирением показывают многообещающие результаты. В анализе 2 клинических исследований оценивалась эффективность гуселькумаба у пациентов с псориазом, сгруппированных по разной массе тела. Гуселькумаб оказался высокоэффективным при псориазе независимо от веса пациента [26]. В исследовании реальной клинической практики на фоне лечения препаратом гуселькумаб уровень баллов по шкале PASI у пациентов с псориазом с сопутствующим ожирением и без снизился в одинаковой степени, хотя исходный балл по шкале PASI у пациентов с ожирением был выше, чем у пациентов без ожирения [27]. Таким образом, ингибиторы ИЛ-23 также строго рекомендованы в качестве терапии первой линии при ожирении.

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника

ВЗК и псориаз являются хроническими воспалительными заболеваниями, отмечена значительная ассоциация между ВЗК и псориазом. Распространенность псориаза у пациентов с болезнью Крона (БК) составляет 9,6%,

в то время как в общей популяции этот показатель равен 2,2%. Аналогичные тенденции наблюдаются при язвенном колите (ЯК). С учетом общих иммунологических и генетических особенностей в терапии псориаза и ВЗК могут быть использованы общие препараты.

Ингибиторы TNF-α

Адалimumаб, инфликсимаб и цертолизумаба пэгол одобрены для пациентов с ВЗК. Исследования доказывают низкую частоту рецидива ВЗК у пациентов с псориазом при применении данных препаратов [28]. При этом адалimumаб и инфликсимаб показывают схожую степень эффективности лечения при БК и ЯК, тогда как цертолизумаба пэгол менее эффективен у пациентов с ЯК. Поэтому адалimumаб и инфликсимаб могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения пациентов с БК или ЯК, а цертолизумаба пэгол – в качестве препарата второй линии при БК.

Ингибиторы ИЛ-12/23

Устекинумаб был одобрен для лечения пациентов с БК и ЯК после того, как РКИ III фазы продемонстрировали эффективный клинический ответ и ремиссию ВЗК [29]. В сетевом метаанализе, сравнивающем эффективность различных препаратов первой линии для пациентов с активным ЯК, инфликсимаб показал превосходство над устекинумабом в индукции клинической ремиссии и эндоскопическом улучшении [30]. В целом устекинумаб следует рекомендовать в качестве препарата второй линии при сопутствующем псориазе и ВЗК.

Ингибиторы ИЛ-17

В РКИ фазы IIA изучались эффективность и безопасность секукинумаба у пациентов с активными ВЗК. У пациентов с ВЗК отмечалась более высокая частота неблагоприятных исходов [31]. На основании данных по безопасности 10 клинических исследований II/III фазы объединенный анализ сообщил о случаях манифеста или обострения ВЗК у пациентов с псориазом, принимавших секукинумаб [32]. В 2 РКИ III фазы (UNCOVER-2 и UNCOVER-3) иксекизумаба было зарегистрировано 11 случаев ВЗК [33]. Связь между ингибиторами ИЛ-17 и потенциальным риском обострения ВЗК также была зафиксирована в нескольких других исследованиях. Таким образом, пациентам с псориазом и ВЗК следует избегать применения анти-ИЛ-17 препаратов.

Ингибиторы ИЛ-23

Предварительные исследования, в которых изучались анти-ИЛ-23 агенты для терапии БК, продемонстрировали обнадеживающие данные. В РКИ II фазы гуселькумаб привел к значительному улучшению клинического и эндоскопического ответа у пациентов с ВЗК [34]. В 2 сообщениях о случаях псориаза и сопутствующей БК пациенты успешно лечились гуселькумабом после того, как не ответили на терапию инфликсимабом или иксекинумабом [35, 36]. Таким образом, ингибиторы ИЛ-23 считаются препаратами второго ряда для лечения БК. Опубликованных исследований ингибиторов ИЛ-23 для лечения ЯК на сегодняшний день не представлено, однако препарат представляет особый интерес в отношении изучения влияния на ВЗК.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Появляется все больше данных, подтверждающих связь между наличием псориаза и повышенной частотой основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), включающих инфаркт миокарда, инсульт и смертность от ССЗ. В популяционном когортном исследовании риск МАСЕ был выше у пациентов с тяжелыми формами псориаза по сравнению с контрольной группой, не подверженной риску.

В ряде исследований было показано, что лечение псориаза ингибиторами ФНО-а может снизить риск сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. J.J. Wu et al. оценили риск МАСЕ у пациентов с псориазом, получавших ингибиторы ФНО-а (n = 9148) по сравнению с метотрексатом (n = 8581), и сообщили, что у пациентов, принимавших ингибиторы ФНО-а, частота сердечно-сосудистых осложнений снизилась по сравнению с метотрексатом. Более того, лечение ингибиторами ФНО-а приводило к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 11% на каждые 6 мес. кумулятивного воздействия [37]. Поскольку ингибиторы ФНО-а оказывают кардиопротекторное действие, данные препараты считаются системными средствами первой линии у пациентов с псориазом и факторами сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы ИЛ-12/23

Проведенные исследования среди пациентов с псориазом и высоким сердечно-сосудистым риском, выявили значительно повышенный риск МАСЕ при использовании устекинумаба [38]. Следует отметить, что крупное 5-летнее постмаркетинговое исследование по псориазу показало, что лечение устекинумабом не повышает риск МАСЕ [39]. Аналогичным образом несколько долгосрочных исследований подтверждают безопасность устекинумаба в отношении риска МАСЕ [40]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения того, может ли устекинумаб оказывать благоприятное или неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания у пациентов с псориазом. В целом препарат устекинумаб может быть отнесен к препаратам третьей линии терапии у данных пациентов.

Ингибиторы ИЛ-17

ИЛ-17 может играть как проатерогенную, так и антиатерогенную роль. Несмотря на противоречивые результаты, современные клинические данные свидетельствуют о том, что ингибиторы ИЛ-17 не повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний [41]. Согласно исследованиям, учитывая низкий риск МАСЕ, связанный с применением ингибиторов ИЛ-17, данная группа ГИБП рекомендована в качестве терапии второй линии.

Ингибиторы ИЛ-23

Исходя из опубликованных в настоящее время данных РКИ, в отношении МАСЕ при использовании ингибиторов ИЛ-23 у пациентов с псориазом нет повышенного риска [42]. J.J. Crowley et al. проанализировали данные по безопасности ингибиторов ИЛ-23 (тидракизумаб, гуселькумаб и рисанкизумаб), полученные в РКИ III фазы у пациентов с псориазом, и сообщили об отсутствии значительного увеличения частоты МАСЕ [43]. Пятилетний объединенный анализ 2 РКИ

III фазы препарата гуселькумаб (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) показал низкую частоту МАСЕ [44]. В целом необходимы дополнительные данные долгосрочного наблюдения. На сегодняшний день группа ингибиторов ИЛ-23 рассматривается в качестве терапии второй линии у пациентов с псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Пациенты с онкологическими процессами

Все больше данных свидетельствует о том, что у пациентов с псориазом может быть повышен риск развития злокачественных опухолей, особенно немеланомного рака кожи и лимфомы, по сравнению с пациентами без псориаза. Когортное исследование, проведенное D. Margolis et al., показало, что у пациентов с псориазом отмечен повышенный риск развития злокачественных новообразований в целом [45]. Хотя причины такого повышенного риска до сих пор неясны, представляется очевидным, что хроническое воспаление и иммуносупрессивная терапия играют важную роль в патогенезе онкологического процесса.

Ингибиторы ФНО-а

Учитывая роль ФНО в опосредовании роста опухолей, сохраняются опасения относительно риска развития злокачественных новообразований при терапии анти-ФНО. В метаанализе, оценивающем краткосрочный риск развития немеланомного рака кожи у пациентов, получающих ингибиторы ФНО (включая ревматоидный артрит, псориаз, ПсА, анкилозирующий спондилит), относительный риск, связанный с ингибиторами ФНО, составил 2,02 [46]. Другое исследование подтвердило аналогичные результаты: у пациентов с псориазом, принимающих ингибиторы ФНО, наблюдалась повышенная заболеваемость немеланомным раком кожи. В объединенном анализе 71 исследования было обнаружено увеличение частоты развития всех видов рака у пациентов с псориазом, получающих лечение адалимумабом и инфликсимабом, по сравнению с общей популяцией [47]. В целом предпочтительнее избегать применения препаратов этого класса у пациентов с псориазом и сопутствующей злокачественной опухолью.

Ингибиторы ИЛ-17

A. Gottlieb et al. обобщили данные о частоте возникновения злокачественных опухолей у пациентов с псориазом, получавших лечение ингибитором ИЛ-17 (n = 4019), на основании данных одного исследования II фазы и 3 РКИ III фазы, сообщив о 2 случаях лимфом и 3 случаях немеланомного рака кожи. В частности, у пациентов, получавших бродалумаб, по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб, была выявлена значительно более низкая частота злокачественных новообразований на 52-й нед. лечения [48]. В анализе 10 клинических исследований (n = 3430) было зарегистрировано 3 случая немеланомного рака кожи у пациентов с псориазом во время лечения секукинумабом, что позволяет предположить, что секукинумаб не приводит к повышению риска развития злокачественных опухолей. Аналогичным образом данные по безопасности 7 клинических исследований иксекизумаба у пациентов с псориазом (n = 4209) свидетельствуют о низкой частоте возникновения злокачественных опухолей при длительном применении иксекизумаба [49].

Ингибиторы ИЛ-23

В 2 РКИ, оценивающих безопасность гуселькумаба при псориазе (n = 825), сообщалось о 3 случаях немеланомного рака кожи, не зафиксировано ни одного случая лимфомы.

Поскольку анти-ИЛ-17 и анти-ИЛ-23 терапия имеют низкую частоту развития злокачественных опухолей, они считаются препаратами первой линии у пациентов с псориазом и онкологическими рисками.

Ингибиторы ИЛ-12/23

К.А. Rapp et al. оценили долгосрочную безопасность устекинумаба у пациентов с псориазом (n = 3117) в течение 5 лет и сообщили о 47 случаях немеланомного рака кожи и 54 случаях других злокачественных новообразований, частота которых была сопоставима с частотой, ожидаемой в общей популяции [50]. Влияние лечения устекинумабом на риск развития злокачественных новообразований также оценивалось в другом исследовании, где не продемонстрировано очевидного повышения риска развития злокачественных новообразований. Аналогичным образом данные по безопасности объединенных РКИ II и III фаз устекинумаба у пациентов с псориазом (n = 3117) не выявили повышения частоты злокачественных новообразований при применении устекинумаба [51]. Однако в исследованиях на животных длительное лечение устекинумабом было связано с повышенным риском развития опухолей. В целом устекинумаб можно рассматривать как препарат второй линии.

Пациенты с депрессией

Согласно данным многочисленных исследований, доказан повышенный риск развития тревожно-депрессивных расстройств и суицидальной настроенности у пациентов с псориазом. Распространенность депрессии среди пациентов с псориазом составляет от 32 до 60%, что выше, чем в общей популяции и среди других дерматологических пациентов. Хотя психологическое бремя псориаза может быть источником депрессии, тесная связь между псориазом и депрессией возможна из-за совпадения воспалительных цитокинов и общих физиологических механизмов.

Ингибиторы ФНО-α

По результатам РКИ III фазы оценивалось влияние этанерцепта на симптомы депрессии у пациентов с псориазом, отмечено значительное улучшение показателей по шкале Гамильтона для оценки депрессии и опроснику депрессии Бека по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Согласно данным исследований реальной клинической практики, терапия адалимумабом ассоциирована со снижением риска развития депрессии по сравнению с традиционными системными препаратами [52]. Более того, лечение адалимумабом привело к значительному улучшению симптомов депрессии у пациентов с псориазом.

Ингибиторы ИЛ-12/23

В РКИ III фазы у пациентов с псориазом, получавших устекинумаб, наблюдалось значительное улучшение показателей по шкале депрессии HADS [53].

Ингибиторы ИЛ-17

В объединенном анализе 3 РКИ III фазы препарата иксекизумаб около 40% пациентов продемонстрировали

ремиссию депрессии, в то время как только у 17,8% пациентов, получавших плацебо, отмечена ремиссия депрессии. В объединенном анализе 10 клинических исследований у пациентов с псориазом отмечено, что лечение секукинумабом не повышает риск депрессии, тревоги или суицидальных мыслей [54]. Однако описаны клинические случаи обострения депрессии у пациентов с ПСА, получающих терапию препаратом секукинумаб. Безопасность бродалумаба в отношении депрессии остается спорной из-за повышенного числа случаев суицидальных мыслей и поведения, наблюдавшихся у пациентов, получавших данный препарат [55].

Ингибиторы ИЛ-23

В РКИ II фазы (VOYAGE2; n = 992) продемонстрированы лучшие показатели в отношении регресса симптомов депрессии и тревоги у пациентов, получавших препарат гуселькумаб по сравнению с пациентами на терапии препаратом адалимумаб [56]. К. Reich et al. также проанализировали данные VOYAGE2 и сообщили, что терапия гуселькумабом была связана с существенным увеличением трудоспособности по сравнению с адалимумабом [57].

Ингибиторы ИЛ-23 являются препаратами первого выбора, поскольку они, по-видимому, наиболее эффективны в отношении купирования симптомов тревоги и депрессии, чем ингибиторы ФНО и устекинумаб. Ингибиторы ИЛ-17 (кроме препарата бродалумаб) и устекинумаб являются препаратами второй линии. Класс ингибиторов ФНО-α следует рассматривать в качестве третьей линии терапии для пациентов с псориазом и депрессией.

Псориаз оказывает негативное влияние, превосходящее многие другие хронические соматические и инвалидизирующие заболевания, включая и онкологическую патологию. Ввиду актуальности проблемы негативного воздействия псориаза на усиление симптомов тревоги и депрессии, у всех пациентов с псориазом необходимо проводить оценку тяжести влияния заболевания на качество жизни пациента. Одним из наиболее простых и широко используемых инструментов для оценки качества жизни является Дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ, или DLQI. Показатель оценивает субъективные симптомы/ощущения пациента, представление пациентов о влиянии их заболевания на работу/обучение, повседневную деятельность, а также, что немаловажно, дискомфорт, связанный с терапией. У пациентов с DLQI > 10 псориаз расценивается как тяжелой степени, вне зависимости от их индексов BSA/PASI.

Достижение полного очищения кожи приводит к улучшению качества жизни и удовлетворенности лечением. Согласно данным, полученным у пациентов с псориазом, проходящим терапию препаратом гуселькумаб в течение 5 лет, отмечено стойкое улучшение качества жизни в зависимости от ответа PASI. Согласно исследованиям, среди пациентов, получающих терапию препаратом гуселькумаб, доля пациентов с достижением общего значения DLQI 0/1 была выше среди достигших PASI100, по сравнению с достижением ответа PASI от 90 до < 100. Полученные ответы сохраняются на неделях до 252. Исследование PERSIST – проспективное многоцентровое исследование

у взрослых пациентов с псориазом средней и тяжелой степени в условиях реальной клинической практики по оценке эффективности и безопасности гуселькумаба и его влияния на качество жизни, показало, что среднее значение DLQI снижалось после перехода с традиционной системной терапии на ГИБП, при этом переход сопровождался увеличением работоспособности пациентов. Средний балл DLQI снизился с 13,7 на исходном уровне до 2,8 к 28-й нед. лечения и далее снизился до 2,4 к 52-й нед., где 64,6% пациентов достигли балла DLQI ≤ 1 . Были оценены предпочтения пациентов и улучшение удовлетворенности пациентов и врачей за 2 года применения терапии с помощью STAQ – опросника, который оценивает скорость ответа на терапию, контроль над псориазом, переносимость, соответствие ожиданиям от терапии, доверие к терапии и план продолжения лечения. По результатам исследования более 98% пациентов предпочли ГИБП по сравнению с последней традиционной системной терапией, как врачи, так и пациенты сообщили о более высоком уровне удовлетворенности терапией. Препарат гуселькумаб уменьшил общее снижение работоспособности и активности, а также количество пропущенного рабочего времени по сравнению с последней предшествующей терапией. Целью еще одного исследования было оценить эффективность 9–12 месяцев постоянной терапии гуселькумабом среди пациентов с псориазом и исходным баллом IGA ≥ 2 , которые начали лечение в регистре псориаза Corrona. У больных, получавших лечение гуселькумабом, наблюдалось уменьшение тяжести заболевания, кроме того, все средние изменения активности псориаза и показателей, о которых сообщали пациенты, показали улучшение. Выявлено, что 52% пациентов достигли оценки DLQI 0/1. Применение терапии гуселькумабом при псориазе в условиях реальной клинической практики во Франции и Бельгии выявило высокую эффективность лечения у пациентов, как ранее не получавших ГИБТ, так и небинарных. Наблюдаемая эффективность в отношении достижения PASI 100 на 16-й нед. сопоставима с таковой в исследованиях III фазы (VOYAGE 1, VOYAGE 2). Однако она ниже, чем наблюдаемая эффективность достижения PASI 90. Наблюдавшиеся нежелательные явления были сопоставимы с таковыми в исследованиях III фазы. Среди пациентов, ранее не получавших биологическую терапию, на 52-й нед. 100% достигли результатов PASI 75, 90 и 100, в то время как среди пациентов с предшествующей биологической терапией тех же результатов достигли 80, 73,3 и 53,3% пациентов соответственно.

Перспективным показателем, влияющим на выбор метода лечения, на сегодняшний день является достижение «суперответа». Была проведена оценка достижения пациентами результата PASI 100 на 20-й и 28-й нед. при лечении гуселькумабом. По имеющимся результатам пациенты с «суперответом» с большей вероятностью имеют меньшую массу тела; исходно менее тяжелый характер течения заболевания; ранее меньше применяли системную терапию небинарическими препаратами; раньше достигали выраженного клинического ответа. По результатам клинических исследований VOYAGE 1 и 2

по достижению PASI 90 и 100 пациенты с «суперответом» имели характерные демографические показатели и особенности течения заболевания на исходном уровне и достигали более раннего клинического ответа.

С целью подтверждения литературных данных приводим собственный клинический случай успешного лечения пациента с тяжелым псориазом и сопутствующей депрессией с помощью препарата ингибитора ИЛ-23 гуселькумаб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р., 37 лет. По профессии учитель начальных классов. Находится под динамическим наблюдением на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» с диагнозом «псориаз обыкновенный L40.0».

Сопутствующие заболевания: тревожно-депрессивное расстройство; дислипидемия.

Анамнез заболевания: пациент считает себя больным с 14-летнего возраста. Кожный патологический процесс всегда носил распространенный характер с вовлечением кожи волосистой части головы, лица, гениталий. В течение 5 лет отмечает непрерывно рецидивирующее течение, присоединение изменений ногтевых пластин. Выраженные обострения связывает с психоэмоциональным стрессом. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно, получал курсы стандартной противовоспалительной терапии, физиотерапевтических процедур (UVB 311 нм), цитостатическую терапию препаратом раствор метотрексат подкожно в дозе до 20 мг в нед., ввиду отсутствия эффекта от проводимого лечения в течение 6 мес. получал терапию циклоспорином в инициальной дозе из расчета 5 мг/кг с дальнейшим титрованием до полной отмены, однако эффект от проводимой терапии был кратковременный. При обращении в отдел оказания специализированной медицинской помощи ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» кожный процесс носил распространенный островоспалительный характер, с локализацией на коже волосистой части головы, лица, туловища и конечностей. Отмечены проявления выраженной псориазической ониходистрофии с наличием «наперстковидных» вдавлений, онихолизиса, «масляных» пятен, гиперкератоза. PASI 48; NAPSI 62. (рис. 2 А, В, С, D).

С учетом тяжести течения псориазического процесса, анамнестических данных, недостаточной эффективности ранее проводимой терапии, существенного влияния на качество жизни (DLQI 27) пациенту инициирована терапия ГИБП. Первым биологическим препаратом инициирован ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг на 0 и 4 нед., далее каждые 8 нед., подкожно. На 16-й нед. от начала терапии наблюдалось достижение клинически значимого ответа на терапию PASI90. На 52-й нед. отмечено сохранение показателей PASI < 2; NAPSI 4. (рис. 2 E, F, G, H). Очищение кожи сопровождалось положительной динамикой в отношении показателя влияния болезни на качество жизни – достижение DLQI – 0. Эпизодов усиления депрессивного расстройства не наблюдалось. Пациент продолжает получать лечение с сохранением стойкой ремиссии.

● **Рисунок 2.** Пациент Р. с диагнозом «псориаз обыкновенный L40.0». Динамика кожного патологического процесса: до начала (А, В); псориазная ониходистрофия кистей (С, D) и через 52 недели терапии (Е, F, G, H)
 ● **Figure 2.** Patient R. diagnosed with L40.0 psoriasis vulgaris. Changes in the skin pathological process: prior to initiating therapy (A, B); psoriatic onychodystrophy of the hands (C, D) and after 52 weeks of therapy (E, F, G, H)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в области генно-инженерной биологической терапии псориаза достигнут большой прогресс как в плане безопасности, так и в плане эффективности. Однако остро стоит вопрос выбора биологического препарата индивидуально у каждого пациента,

в том числе в случае инициации первого ГИБП у бионаивного больного. Сопутствующие заболевания чаще всего осложняют и ограничивают выбор эффективной терапевтической опции, поэтому важно учитывать сильные и слабые стороны каждого биологического агента при составлении индивидуального плана лечения для пациента с псориазом. Согласно опубликованным данным

наиболее безопасными и эффективными ГИБП для лечения псориазической болезни являются различные представители классов ингибиторов ИЛ-17 и ингибиторов ИЛ-23. Нами приведен клинический случай успешной терапии бионаивного пациента с сопутствующим депрессивным расстройством в анамнезе на фоне тяжелого течения псориаза. Успешное применение ингибитора ИЛ-23 (препарата гуселькумаб) позволило добиться стойкой ремиссии и улучшения качества жизни, что

в свою очередь положительно повлияло и на коморбидный фон пациента. Данное наблюдение позволяет сделать вывод о том, что выбор в качестве первого ГИБП препарата гуселькумаб является достаточно эффективной, безопасной и перспективной опцией в лечении тяжелых форм псориаза.



Поступила / Received 26.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2023

Принята в печать / Accepted 20.07.2023

Список литературы / References

- Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Grys K, McClanahan TK et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2010;185(10):5688–5691. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001538>.
- Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117>.
- Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the association between psoriasis and obesity: current evidence and treatment considerations. *Curr Obesity Rep*. 2020;9(3):165–178. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00380-3>.
- Hjulter KF, Gormsen LC, Vendelbo MH, Egeberg A, Nielsen J, Iversen L. Increased global arterial and subcutaneous adipose tissue inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):732–740. <https://doi.org/10.1111/bjd.15149>.
- Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt M, Khraishi M, Kielar D et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheumatic Dis*. 2014;73(1):48–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203696>.
- Syversen SW, Jorgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger O, Bjorlykke KH et al. Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during maintenance infliximab therapy on disease control in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(23):2375–2384. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21316>.
- McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, LeReun C, Sabry-Grant C, Helliwell PS. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. *RMD Open*. 2022;8(1):e002074. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002074>.
- Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):582–590. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218808>.
- Mease PJ, Landewe R, Rahman P, Tahir H, Singhal A, Boettcher E et al. Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms and low radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: 2-year (end-of-study) results from the FUTURE 5 study. *RMD Open*. 2021;7(2):e001600. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001600>.
- Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1124–1134. <https://doi.org/10.1111/bjd.20413>.
- Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaci D, Birt J et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology*. 2018;57(10):1777–1788. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key161>.
- Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, Kolmeier A, Hsia EC, Subramanian RA et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF alpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115–1125. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30265-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30265-8).
- Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126–1136. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30263-4).
- Sweet K, Song Q, Loza MJ, McInnes IB, Ma K, Leander K et al. Guselkumab induces robust reduction in acute phase proteins and type 17 effector cytokines in active psoriatic arthritis: results from phase 3 trials. *RMD Open*. 2021;7(2):e001679. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001679>.
- Stefan S, Loza MJ, Song Q, McInnes I, Sweet K. "THU0052 ustekinumab and guselkumab treatment results in differences in serum IL17A, IL17F and CRP levels in psoriatic arthritis patients: a comparison from ustekinumab ph3 and guselkumab ph2 programs." *BMJ*. 2019;78(2):293. Available at: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/Suppl_2/293.1.full.pdf.
- Bonifati C, Graceffa D. How effective is ustekinumab in controlling psoriatic arthritis? *Dermatol Ther*. 2016;3(3):155–159. <https://doi.org/10.1111/dth.12322>.
- Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, Saunes M. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2484–2490. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.822>.
- Petridis A, Panagakis P, Moustou E, Vergou T, Kallidis P, Mandekou-Lefaki I et al. A multicenter, prospective, observational study examining the impact of risk factors, such as BMI and waist circumference, on quality of life improvement and clinical response in moderate-to-severe plaque-type psoriasis patients treated with infliximab in routine care settings of Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):768–775. <https://doi.org/10.1111/jdv.14802>.
- Araujo EP, De Souza CT, Ueno M, Cintra DE, Bertolo MB, Carvalho JB et al. Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2007;148(12):5991–5997. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0132>.
- Bykerk VP, Blauvelt A, Curtis JR, Gaujoux-Viala C, Kvien TK, Winthrop K et al. Associations between safety of certolizumab pegol, disease activity, and patient characteristics, including corticosteroid use and body mass index. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(8):501–511. <https://doi.org/10.1002/acr2.11259>.
- Mahe E, Reguiaz Z, Barthelemy H, Quiles-Tsamaratos, Chaby S, Esteve E et al. Evaluation of risk factors for body weight increment in psoriatic patients on infliximab: a multicentre, cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(2):151–159. <https://doi.org/10.1111/jdv.12066>.
- Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1124–1127. <https://doi.org/10.1111/bjd.12235>.
- Dalal RS, Allegretti JR. Ustekinumab dose optimization in Crohn disease: one size does not fit all. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(6):e70. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab019>.
- Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):412–421. <https://doi.org/10.1111/bjd.12110>.
- Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(3):533–541. <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>.
- Papp K, Crowley J, Rubel D, Landells I, Song M, Wasfi Y et al. Consistency of response by weight across subgroups of patients with psoriasis treated with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and 2 Trials. *Acta Dermatol Venereol*. 2018;79(3):20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.378>.
- Galluzzo M, Tofani L, Lombardo P, Petruzzellis A, Silvaggio D, Egan CG et al. Use of guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a 1 year real-life study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2170. <https://doi.org/10.3390/jcm9072170>.
- Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1494–502.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.035>.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1602773>.
- Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179–2191. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroeck M, Reinisch W, Higgins PDR et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693–1700. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301668>.
- van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonard CL, Blauvelt A, Tsai T-F et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):83–98. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.024>.
- Gordon KB, Colombel J-F, Hardin DS. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis reply. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1610828>.

34. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panes J, Chan D, Gonzalez S et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: induction results from the phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology*. 2022;162(6):1650–1664. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.047>.
35. Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *J Dermatol Treat*. 2021;32(2):261–265. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654067>.
36. Grossberg LB. A case report of successful treatment of Crohn's disease and psoriasis with guselkumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(7):E84–E. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz033>.
37. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):81–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.042>.
38. Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, Le Nautout B, Droitcourt C, Drici M-D et al. Association between early severe cardiovascular events and the initiation of treatment with the anti-interleukin 12/23p40 antibody ustekinumab. *JAMA Dermatol*. 2020;156(11):1208–1215. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2977>.
39. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1535–1545. <https://doi.org/10.1111/jdv.12046>.
40. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Parisier D, Ho V, Goyal K et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):58–66. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=39.%09Papp+K%2C+Gottlieb+AB%2C+Naldi+L+et+al.+Safety+surveillance+for+ustekinumab+and+other+psoriasis+treatments+from+the+Psoriasis+Longitudinal+Assessment+and+Registry+%28PSOLAR%29.+J+Drugs+Dermatology.+2015%3B14%3A5>.
41. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):345–352. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.040>.
42. de Brito M, Yiu ZN. Cardiovascular Safety of biologics targeting interleukin (IL)-12 and/or IL-23: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(5):587–601. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00612-9>.
43. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1676–1684. <https://doi.org/10.1111/jdv.15653>.
44. Blauvelt A, Tsai T-F, Langley RG, Miller M, Shen Y-K, You Y et al. Consistent safety profile with up to 5 years of continuous treatment with guselkumab: pooled analyses from the phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):827–834. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.004>.
45. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):778–783. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=44.%09Margolis+D%2C+Bilker+W%2C+Hennessy+S%2C+Vittorio+C%2C+Santanna+J%2C+Strom+BL.+The+risk+of+malignancy+associated+with+psoriasis.+Arch+Dermatol.+2001%3B137%3A778%E2%80%93783>.
46. Asklung J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2011;20(2):119–130. <https://doi.org/10.1002/pds.2046>.
47. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies—systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275–2285. <https://doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.
48. Gottlieb A, Lebwohl M, Liu C. Malignancy Rates in Brodalumab Clinical Studies for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):421–430. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00512-4>.
49. Strober B, Leonardi C, Papp KA, Mrowietz U, Ohtsuki M, Bissonnette R et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):432–440. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.026>.
50. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary Po, Wasfi Y et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *B J Dermatol*. 2013;168(4):844–854. <https://doi.org/10.1111/bjd.12214>.
51. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):742–751. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.041>.
52. Strober B, Gooderham M, de Jong EMGJ, Kimball AB, Langley RG, Lakdawala N et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):70–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.051>.
53. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu M-C et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):457–465. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.014>.
54. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflammation 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>.
55. Strober BE, Langley RGB, Menter A, Magid M, Porter B, Fox T et al. No elevated risk for depression, anxiety or suicidality with secukinumab in a pooled analysis of data from 10 clinical studies in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):E105–107. <https://doi.org/10.1111/bjd.16051>.
56. Komori T, Otsuka A, Honda Y, Kanameishi S, Honda T, Kabashima K. Exacerbation of depression in a psoriatic arthritis patient possibly induced by secukinumab. *Eur J Dermatol*. 2016;26(5):506–507. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2832>.
57. Reich K, Gordon B, Strober BE, Armstrong AW, Miller M, Shen YK. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *British Journal of Dermatol*. 2021;185(6):1146–1159. <https://doi.org/10.1111/bjd.20568>.

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

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

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

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:

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

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; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

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

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

Контактный дерматит: этиопатогенетические аспекты формирования клинической картины и рациональный выбор наружной терапии

М.М. Тлиш, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlish_mm@mail.ru

М.Е. Шавилова , <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>, marina@netzkom.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Контактный дерматит – одно из наиболее распространенных кожных заболеваний во многих странах, особенно среди профессиональных дерматозов. Данная патология рассматривается как воспалительное заболевание кожи, обусловленное прямым воздействием факторов внешней среды. Обязательные раздражители оказывают прямое повреждающее действие на клетки эпидермиса и за счет активации преимущественно врожденной иммунной системы приводят к развитию дерматита у любого человека. Действие факультативных раздражителей связано с замедленной клеточно-опосредованной аллергической реакцией IV типа, что обуславливает развитие заболевания при воздействии веществ с сенсибилизирующими свойствами у предрасположенных лиц. Выраженность и характер симптомов контактного дерматита зависят как от вида раздражителя, так и от индивидуальных особенностей организма. Необходимым условием эффективности лечения контактного дерматита является устранение аллергена. Для подавления воспалительной реакции препаратами первой линии являются топические глюкокортикостероиды. Удобство применения и быстрота купирования симптомов заболевания могут приводить к бесконтрольному использованию данной группы лекарственных средств, в связи с этим в статье приведен анализ необходимых условий и правил использования топических глюкокортикостероидов. Акцентируется внимание на риске развития ксероза кожи при их назначении. Описан современный способ профилактики нарушений функции эпидермального барьера, основанный на использовании препаратов, содержащих топический глюкокортикостероид в комплексе с керамидами. Приводятся собственные клинические наблюдения пациентов с контактным дерматитом, в лечении которых использовался данный препарат, при этом продемонстрированы выраженная положительная динамика кожного патологического процесса и регресс субъективных симптомов без развития побочных эффектов.

Ключевые слова: контактный аллергический дерматит, топические глюкокортикостероиды, керамида, наружная терапия

Для цитирования: Тлиш ММ, Шавилова МЕ. Контактный дерматит: этиопатогенетические аспекты формирования клинической картины и рациональный выбор наружной терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(14):37–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-263>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contact dermatitis: etiopathogenetic aspects of the formation of the clinical picture and the rational choice of external therapy

Marina M. Tlish, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlish_mm@mail.ru

Marina E. Shavilova , <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>, marina@netzkom.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Contact dermatitis is one of the most common skin diseases in many countries, especially among occupational dermatoses. This pathology is considered as an inflammatory skin disease caused by direct exposure to environmental factors. Obligate irritants have a direct damaging effect on the cells of the epidermis and, due to the activation of the predominantly innate immune system, lead to the development of dermatitis in any person. The action of facultative irritants is associated with a delayed type IV cell-mediated allergic reaction, which causes the development of the disease when exposed to substances with sensitizing properties in predisposed individuals. The severity and nature of the symptoms of contact dermatitis depend both on the type of irritant and on the individual characteristics of the organism. A necessary condition for the effectiveness of the treatment of contact dermatitis is the elimination of the allergen. To suppress the inflammatory response, topical glucocorticosteroids are the first-line drugs. The ease of use and the speed of relief of the symptoms of the disease can lead to the uncontrolled use of this group of drugs, in this regard, the article provides an analysis of the necessary conditions and rules for the use of topical glucocorticosteroids. Attention is focused on the risk of developing skin xerosis when they are prescribed. A modern method for the prevention of epidermal barrier dysfunction based on the use of preparations containing topical glucocorticosteroid in combination with ceramides is described. We present our own clinical observations of patients with contact dermatitis treated with this drug, while demonstrating a pronounced positive dynamics of the skin pathological process and regression of subjective symptoms without the development of side effects.

Keywords: allergic contact dermatitis, topical glucocorticosteroids, ceramides, external therapy

For citation: Tlish MM, Shavilova ME. Contact dermatitis: etiopathogenetic aspects of the formation of the clinical picture and the rational choice of external therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-263>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Контактный дерматит на современном этапе рассматривается как воспалительное заболевание кожи, обусловленное прямым воздействием факторов внешней среды [1, 2]. Это одно из наиболее распространенных профессиональных кожных заболеваний во многих странах. В Европе ежегодная заболеваемость профессиональным контактным дерматитом колеблется от 0,5 до 1 случая на 1000 рабочих [2]. В Российской Федерации, по последним данным, распространенность контактного дерматита достигает 1211,2 на 100 тыс. населения [1].

В зависимости от вида триггера принято выделять простую раздражительную (ирритантную) и аллергическую формы контактного дерматита. Первая связана с действием на кожу облигатных раздражителей, к которым можно отнести концентрированные кислоты и щелочи, соли тяжелых металлов, продукты переработки нефти, ряд поверхностно активных веществ и органических растворителей. Вторая форма заболевания возникает при воздействии веществ с сенсибилизирующими свойствами у предрасположенных лиц, при этом описаны разнообразные аллергены, однако наиболее часто причиной дерматита являются никель, хром и кобальт, ароматические вещества и смолы, формальдегид и латекс, дезинфицирующие и лекарственные средства [1, 3].

Облигатные раздражители оказывают прямое повреждающее действие на клетки эпидермиса, что за счет активации преимущественно врожденной иммунной системы приводит к развитию дерматита у любого человека. Выраженность и характер симптомов зависят как от вида раздражителя, так и от индивидуальных особенностей организма. Органические растворители разрушают липиды рогового слоя, нарушая функции эпидермального барьера. Концентрированные кислоты и щелочи приводят к развитию ожогов, вплоть до формирования некроза. Наряду с этим, при оценке клинической картины необходимо учитывать площадь, продолжительность и повторяемость воздействия, а также наличие других факторов окружающей среды. Однократный контакт со слабым раздражителем может не сопровождаться клинически заметными симптомами, однако его длительное, кумулятивное воздействие обуславливает выраженное воспаление кожи, что, по разным оценкам, составляет до 80% всех случаев контактного дерматита [4]. Известно, что риск развития ирритантного контактного дерматита увеличивают колебания температуры и влажности воздуха, ветер и наличие окклюзии. Среди индивидуальных особенностей организма, влияющих на развитие и течение раздражительного контактного дерматита, описаны пожилой возраст (за счет медленного восстановления эпидермального барьера) и женский пол

(обусловлено частым контактом с бытовыми раздражителями). Наиболее чувствительны к раздражителям участки с тонкой кожей – лицо, складки, тыл кистей [1].

Действие факультативных раздражителей связано с замедленной клеточно-опосредованной аллергической реакцией IV типа. Аллерген представляет собой гаптен, который при связывании с более крупным носителем вызывает иммунный ответ. Комплексы «гаптен – пептид» мигрируют в регионарные лимфатические узлы кожи, где активируют гаптен-специфические Т-клетки [1, 5]. При этом клинические проявления аллергического контактного дерматита возникают при повторном действии аллергена. Распространенность заболевания, по данным ряда исследований, достигает 20% среди населения в целом [5]. Определенные группы подвержены более высокому риску развития аллергического дерматита, что может быть связано как с генетической предрасположенностью, так и с окружающими условиями. Пациенты с атопическим дерматитом в анамнезе имеют большую предрасположенность к развитию заболевания, что связано с нарушением кожного барьера [6]. Лица, сенсибилизированные к одному аллергену, более восприимчивы к другим аллергенам [4]. Наряду с этим, аллергодерматоз может быть причиной инфицирования, что также увеличивает риск сенсибилизации и поддерживает воспалительный процесс [7, 8].

Центральную роль в постановке диагноза контактного дерматита играет тщательный сбор анамнеза. Следует обращать внимание на время развития симптомов, особенности профессии и быта пациента. Высыпания при контактном дерматите нередко бывают полиморфны и представлены эритемой, папулами, везикулами. При хроническом течении появляются ксероз кожи, инфильтрация, трещины, экскориации. Для аллергического дерматита характерен скрытый период между контактом с раздражителем и появлением клинической симптоматики, тогда как при простом раздражительном высыпание появляются сразу. Локализация сыпи обусловлена местом контакта раздражителя, однако при аллергическом дерматите высыпания могут распространяться за границы его действия. Выраженность симптомов при ирритантном дерматите определяется количеством, концентрацией и временем воздействия раздражителя. При аллергическом контактном дерматите такая связь отсутствует, и клиническая картина в большей степени зависит от особенностей индивидуальной сенсибилизации [1].

Основным условием эффективности лечения контактного дерматита является устранение аллергена. Для подавления воспалительной реакции препаратами первой линии являются топические глюкокортикостероиды. Применение данной группы препаратов предпочтительно за счет выраженных противовоспалительного, сосудосуживающего,

иммуносупрессивного и антипролиферативного эффектов. Однако удобство и быстрота купирования симптомов заболевания могут приводить к бесконтрольному применению топических глюкокортикостероидов, что связано с повышенным риском развития побочных реакций [9, 10]. В связи с этим необходимо информировать пациентов о правилах применения данной группы лекарственных средств. Важным требованием к использованию топических глюкокортикостероидов является лечение заболевания, а не профилактики. Не рекомендуется их длительное применение. При неэффективности следует исключить вторичные инфекции кожи. С целью минимизации рисков побочных эффектов показано использование разработанных технологий применения: тандем-, ступенчатой или нисходящей терапии, штрихового метода. Обязательным условием является применение препаратов с доказанной высокой эффективностью и максимальной безопасностью. Одним из таких активных веществ является метилпреднизолон ацепонат – негалогенизированный синтетический стероид. В исследованиях был показан высокий терапевтический индекс (благоприятное соотношение польза/риск) данного препарата, что позволяет его использовать с 4-месячного возраста [1, 11].

Значимой проблемой назначения глюкокортикостероидов, особенно при аллергодерматозах, является риск развития ксероза кожи. Известно, что даже кратковременное местное применение сильнодействующих глюкокортикостероидов нарушает функции эпидермального барьера. При этом наблюдается повышение его проницаемости, что обусловлено нарушением структуры рогового слоя, снижением количества пластинчатых тел и содержания липидов [12]. Наибольшие патологические изменения отмечены среди таких классов липидов, как керамиды, триацилглицеролы и ненасыщенные свободные жирные кислоты [13]. Учитывая, что синтез липидов в роговом слое является ключевым компонентом гомеостаза кожного барьера, его восстановление является необходимым условием терапии пациентов с аллергодерматозами. Современным способом профилактики нарушений функции эпидермального барьера на фоне использования глюкокортикостероидов является включение в состав препаратов липидов. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке одним из таких лекарственных средств является крем Комфодерм К (АО «АКРИХИН»). В его состав входит метилпреднизолон ацепонат микронизированный, что повышает биодоступность стероида, и керамиды, необходимые для профилактики и восстановления барьерных свойств кожи.

Приводим описание собственных клинических наблюдений пациентов с контактным дерматитом, в комплексном лечении которых был использован крем Комфодерм К.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Н., 23 года, обратилась с жалобами на высыпания на коже подмышечных областей, которые сопровождалась зудом и болезненностью.

Из анамнеза: впервые высыпания возникли 10 дней назад после применения крема для депиляции. В подмышечных

областях появились незначительные зуд и покраснение, которые самостоятельно обрабатывала хлоргексидином, отмечала незначительное улучшение. В связи с зудом и ощущением стянутости кожи в области высыпаний решила нанести косметический крем, после чего покраснение стало ярче и увеличилось в размере, появилась болезненность. В течение 3 дней улучшений не наблюдала, обратилась к дерматологу.

Со слов больной, ранее аллергические реакции не регистрировались.

При осмотре: кожный патологический процесс локализовался в подмышечных областях и был представлен розово-красной эритемой с расплывчатыми границами, на поверхности которой определялись единичные чешуйки (рис. 1А). Субъективно: зуд, жжение, болезненность.

В биохимическом и общем анализах крови, общем анализе мочи, исследовании крови на сифилис, флюорографии и при микроскопии соскоба с очагов поражения на грибы патологии не выявлено.

На основании жалоб пациентки (на высыпания на коже подмышечных областей, зуд и болезненность в этой области), данных анамнеза (сыпь появилась после применения крема для депиляции и обострилась после нанесения косметического крема), данных осмотра (локализация высыпаний в области действия раздражителя, которые представлены розово-красной эритемой с расплывчатыми границами, единичными чешуйками), отсутствия патологических изменений при лабораторно-инструментальных исследованиях был выставлен диагноз: *аллергический контактный дерматит*.

Больной было рекомендовано исключить использование крема для депиляции и косметического крема, после которых возникли высыпания. Назначен крем Комфодерм К 1 раз в сутки на высыпания тонким слоем. На фоне проводимой терапии на 7-й день наблюдения была отмечена выраженная положительная динамика – уменьшилась площадь и яркость эритемы, исчезли чешуйки. К концу 2-й нед. терапии было зарегистрировано полное разрешение кожного патологического процесса (рис. 1В).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент К., 42 года, обратился с жалобами на высыпания на коже левой кисти, жжение и болезненность в данной области.

Из анамнеза: со слов больного, высыпания появились неделю назад после работы в резиновых перчатках. Перед использованием перчаток из-за ощущения стянутости кожи левой кисти нанес новый косметический крем. После снятия перчаток появились покраснение и зуд кожи. Самостоятельно использовал антисептические растворы и увлажняющий крем, высыпания увеличились в размере, появились жжение и зуд, в связи с чем обратился к дерматологу.

Из сопутствующих заболеваний: до 30 лет периодически проходил лечение по поводу atopического дерматита (в течение последних 10 лет обострений не наблюдал), 2–3 раза в год – острые респираторные инфекции.

● **Рисунок 1.** Пациентка Н. 23 лет. Диагноз «Контактный аллергический дерматит» до (А) и к концу 2-й (В) нед. терапии
 ● **Figure 1.** Patient N., 23 years old, diagnosed with allergic contact dermatitis before (A) and by the end of the 2nd (B) week of therapy



● **Рисунок 2.** Пациент К., 42 года, диагноз «Контактный аллергический дерматит» до (А) и на 5-й (В) день терапии
 ● **Figure 2.** Patient K., 42 years old, diagnosed with allergic contact dermatitis before (A) and on day 5 (B) of therapy



При осмотре: на коже тыльной поверхности левой кисти ярко-розовая эритема с четкими границами, на поверхности которой единичные чешуйки. При пальпации возникает болезненность (рис. 2А).

При лабораторно-инструментальном обследовании (биохимический и общий анализы крови, общий анализ мочи, исследование крови на сифилис, флюорография, микроскопия соскоба с очагов поражения на грибы) патологии не выявлено.

На основании жалоб пациента (на высыпания на коже левой кисти, сопровождающиеся жжением и болезненностью), данных анамнеза (сыпь появилась после нанесения нового косметического крема и последующей работы в перчатках, ранее лечился по поводу алергодерматоза – атопического дерматита), данных осмотра (локализация

сыпи в области нанесения крема, высыпания представлены ярко-розовой эритемой с четкими границами, единичными чешуйками), отсутствия патологии по данным лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз: *аллергический контактный дерматит*.

Пациенту было рекомендовано не использовать косметический крем и перчатки, после которых возникли высыпания, для профилактики сухости кожи применять аптечные гипоаллергенные увлажняющие средства (эмо-ленты). Для купирования высыпаний был назначен крем Комфодерм К с нанесением тонким слоем 1 раз в сутки. На фоне проводимого лечения уже на 5-й день отмечался регресс симптомов – уменьшение площади эритемы, исчезли болезненность и жжение (рис. 2В). На 10-й день терапии отмечено полное разрешение высыпаний.

- **Рисунок 3.** Пациентка А., 36 лет, диагноз «Контактный аллергический дерматит» до (А) и на 20-й (В) день терапии
- **Figure 3.** Patient A., 36 years old, diagnosed with allergic contact dermatitis before (A) and on day 20 (B) of therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка А., 36 лет, обратилась за консультацией с жалобами на высыпания в подмышечных областях, сопровождающиеся жжением и зудом.

Из анамнеза: впервые высыпания возникли неделю назад, их появление связывает с использованием нового антиперспиранта. После его нанесения в подмышечных областях появилось покраснение, сопровождающееся зудом. Изначально появление симптомов не связывала с использованием антиперспиранта. Обработывала область высыпаний кремом с декспантенолом, отмечала незначительное улучшение. После повторного нанесения антиперспиранта покраснение стало ярче и увеличилось в размере, появился сильный зуд, болезненность. Самостоятельно использовала косметический крем, улучшений не наблюдала, в связи с чем обратилась к дерматологу.

Со слов пациентки, аллергоанамнез не отягощен.

При осмотре: на коже в обеих подмышечных областях визуализируется багово-красная отечная эритема с расплывчатыми границами, единичные чешуйки. Субъективно: зуд, жжение, болезненность (рис. 3А).

По данным лабораторно-инструментальных исследований (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование крови на сифилис, флюорография, микроскопия соскоба с очагов поражения на грибы) патологии не выявлено.

На основании жалоб пациентки (на высыпания в подмышечных областях, жжение и зуд), данных анамнеза (впервые сыпь появилась после использования антиперспиранта и обострилась после его повторного нанесения), данных осмотра (локализация сыпи в области нанесения антиперспиранта, высыпания представлены багово-красной отечной эритемой с расплывчатыми границами, единичными

чешуйками), отсутствия патологических сдвигов по данным лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз: *аллергический контактный дерматит*.

Пациентке было рекомендовано не использовать антиперспирант, спровоцировавший высыпания. Для купирования симптомов заболевания был назначен крем Комфодерм К тонким слоем на область поражения 1 раз в сутки. На фоне проводимой терапии на 10-й день наблюдения площадь и отечность эритемы уменьшились, исчезли чешуйки, купировались субъективные симптомы. К концу 20-го дня лечения отмечен полный регресс высыпаний (рис. 3В).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контактный дерматит является распространенной кожной патологией, этиопатогенетические механизмы развития которой обуславливают необходимость назначения топических средств, обладающих выраженным противовоспалительным действием. Учитывая это, препаратами первой линии для лечения данного заболевания являются топические глюкокортикостероиды. Приведенные собственные клинические наблюдения пациентов с контактным дерматитом, в лечении которых использовался крем Комфодерм К, демонстрируют выраженную положительную динамику кожного патологического процесса и регресс субъективных симптомов без развития побочных эффектов. Таким образом, накопленный научно-практический опыт и современные возможности фармацевтики позволяют применять топические глюкокортикостероиды с высокой эффективностью и максимальной безопасностью в лечении дерматологической патологии. 

Поступила / Received 18.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.08.2023
Принята в печать / Accepted 08.08.2023

Список литературы / References

1. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА, Хаитов МР, Потеев НН, Артемьева СИ и др. *Дерматит контактный: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/213_2.
2. Brites GS, Ferreira I, Sebastião AI, Silva A, Carrascal M, Neves BM, Cruz MT. Allergic contact dermatitis: from pathophysiology to development of new preventive strategies. *Pharmacol Res*. 2020;162:105282. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105282>.
3. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: a clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):227–241. <https://doi.org/10.1111/cod.13327>.
4. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):99–109. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8713-0>.
5. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):61–76. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.012>.
6. Borok J, Matiz C, Goldenberg A, Jacob SE. Contact Dermatitis in Atopic Dermatitis Children – Past, Present, and Future. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):86–98. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8711-2>.
7. Тлиш ММ, Шавилова МЕ. Современные аспекты течения онихомикозов стоп в Краснодарском крае. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;(4):719–723. Режим доступа: <https://ssmj.ru/system/files/archive/ssmj-2018-4-suppl-1-full.pdf>.
Тлиш ММ, Шавилова МЕ. Modern aspects of progression of onychomycoses of feet in the Krasnodar region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;(4):719–723. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/system/files/archive/ssmj-2018-4-suppl-1-full.pdf>.
8. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331–1342. <https://doi.org/10.1111/bjd.18643>.
9. Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Сычева НЛ, Псавок ФА. Топические глюкокортикостероиды: от высокой клинической эффективности к проблеме бесконтрольного применения (обзор клинических случаев). *Медицинский совет*. 2023;(6):186–192. <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>.
Tlish MM, Shavilova ME, Sycheva NL, Psavok FA. Topical glucocorticosteroids: from high clinical efficacy to the problem of uncontrolled use (case report). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>.
10. Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Глузмин ММ, Комиссарова НГ, Ерохина ЕВ, Гуменюк СЕ. Синдром Иценко – Кушинга, индуцированный бесконтрольным применением топических ГКС. *Врач*. 2018;(2):54–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-13>.
Tlish MM, Shavilova ME, Gluzmin MI, Komissarova NG, Erokhina EV, Gumenyuk SE. The Itsenko – Cushing syndrome caused by the uncontrolled use of topical glucocorticosteroids. *Vrach*. 2018;(2):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-13>.
11. Скороходкина ОВ, Зайнетдинова ГМ, Хакимова РФ. Топические глюкокортикостероиды в лечении атопического дерматита у детей: результаты собственных наблюдений. *Медицинский совет*. 2023;(2):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-029>.
Skorokhodkina OV, Zaynetdinova GM, Khakimova RF. Atopic dermatitis management with topical corticosteroids in children: own observations. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(2):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-029>.
12. Niculet E, Bobeica C, Tatu AL. Glucocorticoid-induced skin atrophy: the old and the new. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:1041–1050. <https://doi.org/10.2147/CCID.S224211>.
13. Ropke MA, Alonso C, Jung S, Norsgaard H, Richter C, Darvin ME et al. Effects of glucocorticoids on stratum corneum lipids and function in human skin – a detailed lipidomic analysis. *J Dermatol Sci*. 2017;88(3):330–338. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.08.009>.

Информация об авторах:

Тлиш Марина Моссовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; tlish_mm@mail.ru

Шавилова Марина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; marina@netzkom.ru

Information about the authors:

Marina M. Tlish, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; tlish_mm@mail.ru

Marina E. Shavilova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; marina@netzkom.ru

Микробиом кожи у пациентов с акне

Е.В. Дворянкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

М.И. Дениева^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6709-808X>, denieva54@mail.ru

З.Р. Хисматуллина², <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, h zr07@mail.ru

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

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Республиканский кожно-венерологический диспансер; 364024, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. Э.Э. Исмаилова, д. 25

⁴ Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова; 364024, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32

Резюме

Наше понимание роли *Cutibacterium acnes* в патофизиологии акне в последние годы претерпело смену парадигмы. Согласно современному представлению, причиной развития данного заболевания является не гиперпролиферация *C. acnes*, а нарушение баланса между различными флотипами этого микроорганизма на фоне изменения состава микробиома кожи. Антибиотики являются лекарственными средствами, традиционно применяемыми для лечения данного заболевания. Однако необходимость их длительного применения, вызывающего кожный дисбактериоз, увеличение распространенности антибиотикорезистентности, а также новое понимание патофизиологии акне побуждают к изменению направления в лечении акне. Применение комбинированных топических лекарственных средств, содержащих антибиотик и бензоила пероксид, не только увеличивает эффективность проводимой терапии, особенно воспалительных форм акне, но и препятствует развитию устойчивости патогенной микрофлоры к воздействию антибиотиков. Бензоилпероксид – липофильное вещество, которое концентрируется в коже внутри сально-волосяных фолликулов, вырабатывая бензойную кислоту и активные формы кислорода. Являясь окислителем, бензоилпероксид может ингибировать синтез белков и нуклеотидов, активность митохондрий микроорганизмов, подавляя их рост и размножение. Комбинация этого компонента с антибиотиками способствует синергизму их действия, эффективно уменьшая воспаление и угревую сыпь. В качестве примеров приводим клинические случаи пациента С. 20 лет, который обратился с жалобами на высыпания на коже лица, возникшими у него в период пубертата, а также пациентки А. 18 лет – с высыпаниями на лице. В представленных случаях топическое лекарственное средство показало хорошую переносимость, в качестве нежелательного побочного эффекта было отмечено лишь ощущение стянутости кожи.

Ключевые слова: акне, микробиом, бензоилпероксид, антибиотики, клиндамицин

Для цитирования: Дворянкова ЕВ, Дениева МИ, Хисматуллина ЗР. Микробиом кожи у пациентов с акне. *Медицинский совет.* 2023;17(14):45–50. <https://doi.org/10.21518/ms2023-264>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin microbiome in patients with acne

Evgeniya V. Dvoriankova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Malika I. Denieva^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6709-808X>, denieva54@mail.ru

Zarema R. Khismatullina², <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, h zr07@mail.ru

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

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Republican Dermatovenerologic Dispensary; 25, Ismailov St., Grozny, Chechen Republic, 364024, Russia

⁴ Kadyrov Chechen State University; 32, Sheripov St., Grozny, Chechen Republic, 364024, Russia

Abstract

In the past few years, our formulation of the role of *Cutibacterium acnes* in the pathophysiology of acne has undergone a paradigm shift. According to modern concepts, this disease is caused by not *C. acnes* hyperproliferation, but an imbalance between various phylotypes of this microorganism that develops due to changes in the skin microbiome composition.

Antibiotics are medicines that are usually used to treat this disease. However, the need to use them for a long time, which causes skin dysbacteriosis, increasing resistance to antibiotics, as well as new understanding of the pathophysiology of acne encourage to change the direction of acne treatment. The use of topical benzoyl peroxide and antibiotic combination products not only improves the effectiveness of therapy, especially for inflammatory acne, but also prevents the development of antibiotic resistant pathogenic microflora. Benzoyl peroxide is a lipophilic substance that concentrates in the skin inside the sebaceous hair follicles, producing benzoic acid and reactive oxygen species. Benzoyl peroxide as an oxidizing agent can suppress the synthesis of proteins and nucleotides, activities of mitochondria in microorganisms through inhibiting their growth and reproduction. The combination of this component and antibiotics contributes to the synergy of their action, and

effectively reduces inflammation and acne. As examples, we present the clinical case reports of a 20-year-old patient S., who complained of rashes on the facial skin at puberty, as well as an 18-year-old patient A. with rashes on her face. These cases showed that the topical drug was well tolerated, and the only undesirable side effect reported was a feeling of skin tightness.

Keywords: acne, microbiome, benzoyl peroxide, antibiotics, clindamycin

For citation: Dvoriankova EV, Denieva MI, Khismatullina ZR. Skin microbiome in patients with acne. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-264>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Угри обыкновенные (акне) – это широко распространенное воспалительное заболевание кожи, вызываемое взаимодействием целого ряда факторов. Помимо повышенной выработки сальными железами кожного сала с измененным составом, фолликулярного гиперкератоза выводных протоков сальных желез, относительно недавно был обнаружен третий патогенетический фактор развития акне: микробиом кожи и его взаимодействие с врожденным иммунитетом.

Об участии патогенных микроорганизмов в развитии акне известно давно. Однако на сегодняшний день особый интерес вызывают не только патогенные свойства отдельных возбудителей, но и взаимодействие их с бактериями-комменсалами, а также иммунитетом хозяина.

Термин «микробиом» объединяет многообразие микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), обитающих в организме человека, а также окружающую их среду. Микробиом кожи состоит из комменсальных микроорганизмов, которые живут в гомеостазе с хозяином и формируют резидентную флору, а также патогенных микроорганизмов, попадающих из окружающей среды, которые временно обитают на коже и формируют переходный микробиом [1]. Основными представителями резидентного микробиома у больных акне являются *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*, ранее называвшиеся *Propionibacterium acnes*) и *Staphylococcus epidermidis*, тогда как транзитный микробиом главным образом состоит из *Staphylococcus aureus* [2]. На основании результатов научных и клинических исследований, проведенных в последние годы, было высказано предположение, что в патофизиологию воспалительных форм акне вовлечены не столько известные патогены, сколько нарушение соотношения микроорганизмов, обитающих на коже, или «дисбактериоз» микрофлоры кожи [3].

ДИСБИОЗ МИКРОФЛОРЫ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ

Как указывалось выше, основным комменсалом нормальной кожной флоры является *C. acnes*, однако этот же микроорганизм признан одним из важнейших патогенетических факторов при развитии угревой болезни [4]. *C. acnes* представляет собой доминирующий вид бактерий, обитающих в сально-волосных фолликулах, преимущественно в области воронки. Однако, согласно совре-

менным представлениям, в отличие от ранее существовавших, возникновение акне напрямую не связано с чрезмерной пролиферацией этого микроорганизма [5]. На сегодняшний день считается, что основной причиной развития данного заболевания, ассоциированной с микробиологией кожи, является снижение микробного разнообразия и нарушение баланса между флотипами *C. acnes* [4]. Однако эти факты не могут объяснить различия, наблюдаемые между подростковыми и взрослыми акне, а также различия, наблюдаемые при акне разной степени тяжести. Так, например, было обнаружено, что развитие угревой болезни у взрослых женщин не связано с определенным типом *C. acnes* [6]. При этом частота резистентности *C. acnes* одинакова как среди взрослых женщин, так и среди подростков. Это позволяет предположить, что различия в патогенезе данного заболевания в этих двух группах больных скорее всего связаны с неинфекционными факторами, такими как гормональные изменения, стимуляция врожденного иммунитета или воздействие факторов окружающей среды.

Снижение микробного разнообразия на коже видится более актуальным патогенетическим фактором развития акне, а также других хронических воспалительных дерматологических заболеваний. Потеря разнообразия флотипов *C. acnes* при этом действует как триггер для активации врожденного иммунитета и воспалительных процессов на коже. Так, было показано, что инкубация кожного эксплантата только с флотипом IA1 приводит к усилению выработки ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17 по сравнению с инкубацией с комбинацией флотипов IA1 + II + III [7]. Восстановление разнообразия микробиома подавляет воспаление за счет снижения активации врожденного иммунитета. Кроме этого, конститутивное высвобождение внеклеточных везикул *C. acnes* может индуцировать акне-подобный паттерн. Эти везикулы участвуют во внутри- и межвидовой межклеточной коммуникации бактерий и вызывают провоспалительный эффект [8]. Они также приводят к увеличению пролиферации кератиноцитов и модуляции их дифференцировки с нарушением регуляции экспрессии эпидермальных маркеров (антиген Ki67, кератин 10 (KRT10), десмоколлин 1 (DSC1), филаггрин), индуцируют значительное повышение уровней воспалительного цитокина ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [9].

И наконец, *C. acnes* дифференцированно модулируют ответы CD4 + Т-лимфоцитов, приводя к образованию

Th-17 клеток, которые могут способствовать либо гомеостазу при продукции ИЛ-17/ИЛ-10, либо патогенезу акне при выработке ИЛ-17/ИФ-гамма [10].

При проведении сравнительного анализа генома *S. acnes* было обнаружено, что штаммы, связанные с развитием акне, несут дополнительные гены вирулентности по сравнению со штаммами того же фило типа, функционирующими на коже как комменсалы [11]. Кроме этого, такие штаммы продуцируют значительно более высокие уровни провоспалительных метаболитов, порфиринов, которые вызывают оксидативный стресс и в большей мере индуцируют воспаление [12].

Несомненно, *S. acnes* имеют важное значение в патогенезе акне, однако и другие микроорганизмы, обитающие на коже, оказывают влияние на развитие данного заболевания, в том числе вступая во взаимодействия с основным микробным патогеном. Было показано, что взаимодействие *S. epidermidis* и *S. acnes* имеет решающее значение для регуляции гомеостаза кожи, проявляющееся в ингибировании *S. epidermidis* роста *S. acnes* и связанного с ним воспаления путем ферментации глицерина, вырабатываемого кожей, и выделения янтарной кислоты. Противовоспалительные эффекты *S. epidermidis* опосредуются липотейхоевой кислотой, которая ингибирует выработку TLR-2 [13, 14].

Однако существует и обратное взаимодействие, когда *S. acnes*, обитающие в сально-волосяных фолликулах, подавляют развитие *S. epidermidis*, поддерживая кислый pH волосяного фолликула, гидролизуя триглицериды кожного сала и секретирова пропионовую кислоту [1].

Кроме этого, *Malassezia*, обитающая на коже, также может быть вовлечена в развитие рефрактерных акне. Имеются данные, свидетельствующие о том, что липаза этого микроорганизма в 100 раз активнее, чем у *S. acnes*, и она может способствовать усилению миграции нейтрофилов, а также высвобождению провоспалительных цитокинов из моноцитов и кератиноцитов [2].

Таким образом, на сегодняшний день важнейшая роль микрофлоры кожи в патогенезе акне, как резидентной, так и патогенной, не подлежит сомнению. Результаты проводимых научных исследований открывают все новые аспекты такого участия микробиоты кожи в развитии данного заболевания. В связи с этим применение антибиотиков для лечения акне в настоящее время остается актуальным.

АНТИБИОТИКИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К НИМ У ПАЦИЕНТОВ САКНЕ

Антибиотики и изотретиноин уже давно являются основными средствами патогенетически направленного лечения угревой сыпи. Было показано, что изотретиноин обладает не только антисеборейным, себостатическим, керато- и иммуномодулирующим действием, но и нормализует аберрантные TLR-2-опосредованные врожденные иммунные реакции в отношении *S. acnes*, что обуславливает противовоспалительный эффект данного лекарственного средства [15].

Что касается антибиотиков, то эти лекарственные средства применяются для лечения акне как наружно, так и системно. При этом традиционно отдается предпочтение топическим формам антибиотиков, которые оказывают преимущественно избирательное давление на бактерии кожного микробиома, что однако может приводить к выделению резистентных штаммов *S. acnes*, стрептококков и стафилококков [3]. Причем местное применение этих лекарственных препаратов, по-видимому, приводит к развитию большей устойчивости к антибиотикам по сравнению с системным лечением. Поэтому формирование устойчивости к противомикробным препаратам и развитие дисбактериоза являются веским аргументом в пользу ограниченного применения как системных, так и местных антибиотиков в качестве продолжительной, а также монотерапии угревой болезни.

Клиническая резистентность акне к лечению антибиотиками впервые была отмечена в 1976 г. [16]. С тех пор зарегистрированные показатели резистентности росли и варьировали в зависимости от разных регионов, демографических данных, типов и тяжести угревой болезни, доз, форм введения, продолжительности приема антибиотиков, а также ряда других переменных. При этом не было обнаружено никакой корреляции между устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам и минимальной ингибирующей концентрацией лекарственного препарата при тестировании *in vitro*, а также в образцах, взятых у пациентов с клинической неэффективностью лечения. Большая неоднородность имеющихся данных затрудняет их интерпретацию и сравнение; однако недавние исследования показывают, что устойчивость к антибиотикам существенно различается у разных биотипов и фило типов *S. acnes* [17].

В целом влияние резистентности к антибиотикам у пациентов с акне можно рассматривать в трех категориях: воздействие на *S. acnes*, воздействие на микробиоту кожи и влияние на микробиоту других частей тела. Формирование устойчивых штаммов *S. acnes* приводит к утяжелению течения угревой болезни, неудаче лечения или быстрому рецидиву и в конечном счете нежеланию больных лечиться. Кроме этого, возникает риск развития системного воспаления с участием данного микроорганизма у предрасположенных больных: инфекционного эндокардита, артритов, остеомиелитов [18]. Проблему систематизации инфекционного процесса с участием *S. acnes* усугубляет то, что лабораторная диагностика и идентификация этого возбудителя часто бывают затруднены в связи с медленным ростом бактерий на средах, а также тем, что рост этих микроорганизмов в культуре, выделенной из крови больного, часто ошибочно интерпретируется как заражение субстрата кожной флорой.

Учитывая, что резистентность *S. acnes* в ряде случаев развивается у лиц, которые ранее не применяли антибиотики, предполагается, что передача резистентных *S. acnes* происходит при непосредственном контакте [19]. Устойчивая кожная флора может распространяться не только среди членов семьи больного, но и среди медицинского персонала, проводящего

осмотр и обследования. Таким образом, пациенты, длительно получающие пероральные антибиотики, могут стать резервуаром для передачи резистентных штаммов микрофлоры среди населения.

МЕТОДЫ БОРЬБЫ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ

Антибиотики в дерматологической практике назначаются не только для терапии инфекционных заболеваний, но и при различных хронических воспалительных дерматозах, таких как акне, розацеа, декальвирующий фолликулит, гнойный гидраденит. И по разным оценкам больные с акне и розацеа составляют среди них около 20% пациентов. При этом устойчивость микрофлоры к противомикробным препаратам и антибиотикам признана серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Для решения этой проблемы были инициированы различные программы, начиная с информирования населения, регулирования отпуска таких лекарственных средств в аптеках, медицинского образования и заканчивая проведением крупных исследований.

Одним из альтернативных методов лечения акне является применение комбинации антибиотиков и бензоилпероксида, который является безрецептурным препаратом для лечения акне, обладающим бактерицидными, противовоспалительными и противомикробными свойствами. Помимо этого, важным преимуществом бензоилпероксида является то, что его противомикробная активность не влияет на микробное разнообразие кожи, что позволяет широко и длительно использовать его в клинической практике [20].

Бензоилпероксид – это окислитель с бактерицидным действием. Кроме этого, данный лекарственный препарат обладает умеренной противовоспалительной, а также комедонолитической активностью [21]. Бензоилпероксид применяется для лечения акне в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами для наружного применения (антибиотиками, ретиноидами, салициловой кислотой или цинком) в концентрациях от 2 до 5%. Однако наиболее распространенными комбинациями являются топические средства, содержащие этот препарат и клиндамицин, эритромицин или адапален.

Сочетанное применение бензоилпероксида с антибиотиками в контексте проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов в настоящее время является весьма актуальным. Бензоилпероксид является липофильным веществом и концентрируется в коже внутри сально-волосяных фолликулов, вырабатывая бензойную кислоту и активные формы кислорода. Являясь окислителем, бензоилпероксид может ингибировать синтез белков и нуклеотидов, активность митохондрий микроорганизмов, подавляя их рост и размножение [22]. Комбинация данного вещества с антибиотиками способствует синергизму их действия, эффективно уменьшая воспаление и угревую сыпь. Кроме этого, сочетанное применение

данных лекарственных средств препятствует развитию резистентности к антибиотикам, которая в большей мере проявляется при монотерапии антибактериальными препаратами, и позволяет использовать такие лекарственные средства для долгосрочной терапии акне.

Примером лекарственного средства такого рода является Клиндовит Комбо, который выпускается в виде геля для наружного применения и содержит бензоила пероксид и клиндамицина фосфат. Клиндамицин, как известно, является антибиотиком группы линкозамидов, обладающим бактериостатическим действием против грамположительных аэробных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных бактерий. Это главным образом бактериостатический препарат, тем не менее его высокие концентрации могут оказывать некоторое бактерицидное воздействие в отношении чувствительных штаммов микроорганизмов. Клиндамицин активен против *S. acnes*, однако монотерапия этим препаратом может приводить к развитию резистентности данного возбудителя. Присутствие бензоилпероксида усиливает антибактериальный и противовоспалительный эффекты антибиотика и препятствует развитию резистентности к нему микрофлоры.

Клиндовит Комбо рекомендуется больным старше 12 лет, страдающим акне легкой и умеренной степени тяжести, особенно с преобладанием воспалительных элементов на коже, 1 раз в день. Продолжительность лечения зависит от клинической картины заболевания и в среднем составляет от 2 до 5 нед., но не более 12 нед. Препарат обладает хорошими органолептическими свойствами, что повышает приверженность к лечению больных. Однако наиболее распространенным нежелательным эффектом, развивающимся на фоне применения Клиндовита Комбо, является возникновение чувства жжения, легкой эритемы, шелушения, сухости кожи в области аппликации, которые достаточно легко купируются при применении увлажняющих средств лечебной косметики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В качестве примера приводим клинический случай пациента С. 20 лет, который обратился с жалобами на высыпания на коже лица, возникшими у него в период пубертата. Самостоятельно он применял болтушки с цинком, 2% салициловый спирт, умывался дегтярным мылом, что не приводило к желаемому клиническому эффекту. Из анамнеза стало известно, что больной регулярно занимается спортивными единоборствами и использует для защиты мягкий шлем. Кроме этого, пациент категорически отказывается от терапии системными ретиноидами.

При осмотре на коже лица пациента С. обнаружены множественные открытые и закрытые комедоны, папулы застойно-красного цвета, пустулы, единичные узлы, атрофические рубцы, преимущественно на коже щек. Пациенту был поставлен диагноз «папуло-пустулезные акне средней степени тяжести». Рекомендовано регуля-

ная обработка защитного шлема антисептиками, умывание с применением очищающих средств для проблемной кожи. В качестве основной терапии пациенту был назначен Клиндавит Комбо 2 раза в день, а также увлажняющие средства лечебной косметики для ухода за кожей, склонной к появлению акне.

Спустя 14 дней после начала терапии у пациента С. отмечалось существенное уменьшение воспалительных элементов, полное отсутствие пустул, несмотря на то, что он продолжал регулярные спортивные тренировки и использовал защиту. Пациент хорошо переносил назначенную терапию. В качестве нежелательного побочного эффекта отмечал лишь ощущение стянутости кожи, которое купировалось на фоне использования увлажняющих средств лечебной косметики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Еще одним примером является клинический случай пациентки А. 18 лет, которая обратилась с жалобами на высыпания на коже лица. Считает себя больной в течение 6–9 мес., не лечилась. Из анамнеза известно, что у пациентки периодически возникали нарушения менструального цикла с задержками наступления менструаций на 5–12 дней.

При осмотре на коже лица пациентки А. обнаружены множественные открытые и закрытые комедоны, единичные папулы, легкая эритема, на коже спины множественные закрытые, единичные открытые комедоны. Дерматологом был выставлен диагноз «акне вульгарные легкой степени тяжести» и назначен специальный уход за кожей с применением средств лечебной косметики, заключающийся в очищении и увлажнении кожи, а также Клиндовит Комбо 1 раз в день. Также пациентка была

направлена на консультацию к врачу-гинекологу, в результате которой был постановлен диагноз «синдром поликистоза яичников» и рекомендован прием комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом.

На повторном осмотре спустя 14 дней после начала терапии отмечалось значительное уменьшение воспалительных элементов на коже, на месте которых остались пятна застойного красноватого цвета. Пациентке А. было рекомендовано продолжить начатую терапию, включая рекомендации гинеколога, а также проведение косметических чисток лица и спины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Акне является распространенным заболеванием кожи, в развитии которого важное значение имеют патогенные микроорганизмы. Несмотря на то что в настоящее время существует достаточное количество антибиотиков, применяемых для лечения данного заболевания, проблема антибиотикорезистентности микрофлоры, остро стоящая перед современным здравоохранением, существенно ограничивает применение этих лекарственных препаратов. Учитывая, что терапия акне в подавляющем большинстве случаев является достаточно продолжительной, риск развития устойчивости к антибиотикам патогенных микроорганизмов, обитающих на коже, резко возрастает. Применение топических антибиотиков в комбинации с бензоилпероксидом для лечения акне не только повышает эффективность проводимой терапии, но и препятствует развитию резистентности флоры кожи.

Поступила / Received 01.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2023

Принята в печать / Accepted 18.07.2023



Список литературы / References

- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2019;8(7):987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.
- Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL Jr, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):691–699. <https://doi.org/10.1111/bjd.18230>.
- Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2152–2160. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.21>.
- Omer H, McDowell A, Alexeyev OA. Understanding the role of Propionibacterium acnes in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):118–129. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.005>.
- Saint-Jean M, Corvec S, Nguyen JM, Le Moigne M, Boisrobert F, Khammari A, Dreno B. Adult acne in women is not associated with a specific type of Cutibacterium acnes. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):851–852. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.040>.
- Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dreno B. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2340–2348. <https://doi.org/10.1111/jdv.15795>.
- Dagnelie MA, Corvec S, Khammari A, Dreno B. Bacterial extracellular vesicles: a new way to decipher host-microbiota communications in inflammatory dermatoses. *Exp Dermatol.* 2020;29(1):2228. <https://doi.org/10.1111/exd.14050>.
- Choi EJ, Lee HG, Bae IH, Kim W, Park J, Lee TR, Cho E-G. Propionibacterium acnes-derived extracellular vesicles promote acne-like phenotypes in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(6):1371–1379. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.007>.
- Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, Kim J. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by propionibacterium acnes strains associated with healthy and acne skin. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):316–324. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.842>.
- Tomida S, Nguyen L, Chiu BH, Liu J, Sodergren E, Weinstock GM, Li H. Pan-genome and comparative genome analyses of propionibacterium acnes reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *mBio.* 2013;4(3):e00003–13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00003-13>.
- Johnson T, Kang D, Barnard E, Li H. Strain-level differences in porphyrin production and regulation in Propionibacterium acnes Elucidate Disease Associations. *mSphere.* 2016;1(1):e00023-15. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00023-15>.
- Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seite S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol.* 2017;26(9):798–803. <https://doi.org/10.1111/exd.13296>.
- Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Corvec S, Dreno B. Staphylococcus epidermidis: a potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology.* 2019;235(4):287–294. <https://doi.org/10.1159/000499858>.
- Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, Thiboutot DM. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2198–2205. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.111>.
- Leyden JJ. Antibiotic resistant acne. *Cutis.* 1976;17(3):593–596. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/138553/>.

17. Zhang N, Yuan R, Xin KZ, Lu Z, Ma Y. Antimicrobial Susceptibility, Biotypes and Phylotypes of Clinical Cutibacterium (Formerly Propionibacterium) acnes Strains Isolated from Acne Patients: An Observational Study. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2019;9(4):735–746. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-00320-7>.
18. Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirtliff ME. Propionibacterium acnes: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):419–440. <https://doi.org/10.1128/CMR.00092-13>.
19. Ross JJ, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Bettoli V, Tosti G 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>.
20. Ahluwalia J, Borok J, Haddock ES, Ahluwalia RS, Schwatz EW, Hosseini D et al. The microbiome in preadolescent acne: assessment and prospective analysis of the influence of benzoyl peroxide. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(2):200–206. <https://doi.org/10.1111/pde.13741>.
21. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(6):655–664. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20645527/>.
22. Dutil M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Letter*. 2010;15(10):5–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21076800/>.

Информация об авторах:

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; доцент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; edvoriankova@gmail.com

Дениева Малика Ивragимовна, к.м.н., заведующая дерматологическим отделением, Республиканский кожно-венерологический диспансер; 364024, Чеченская Республика, Грозный, ул. Э.Э. Исмаилова, д. 25; доцент кафедры поликлинической терапии; Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова; 364024, Чеченская Республика, Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32; denieva54@mail.ru

Хисматуллина Зарема Римовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; hzz07@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenerology with Dermatovenerology and Cosmetology Modules, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; edvoriankova@gmail.com

Malika I. Denieva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatology, Republican Dermatovenerologic Dispensary; 25, Ismailov St., Grozny, Chechen Republic, 364024, Russia; Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy; Kadyrov Chechen State University; 32, Sheripov St., Grozny, Chechen Republic, 364024, Russia; denieva54@mail.ru

Zarema R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology with Dermatovenerology and Cosmetology Modules, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; hzz07@mail.ru

Оценка эффективности и безопасности нетакимаба при псориазе волосистой части головы

М.И. Курдина^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0006-5963-4763>, m.i.kurdina@gmail.com

Н.Г. Коленько^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9090-8287>, nkolenko@mail.ru

¹ АО «Медси 2»; 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3А

² АО «Медси 2»; 123242, Россия, Москва, ул. Красная Пресня, д. 16

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

Резюме

Введение. Волосистая часть головы – частая локализация псориаза, которая отличается склонностью к длительному, рецидивирующему течению с выраженной десквамацией, сухостью и зудом кожи. Расположение патологического процесса в эстетически значимой зоне, необходимость в постоянной терапии приводит к низкой удовлетворенности и приверженности к лечению и, как следствие, к выраженному снижению качества жизни.

Цель. Изучить эффективность и безопасность нетакимаба при псориазе волосистой части головы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 52 взрослых пациента с псориазом лица и волосистой части головы. Степень тяжести псориазического поражения волосистой части головы определяли с помощью индекса PSSI (Psoriasis Severity Scalp Index). Оценка проводилась до начала лечения, на первой неделе, а затем каждые 4 недели до 52 недели включительно. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) определяли по опросникам до начала лечения, на 12-й и 52-й неделе. Все пациенты в амбулаторных условиях получали монотерапию нетакимабом в дозе 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, каждая вводилась 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Общая продолжительность лечения каждого пациента составила 1 год (52 недели). Безопасность нетакимаба оценивалась на основании развития нежелательных явлений и местных реакций на введение препарата.

Результаты. Результаты проведенного исследования (n = 52) в течение 52 недель показали высокую эффективность монотерапии нетакимабом. На 12-й неделе терапии 48% пациентов, а к концу 52-й недели 77% больных достигли PSSI-90, значительно уменьшился зуд кожи волосистой части головы и улучшилось качество жизни. За период наблюдения отсутствовали случаи досрочного выбывания пациентов по причине нежелательных явлений.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать препарат нетакимаб больным псориазом волосистой части головы средней тяжести и тяжелым.

Ключевые слова: псориаз «проблемных» локализаций, ингибитор ИЛ-17, генно-инженерная биологическая терапия, нетакимаб

Для цитирования: Курдина МИ, Коленько НГ. Оценка эффективности и безопасности нетакимаба при псориазе волосистой части головы. *Медицинский совет.* 2023;17(14):53–60. <https://doi.org/10.21518/ms2023-277>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety assessment of netakimab in scalp psoriasis

Maria I. Kurдина^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0006-5963-4763>, m.i.kurdina@gmail.com

Natalia G. Kolenko^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9090-8287>, nkolenko@mail.ru

¹ JSC Medsi 2; 3A, Gruzinskiy Lane, Moscow, 123056, Russia

² JSC Medsi 2; 16, Krasnaya Presnya St., Moscow, 123242, Russia

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

Abstract

Introduction. Scalp psoriasis is a common disease that has a long, recurrent course with severe desquamation, dryness and itching of the skin. The location of the pathological process in an aesthetically significant area, constant therapy leads to low satisfaction and adherence to treatment and, as a result, to a pronounced decrease in the quality of life.

Aim. To study the efficacy and safety of netakimab in psoriasis of the scalp.

Materials and methods. 52 adult patients (n = 52) with psoriasis of the face and scalp were under observation. The severity of the psoriatic lesion of the scalp was determined using the PSSI index (Psoriasis Severity Scalp Index). The assessment was carried out before the start of treatment, in the first week, and then every 4 weeks up to and including 52 weeks. The Dermatological Quality of Life Index (DLQI) – were determined by questionnaires before the start of treatment, at the 12th and 52nd weeks. All patients on an outpatient basis received netakimab monotherapy at a dose of 120 mg in the form of two subcutaneous injections of 1 ml (60 mg) of the drug, each administered once a week at weeks 0, 1 and 2, then 1 time every 4 weeks. The total duration of treatment for each patient was 1 year (52 weeks). The safety of netakimab was evaluated based on the development of adverse events and local reactions to the administration of the drug.

Results. The results of the study (n = 52) for 52 weeks showed high efficacy of netakimab. 48% of patients achieved PSSI 90 by the week 12 of treatment and 77% of patients achieved PSSI 90 by the week 52, itching of the scalp significantly decreased and the quality of life improved. During the 52 weeks of the study, there were no cases of early withdrawal due to adverse events and cases of serious adverse events.

Conclusion. Based on the study results we recommend netakimab for medical use among patients with moderate and severe scalp psoriasis.

Keywords: psoriasis of “problematic” localizations, IL-17 inhibitor, biological therapies, netakimab

For citation: Kurdina MI, Kolenko NG. Efficacy and safety assessment of netakimab in scalp psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-277>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – один из наиболее распространенных иммуноассоциированных дерматозов в мире, точный механизм развития которого до сих пор не известен. Установлена значимая роль иммунологического каскада, опосредованного интерлейкином-17 (ИЛ-17), демонстрирующего выраженную провоспалительную активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Клетки, продуцирующие ИЛ-17, в большом количестве обнаруживаются не только в псориазных бляшках, но и в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с псориазом, причем количество этих клеток коррелирует с тяжестью заболевания [1]. Предполагают, что путь ИЛ-17 модулирует воспалительные реакции, связывающие системные и кожные проявления. Блокада ИЛ-17 уменьшает синтез провоспалительных цитокинов и замедляет развитие воспаления и эпидермальную гиперплазию.

Псориаз может поражать любые участки кожного покрова, однако чаще всего высыпания располагаются на волосистой части головы с переходом на гладкую кожу лба, ушных раковин и заушных областей, задней поверхности шеи. Частота поражения волосистой части головы среди пациентов с псориазом составляет от 45–56 [2] до 75–90% [3, 4]. Как правило, высыпания этой локализации сочетаются с эффоресценциями на других участках кожного покрова, однако в 25% случаев псориаз волосистой части головы протекает изолированно [5].

Волосистая часть головы, как правило, является дебютной локализацией этого дерматоза и долгое время может оставаться его единственным проявлением. При этом первым симптомом бывает постоянная десквамация и сухость без выраженных воспалительных изменений на коже. В дальнейшем формируется «псориазная корона» – сливающиеся типичные псориазные папулы и бляшки на коже лба, в ушных раковинах и наружных слуховых проходах, в заушных областях, на задней поверхности шеи. Яркий сочный, резко ограниченный, выступающий над уровнем здоровой кожи и поэтому хорошо осязаемый при пальпации фестончатый край псориазных эффоресценций относится к клиническим особенностям дерматоза этой локализации и известен как симптом «ступеньки» или симптом Картамышева.

Европейский консенсус экспертов выделяет 3 степени тяжести псориаза этой локализации. При легкой форме площадь поражения составляет менее 50% волосистой

части головы, отмечаются легкая эритема, шелушение и зуд; инфильтрация отсутствует или определяется незначительное утолщение кожи. Псориаз средней тяжести: поражено до 50% волосистой части головы; беспокоит легкий или умеренный зуд; эритема, шелушение и инфильтрация умеренные. У пациентов с тяжелым псориазом волосистой части головы поражено более 50% кожи этой области, в патологический процесс вовлекаются участки гладкой кожи; зуд, гиперемия, шелушение и инфильтрация интенсивно выражены, появляются зоны выпадения волос [5].

Постоянная десквамация и сухость – симптомы, которые появляются первыми и остаются, несмотря на зачастую активное наружное лечение. Дело в том, что даже обычный ежедневный гигиенический уход за волосами и их расчесывание приводят к микротравмированию кожи и изоморфной реакции – росту и слиянию имеющихся и/или появлению новых очагов. Нанесение топических средств и особенно их смывание, которое часто становится для пациентов серьезной проблемой, лишь усиливает феномен Кебнера. Отсюда постоянное шелушение и низкая удовлетворенность и приверженность к наружному лечению. Так, по данным H.J. Bovenschen, P.C. Van de Kerkhof в 2010 г., J. Tan et al. в 2009 г., K. Papp et al. в 2012 г., 54,6% пациентов с псориазом волосистой части головы не удовлетворены результатами общепринятой терапии с использованием шампуней, глюкокортикостероидов, аналогов витамина D3, салициловой кислоты, дегтя, цинка и их комбинаций; 40–73% пациентов не соблюдают режим лечения; 73% пациентов остерегаются возможных побочных эффектов на фоне применения топических препаратов. Кроме того, многие пациенты вообще отказываются от наружного лечения, т. к. оно для них неприемлемо из-за консистенции, цвета, запаха наружных средств, режима нанесения или появления нежелательных явлений во время использования, особенно ощущения раздражения [6–8].

60–90% больных псориазом волосистой части головы жалуются на выраженный зуд кожи и считают его не только наиболее распространенным ощущением, но и одним из самых неприятных симптомов этого заболевания. Интенсивность зуда часто коррелирует со степенью тяжести псориаза, и может не снижаться даже при регрессе клинических проявлений [9–11], а расчесывание высыпаний приводит к ухудшению заболевания [12].

Склонность к непрерывно рецидивирующему течению, постоянное шелушение и непрерывный зуд в сочетании с низкой удовлетворенностью результатами наружной

терапии оказывают выраженное отрицательное влияние на качество жизни больных. У больных псориазом именно этой локализации дерматологический индекс качества жизни имеет высокие значения (чем ближе показатель к максимальной отметке, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента) [13–15]. Более 70% пациентов сообщают о затруднениях в повседневной жизни, испытывают чувство стыда, смущения или неловкости по поводу поражения кожи головы и из-за этого носят головные уборы или отращают длинные волосы, чтобы скрыть эстетический дефект [13]. 68% больных псориазом сталкивались с проблемами в профессиональной деятельности, 70% – в семье, 21% – в сексуальной сфере [16]. От депрессии страдают 19% пациентов; тревожность повышена у 36% [17], риск суицидальных наклонностей у 9,7–21,2% [18]. 82% больных псориазом сталкивались с проявлениями дискриминации, у 81–94% – заболевание негативно повлияло на межличностные отношения [16, 19].

Ранее считалось, что при псориазе волосистой части головы волосы не поражаются. Сейчас появляется все больше данных, что длительно существующий иммуноассоциированный процесс может способствовать выпадению волос. Как правило, при соответствующем лечении этот процесс носит обратимый характер, но все больше исследователей связывают рубцовую алопецию с хроническим рецидивирующим течением заболевания [20, 21].

Исследования последних лет относят псориаз волосистой части головы к важным коморбидным факторам развития артрита псориатического генеза. Последний, в случае поражения кожи данной локализации, диагностируют у более 40% больных [22, 23].

Дифференциальную диагностику псориаза волосистой части головы проводят с себорейным дерматитом, лишаем Видаля, микозами. Золотым стандартом, безусловно, является гистологическое исследование кожи.

Псориаз волосистой части головы традиционно считается трудноизлечимой локализацией. Использование системных препаратов, включая метотрексат, циклоспорин А и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), становится необходимостью у таких пациентов [24]. Однако у многих пациентов с тяжелым псориазом волосистой части головы степень поражения остального кожного покрова может быть расценена как легкая. Поэтому такие больные не соответствуют критериям получения системной терапии. Вместе с тем во всем мире растет число исследований, оценивающих использование современных системных препаратов при псориазе лица и волосистой части головы. В 2016 г. GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – группа, занимающаяся исследованиями псориаза и псориатического артрита) определила проявления заболевания, при которых ГИБП могут быть терапией первой линии:

- псориаз «проблемных» локализаций: лицо, волосистая часть головы, гениталии, ладони и подошвы;
- псориатическая ониходистрофия;
- интенсивный зуд;
- системные проявления / сопутствующая патология: артрит, спондилит, энтезит и др. [25].

В 2017 г. рекомендации GRAPPA поддержали «Итальянские рекомендации по системному лечению псориаза» [26], а в 2020-м – клинические рекомендации, разработанные совместно Американской академией дерматовенерологии и Национальным фондом псориаза [27, 28]. С зарубежными авторами согласны и российские ученые, выделившие профили пациентов, которым рекомендовано раннее назначение ГИБП [29]:

- среднетяжелый и тяжелый псориаз;
- псориаз «проблемных локализаций»: кожа лица, волосистой части головы, аногенитальной и ладонно-подошвенной областей;
- псориатическое поражение ногтей пластинок;
- псориатический артрит.

Многие моноклональные антитела, нацеленные на фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа, интерлейкины 17 и 23, одобрены для лечения псориаза. В отношении ингибиторов ИЛ-17 накоплены убедительные данные об их эффективности и долгосрочной безопасности. В полной мере это относится к нетакимабу – инновационному препарату, разработанному компанией BIOCAD, полный цикл производства которого, включая синтез молекулы активного действующего вещества, осуществляется на территории Российской Федерации [30–32]. Нетакимаб (Эфлейра®) – оригинальное рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1 антитело против ИЛ-17А. В основе клинических преимуществ этого препарата лежат особенности его молекулы. В качестве основы антитела использованы иммуноглобулины ламы, у которых тяжелые цепи были гуманизированы, т. е. все аминокислотные последовательности заменены на человеческие, за исключением нескольких фрагментов в CDR-области (CDR-области – части молекулы, обеспечивающие плотность связывания с антигеном), а затем к модифицированным цепям были добавлены полностью человеческие легкие цепи. Таким образом, были достигнуты две цели: сохранена высокая связывающая способность (аффинность) и значительно снижена потенциальная иммуногенность гуманизированного антитела. Модификация Fc-фрагмента позволила улучшить профиль безопасности и оптимизировать фармакокинетические свойства препарата.

В 2020 г. препарат был одобрен Минздравом России в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов¹.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориазом лица и волосистой части головы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование проведено на базе отделения дерматовенерологии Клинико-диагностического центра МЕДСИ на Белорусской, г. Москва. Под нашим наблюдением находилось 52 взрослых пациента (n = 52) с псориазом лица и волосистой части головы. Из них

¹ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.19 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/.

29 мужчин (55,8%) и 23 женщины (44,2%) в возрасте от 18 до 52 лет. Длительность заболевания у 12 пациентов составила более 15 лет, у 21 – от 10 до 15 лет, у 15 – от 3 до 10 лет, у 4 – менее 3 лет. Предшествующее лечение различными наружными препаратами (кортикостероидами, кальципотриолом, салициловой кислотой и др.) и фототерапией было недостаточно эффективно или не устраивало пациентов по причине низкой комплаентности. Все пациенты не использовали системное лечение в течение минимум 6 месяцев до начала исследования и не имели опыта применения моноклональных антител и малых молекул.

В исследовании принимали участие пациенты, подписавшие информированное добровольное согласие и соответствующие критериям включения/исключения. До начала исследования и каждые 3 месяца терапии пациентам проводился клиничко-лабораторный скрининг в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК [33].

Степень тяжести псориазического поражения волосистой части головы определяли с помощью индекса PSSI (Psoriasis Severity Scalp Index) – модифицированной оценки площади поражения волосистой части головы, эквивалентной шкале тяжести PASI. Каждый симптом (эритему, инфильтрацию и шелушение) оценивали по 5-балльной шкале:

- 0 – отсутствие проявлений,
- 1 – слабая интенсивность,
- 2 – средняя,
- 3 – сильная,
- 4 – максимальная.

Площадь поражения волосистой части головы оценивали по 6-балльной шкале:

- менее 10% – 1 балл,
- 10–29% – 2 балла,
- 30–49% – 3 балла,
- 50–69% – 4 балла,
- 70–89% – 5 баллов,
- больше 90% – 6 баллов.

$PSSI = [\text{сумма баллов для эритемы, инфильтрации и шелушения}] \times [\text{площадь поражения волосистой части головы в баллах}]$.

Интенсивность зуда волосистой части головы оценивалась пациентами за последние 24 ч по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов:

- отсутствие зуда – 0 баллов,
- слабый зуд – 1–3 балла,
- умеренный – 4–7 баллов,
- выраженный – 8–10 баллов.

Оценку проводили до начала лечения и на 1, 4, 12 и 52-й неделе терапии.

Показатели качества жизни пациентов на протяжении последней недели – Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) – определяли по опросникам до начала лечения, на 12-й и 52-й неделе проводимой терапии. Полученные результаты расценивались согласно шкале интерпретации ДИКЖ:

- дерматоз не влияет на жизнь пациента – 0–1 балл,
- незначительно влияет – 2–5 баллов,
- умеренно влияет – 6–10 баллов,

- сильно влияет – 11–20 баллов,
- чрезвычайно сильно влияет – 21–30 баллов.

Все пациенты в амбулаторных условиях получали монотерапию нетакимабом в дозе 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, каждая вводилась 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Наружные средства не назначали. Общая продолжительность лечения каждого пациента составила 1 год (52 недели).

Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по величине снижения PSSI, а также по снижению динамики зуда (по ВАШ) и улучшению качества жизни (по шкале ДИКЖ).

Безопасность нетакимаба оценивалась на основании развития нежелательных явлений и местных реакций на введение препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее значение PSSI в начале исследования составило $35,3 \pm 8,7$ балла. Средняя площадь поражения головы – $65,4 \pm 18,7\%$. У 25 (48%) пациентов площадь высыпаний превышала 70% площади поверхности головы. Иными словами, наши больные страдали псориазом волосистой части головы средней тяжести или тяжелым.

Вместе с тем у 48 (92,3%) больных, имевших распространенные высыпания на коже туловища и конечностей, их площадь не превышала 15%. То есть у большинства больных одновременно с поражением волосистой части головы и лица тяжелым или средней тяжести отмечены распространенные папулы и бляшки, которые могли быть классифицированы как легкая форма заболевания.

На 12-й неделе терапии нетакимабом у 25 пациентов (48%) PSSI снизился на 90%. При дальнейшем лечении положительная динамика сохранялась и к концу 52-й недели значения PSSI-90 достигли 40 пациентов (77%) (рис. 1).

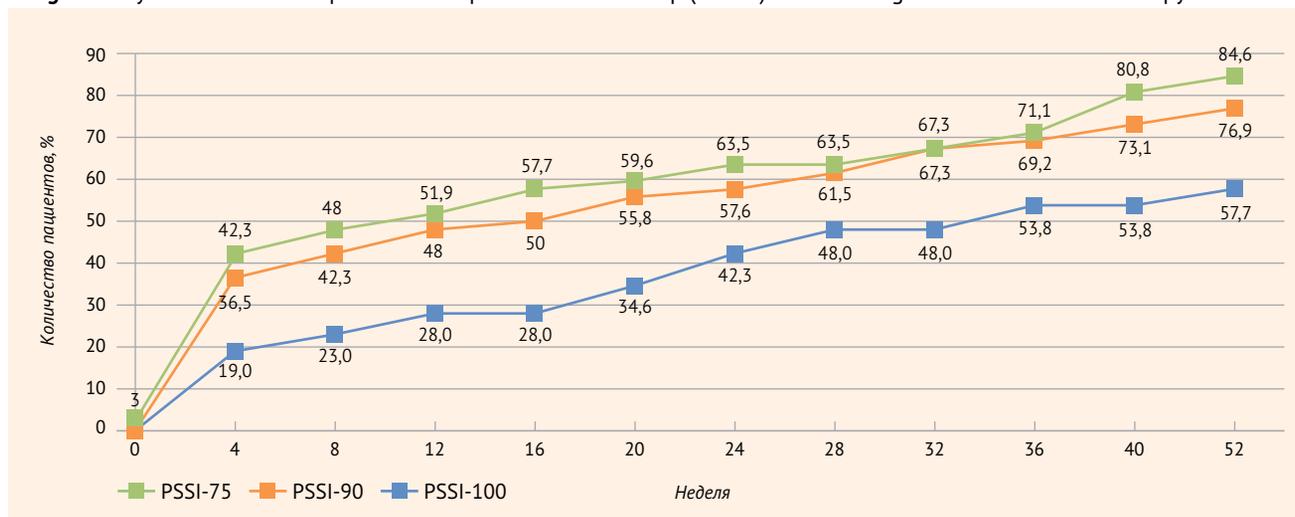
В начале исследования 15 больных (29%) оценили степень интенсивности зуда как выраженную (среднее значение 8,4 балла), 37 больных (71%) – как умеренную (среднее значение 6,1 балла). В среднем по группе – 6,7 балла.

Уже после первой инъекции нетакимаба пациенты отметили значительное уменьшение зуда кожи волосистой части головы. Ни один человек не оценил интенсивность зуда как выраженную, большинство больных – 43 (82,7%) – испытывали умеренный зуд и 9 (17,3%) – слабый. В среднем по группе – 5,3 балла.

На 4-й неделе терапии интенсивный зуд не беспокоил ни одного человека, умеренный – чувствовали 8 (15,4%) больных, слабый – 37 (71%). Ощущения не беспокоили 7 (13,7%) пациентов. В среднем по группе – 2,3 балла.

При дальнейшей терапии динамика регресса зуда сохранялась. На 12-й неделе лечения ни один пациент не жаловался на выраженный или умеренный зуд. Ощущения не беспокоили 12 (23,1%) больных. Остальные пациенты оценивали зуд кожи головы как слабый (не выше 3 баллов). В среднем по группе – 1,5 балла.

- **Рисунок 1.** Динамика PSSI у больных псориазом волосистой части головы (n = 52) на фоне терапии нетакимабом
- **Figure 1.** Dynamics of PSSI in patients with psoriasis of the scalp (n = 52) on the background of netakimab therapy



На 52-й неделе терапии на выраженный или умеренный зуд не жаловался никто. Ощущения не беспокоили 32 (61,5%) больных. Остальные пациенты оценивали зуд кожи головы как слабый (не выше 3 баллов). В среднем по группе – 0,7 балла (рис. 2).

Среднее значение ДИКЖ пациентов на момент начала исследования составило 18,8 балла, что означает, что заболевание сильно, а в некоторых случаях очень сильно, влияло на качество жизни больных. В среднем по группе к 12-й неделе терапии ДИКЖ снизился до 4,6 (на 75,5%), а к концу 52-й недели до 2,3 балла (на 88%) (рис. 3).

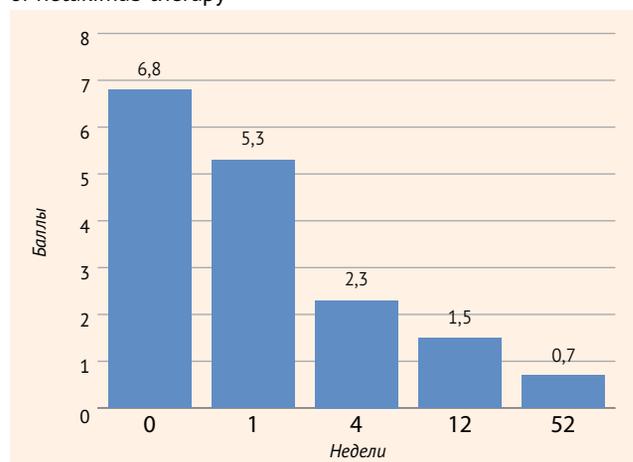
У 2 пациентов (3,8%) на фоне проводимой терапии были выявлены нейтропения легкой степени тяжести, гипербилирубинемия и транзиторное повышение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), не сопровождавшиеся клинической симптоматикой. Серьезных нежелательных явлений и досрочного выбывания участников из исследования по причине нежелательных явлений не зарегистрировано.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент С. 48 лет в течение 31 года болен распространенным обыкновенным псориазом. Лечился амбулаторно топическими препаратами (салициловая кислота, цинк, деготь, глюкокортикостероиды, производные витамина Д и их комбинации) с неполным и нестойким эффектом. При поступлении под наше наблюдение (рис. 4А): PSSI = 37, PASI = 6,5, псориазные папулы и бляшки располагаются в том числе на лице. ДИКЖ(DLQI) = 19. В связи с длительным тяжелым течением псориаза волосистой части головы, рефрактерным к наружной терапии, высыпаниями на лице, был назначен нетакимаб в дозе 120 мг по стандартной схеме. Через 1 неделю после начала терапии (рис. 4Б): PSSI = 28,5, PASI = 3,3. Через 12 недель высыпания на коже головы, туловища и конечностей полностью разрешились (PASI100), ДИКЖ(DLQI) = 5. В течение дальнейшего лечения достигнутый эффект сохранялся.

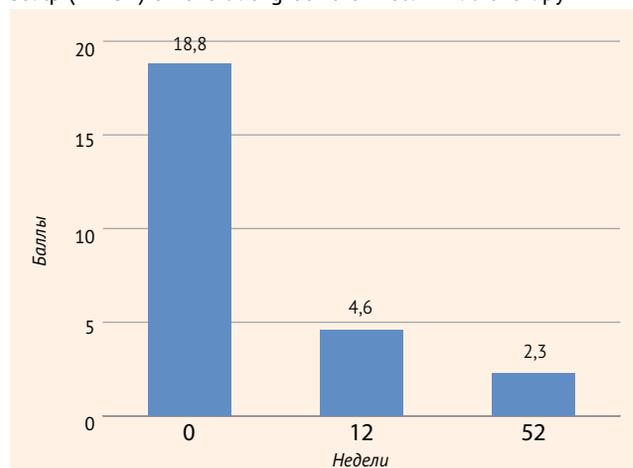
- **Рисунок 2.** Динамика интенсивности зуда (по ВАШ) у больных псориазом волосистой части головы (n = 52) на фоне терапии нетакимабом

- **Figure 2.** Dynamics of itching intensity (VAS) in patients with psoriasis of the scalp (n = 52) on the background of netakimab therapy



- **Рисунок 3.** Динамика ДИКЖ у больных псориазом волосистой части головы (n = 52) на фоне терапии нетакимабом

- **Figure 3.** Dynamics of DLQI in patients with psoriasis of the scalp (n = 52) on the background of netakimab therapy



● **Рисунок 4.** Пациент С. А – до начала лечения. В – через неделю после начала терапии нетакимабом
 ● **Figure 4.** Patient S. A – before the start of treatment. B – a week after the start of netakimab therapy



● **Рисунок 5.** Пациентка К. А – до начала лечения. В – через неделю после начала терапии нетакимабом
 ● **Figure 5.** Patient K. A – before the start of treatment. B – clinical recovery one month after the start of netakimab therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка К. 18 лет страдает псориазом волосистой части головы с переходом на гладкую кожу преимущественно задней поверхности шеи в течение 4 лет (рис. 5А). Использование различных наружных средств не привело к желаемым результатам, девушка плохо спит, старается не выходить из дома, взяла академический отпуск в институте из-за высыпаний, высказывает суицидальные мысли. PSSI = 48, PASI = 0,5, ДИКЖ(DLQI) = 24. В связи с тяжелым течением псориаза волосистой части головы и значительным снижением качества жизни был назначен нетакимаб в дозе 120 мг по стандартной схеме. Через 4 недели после начала терапии (рис. 5В): PSSI = 0, PASI = 0, ДИКЖ(DLQI) = 4. В течение дальнейшего лечения достигнутый эффект сохранялся.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациентка Н. 35 лет около 2 лет болеет распространенным обыкновенным псориазом. Получала различное наружное лечение, фототерапию без существенного эффекта. Пациентку беспокоит мучительный зуд, мокнутие, формирование массивных плотных корок, которые панцирем покрывают голову (рис. 6А). PSSI = 52, PASI = 10,5, ДИКЖ(DLQI) = 24. В связи с тяжелым течением псориаза

волосистой части головы и неэффективностью наружной терапии был назначен нетакимаб в дозе 120 мг по стандартной схеме. Через 52 недели после начала терапии (рис. 6В): PSSI = 1, PASI = 0,5, ДИКЖ(DLQI) = 1. В течение дальнейшего лечения достигнутый эффект сохранялся.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью анализа результатов 52 недель открытого исследования являлась оценка эффективности и безопасности нетакимаба при псориазе волосистой части головы и лица. Установлено, что монотерапия приводит к быстрому и устойчивому регрессу кожного синдрома как на волосистой части головы, так и на гладкой коже, вплоть до полного разрешения у большинства пациентов. Ответ на применение нетакимаба формируется уже в первые недели лечения и сохраняется до 52-й недели без отрицательной динамики.

До начала лечения у наших пациентов диагностирован псориаз волосистой части головы средней тяжести или тяжелый, о чем свидетельствует средний балл PSSI = 35,3 и средняя площадь высыпаний 65,4%. У 48% пациентов было поражено более 70% площади поверхности головы.

Аналогичный уровень вовлечения кожи головы зарегистрирован в исследовании J. Bagel et al. в 2017 г., оценившими эффективность и безопасность секукинумаба

- **Рисунок 6.** Пациентка Н.А – до начала лечения. В – через год после начала терапии нетакимабом
- **Figure 6.** Patient N.A – before the start of treatment. B – one year after the start of netakimab therapy



при псориазе волосистой части головы средней и тяжелой степени в рандомизированном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании [34].

Полученные в нашем исследовании результаты лечения сопоставимы с данными, опубликованными американскими коллегами. На 12-й неделе терапии PSSI-90 достигли 48% пациентов, леченных нетакимабом, и 52,9% – секукинумабом; PSSI-100 – 28,0 и 35,3% соответственно. Через полгода монотерапии показатели PSSI-90 на фоне нетакимаба составили 57,6%, секукинумаба – 58,8%; PSSI-100 достигнут у 34,6 и 47,1% больных соответственно. Исследование J. Bagel et al. на 24-й неделе было закончено. Наши результаты свидетельствуют о длительно сохраняющемся стабильном терапевтическом ответе: через 52 недели PSSI-90 в среднем по группе достигнуто у 77% больных, полная ремиссия – у 58%.

Уменьшение интенсивности зуда и улучшение ДИКЖ на фоне терапии нетакимабом отмечено уже в начале терапии. Эта тенденция сохранялась на протяжении всего лечения.

Исходно среднее значение уровня интенсивности зуда в группе составило 6,8 по 10-балльной ВАШ, причем треть пациентов жаловались на выраженный зуд с оценкой более 8 баллов. К 12-й неделе терапии нетакимабом этот показатель снизился на 77,9%, а к 52-й неделе – на 82,7% от базового значения. К сожалению, в настоящее время методы оценки зуда в разных клинических исследованиях существенно различаются, что затрудняет сравнение эффективности лечения пациентов. Полученные нами результаты сопоставимы с данными S.R. Feldman et al.

в 2017 г., которые зарегистрировали уменьшение зуда с 6,7 до 2,6 балла по ВАШ за 12 недель терапии другим ингибитором ИЛ-17 – секукинумабом [35].

Повседневная жизнь пациентов, их самочувствие на фоне терапии являются важнейшими критериями эффективности проводимого лечения. Улучшение клинической картины псориаза волосистой части головы на фоне терапии нетакимабом сопровождалось снижением среднего показателя ДИКЖ через 12 недель на 75,5%. Аналогичные результаты приводят А.А. Кубанов и соавт. в 2019 г., отметившие снижение негативного влияния вульгарного псориаза на качество жизни пациентов на 77% за 12 недель терапии нетакимабом [30]. Длительная монотерапия нетакимабом больных псориазом волосистой части головы привела к снижению ДИКЖ в среднем по группе на 88% и, соответственно, повышению качества жизни пациентов.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность нетакимаба при псориазе лица и волосистой части головы уже в первые недели лечения. Клинический эффект остается стабильным в течение года. Хорошая переносимость и низкая иммуногенность препарата позволяют предполагать длительную приверженность к терапии и, соответственно, отсутствие необходимости смены ГИБП.



Поступила / Received 03.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2023
Принята в печать / Accepted 20.07.2023

Список литературы / References

1. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(5):379–390. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>.
2. Merola JF, Li T, Li WQ, Cho E, Qureshi AA. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):486–489. <https://doi.org/10.1111/ced.12805>.
3. Frez ML, Asawanonda P, Gunasekara C, Koh C, Loo S, Oon HH et al. Recommendations for a patient-centered approach to the assessment and treatment of scalp psoriasis: a consensus statement from the Asia Scalp Psoriasis Study Group. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(1):38–45. <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.742176>.
4. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, Crowley J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):134–142. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.001>.
5. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trüeb RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1435–1444. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03372.x>.
6. Bovenschen HJ, Van de Kerkhof PC. Treatment of scalp psoriasis with clobetasol-17 propionate 0.05% shampoo, a study on daily clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(4):439–444. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03436.x>.

7. Tan J, Thomas R, Wang B, Gratton D, Vender R, Kerrouche N et al. Short-contact clobetasol propionate shampoo improves scalp psoriasis patients' quality of life. *Cutis*. 2009;83(3):157–164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363909/>.
8. Papp K, Poulin Y, Barber K, Lynde C, Prinz JC, Berg M et al. Cost-effectiveness evaluation of CPS maintenance in patients with moderate scalp psoriasis a Pan-European analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(11):1407–1414. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04305.x>.
9. Leon A, Rosen JD, Hashimoto T, Fostini AC, Paus R, Yosipovitch G. Itching for an answer: A review of potential mechanisms of scalp itch in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2019;28(12):1397–1404. <https://doi.org/10.1111/exd.13947>.
10. Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, Suga Y, Takamori K. Molecular and Cellular Mechanisms of Itch in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8406. <https://doi.org/10.3390/ijms21218406>.
11. Nattkemper LA, Lipman ZM, Ingrasci G, Maldonado C, Garces JC, Loayza E, Yosipovitch G. Neuroimmune Mediators of Pruritus in Hispanic Scalp Psoriatic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv4463. <https://doi.org/10.2340/actadv.103.4463>.
12. Aldredge LM, Higham RC. Manifestations and Management of Difficult-to-Treat Psoriasis. *J Dermatol Nurses' Association*. 2018;10(4):189–197. <https://doi.org/10.1097/JDN.0000000000000418>.
13. Dopytalska K, Sobolewski P, Blaszczyk A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56(6):392–398. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.80718>.
14. Alsenaid A, Ezmerli M, Srour J, Heppt M, Illigens BM, Prinz JC. Biologics and small molecules in patients with scalp psoriasis: a systematic review. *J Dermatol Treat*. 2020;33(1):473–482. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1770167>.
15. Camela E, Ocampo-Garza SS, Cinelli E, Villani A, Fabbrocini G, Megna M. Therapeutic update of biologics and small molecules for scalp psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14857. <https://doi.org/10.1111/dth.14857>.
16. Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN, Psoriasis Patient Interview Study Group. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(1):19–26. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1044492>.
17. Pollo CF, Miot HA, Matos TDS, de Souza JM, Jorge MFS, Miot LDB, Meneguim S. Prevalence and factors associated with depression and anxiety in patients with psoriasis. *J Clin Nurs*. 2021;30(3–4):572–580. <https://doi.org/10.1111/jocn.15577>.
18. Liang SE, Cohen JM, Ho RS. Psoriasis and suicidality: A review of the literature. *Dermatol Ther*. 2019;32(1):e12771. <https://doi.org/10.1111/dth.12771>.
19. Armstrong AW, Bohannon B, Mburu S, Coates LC, Ogdie A, Alarcon I et al. Patient Perspectives on Psoriasis Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey. *Dermatology*. 2023;239(4):621–634. <https://doi.org/10.1159/000528945>.
20. Blakely K, Gooderham M. Management of scalp psoriasis: current perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:33–40. <https://doi.org/10.2147/PTS.S85350>.
21. George SM, Taylor MR, Farrant PB. Psoriatic alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(7):717–721. <https://doi.org/10.1111/ced.12715>.
22. Patrizi A, Venturi M, Scorzoni R, Pazzaglia M, Malavolta N, Bardazzi F. Nail dystrophies, scalp and intergluteal/perianal psoriatic lesions: risk factors for psoriatic arthritis in mild skin psoriasis? *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(2):177184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24819637/>.
23. Karmacharya P, Wright K, Achenbach SJ, Crowson CS, Ogdie A, Bekele D et al. Time to transition from psoriasis to psoriatic arthritis: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151949. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.12.013>.
24. Ghafoor R, Patil A, Yamauchi P, Weinberg J, Kirckic L, Grabbe S, Goldust M. Treatment of Scalp Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(8):833–837. <https://doi.org/10.36849/JDD.6498>.
25. Coates LC, Kavanaugh A, Mease P, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–1071. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
26. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774–790. <https://doi.org/10.1111/jdv.14114>.
27. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>.
28. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A. International Psoriasis Council Board Members and Councilors. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):117–122. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.026>.
29. Жуков АС, Хотко АА, Хайрутдинов ВР, Самцов АВ. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии – клиническое обоснование. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(1):58–66. <https://doi.org/10.25208/vdv550-2020-96-1-58-66>
30. Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, Khayrutdinov VR, Sokolovskiy EV, Kokhan MM et al. Netakimab – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 нед. клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):15–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>.
31. Бакулев АЛ, Самцов АВ, Соколовский ЕВ, Кохан ММ, Хобейш ММ, Хайрутдинов ВР и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(2):42–52. <https://doi.org/10.25208/vdv1306>.
32. Круглова ЛС, Руднева НС, Бакулев АЛ, Хотко АА. Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность нетакимаба. *Медицинский алфавит*. 2022;1(27):14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.
33. Кубанов АА, Карамова АЭ, Пritуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. *Псориаз: клинические рекомендации*. М.; 2023. 78 с. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/a84/q6gqj2hn1mp4m1vaaqg1vvyys05u11y.pdf>.
34. Bagel J, Duffin KC, Moore A, Ferris LK, Siu K, Steadman J, Kianifard F, Niyarady J, Lebwohl M. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):667–674. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.033>.
35. Feldman SR, Green L, Kimball AB, Siu K, Zhao Y, Herrera V, Niyarady J, Alexis AF. Secukinumab improves scalp pain, itching, scaling and quality of life in patients with moderate-to-severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):716–721. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1329502>.

Информация об авторах:

Курдина Мария Игоревна, д.м.н., профессор, врач-дерматовенеролог, научный руководитель по дерматовенерологии, АО «Медси 2»; 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3А; m.i.kurdina@gmail.com

Коленько Наталья Геннадьевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, АО «Медси 2»; 123242, Россия, Москва, ул. Красная Пресня, д. 16; старший преподаватель кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; nkolenko@mail.ru

Information about the authors:

Maria I. Kurдина, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dermatologist, Scientific Supervisor on Dermatovenereology, JSC Medsi 2; 3A, Gruzinskiy Lane, Moscow, 123056, Russia; m.i.kurdina@gmail.com

Natalia G. Kolenko, Cand. Sci. (Med.), Dermatologist, JSC Medsi 2; 16, Krasnaya Presnya St., Moscow, 123242, Russia; Senior Lecturer of the Department of Nursing Management, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; nkolenko@mail.ru

Роль аларминов в патогенезе псориаза

А.В. Мезенцев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>, mesentsev@yahoo.com

Е.В. Денисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>, evdenissova@rambler.ru

В.В. Соболев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

И.М. Корсунская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

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

Резюме

Алармины – это группа иммуноактивирующих белков и пептидов, которые, взаимодействуя с иммунными клетками, инициируют воспалительный процесс. Биосинтез аларминов происходит в поврежденных клетках, нередко как результат протеолиза нативных белков. Наиболее часто высвобождение аларминов в межклеточный матрикс может быть следствием инфекции, ожога или травмы. В последнее время были проведены исследования роли аларминов в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Целью данной работы было оценить клинический потенциал аларминов и охарактеризовать их роль в патогенезе псориаза. В предлагаемом обзоре проанализированы 6 групп аларминов с повышенной экспрессией в коже больных псориазом: дефензины, CAMP / LL-37, амфотерин / HMGB1, обладающие свойствами аларминов представители семейства интерлейкин-1 подобных цитокинов (IL1 и -33), белки теплового шока, а также белки, относящиеся к семейству S100. В представленной работе мы также обсуждаем терапевтический потенциал аларминов: возможность их использования в качестве объекта медикаментозного воздействия, а также для диагностики и мониторинга псориаза. Предположительно, что в будущих экспериментальных исследованиях будет уделено значительное внимание рецепторам аларминов, а также участникам активируемых ими сигнальных путей. Результаты этих работ позволят получить биологически активные соединения, которые будут способны специфично и эффективно подавлять физиологические эффекты аларминов, а также контролировать вызываемый ими воспалительный процесс. Представляется очевидным, что использование антагонистов аларминов в клинической практике окажется полезным при лечении как псориаза, так и других хронических аутоиммунных заболеваний, в особенности в тех случаях, когда наиболее часто применяемые методы лечения недостаточно эффективны.

Ключевые слова: пептиды, межклеточный матрикс, антагонисты аларминов, псориаз, биосинтез

Для цитирования: Мезенцев АВ, Денисова ЕВ, Соболев ВВ, Корсунская ИМ. Роль аларминов в патогенезе псориаза. *Медицинский совет.* 2023;17(14):62–70. <https://doi.org/10.21518/ms2023-276>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of alarmins in the pathogenesis of psoriasis

Alexandre V. Mezentsev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>, mesentsev@yahoo.com

Elena V. Denisova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>, evdenissova@rambler.ru

Vladimir V. Sobolev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

Irina M. Korsunskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

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

Abstract

Alarmins are a group of immune activating proteins/peptides that initiate an inflammatory process by interacting with immune cells. The alarmins are biosynthesized as a result of cell injury, often due to proteolysis of native proteins. Most often, the alarmins are released into the extracellular matrix as a result of infection, burn or trauma. Several studies have been conducted recently to determine the role of alarmins in the pathogenesis of autoimmune diseases. This work was aimed to assess the clinical potential of alarmins and characterize their role in the pathogenesis of psoriasis. The proposed review analysed 6 groups of alarmins with increased expression in the skin of patients with psoriasis: defensins, CAMP/LL-37, amphoterin/HMGB1, interleukin-1 (IL-1)-like cytokine family members (IL1 and -33) with alarmin properties, heat shock proteins, and proteins of the S100 family. The presented work also discusses the therapeutic potential of alarmins: the possibility to use them as the drug therapy target, as well as to establish diagnosis and monitor the progress of psoriasis. The further experimental studies are supposed to pay considerable attention to alarmin receptors, as well as members involved in the signalling pathways they initiated. These work findings help to obtain biologically active compounds that will be able to specifically and effectively inhibit the physiological effects of alarmins, as well as control the inflammatory process they induced. It seems certain that the use of alarmin antagonists in clinical practice will prove useful in the treatment of both psoriasis and other chronic autoimmune diseases, especially in cases where the most commonly used therapies are not effective enough.

Keywords: peptides, extracellular matrix, alarmin antagonists, psoriasis, biosynthesis

For citation: Mezentsev AV, Denisova EV, Sobolev VV, Korsunskaya IM. The role of alarmins in the pathogenesis of psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-276>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин «алармин» был предложен J.J. Oppenheim et al. в 2005 г. [1]. Авторы рассматривали алармины в качестве медиаторов раннего ответа, высвобождаемые клетками в ответ на их инфицирование или при повреждении ткани, для привлечения лейкоцитов в очаг поражения и инициации иммунного ответа. Кроме того, активируя антигенпрезентирующие клетки, алармины запускают адаптивный иммунный ответ [2].

С недавнего времени термин «алармин» стал использоваться в качестве синонима термина «молекулярные паттерны, связанные с повреждениями» (DAMP) [2]. При этом многие авторы до сих пор рассматривают алармины как разновидность DAMP, которая попадает в межклеточный матрикс (ECM) либо из умирающих, либо уже из мертвых клеток. В настоящее время принято говорить о 2 группах белковых аларминов. В первую входят индуцируемые провоспалительные ростовые факторы (цитокины), а во вторую – внутриклеточные иммуногенные белки и пептиды. Высвобождение аларминов либо сопровождается некрозом, либо следует непосредственно за ним. Наиболее частые причины высвобождения аларминов – это травмы, химические и термические ожоги, отравления и инфекции. Помимо этого алармины попадают в ECM в случае нетоза, особой формы лизиса нейтрофилов, при которой цитоплазма лизировавшей клетки становится ловушкой для патогенных микроорганизмов. В этом случае внутриклеточные белки, проявляющие свойства аларминов, взаимодействуют с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) близлежащих клеток. В свою очередь взаимодействие с PRR включает защитные механизмы, активируя врожденный иммунитет [1].

Активируя иммунные клетки, алармины иницируют их миграцию в очаг поражения. Попав в очаг поражения, иммунные клетки секретируют различные провоспалительные молекулы, такие как интерлейкины (например, IL1 β , IL6 и IL8), оксид азота, лейкотриены, фактор некроза опухоли (TNF) и хемокины (например, CCL2, -3, -4) [3]. Наконец, взаимодействуя с антигенпрезентирующими клетками, алармины активируют адаптивный иммунитет, вызывая пролиферацию и дифференцировку антигенспецифичных Т-лимфоцитов [4, 5].

В последнее время появилось немало исследований, авторы которых отмечают важность аларминов в патогенезе аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний. В этом случае наработка аларминов происходит не только в зоне видимого поражения, но и в других тканях и органах, т. е. системно. Уровень аларминов нередко коррелирует с тяжестью иммунного ответа, например при сепсисе, ревматоидном артрите и идиопатическом заболевании кишечника.

Индукция аларминов также следует за травмой или хирургическим вмешательством. По сравнению со многими традиционными клиническими биомаркерами конкретных заболеваний, алармины обладают характерной особенностью: их высвобождение из клеток происходит немедленно, в качестве прямого ответа на повреждение ткани. Некоторые алармины, такие как S100A8, -A9 и -A12, амфотерин и IL33, могут иметь важное клиническое значение, поскольку по их наработке можно судить об обострении болезни, даже в том случае, когда ее внешние проявления не так заметны [6]. По этой причине исследование сигнальных механизмов, регулируемых аларминами, необходимо не только для лучшего понимания воспалительного процесса в целом, но и для решения конкретных практических задач.

Эксперименты, проведенные на животных, показали, что блокирование аларминов подавляет развитие болезни [7]. Результаты этих исследований позволяют рассматривать алармины в качестве возможных объектов терапевтического воздействия (т. н. «молекулярных мишеней»). Предлагаемые на их основании новые терапевтические подходы могут включать разработку нейтрализующих антител, конкурентных антагонистов и необратимых ингибиторов соответствующих ферментов [8]. В настоящем обзоре мы постарались дать нашим читателям определенное представление о роли аларминов при псориазе. Мы считаем, что будущие исследования аларминов и алармин-зависимых сигнальных механизмов будут способствовать разработке новых противовоспалительных лекарственных препаратов, которые будут востребованы миллионами больных этим заболеванием.

Псориаз является одним из наиболее распространенных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, поражающих преимущественно кожу. Распространенность псориаза в странах Европы составляет примерно 2–4%. Псориаз реже встречается у лиц азиатского или африканского происхождения. Так, только у 0,7% афроамериканцев и 0,4% резидентов Китая диагностирован псориаз [9]. В России приблизительное число жителей, страдающих от псориаза, по официальным данным, не превышает 0,2–0,3%¹.

Клинические проявления псориаза различаются в зависимости от подтипа заболевания. Наиболее распространенной формой болезни является бляшечный псориаз, для которого характерна четко очерченная эритема, покрытая неправильной формы серебристыми чешуйками. Псориазические бляшки, как правило, появляются на ранее незатронутых болезнью участках кожи, по местам расчесов и др. механических повреждений

¹ Псориаз: клинические рекомендации 2023 (Россия). Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-кр-рф-2023/17540>.

(феномен Кебнера) [10]. Поскольку псориаз является системным заболеванием, которое поражает весь организм, у больных с отягощенным протеканием болезни более высок риск сопутствующих заболеваний, таких как болезни сердечно-сосудистой системы, а также воспалительные заболевания кишечника [11].

К числу гистопатологических признаков псориаза относятся эпидермальная гиперплазия (акантоз) с равномерным удлинением эпидермальных гребней и утолщением рогового слоя эпидермиса. Кроме того, в верхних слоях эпидермиса можно наблюдать неполную деграцию клеточных ядер (паракератоз). Микрокапилляры дермы расширены и асимметричны с удлинением венул. К другим характерным признакам псориаза относятся присутствие лимфоцитов в периваскулярных областях, скопления нейтрофилов внутри эпидермальных спонгиозных пустул (пустулы Когоя), а также в верхнем ороговавшем слое эпидермиса (микроабсцессы Мунро) [12].

Патогенез бляшечного псориаза обусловлен активацией в организме больного как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Особая роль в патогенезе псориаза принадлежит адаптивной иммунной системе и более конкретно – CD4⁺ и CD8⁺ клеткам-хелперам Th₁ и Th₁₇. При этом наблюдается преимущественная секреция цитокинов IL17, TNF, IFN- γ и IL22. Роль аларминов заключается в активации дендритных клеток, нейтрофилов, а также моноцитов и макрофагов. После активации миелоидные дендритные клетки (mDC) начинают нарабатывать интерлейкины IL12 и -23. Секреция IL12 и -23 стимулирует дифференцировку наивных Т-клеток в лимфоциты Th₁ и Th₁₇. Клетки Th₁ секретируют IFN- γ и TNF, тогда как клетки Th₁₇ – IL17A, -17F и -22. К числу других источников IL17 относятся клетки Tc₁₇, тучные клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета группы 3 и γ - δ T-клетки. Секретируемые цитокины взаимодействуют с рецепторами на поверхности эпидермальных кератиноцитов. Вследствие этого взаимодействия возрастает частота клеточных делений кератиноцитов и происходят изменения в программе их терминальной дифференцировки. Кератиноциты также индуцируют секрецию других провоспалительных молекул, в т. ч. хемокинов, включая алармины, что приводит к дальнейшему усилению воспалительного процесса [13, 14].

ДЕФЕНЗИНЫ

К дефензинам относят небольшого размера катионные антимикробные пептиды, задействованные в реакциях врожденного иммунитета. В геноме человека закодировано несколько десятков генов дефензинов. Кодируемые ими белки можно разделить на 2 группы, которые называются α - и β -дефензины. Основным источником дефензинов в организме – нейтрофилы. В коже человека экспрессию дефензинов можно наблюдать в верхних слоях эпидермиса [15]. Среди известных генов β -дефензина человека 4 из них (*hBD1–4*) обладают антимикробной активностью широкого спектра действия. *hBD1–4* также выполняют иммуномодулирующие функции. Их экспрессия также происходит в периферических клетках крови.

Экспрессия *hBD1* конститутивна. Напротив, *hBD2–4* относятся к числу индуцибельных генов. В поврежденной коже индукция *hBD2–4* следует за стимуляцией клеток провоспалительными цитокинами TNF и IFN- γ , уровень которых повышен в пораженной псориазом коже [16]. При этом TNF и IL17A синергически усиливают наработку *hBD2* и -3 [17, 18] посредством активации транскрипционных факторов AP1, NF- κ B и OCT1. В сочетании с TNF IL17A также индуцирует *LCN2* (липокалин 2), *CXCL8*, *CCL20*, *IL17C* и -19, *S100A7*, -A7A и -A12 [19, 20]. Наконец, IL22 совместно с IL17A, либо -F синергически модулируют экспрессию *hBD2* и *S100A7*, -A8, A9 [21].

hBD регулируют гомеостаз различных типов клеток и ускоряют развитие псориазического воспаления. При этом *hBD2* считается одним из перспективных биомаркеров псориаза [22]. Так, его взаимодействие с хемокиновым рецептором клеток Th₁₇, белком CCR6, вызывает их миграцию в пораженную псориазом кожу [23]. *hBD2* также обладает способностью активировать паттерн-распознающий рецептор TLR4 [24]. Наконец, как и *hBD3*, так и *hBD2* увеличивают скорость пролиферации кератиноцитов, а также стимулируют секрецию хемокинов CCL2, CCL5 и CCL20 [25]. В то же время, в отличие от *hBD2*, *hBD3* индуцирует ген противовоспалительного цитокина *IL37* [26]. Он же нормализует барьерную функцию эпидермиса за счет укрепления плотных контактов между клетками [27].

LL-37 / CAMP

Уровень экспрессии LL-37 / CAMP в пораженной псориазом коже в значительной степени превышает таковой у здоровых людей [28]. Примечательно, что в дерме LL-37 образует комплексы с нуклеиновыми кислотами [29]. Согласно ранее полученным данным, основным источником нуклеиновых кислот в данном случае являются нейтрофилы, вернее нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), которые образуются в результате лизиса данного типа клеток [30]. Взаимодействуя с TLR8 и -13, нуклеопротеиновые комплексы с белком LL-37 стимулируют наработку IL1 β , -6 и -16, а также CCL4 и TNF. В свою очередь активация TLR приводит к образованию новых NET [30]. Помимо этого рибонуклеиновые комплексы с LL-37 попадают внутрь эндосом плазматоидных дендритных клеток (pDC), где они взаимодействуют с TLR7 [29]. Примечательно, что поглощение упомянутых выше рибонуклеиновых комплексов происходит активнее в присутствии *hBD2* и -3 [31], уровень которых также повышен в пораженной псориазом коже (см. выше). В свою очередь активация одного из контролируемых TLR7 сигнальных каскадов индуцирует IFN- α [32], который необходим для созревания миелоидных дендритных клеток (mDC), а также секреции ими IL23. Секреция IL23 в свою очередь стимулирует дифференцировку наивных Т-клеток в лимфоциты Th₁₇.

Любопытно, что при псориазе, помимо активации клеток врожденного иммунитета, LL-37 также выполняет функцию аутоантигена. Так, нанопептиды (пептиды, состоящие из 9 аминокислотных остатков), полученные

из LL-37, связываются с антигенным пептид-связывающим желобком белка HLA-C*06:02. Белок HLA-C*06:02 весьма распространен среди больных псориазом [33]. Так, в крови 46% больных псориазом и у 75% больных с тяжелым течением болезни в кровотоке циркулируют LL-37-реактивные Т-клетки, которые пролиферируют и секретируют IFN- γ в ответ на стимуляцию LL-37 [34].

АМФОТЕРИН / НМГВ1

Амфотерин / НМГВ1 до недавнего времени рассматривали в качестве одного из обычных ядерных белков. Его молекула содержит 2 ДНК-связывающих домена, известных как НМГ-боксы. Главная функция амфотерина в ядре клетки заключается в том, что взаимодействуя с ДНК, он облегчает последующее связывание с ней специализированных транскрипционных факторов, контролируя таким образом экспрессию определенных генов. Однако в случае нарушения целостности клеточной мембраны поврежденные клетки высвобождают амфотерин и он попадает в ЕСМ. Попав в ЕСМ, амфотерин ведет себя как алармин, связываясь с толл-подобными рецепторами TLR2 и -4, а также рецептором продуктов терминального гликозилирования АGER, которые расположены на поверхности близлежащих клеток. В случае же попадания в ранние эндосомы амфотерин взаимодействует с эндосомальным толл-подобным рецептором TLR9/ CD289 [35].

Способность амфотерина активировать TLR приводит к инициации воспалительного процесса. Вследствие этого амфотерин становится непосредственным участником патогенеза различных аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний, включая псориаз [36]. Так, у больных псориазом уровень амфотерина значительно превышен как в сыворотке, так и в пораженной болезнью коже [4, 37]. Кроме того, авторы процитированных нами работ предполагают, что высвобождение амфотерина в ЕСМ оказывает влияние на состав кожного инфильтрата, прежде всего на долю в нем регуляторных Т-клеток (T_{reg}) и Th_{17} . При этом ряд других авторов отмечают то, что амфотерин не может быть использован в качестве биомаркера псориаза по двум причинам. Во-первых, в некоторых случаях не удалось показать, что между уровнем амфотерина и степенью тяжести заболевания существует строгая корреляция [4]. Во-вторых, повышение сывороточного уровня амфотерина не является отличительной особенностью псориаза. Аналогичные изменения также происходят и при других аутоиммунных заболеваниях, например при ревматоидном артрите или волчаночном нефрите [38, 39].

ЦИТОКИНОВЫЕ ГОМОЛОГИ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1

Семейство цитокиновых гомологов IL1 включает в себя 6 белков: IL1 α , -1 β , -18, -1R α , -33 и -36. Упомянутые цитокины стимулируют эффекторные клетки врожденного иммунитета, такие как тучные клетки, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Неконтролируемая активация этих клеток и экспрессия

ими провоспалительных факторов приводят к развитию воспалительного процесса. Провоцируя развитие воспалительного процесса, цитокиновые гомологи IL1 стимулируют высвобождение хемокинов, которые в свою очередь способствуют активации новых иммунных клеток и их накоплению в пораженной болезнью коже.

Интерлейкины 1 α и - β

IL1 α и -1 β относятся к числу провоспалительных цитокинов. При этом, несмотря на то, что это гомологичные белки, у них есть ряд существенных функциональных различий. В эпителиальных и мезенхимальных клетках IL1 α синтезируется в виде прекурсора. После этого он какое-то время находится в цитоплазме. В случае протеолитической активации кальпаином образуется активная форма IL1 α [40], которая переносится в ядро, где она участвует в активации транскрипции провоспалительных генов. В противоположность этому некоторые типы клеток (например, клетки моноцитарного ряда) практически не накапливают IL1 α . В этих клетках синтез IL1 α происходит *de novo*, т. е. по мере необходимости. В случае стрессовых условий – повреждений клеточной мембраны, некроза или нетоза – прекурсор IL1 α высвобождается в ЕСМ, где он выполняет функцию алармина [41].

Напротив, IL1 β является основной циркулирующей формой IL1, а его предшественник биологически неактивен. Он также не проявляет свойств алармина, однако для его индукции необходимо, чтобы клетка провзаимодействовала с одним из аларминов. В этом случае провзаимодействовавшие с алармином TLR активируют транскрипционный фактор NF- κ B, который индуцирует ген IL1 β [41].

Как было показано ранее, IL1 α играет ключевую роль в патогенезе псориаза. У мышей со сверхэкспрессией IL1 α в базальном слое эпидермиса спонтанно развиваются псориазоподобный дерматит [42]. Сверхэкспрессия IL1 α также важна для образования микроабсцессов Мунро у животных, кожа которых была обработана имикимодом (IMQ) [42].

Интерлейкин 33 / IL33

IL33 представляет собой ДНК-связывающий цитокин, способный стимулировать как врожденный, так и адаптивный иммунитет. При этом он может действовать как внутриклеточно, регулируя факторы транскрипции, так и внеклеточно, активируя воспалительный процесс. Подобно большинству IL1-подобных цитокинов, для активации IL33 необходим протеолиз. В активации белка-предшественника может принимать участие либо катепсин G, либо эластаза [43]. В воспаленных тканях неконтролируемая активация и экспрессии IL33 приводят к развитию воспалительного процесса.

Активированная форма IL33 взаимодействует с гетеродимером рецептора ST2 и белка, ассоциированного с рецептором IL1 (IL1R α CP) [44]. Этот рецептор может находиться либо в растворимой, либо в мембраносвязанной форме. Растворимая форма рецептора (sST2) выполняет функцию молекулярной ловушки. Эта форма рецептора

секвестрирует IL33, который находится в ECM. Таким образом, связывание с растворимой формой рецептора (sST2) подавляет биологические эффекты IL33, а также снижает его эффективную концентрацию в кровотоке [44]. Напротив, связанный с мембраной рецептор ST2-IL1RAcP (mST2) активирует транскрипционный фактор NF-κB и митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) в эффекторных клетках иммунного ответа.

К числу основных эффекторов IL33 относятся клетки врожденного иммунитета, а также Th₂ лимфоциты, в которых IL33 индуцирует гены *IL4*, *IL5* и *IL13*. Индукция этих генов приводит к M2 поляризации макрофагов. Активируя иммунный ответ Th₂, IL33 стимулирует дегрануляцию в тучных клетках, базофилах и эозинофилах [45]. Кроме того, IL33 действует на T_{reg}-клетки, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры (iNK) [46]. Несмотря на то что IL33 играет важную роль в иммунном ответе Th₂, для IL33 также показаны синергические эффекты с Th₁ цитокинами. Например, при совместном действии IL33 с IL12 и -23 увеличивается экспрессия *IFN-γ* в iNK. В свою очередь TNF, IL1β и *IFN-γ* индуцируют экспрессию *IL33*, способствуя усилению воспалительного процесса [46].

Для больных псориазом характерно увеличение содержания IL33 в пораженной псориазом коже. Уровень IL33 также превышен в сыворотке крови [47]. В то же время данные о возможной корреляции уровня IL33 и оценки области поражения псориазом и тяжести заболевания (PASI) в литературе выглядят противоречиво. Так, авторы некоторых опубликованных экспериментальных работ говорят о ее отсутствии [47, 48]. При этом другие авторы утверждают, что такая корреляция есть [49]. По нашему мнению, это противоречие может свидетельствовать о том, что IL33 не входит в число основных провоспалительных факторов, влияющих на величину PASI. В этом отношении другие факторы, такие как анамнез заболевания, влияние ранее применявшихся методов лечения и гетерогенность ассоциированного с заболеванием фенотипа могут иметь больший вес, чем уровень IL33. Напротив, уровень IL33 коррелирует с другими аларминами, такими как TNF и S100A7, что выглядит вполне естественным, поскольку у аларминов и провоспалительных цитокинов общая функция [4, 47]. Наконец, данные, полученные в исследованиях на животных, не противоречат результатам, полученным на людях [50]. Так, инъекции IL33 мышам, кожа которых была предварительно обработана IMQ, вызывали обострение болезни. У инъекцированных животных заболевание протекало в более тяжелой форме. Авторы наблюдали более выраженную эпидермальную гиперплазию. На клеточном уровне происходило ингибирование аутофагии. На молекулярном уровне авторы наблюдали активацию (фосфорилирование) транскрипционного фактора STAT3.

БЕЛКИ ТЕПЛОГО ШОКА

Основная функция белков теплового шока (HSP) заключается в предотвращении нежелательных взаимодействий и агрегации белков, в основном за счет индуди-

рованного коллапса гидрофобного ядра и последующего рефолдинга [51]. HSP представляют собой высококонсервативные белки. Их индукция происходит, когда клетки находятся в состоянии стресса [52]. Ввиду их постоянной востребованности, практически любая клетка экспрессирует самые разные HSP. Помимо рефолдинга, HSP выполняют роль шаперонов, перенося так называемые клиентские белки из одного клеточного компартмента в другой. HSP также отвечают за поддержание внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала и за стабилизацию цитоскелета. Наконец, HSP вносят определенный вклад в регуляцию процессов клеточного деления, дифференцировки и апоптоза клеток [53].

HSP, дифференциально экспрессируемые в пораженной псориазом коже, принадлежат к подгруппам: белков TRiC, HSP70, HSP90 и ядерных шаперонов [54]. При этом сыворотка больных содержит антитела к наиболее распространенным разновидностям этих белков [55, 56]. Последнее предполагает, что утечка HSP в ECM происходит при механических повреждениях клеток. Так, HSP присутствуют среди других внутриклеточных белков, высвобождаемых нейтрофилами в ECM при нетозе. Поскольку последовательности и структура HSP высококонсервативны, то, вероятно, что, попав в ECM, такой белок сбивает с толку иммунную систему. Вероятно, что иммунная система не может отличить HSP человека от их прокариотических гомологов. Кроме того, после высвобождения из клеток HSP взаимодействуют с поверхностными рецепторами клеток, такими как TLR4, CD91 и SCARF1 [57]. Более того, некоторые HSP образуют комплексы с внутриклеточными антигенами, а сгенерированные из них пептиды взаимодействуют с комплексами MHC класса I и II, вызывая активацию Т-лимфоцитов [58].

Благотворное влияние ингибиторов HSP на больных псориазом было обнаружено случайно во время первых клинических испытаний нового перорального ингибитора HSP90 (Debio 0932) для лечения прогрессирующих солидных опухолей, лимфом и немелкоклеточного рака легкого [56]. Исследователи обратили внимание, что использование ингибитора привело к полной ремиссии псориаза у одного из участников. Впоследствии этот результат удалось подтвердить на мышах с использованием ксенотрансплантата псориаза. В этой экспериментальной модели путем перорального приема Debio 0932 удалось ослабить симптомы болезни и улучшить ее гистологические характеристики. Исследователи смогли добиться снижения толщины эпидермиса, а также количества дермальных микрокапилляров [59].

В исследованиях, проведенных *in vitro*, использование другого ингибитора HSP90 (RGRN-305) позволило добиться значительного снижения экспрессии *CCL20*, *NFKB1Z*, *IL36G* и *IL23A* в культивируемых эпидермальных кератиноцитах человека, предварительно обработанных IL17A и TNF [60]. Эти доклинические наблюдения легли в основу клинических испытаний препарата. Результаты фазы Ib по оценке безопасности и эффективности RGRN-305 [61] показали значительные улучшения состояния у 6 из 11 больных псориазом. При этом индекс PASI

снижился на 71–94%. Согласно заключению авторов исследования, лечение RGRN-305 привело к значительному снижению уровня I-23, TNF и IL17A в сыворотке крови, нормализации как гистологических характеристик затронутой псориазом кожи, так и профилей генной экспрессии. При этом у других 5 участников исследования не наблюдалось заметной позитивной динамики. Наконец, в ходе проведенных исследований не было выявлено серьезных побочных эффектов.

Многообещающие результаты клинических исследований по ингибиторам HSP90 побудили исследователей оценить клинический потенциал HSP70. Доклинические исследования ингибиторов Hsp70 были проведены на мышах, кожа которых была обработана IMQ. В этом случае местное применение либо ингибиторов Hsp70, либо белка Hsp70 растительного происхождения способствовало значительному подавлению клинических симптомов и гистологических характеристик заболевания, а также снижению экспрессии некоторых характерных для псориаза цитокинов (*IL17A*, *TNF* и *IL23*) [62, 63]. Авторы также отметили, что иммунизация животных Hsp70 привела к увеличению количества Treg клеток ($CD4^+FoxP3^+$ и $CD4^+CD25^+$) и облегчила симптоматику экспериментального аутоиммунного артрита [64].

БЕЛКИ S100

Белки S100 представляют собой небольшие кислотные Ca^{2+} -связывающие белки. К числу генов, которые кодируют белки S100, имеющие отношение к псориазу, относятся *S100A7* (псориазин), *S100A8* (кальгранулин А), *S100A9* (кальгранулин В) и *S100A15* (кобнеризин). В геноме человека перечисленные гены находятся на первой хромосоме (1q21). Область, в которой расположены эти гены, называют комплексом эпидермальной дифференцировки (EDC). Эта область также известна под именем «локус предрасположенности к псориазу PSORS4». Подобно другим аларминам, индукция генов упомянутых выше белков S100 происходит при повреждении кожных покровов [65]. Белки S100 контролируют рост и дифференцировку клеток. Например, гетеродимер S100A8 и -A9 (кальпротектин) стимулирует секрецию эпидермальными кератиноцитами множества цитокинов. В свою очередь секретированные цитокины способствуют экспрессии обоих белков S100 посредством аутокринного сигналинга [66]. Дословно это означает, что рецептор, активируемый димером S100A8 и -A9, находится на той же самой клетке, которая секретировала его в ЕСМ. Кроме того, S100A7, -A8, -A9, -A12 и A15 служат лигандами к так называемому «мусорному» рецептору AGER, активация которого происходит в поврежденной псориазом коже [67].

В составе кальций-связывающих доменов белков S100 также находится особый аминокислотный мотив, необходимый для активации толл-подобного рецептора TLR4-MD2 [68]. Соответственно, взаимодействие TLR4-MD2 с S100 белком приводит к запуску провоспалительных сигнальных механизмов и инициации воспалительного процесса. При этом аффинность лиганда к рецепто-

ру может меняться в широких пределах в зависимости от состава молекулы лиганда. Так, в димере S100A8 и S100A9 сайты связывания с TLR4 расположены на поверхности белковой молекулы. В то же время взаимодействие димера с ионами кальция приводит к тетрамеризации S100A8-S100A9 до (S100A8-S100A9)₂ и перемещению сайтов связывания с TLR4 во внутреннюю область молекулы. Далее, поскольку тетрамер, в отличие от димера, не может взаимодействовать с TLR4, принято говорить о существовании особого регуляторного механизма активности алармина [69]: при низкой концентрации кальция S100A8-S100A9 преимущественно находится в виде димера и находится в димерной (активной) форме, а при высоких – переходит в тетрамерную форму и теряет способность взаимодействовать с TLR4-MD2, а также стимулировать развитие воспалительного процесса.

Ряд авторов отмечают, что белки S100A8, -A9 и A12 могут потенциально выполнять функцию клинических биомаркеров псориаза. Так, было показано, что уровень S100A12 в сыворотке больных псориазом коррелирует с тяжестью заболевания. Аналогичный эффект, хотя и менее выраженный (в силу обсуждавшихся в предыдущем абзаце особенностей), можно заметить в случае S100A8 и S100A9 [4, 70, 71]. Кроме того, уровень кальпротектина повышен в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости больных с симптомами как псориаза, так и псориазического артрита [72]. Напротив, сывороточный уровень S100A7 может значительно различаться в когорте пациентов, несмотря на его стабильно высокую экспрессию в пораженной болезнью коже [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Слабый терапевтический ответ при хронических воспалительных заболеваниях, таких как псориаз, может быть вызван долговременным превышением уровня аларминов в пораженной болезнью коже. Напротив, блокирование биосинтеза аларминов, их активации, а также их выхода из клеток в ЕСМ, может оказаться полезным для достижения желаемого терапевтического эффекта как при применении уже апробированных терапевтических препаратов, так и в случае монотерапии. В представленном исследовании мы обсуждаем клинический потенциал аларминов как возможных объектов терапевтического воздействия, так и клинических биомаркеров псориаза. Согласно уже опубликованным результатам, алармины принимают непосредственное участие в инициации воспалительного (иммунного) процесса. Их взаимодействие как со специфичными рецепторами, так и паттерн-распознающими рецепторами (PPR) индуцирует гены провоспалительных цитокинов и хемокинов. Кроме того, оно стимулирует миграцию лейкоцитов и их аккумуляцию в очаге поражения.

Для подавления биологических эффектов аларминов на выбор может быть предложено несколько стратегий. Так, использование специфичных моноклональных антител либо позволит нейтрализовать непосредственно

сами алармины, либо предотвратить их взаимодействие рецепторами. В связи с этим, ряд исследователей уже предлагают использовать специфичные антитела к амфотерину. С другой стороны, моноклональные антитела, специфичные к отдельным представителям семейства цитокиновых гомологов интерлейкина 1, уже активно используются в клинической практике при лечении пустулезного псориаза [74]. Кроме того, известно несколько низкомолекулярных антагонистов TLR. Их взаимодействие с TLR инактивирует указанные рецепторы и предотвращает развитие воспалительного процесса. Так, применение двойного антагониста TLR7 и -9 уже позволило добиться желаемого терапевтического эффекта у больных бляшечным псориазом [75]. Наконец, нельзя не упомянуть несколько эндогенных молекул, способных связывать и нейтрализовать один из аларминов – амфотерин. К их числу относятся гаптоглобин и тромбо-

модулин, которые также облегчают протеолитическое расщепление амфотерина. В свою очередь растворимая форма рецептора продуктов терминального гликозилирования (sAGER) способна эффективно конкурировать за алармины с мембраносвязанной формой того же рецептора (mAGER), не вызывая при этом активации воспалительного процесса [67]. Представляется очевидным, что дальнейшая разработка терапевтических подходов, действие которых основано на подавлении биологических эффектов аларминов, может оказаться одним из перспективных направлений современной медицины и помочь многим больным псориазом, для которых широко используемые методы терапии могут оказаться не вполне эффективными.



Поступила / Received 03.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2023

Принята в печать / Accepted 24.07.2023

Список литературы / References

- Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(4):359–365. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.06.002>.
- Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017;280(1):41–56. <https://doi.org/10.1111/imr.12577>.
- Mogulevtseva JA, Mezentssev AV, Bruskin SA. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of psoriasis. In: Goodwin L (ed.). *A closer look at metalloproteinases*. Hauppauge: Nova Science Publishers; 2019, pp. 97–130. Available at: <https://novapublishers.com/shop/a-closer-look-at-metalloproteinases/>.
- Borsky P, Fiala Z, Andrys C, Beranek M, Hamakova K, Malkova A et al. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in psoriasis vulgaris. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8465083. <https://doi.org/10.1155/2020/8465083>.
- Borska L, Kremlacek J, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Borsky P et al. Systemic inflammation, oxidative damage to nucleic acids, and metabolic syndrome in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2238. <https://doi.org/10.3390/ijms18112238>.
- Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2711–2719. <https://doi.org/10.1172/JCI62423>.
- Соболева АГ, Мезенцев АВ, Брускин СА. Генетически модифицированные животные как модели патологического процесса при псориазе. *Молекулярная биология*. 2014;48(4):587–599. <https://doi.org/10.7868/S0026898414040156>.
- Soboleva AG, Mezentssev AV, Bruskin SA. Genetically modified animals as models pathological processes in psoriasis. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2014;48(4):587–599. (In Russ); <https://doi.org/10.7868/S0026898414040156>.
- Land WG. Use of DAMPs and SAMPs as Therapeutic targets or therapeutics: a note of caution. *Mol Diagn Ther*. 2020;24(3):251–262. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00460-z>.
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
- Ahad T, Agius E. The Koebner phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(11):170–172. <https://doi.org/10.12968/hmed.2015.76.11.C170>.
- Yamazaki F. Psoriasis: comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732–740. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15840>.
- Kim BY, Choi JW, Kim BR, Youn SW. Histopathological findings are associated with the clinical types of psoriasis but not with the corresponding lesional psoriasis severity index. *Ann Dermatol*. 2015;27(1):26–31. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.1.26>.
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–255. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>.
- Yamanishi K, Imai Y. Alarmins/stressors and immune dysregulation in intractable skin disorders. *Allergol Int*. 2021;70(4):421–429. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.05.005>.
- Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125(2):183–200. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x>.
- Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature*. 1997;387(6636):861. <https://doi.org/10.1038/43088>.
- Johansen C, Bertelsen T, Ljungberg C, Mose M, Iversen L. Characterization of TNF- α - and IL-17A-mediated synergistic induction of DEFBA gene expression in human keratinocytes through I κ B ζ . *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1608–1616. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.012>.
- Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and antimicrobial peptides. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6791. <https://doi.org/10.3390/ijms21186791>.
- Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):677–687. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.340>.
- Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P et al. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):923–932. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.038>.
- Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006;203(10):2271–2279. <https://doi.org/10.1084/jem.20061308>.
- Jin T, Sun Z, Chen X, Wang Y, Li R, Ji S et al. Serum human beta-defensin-2 is a possible biomarker for monitoring response to JAK inhibitor in psoriasis patients. *Dermatology*. 2017;233(2–3):164–169. <https://doi.org/10.1159/000475809>.
- Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R136. <https://doi.org/10.1186/ar4317>.
- Cieślak M, Bagińska N, Górski A, Jończyk-Matysiak E. Human β -defensin 2 and its postulated role in modulation of the immune response. *Cells*. 2021;10(11):2991. <https://doi.org/10.3390/cells10112991>.
- Ma JY, Shao S, Wang G. Antimicrobial peptides: bridging innate and adaptive immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(24):2966–2975. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001240>.
- Wang L, Quan Y, Yue Y, Heng X, Che F. Interleukin-37: a crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncol Lett*. 2018;15(4):4711–4719. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7982>.
- Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, Akiyama T, Ushio H, Hara M et al. Host defense (antimicrobial) peptide, human β -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2163–2173. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.143>.
- Zhang LJ, Sen GL, Ward NL, Johnston A, Chun K, Chen Y et al. Antimicrobial peptide LL37 and MAVS signaling drive interferon- β production by epidermal keratinocytes during skin injury. *Immunity*. 2016;45(1):119–130. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.06.021>.
- Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*. 2009;206(9):1983–1994. <https://doi.org/10.1084/jem.20090480>.

30. Herster F, Bittner Z, Archer NK, Dickhöfer S, Eisel D, Eigenbrod T et al. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis. *Nat Commun.* 2020;11(1):105. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13756-4>.
31. Tewary P, de la Rosa G, Sharma N, Rodriguez LG, Tarasov SG, Howard OM et al. β -Defensin 2 and 3 promote the uptake of self or CpG DNA, enhance IFN- α production by human plasmacytoid dendritic cells, and promote inflammation. *J Immunol.* 2013;191(2):865–874. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201648>.
32. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202(1):135–143. <https://doi.org/10.1084/jem.20050500>.
33. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:5621. <https://doi.org/10.1038/ncomms6621>.
34. Mabuchi T, Hirayama N. Binding Affinity and Interaction of LL-37 with HLA-C*06:02 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2016;136(9):1901–1903. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.033>.
35. Ivanov S, Dragoi AM, Wang X, Dallacosta C, Louten J, Musco G et al. A novel role for HMGB1 in TLR9-mediated inflammatory responses to CpG-DNA. *Blood.* 2007;110(6):1970–1981. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-044776>.
36. Farrugia M, Baron B. The role of toll-like receptors in autoimmune diseases through failure of the self-recognition mechanism. *Int J Inflamm.* 2017;2017:8391230. <https://doi.org/10.1155/2017/8391230>.
37. Bergmann C, Strohbuecker L, Lotfi R, Sucker A, Joosten I, Koenen H et al. High mobility group box 1 is increased in the sera of psoriatic patients with disease progression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(3):435–441. <https://doi.org/10.1111/jdv.13564>.
38. Zickert A, Palmlad K, Sundelin B, Chavan S, Tracey KJ, Bruchfeld A et al. Renal expression and serum levels of high mobility group box 1 protein in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R36. <https://doi.org/10.1186/ar3747>.
39. Andersson U, Harris HE. The role of HMGB1 in the pathogenesis of rheumatic disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799(1–2):141–148. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2009.11.003>.
40. Kavita U, Mizel SB. Differential sensitivity of interleukin-1 alpha and -beta precursor proteins to cleavage by calpain, a calcium-dependent protease. *J Biol Chem.* 1995;270(46):27758–27765. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.46.27758>.
41. England H, Summersgill HR, Edey ME, Rothwell NJ, Brough D. Release of interleukin-1 α or interleukin-1 β depends on mechanism of cell death. *J Biol Chem.* 2014;289(23):15942–15950. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.557561>.
42. Martin P, Goldstein JD, Mermoud L, Diaz-Barreiro A, Palmer G. IL-1 family antagonists in mouse and human skin inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:652846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652846>.
43. Lefrançois E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard JP et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(5):1673–1678. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115884109>.
44. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017;8:475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>.
45. Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:33. <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0076-5>.
46. Afferni C, Buccione C, Andreone S, Galdiero MR, Varricchi G, Marone G et al. The pleiotropic immunomodulatory functions of IL-33 and its implications in tumor immunity. *Front Immunol.* 2018;9:2601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02601>.
47. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, Shibata S, Kamata M, Miyagaki T et al. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(2):183–189. <https://doi.org/10.1111/ced.12670>.
48. Li J, Liu L, Rui W, Li X, Xuan D, Zheng S et al. New interleukins in psoriasis and psoriatic arthritis patients: the possible roles of interleukin-33 to interleukin-38 in disease activities and bone erosions. *Dermatology.* 2017;233(1):37–46. <https://doi.org/10.1159/000471798>.
49. Sehat M, Talaei R, Dadgostar E, Nikoueinejad H, Akbari H. Evaluating serum levels of IL-33, IL-36, IL-37 and gene expression of IL-37 in patients with psoriasis vulgaris. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(2):179–187. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757591/>.
50. Duan Y, Dong Y, Hu H, Wang Q, Guo S, Fu D et al. IL-33 contributes to disease severity in psoriasis-like models of mouse. *Cytokine.* 2019;119:159–167. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.02.019>.
51. Kikis EA, Gidalevitz T, Morimoto RI. Protein homeostasis in models of aging and age-related conformational disease. *Adv Exp Med Biol.* 2010;694:138–159. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7002-2_11.
52. Wick G, Jakic B, Buszko M, Wick MC, Grundtman C. The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):516–529. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.91>.
53. Lanneau D, de Thonel A, Maurel S, Didelot C, Garrido C. Apoptosis versus cell differentiation: role of heat shock proteins HSP90, HSP70 and HSP27. *Prion.* 2007;1(1):53–60. <https://doi.org/10.4161/pri.1.1.4059>.
54. Sobolev VV, Mezentsev AV, Ziganshin RH, Soboleva AG, Denieva M, Korsunskaya IM, Svitch OA. LC-MS/MS analysis of lesional and normally looking psoriatic skin reveals significant changes in protein metabolism and RNA processing. *PLoS One.* 2021;16(5):e0240956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240956>.
55. Damasiewicz-Bodzek A, Szumska M, Tyrpień-Golder K. Antibodies to heat shock proteins 90 α and 90 β in psoriasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(2):9. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00573-7>.
56. Tukaj S, Sitko K. Heat shock protein 90 (Hsp90) and Hsp70 as potential therapeutic targets in autoimmune skin diseases. *Biomolecules.* 2022;12(8):1153. <https://doi.org/10.3390/biom12081153>.
57. Murshid A, Borges TJ, Bonorino C, Lang BJ, Calderwood SK. Immunological outcomes mediated upon binding of heat shock proteins to scavenger receptors SCARF1 and LOX-1, and endocytosis by mononuclear phagocytes. *Front Immunol.* 2020;10:3035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03035>.
58. Murshid A, Gong J, Calderwood SK. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Front Immunol.* 2012;3:63. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00063>.
59. Stenderup K, Rosada C, Gavillet B, Vuagniaux G, Dam TN. Debio 0932, a new oral Hsp90 inhibitor, alleviates psoriasis in a xenograft transplantation model. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(6):672–676. <https://doi.org/10.2340/00015555-1838>.
60. Ben Abdallah H, Seeler S, Bregnhøj A, Ghatnekar G, Kristensen LS, Iversen L et al. Heat shock protein 90 inhibitor RGRN-305 potentially attenuates skin inflammation. *Front Immunol.* 2023;14:1128897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128897>.
61. Bregnhøj A, Thuesen KKH, Emmanuel T, Litman T, Grek CL, Ghatnekar GS et al. HSP90 inhibitor RGRN-305 for oral treatment of plaque-type psoriasis: efficacy, safety and biomarker results in an open-label proof-of-concept study. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):861–874. <https://doi.org/10.1111/bjd.20880>.
62. Raghuvanshi N, Yadav TC, Srivastava AK, Raj U, Varadwaj P, Pruthi V. Structure-based drug designing and identification of Woodfordia fruticosa inhibitors targeted against heat shock protein (HSP70-1) as suppressor for Imiquimod-induced psoriasis like skin inflammation in mice model. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;95:57–71. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.061>.
63. Seifarth FG, Lax JE, Harvey J, DiCorleto PE, Husni ME, Chandrasekharan UM et al. Topical heat shock protein 70 prevents imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in mice. *Cell Stress Chaperones.* 2018;23(5):1129–1135. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0895-0>.
64. van Eden W. Vaccination against autoimmune diseases moves closer to the clinic. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(2):228–232. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1593085>.
65. Bierkarre H, Harder J, Cuthbert R, Emery P, Leuschner I, Mrowietz U et al. Differential expression of antimicrobial peptides in psoriasis and psoriatic arthritis as a novel contributory mechanism for skin and joint disease heterogeneity. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(3):188–196. <https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1091497>.
66. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22834835/>.
67. Mezentsev AV, Bruskin SA, Soboleva AG, Sobolev VV, Piruzian ES. Pharmacological control of receptor of advanced glycation end-products and its biological effects in psoriasis. *Int J Biomed Sci.* 2013;9(3):112–122. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24170986/>.
68. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med.* 2007;13(9):1042–1049. <https://doi.org/10.1038/nm1638>.
69. Russo A, Schürmann H, Brandt M, Scholz K, Matos ALL, Grill D et al. Alarming and calming: opposing roles of S100A8/S100A9 dimers and tetramers on monocytes. *Adv Sci (Weinh).* 2022;9(36):e2201505. <https://doi.org/10.1002/advs.202201505>.
70. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkötter C, Foell D et al. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):62–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07198.x>.
71. Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Holzinger D, Roth J, Koch S, Schnautz S et al. Among the S100 proteins, S100A12 is the most significant marker for psoriasis disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1165–1170. <https://doi.org/10.1111/jdv.13269>.

72. Kane D, Roth J, Frosch M, Vogl T, Bresnihan B., FitzGerald O. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1676–1685. <https://doi.org/10.1002/art.10988>.
73. Anderson KS, Wong J, Polyak K, Aronson D, Enerbäck C. Detection of psoriasin/S100A7 in the sera of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):325–332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08904.x>.
74. Iznardo H, Puig L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: pathogenic role and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(2):187–199. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1886081>.
75. Jiang W, Zhu FG, Bhagat L, Yu D, Tang JX, Kandimalla ER et al. A toll-like receptor 7, 8, and 9 antagonist inhibits Th1 and Th17 responses and inflammasome activation in a model of IL-23-induced psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1777–1784. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.57>.

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:

Мезенцев Александр Викторович, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; mesentsev@yahoo.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; evdenissova@rambler.ru

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; vsobolew@gmail.com

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; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Alexandre V. Mezentsev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; mesentsev@yahoo.com

Elena V. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; evdenissova@rambler.ru

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; vsobolew@gmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Physicochemical and Genetic Problems in Dermatology; Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Изменение экспрессии *IL-17* у педиатрических больных псориазом

С.Н. Чебышева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>, svetamma@gmail.com

В.В. Соболев², <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

Н.А. Геппе¹, <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>, geppe@mail.ru

А.Г. Соболева^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>, annasobo@mail.ru

И.М. Корсунская^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

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

⁴ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Введение. Псориаз является распространенным воспалительным заболеванием, поражающим суставы и, как правило, сопровождается бляшечным псориазом. Патогенетическая связь между псориазом и псориазом суставов хорошо отражает механистические гипотезы патогенеза заболевания. Псориаз характеризуется хроническим воспалением, которое вызывает эрозию и потерю костной массы, а также образование новой кости вокруг пораженных суставов. Чрезмерная воспалительная реакция приводит к энтезиту с решающим вкладом *IL-17* продуцирующих Т-клеток и энтезальных резидентных клеток, экспрессирующих *IL-23R*. Изучение закономерности экспрессии гена *IL-17* может помочь в выборе терапии пациентов с псориазом суставов.

Цель. Изучить изменение экспрессии гена *IL-17* в иммунных клетках педиатрических больных псориазом суставов.

Материалы и методы. Выделение мононуклеарных клеток проводили из периферической крови 45 пациентов с псориазом суставов и 20 здоровых людей из контрольной группы. Экспрессию гена *IL-17* анализировали методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Из цельной периферической крови выделяли мононуклеарные клетки для последующего анализа экспрессии гена *IL-17* методом количественной ПЦР в реальном времени.

В результате сравнения уровней экспрессии больных псориазом суставов и здоровых волонтеров было выявлено, что уровень экспрессии гена *IL-17* у больных псориазом суставов в 345 раз превышает уровень экспрессии у здоровых волонтеров.

Выводы. Пациенты с псориазом суставов отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *IL-17* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *IL-17* подтверждает его значительную роль в воспалительном процессе у больных псориазом суставов.

Ключевые слова: псориаз, псориаз суставов, *IL-17*, экспрессия гена, ПЦР-РВ

Для цитирования: Чебышев СН, Соболев ВВ, Геппе НА, Соболева АГ, Корсунская ИМ. Изменение экспрессии *IL-17* у педиатрических больных псориазом суставов. *Медицинский совет*. 2023;17(14):71–75. <https://doi.org/10.21518/ms2023-290>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alterations in *IL-17* expression in pediatric patients with psoriatic arthritis

Svetlana N. Chebysheva¹, <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>, svetamma@gmail.com

Vladimir V. Sobolev², <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

Natalia A. Geppe¹, <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>, geppe@mail.ru

Anna G. Soboleva^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>, annasobo@mail.ru

Irina M. Korsunskaya^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

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

³ Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

⁴ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. Psoriatic arthritis is a common inflammatory disease affecting the joints and it is usually accompanied by plaque psoriasis. The pathogenetic link between psoriasis and psoriatic arthritis well reflects the mechanistic hypotheses of disease pathogenesis. Psoriatic arthritis is characterized by chronic inflammation which results in bone erosion and bone loss, as well as new bone formation around the affected joints. The exaggerated inflammatory response leads to enthesitis with the crucial contribution of *IL-17* producing T cells and enthesal resident cells, expressing IL-23R. Studying the *IL-17* gene expression patterns can help choose a therapy for patients with psoriatic arthritis.

Aim. To study alterations in *IL-17* gene expression in immune cells of paediatric patients with psoriatic arthritis.

Materials and methods. Mono nuclear cells were isolated from the peripheral blood of 45 patients with psoriatic arthritis and 20 healthy controls. The *IL-17* gene expression was analysed using a real-time PCR.

Results and discussion. Mononuclear cells were isolated from whole peripheral blood for subsequent analysis of *IL-17* gene expression by quantitative RT-PCR.

The comparative analysis of the expression levels of patients with psoriatic arthritis and healthy volunteers showed that the expression level of *IL-17* gene in patients with psoriatic arthritis was 345 times higher than the expression level in healthy volunteers.

Conclusion. Patients with psoriatic arthritis are characterized by a very high level of *IL-17* gene expression in immune blood cells. The high *IL-17* gene expression level confirms its significant role in the inflammatory process in patients with psoriatic arthritis.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, *IL-17*, gene expression, RT-PCR

For citation: Chebysheva SN, Sobolev VV, Geppe NA, Soboleva AG, Korsunskaya IM. Alterations in *IL-17* expression in pediatric patients with psoriatic arthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):71–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-290>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) является распространенным воспалительным заболеванием, поражающим суставы и, как правило, сопровождается бляшечным псориазом (Пс) [1].

ПсА встречается у 30% пациентов с Пс и поражает до 0,25% всего населения, что делает его второй по распространенности формой хронического воспалительного артрита после ревматоидного артрита. ПсА в некоторых случаях характеризуется поражением осевого скелета, наряду с более частым олигоартритом с преимущественно периферическими и асимметричными проявлениями [2].

Патогенетическая связь между Пс и ПсА хорошо отражает механистические гипотезы патогенеза заболевания. Псориатическая кожа характеризуется гиперплазией эпидермиса и рогового слоя, инфильтрацией эпидермиса нейтрофильными гранулоцитами и инфильтрацией дермы Т-клетками, дендритными клетками и макрофагами, что приводит к клиническим признакам эритематозным серебристым бляшкам [3, 4]. Аналогичным образом ПсА характеризуется хроническим воспалением, которое вызывает эрозию и потерю костной массы, а также образование новой кости вокруг пораженных суставов [5].

Чрезмерная воспалительная реакция приводит к энтезиту с решающим вкладом *IL-17* продуцирующих Т-клеток и энтезальных резидентных клеток, экспрессирующих *IL-23R* [6, 7].

Решающая роль интерлейкинов семейства *IL-17* неоспорима, поскольку повышенные уровни *IL-17* и *IL-17R* были обнаружены как в псориатической коже, так и в синовиальной жидкости пациентов с ПсА [8].

Вклад цитокиновой оси *IL-23/IL-17* значительно продвинул наше понимание патогенеза ПсА. Th-17 иммунные клетки продуцируют провоспалительный цитокин *IL-17*

и все элементы сигнального пути Th17, включая MMP3, CCL1, CCL20 и *IL6*. Активация большинства этих провоспалительных цитокинов в крови, синовиальной оболочке и коже пациентов с ПсА повышается [9, 10]. При этом при Пс неоднократно отмечалась гиперэкспрессия генов как провоспалительных цитокинов, так и участников сигнального пути воспаления – *TNF-α* [11], *IL-6* [12–15], *IL-17* [16, 17], *S100A8/9* [18, 19], *STAT3* [20], *PPARγ* [21–23], *COMT* [24], *FOSL1* [25–27], *RORC* [28], *TLR2* [29], *TLR9* [30].

Целью нашей работы стало изучение изменения экспрессии в иммунных клетках педиатрических больных псориатическим артритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы образцы периферической крови пациентов, проходивших лечение в Клиническом институте детского здоровья имени Н.Ф. Филатова (Университетская детская клиническая больница). Из образцов периферической крови выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС), из которых в свою очередь выделяли 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 Хельсинкского соглашения. Забор крови проводился с информированного согласия пациентов или их родственников.

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

Для выделения мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) выполняли центрифугирование в градиенте плотности. Для экстракции клеток применяли

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

Пол, n (%)	Возраст	PASI
Пациенты с ПсА		
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
Здоровые волонтеры		
М/Ж (n = 20)	19,05 ± 0,94	-
М, 11 (55%)	19,09 ± 0,94	-
Ж, 9 (45%)	19 ± 1	-

метод выделения с помощью фикола. Для этого 7 мл раствора фикола (плотность 1,077 г/см³, «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 (величина центробежной силы) 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 Са и Mg, с 0,5% Tween 20, рН 7,4), а затем центрифугировали в течение 15 минут при 400 г 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).

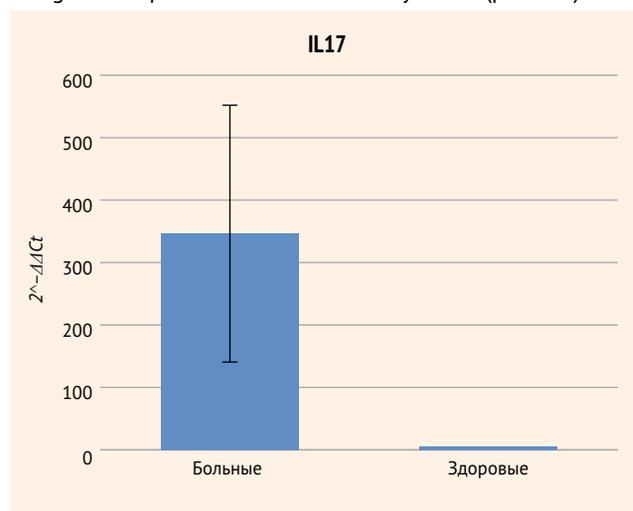
Обратную транскрипцию проводили в объеме 200 мкл; смесь включала буфер, dNTP, 100 единиц обратной транскриптазы (M_MLV, Promega, США), 20 единиц ингибитора РНКазы (RNasin, Promega), 500 нг олиго (dT) праймеров (DNA-Synthes®, Россия) и образец РНК (без более 100 нг/мкл). Смесь инкубировали при 37 °С в 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 *IL-17* (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 с, (3–4) отжиг и удлинение при 60 °С в течение

- **Рисунок.** Уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом и здоровых волонтеров. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна – Уитни (p < 0,05)

● **Figure.** The level of *IL-17* gene expression in mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and healthy volunteers. The significance of differences between them was assessed using the nonparametric Mann-Whitney U test (p < 0.05)



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

Результаты ПЦР анализировали с использованием метода $2^{-\Delta\Delta C_t}$ [31].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось на группе пациентов в возрасте от 15 до 18 лет. Всего в исследовании принимали участие 45 больных ПсА и 20 здоровых волонтеров. Из цельной периферической крови выделяли мононуклеарные клетки для последующего анализа экспрессии гена *IL-17* методом количественной ПЦР в реальном времени.

Сравнительный анализ уровней экспрессии всех больных ПсА и здоровых волонтеров показал, что уровень экспрессии *IL-17* у больных псориатическим артритом в 345 раз превышает уровень экспрессии у здоровых волонтеров (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее исследователями было показано повышение экспрессии *IL-17* как в псориатической коже, так и в синовиальной жидкости пациентов с ПсА, что позволяло говорить о решающей роли семейства IL-17 [8]. IL-17 также оказывают большое влияние на активацию остеокластов, которые в основном ответственны за эрозию кости [32].

К тому же в патогенезе ПсА участвуют компоненты как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. В эти патофизиологические процессы вовлечено множество различных типов клеток, включая Т-клетки, нейтрофилы, кератиноциты и синовиоциты [33]. При этом Th-17 клетки являются одними из возможных движущих элементов патогенеза ПсА, и выделяемые ими эффекторные молекулы способ-

ны запускать различные клетки-мишени, такие как остеокласты, макрофаги и синовиальные фибробласты. IL-17 является основным цитокином, продуцируемым клетками Th-17 и другими различными иммунными клетками [34].

Избрав в качестве объекта исследования моноклеарные клетки крови, нам удалось показать достоверные различия в уровнях экспрессии IL-17 между пациентами с псориатическим артритом и группой здоровых волонтеров. При этом уровень экспрессии IL-17 в иммунных клетках крови пациентов с псориатическим артритом в 345 раз превышал уровень экспрессии IL-17 у здоровых волонтеров.

ВЫВОДЫ

Таким образом, пациенты с псориатическим артритом отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена IL-17 в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена IL-17 подтверждает его значительную роль в воспалительном процессе у больных псориатическим артритом.



Поступила / Received 26.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2023

Принята в печать / Accepted 20.07.2023

Список литературы / References

- Moll JMH, Wright V. Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(73\)90035-8](https://doi.org/10.1016/0049-0172(73)90035-8).
- Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545–568. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.001>.
- Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):496–502. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.050>.
- Piruzian ES, Sobolev V, Abdeev RM, Zolotarevko AD, Nikolaev AA, Sarkisova MK et al. Study of Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Using Psoriasis As a Model. *Acta Naturae*. 2009;1(3):125–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649625>.
- O'Rielly DD, Jani M, Rahman P, Elder JT. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2019;(95):46–50. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190119>.
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathie M, Grein J et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ + CD3+CD4–CD8–theseal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–1076. <https://doi.org/10.1038/nm.2817>.
- Araujo EG, Schett G. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology. *Rheumatology*. 2020;59(1):i10–i14. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa039>.
- Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, Russell CB. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(1):17–26. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.194>.
- Pollock RA, Abji F, Liang K, Chandran V, Pellett FJ, Virtanen C, Gladman DD. Gene expression differences between psoriasis patients with and without inflammatory arthritis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2):620–623. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.414>.
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17–producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(9):950–957. <https://doi.org/10.1038/ni1497>.
- Соболев ВВ, Чебышева СН, Геппе НА, Каткова КВ, Соболева А, Корсунская И.М. Экспрессия гена TNF- α в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом. *Медицинский совет*. 2022;16(13):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.
- Sobolev VV, Chebysheva SN, Geppe NA, Katkova KV, Soboleva AG, Korsunskaya IM. TNF- α gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(13):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.
- Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/630620>.
- Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, 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>.
- Sobolev VV, Denisova EV, Chebysheva SN, Geppe NA, Korsunskaya IM. 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>.
- Sobolev VV, Soboleva AG, Denisova EV, Pechatnikova EA, Dvoryankova E, Korsunskaya IM, Mezentssev A. Proteomic Studies of Psoriasis. *Biomedicines*. 2022;10(3):619. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030619>.
- Sobolev VV, Sautin ME, Piruzian ES, Korsunskaya IM, Melerzanov AV, Svitich OA, Lavrov AA, Piruzyan AL. 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/>.
- Стародубцева НЛ, Миннибаев МТ, Соболева АГ, Корсунская ИМ, Елкин АМ, Яковенко ГТ и др. Экспрессия интерлейкина 17 в коже больных псориазом. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2011;(2):38–41.
- Starodubtseva NL, Minnibaev MT, Soboleva AG, Korsunskaya IM, Elkin AM, Yakovenko GT 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.)
- Соболев ВВ, Денисова ЕВ, Корсунская ИМ. Изменение экспрессии гена S100A8 под воздействием лазерного излучения низкой интенсивности у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(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.
- Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Changes in S100A8 Gene Expression Exposed to Low-Intensity Laser Radiation in Psoriasis Patients. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(1):14–16. Available at: https://umedp.ru/articles/izmenenie_ekspressii_gena_s100a8_pod_vozdeystviem_lazernogo_izlucheniya_nizkoy_intensivnosti_u_bolnyh.html?sphrase_id=111196.
- Ильина СА, Золотаренко АД, Пирузьян АЛ, Миннибаев МТ, Брускин СА, Соболев ВВ. Экспрессия генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориатическим процессом коже. *Технологии живых систем*. 2010;7(8):45–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17322264>.
- Ilyina SA, Zolotarevko AD, Piruzyan AL, Minnibaev MT, Bruskin SA, Sobolev VV. S100A8 and S100A9 expression in psoriatic skin. *Technologies of Living Systems*. 2010;7(8):45–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17322264>.
- Соболев ВВ, Денисова ЕВ, Корсунская ИМ. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2020;(12):71–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-71-74>.
- Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. 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>.
- Sobolev V, Nesterova A, Soboleva A, Mezentssev A, Dvoriankova E, Piruzyan A et al. Analysis of PPAR γ Signaling Activity in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8603. <https://doi.org/10.3390/ijms22168603>.
- Sobolev V, Nesterova A, Soboleva A, Dvoriankova E, Piruzyan A, Mildzikhova D et al. The Model of PPAR γ -Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Research*. 2020;2020:1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/6529057>.
- Соболев ВВ, Соболева АГ, Потекаев НН, Мельниченко ОО, Корсунская ИМ, Артемьева СИ. Анализ экспрессии гена PPAR γ при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2021;(8):82–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-82-87>.
- Sobolev VV, Soboleva AG, Potekaev NN, Melnichenko OO, Korsunskaya IM, Artemyeva SI. PPAR γ 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>.
- 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>.
- Sobolev VV, Khashukoeva AZ, Evina OE, Geppe NA, Chebyshev SN, Korsunskaya IM et al. Role of the Transcription Factor FOSL1 in Organ Development and Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1521. <https://doi.org/10.3390/ijms23031521>.
- Sobolev VV, Zolotarevko AD, Soboleva AG, Sautin ME, Il'ina SA, Sarkisova MK et al. [Expression of the FOSL1 gene in psoriasis and atherosclerosis]. *Genetika*. 2010;46(1):104–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20198886/>.
- Sobolev VV, Zolotarevko AD, Soboleva AG, Elkin AM, Il'ina SA, Serov DN et al. Effects of expression of transcriptional factor AP-1 FOSL1 gene on psoriatic process. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150(5):632–634. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235402/>.

28. Соболев ВВ, Мельниченко ОО, Жукова ОВ, Потехаев НН, Корсунская ИМ. Влияние лазерного излучения низкой интенсивности на уровень экспрессии гена RORC у больных псориазом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(5):606–609. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221051606>.
Sobolev VV, Melnichenko OO, Zhukova OV, Potekhaev NN, Korsunskaya IM. Effect of low intensity laser irradiation on RORC gene expression level in psoriasis patients. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2022;21(5):606–609. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202221051606>.
29. Соболев ВВ, Чебышева СН, Денисова ЕВ, Артемьева СИ, Геппе НА, Соболева АГ, Корсунская И.М. Потенциальная воспалительная роль толл-подобного рецептора 2 при псориазическом артрите. *Медицинский совет*. 2023;(2):84–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-044>.
Sobolev VV, Chebysheva SN, Denisova EV, Artemyeva SI, Geppe NA, Soboleva AG, Korsunskaya IM. A Potential inflammatory role of Toll-like receptor-2 in psoriatic arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(2):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-044>.
30. Чебышева СН, Соболев ВВ, Денисова ЕВ, Соболева АГ, Геппе НА, Корсунская ИМ. Экспрессия гена *TLR9* в иммунных клетках пациентов с псориазической болезнью. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):537–540. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.8.201853>
Chebysheva SN, Sobolev VV, Denisova EV, Soboleva AG, Geppe NA, Korsunskaya IM. *TLR9* gene expression in immune cells of patients with psoriasis. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):537–540. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.8.201853>.
31. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2^{-ΔΔCT} Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.
32. Danks L, Komatsu N, Guerrini MM, Sawa S, Armaka M, Kollias G et al. RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1187–1195. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207137>.
33. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: Is All Inflammation the Same? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):291–304. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.012>.
34. Toy D, Kugler D, Wolfson M, Bos TV, Gurgel J, Derry J et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*. 2006;177(1):36–39. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.36>.

Информация об авторах:

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); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; svetamma@gmail.com

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; vsobolew@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); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; geppe@mail.ru

Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; 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; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Svetlana N. Chebysheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetamma@gmail.com

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Bio.), Senior Research Associate, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; vsobolew@gmail.com

Natalia A. Geppe, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; geppe@mail.ru

Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Research Associate, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; annasobo@mail.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Leading Research Associate, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; marykor@bk.ru

Клинический случай развития сепсиса у пациентки с буллезным пемфигоидом

М.Н. Буланов¹, <https://orcid.org/0009-0007-4413-865X>, bulan83@gmail.com

А.А. Казаков¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-133X>, messer2905@gmail.com

И.В. Хамаганова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2942-8812>, irina.khamaganova@gmail.com

П.О. Казакова³, <https://orcid.org/0000-0001-8349-3178>, daphna94@mail.ru

С.В. Потапова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2444-2802>, vajoli@mail.ru

¹ Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 111538, Россия, Москва, ул. Косинская, д. 3

³ Наро-Фоминская областная больница; 143300, Россия, Московская область, Наро-Фоминский г. о., Наро-Фоминск, ул. Калинина, д. 1

⁴ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Особую сложность для врачей отделения интенсивной терапии могут представлять пациенты с редко встречающимися заболеваниями, в частности дерматологическими. В настоящем исследовании на клиническом примере показаны особенности течения сепсиса при буллезном пемфигоиде. Обследована пациентка 66 лет с полиморбидной патологией, которая поступила на плановую госпитализацию в отделение эндокринологии с диагнозом «инсулиннезависимый сахарный диабет со множественными осложнениями», которую беспокоили боли в области поясницы и живота с иррадиацией в паховую область, нарастание отека нижних конечностей. Через несколько часов после поступления в эндокринологическое отделение в связи с ухудшением состояния переведена в отделение интенсивной терапии. Проведена прогностическая оценка тяжести: шкала SOFA 9 баллов, шкала APACHE II 20 баллов. Проведены клинические, лабораторные (биохимические, иммунологические, бактериологические, тестирование на онкомаркеры, газовый состав крови), инструментальные методы обследования (УЗДГ вен нижних конечностей, МРТ головного мозга, МРТ грудной клетки, люмбальная пункция). Была взята биопсия кожи с последующим морфологическим исследованием. Анализ полученных результатов свидетельствовал о тяжелом состоянии пациентки с высоким риском летального исхода, что является прогностически опасным. Диагноз «буллезный пемфигоид» был поставлен с помощью морфологического и иммунологического исследования. Назначенная с учетом полиморбидности терапия включала 80 мг преднизолона перорально, антибиотикотерапию, в последующем пациентка была переведена на ИВЛ. Проведен сеанс заместительной почечной терапии CVHD аппаратом Prismaflex. После лечения отмечено улучшение. В течение последующих 3 мес. наблюдения состояние пациентки стабилизировалось. Для врачей различных специальностей важно своевременное выявление характерных для буллезного пемфигоида признаков, оценка риска развития сепсиса и соответствующая терапевтическая тактика при вторичном инфицировании, так как полиморбидность патологических состояний может приводить к летальному исходу.

Ключевые слова: буллезный пемфигоид, паранеопластическое заболевание, полиморбидность, сепсис, инсулиннезависимый сахарный диабет

Для цитирования: Буланов МН, Казаков АА, Хамаганова ИВ, Казакова ПО, Потапова СВ. Клинический случай развития сепсиса у пациентки с буллезным пемфигоидом. *Медицинский совет.* 2023;17(14):76–81. <https://doi.org/10.21518/ms2023-272>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of the sepsis development in a patient with bullous pemphigoid

Mikhail N. Bulanov¹, <https://orcid.org/0009-0007-4413-865X>, bulan83@gmail.com

Anton A. Kazakov¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-133X>, messer2905@gmail.com

Irina V. Khamaganova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2942-8812>, irina.khamaganova@gmail.com

Polina O. Kazakova³, <https://orcid.org/0000-0001-8349-3178>, daphna94@mail.ru

Svetlana V. Potapova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2444-2802>, vajoli@mail.ru

¹ Zhadkevich City Clinical Hospital; 14, Mozhayskoe Shosse, Moscow, 121374, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 3, Kosinskaya St., Moscow, 111538, Russia

³ Naro-Fominsk Regional Hospital; 1, Kalinin St., Naro-Fominsk, Naro-Fominsk Urban District, Moscow Region, 143300, Russia

⁴ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Patients with rare diseases, particularly skin conditions, can be particularly problematic for doctors of intensive care units. The present study shows the features of the course of sepsis in bullous pemphigoid in terms of clinical case management. A 66-year-old patient with polymorbid pathology was admitted for scheduled hospitalization to the Endocrinology Department with a diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus with multiple complications, and examined. She complained of pain in the small of the back and abdomen irradiating to the inguinal region, and increased oedema of the lower extremities. A few hours after admission to the Endocrinology Department, she was transferred to the intensive care unit due to the deterioration of her condition. Analysis of the severity and prognosis assessment of her condition was performed: 9 scores according to SOFA, 20 scores according to APACHE II. The patient underwent clinical, laboratory (biochemical, immunological, bacteriological, cancer markers, blood gases), instrumental methods of examination (Doppler ultrasonography of the lower extremity veins, brain MRI, chest MRI, lumbar puncture). A skin biopsy for morphological study was taken. The analysis of test results showed a critical condition of the patient with a high risk of death, which was prognostically dangerous. Bullous pemphigoid diagnosis was established by morphological and immunological assays. The patient was prescribed therapy with due account for her polymorbidities: prednisolone 80 mg orally, antibiotic therapy, later on she was transferred to the mechanical ventilation. A session of substitutive renal therapy CVVHD using the Prismaflex system was performed. After treatment, improvement was observed. Over the 3-month follow-up care, the patient's condition has been stabilised. It is critical for doctors of various specialties to identify signs of bullous pemphigoid in a timely manner, assess the risk of developing sepsis and take appropriate therapeutic measures in case of secondary infection, as the polymorbidity of pathological conditions can lead to death.

Keywords: bullous pemphigoid, paraneoplastic disease, polymorbidity, sepsis, non-insulin dependent diabetes mellitus

For citation: Bulanov MN, Kazakov AA, Khamaganova IV, Kazakova PO, Potapova SV. Clinical case of the sepsis development in a patient with bullous pemphigoid. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-272>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные буллезные заболевания признаны потенциально летальными [1–3]. Буллезный пемфигоид – приобретенный аутоиммунный субэпидермальный пузырный дерматоз, характеризующийся отложением аутоантител IgG вдоль базальной мембраны [4, 5]. В некоторых случаях удается проследить связь дебюта заболевания с приемом лекарственных препаратов, вакцинацией, перенесенными вирусными заболеваниями, лучевой терапией, избыточной инсоляцией и другими физическими факторами¹ [6–9]. Возможен паранеопластический характер буллезного пемфигоида [10–12]. Заболевание отличается появлением высыпаний на конечностях, животе, в пахово-бедренных складках. Очаги поражения чаще представлены полиморфной сыпью, включающей эритему, папулы, сопровождающиеся зудом уртикарии. Через некоторое время появляются пузыри с напряженной плотной крышкой, серозным или серозно-геморрагическим содержимым² [6, 13]. Эрозивные очаги нередко инфицируются, что предопределяет последующее применение антибиотиков.

Кроме того, описана дисгидротическая форма буллезного пемфигоида, отличающаяся зудящими буллезными высыпаниями на ладонях и подошвах [14]. Известно клиническое течение буллезного пемфигоида по типу псориазической эритродермии [15].

В патогенезе буллезного пемфигоида рассматривается образование субэпидермальных пузырей в результате выработки IgG-аутоантител к компонентам полудесмо-

сом (антигенам BP180 (BPAg2) и BP230 (BPAg1)). IgG-аутоантитела, откладываясь на базальной мембране кожи, способствуют активации комплемента и медиаторов воспаления. При этом BPAg1 (BP230) является цитоплазматическим белком, внутриклеточным компонентом десмосом. BPAg2 (BP180, коллаген типа XVII) представляет собой трансмембранный коллагеновый белок с внеклеточным доменом. Эти антигены входят в состав полудесмосом, представляющих собой адгезивные комплексы, поддерживающие эпителиально-стромальное соединение в клетках эпителия.

В сыворотках крови и содержимом пузыря обнаружены значительно более высокие уровни интерлейкина-16, γ -интерферона [16]. Таким образом, при буллезном пемфигоиде имеются условия, предрасполагающие к развитию вторичного инфицирования, вплоть до сепсиса.

Дифференциальный диагноз буллезного пемфигоида проводится:

- с герпетиформным дерматитом Дюринга, при котором характерно наличие сгруппированных пузырей, жжение и зуд, положительная проба Ядассона с йодистым калием, отложение IgA глыбками в дермоэпидермальном соединении;
- многоформной экссудативной эритемой, когда отмечается тяжелое общее состояние, связь с приемом лекарств, наличие герпетической инфекции;
- IgA-линейным дерматитом, когда выявляется линейное отложение IgA в сосочковой дерме;
- вульгарной пузырчаткой, при которой пузыри вялые, а не напряженные, симптом Никольского положительный, обнаруживаются акантолитические клетки [17].

Помимо этого, различная локализация и нередкие случаи атипичных проявлений буллезного пемфигоида

¹ Колос Ю.В. Клинические, патоморфологические и иммунологические критерии дифференциальной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 2015. 26 с.

² Там же.

не оставляют сомнений в необходимости междисциплинарных взаимодействий врача-дерматовенеролога с врачом-стоматологом, врачом-оториноларингологом и некоторыми другими [12, 15]. Однако дерматологический пациент в отделении интенсивной терапии встречается нечасто, что делает представляемый нами случай интересным для ознакомления. Кроме того, буллезный пемфигоид, по-видимому, недостаточно хорошо диагностируется [1]. Далее представляем собственное клиническое наблюдение буллезного пемфигоида на фоне сепсиса.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 66 лет, поступила на плановую госпитализацию в отделение эндокринологии с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый) с осложнениями: сенсорномоторная полинейропатия, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек II стадии (скорость клубочковой фильтрации 62 мл/мин), диабетическая микроангиопатия».

Из анамнеза известно о перенесенной правосторонней мастэктомии в 1998 г., сахарном диабете 2-го типа с того же года, стенокардии напряжения с 2012 г. В сентябре 2019 г. было выявлено повышение уровня ТТГ. По назначению эндокринолога пациентка принимала левотироксин натрия. В течение нескольких лет наблюдается у дерматолога по поводу нейродермита, сопровождающегося периодическим кожным зудом. Препараты, содержащие глюкокортикоиды (ГКС), ранее в лечении не применяла.

С января 2020 г. стала отмечать ухудшение состояния в виде нарастания слабости, болей в верхних и нижних конечностях, области сердца, одышки. Беспокоили боли в области поясницы и живота с иррадиацией в паховую область, нарастал отек нижних конечностей. В течение последних двух дней появился непреодолимый зуд в области правой голени, по этому поводу принимала нестероидные противовоспалительные препараты (нimesулид, ибупрофен, кеторолак), однако скоро присоединилась лихорадка до 39 °С, миалгии. На момент госпитализации пациентка получала глимепирид, метформин, инсулин продленного действия и комбинированную гипотензивную терапию.

Через несколько часов после поступления в эндокринологическое отделение в связи с ухудшением состояния в виде усиления болевого синдрома, анурии переведена в отделение интенсивной терапии. С результатами наиболее значимых, на наш взгляд, лабораторных исследований, актуальных на момент начала лечения в отделении реанимации, можно ознакомиться в *таблице*.

При физикальном исследовании: артериальное давление 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 88 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту, SatO₂ 97%. Со стороны легких патологических изменений не выявлено.

Проведена прогностическая оценка тяжести: шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) 9 баллов, шкала APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health

Evaluation) 20 баллов. Анализ полученных результатов свидетельствует о тяжелом состоянии пациента с высоким риском летального исхода, что является прогностически опасным.

Исследование онкомаркеров не дало диагностических результатов. При бактериологическом исследовании биологических жидкостей в моче обнаружена *Candida albicans*. За время пребывания в стационаре к имеющимся патологиям присоединились церебральная недостаточность, гипертрансфераземия, интерстициальный парез желудочно-кишечного тракта. В течение 2 ч нарастала сердечно-сосудистая недостаточность, вследствие чего потребовалась вазопрессорная поддержка.

При осмотре: правая нижняя конечность умеренно отека. На коже голени неяркая гиперемия с четким неровным контуром. На фоне гиперемии небольшое количество плотных пузырей до 10 см в диаметре с серозным содержимым. Множественные расчесы, покрытые кровавыми корками. Сильный зуд, жжение. На коже живота, груди, спины, верхних конечностей, бедер, левой голени очаги атрофических рубцов, гипопигментации с эскориациями. Ксероз кожи. Симптомы Никольского и Асбо-Хансена отрицательные.

На третьи сутки пузыри вскрылись в областях, соприкасающихся с постелью пациентки. На пятые сутки на умеренно отекающей коже правой голени на фоне бледно-розовой кожи множественные эрозии ярко-красного цвета размером от 1 до 10 см в диаметре с остатками покрышки и участками отслоения эпидермиса по краю. На передней поверхности правой голени плоский пузырь с дряблой покрышкой, серозным содержимым диаметром около 5 см. На коже левого локтевого сгиба на месте воздействия манжеты тонометра отслоение эпидермиса, единичные ярко-красные эрозии от 1 до 10 см в диаметре, частично покрыты серозными корочками. Ксероз кожи. Зуд перестал беспокоить после применения системных (преднизолон 1 мг/кг 70 мг/сут *per os*) и комбинированных ГКС в форме аэрозоля (гидрокортизон и окситетрациклин). Дерматологическая патология и полинейропатия неясного генеза обусловили необходимость исключения дерматомиозита. Проведена биопсия мышечной ткани, по результатам которой диагноз полимиозита исключен. Помимо этого, в отделении проведен ряд исследований со следующими результатами.

1. На ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей отек подкожно-жировой клетчатки на уровне голени и стоп справа, признаков тромбоза вен не выявлено.
2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга отрицает наличие очагового патологического процесса.
3. В ходе проведения МРТ грудной клетки обнаружен остеохондроз и исключен спондилодисцит.
4. Результаты люмбальной пункции позволяют исключить синдром Гийена – Барре.
5. С целью верификации кожного процесса проведена биопсия кожи, по результатам которой (наличие субэпидермального пузыря с фибрином и единичными

нейтрофилами в полости, а также периваскулярного лимфогистиоцитарного инфильтрата) можно предположить буллезный пемфигоид.

6. Для дифференциальной диагностики буллезных дерматозов проведено иммунологическое исследование. По его результатам обнаружены антитела к белку BP180 (31,7 RU/ml), что подтвердило диагноз «буллезный пемфигоид».

С учетом высокого уровня мочевины, креатинина, анурии, приема нестероидных противовоспалительных препаратов, нарастающей почечной недостаточности, результатов общего анализа крови, а также консультации невролога выставлен следующий диагноз: буллезный пемфигоид; сепсис; синдром полиорганной недостаточности (почечная, печеночная, интестинальная, церебральная, сердечно-сосудистая); острая полинейропатия; ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения 2-го функционального класса; гипертоническая болезнь 2-й степени; сахарный диабет 2-го типа; состояние после правосторонней мастэктомии по поводу онкопроцесса (1998).

С учетом гиперемии, отека правой голени не исключилось рожистое воспаление. Однако врач-инфекционист в ходе консультации диагноз не подтвердил. При проведении исследований внутренних органов источник сепсиса не найден.

Сепсис, несомненно, одно из самых тяжелых состояний в практике врача-реаниматолога. Несмотря на успехи в лечении септических пациентов, уровень летальности остается высоким, а продолжительность пребывания

пациентов в стационарах увеличивается в 3 раза [18–20]. При ведении пациента на одном из первых мест стоит задача поиска очага инфекции, вызвавшей сепсис. Иногда, как в нашем случае, поиск приводит к необычным результатам.

Несмотря на хороший газовый состав крови, из-за нарастающей мышечной слабости, ЧДД 10, затруднений при проглатывании воды пациентка К. была переведена на искусственную вентиляцию легких. Проведен сеанс заместительной почечной терапии CVVHD аппаратом Prismaflex. Пульс-терапия ГКС не была проведена с учетом явлений полиорганной недостаточности, сепсиса у пациентки с СД 2-го типа. Цефтриаксон, ранее используемый для лечения, был заменен на тигециклин, основной путь метаболизации которого реализуется через кишечник.

В течение 2 нед. наблюдалась положительная динамика в виде регрессии полиорганной недостаточности: острое почечное повреждение разрешилось через стадию полиурии до нормального креатинина. Прекращена вазопрессорная поддержка.

В ходе лечения нормализовался стул, прокальцитонин снизился до 1,2 нг/мл, С-реактивный белок – до 5 мг/л, произошло медленное снижение лактата до 2,0 ммоль/л. Пациентка экстубирована. Результаты лабораторных исследований приведены в *таблице*.

После лечения отмечено улучшение. В течение последующих 3 мес. наблюдения состояние пациентки стабилизировалось. По достижении эпителизации эрозивных поверхностей суточную дозу преднизолона снижали

● **Таблица.** Результаты лабораторных анализов пациентки К.

● **Table.** Results of patient K.'s laboratory tests

Показатель	Результат при поступлении	Результат после терапии	Референтные пределы
Гемоглобин, г/дл	112	117	110–150
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,4	15,5	4–9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	159	360	180–320
Альбумин (ALB), кровь, г/л	26,1	20,8	35–52
Щелочная фосфатаза (ALP), кровь, U/L	368	213	30–120
Аланинаминотрансфераза (ALT), U/L	245,5	147,6	0–35
Аспартатаминотрансфераза (AST), U/L	790	78	0–35
Мочевина (BUN), кровь, ммоль/л	20,3	13,64	2,8–7,2
Креатинин (CREA), кровь, ммоль/л	391	95	58–96
Глюкоза (GLUC), кровь, ммоль/л	7,51	2,7	4,1–5,9
Мочевая кислота (URCA), ммоль/л	546	512	155–357
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), U/L	2265	645	208–378
С-реактивный белок (CRP), мг/л	291,7	4,4	0–5
NA-уретический пептид (BNP), пмоль/л	321,81	1,94	0–100
Прокальцитонин, нг/мл	6,63	2	0–0,1
Лактат, ммоль/л	8	0,01	0,5–2,2
Тропонин, нг/мл	0,01	117	0–0,03

по 2,5 мг 1 раз в 5 дней до достижения 10 мг, затем эту дозу продолжали назначать до окончания наблюдения. На месте высыпаний визуализировались слабовыраженные очаги гиперпигментации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай интересен необычной коморбидностью заболеваний. Его сложность состоит в невозможности проведения иммуносупрессивной терапии, обычно используемой при буллезных дерматозах из-за тяжелого состояния и сопутствующих заболеваний пациентки. Также отсутствие успеха в поиске первичного очага инфекции, повлекшего за собой сепсис, говорит о высокой

вероятности вторичного инфицирования очагов буллезного пемфигоида. При этом представленный случай свидетельствует о трудностях диагностики буллезного пемфигоида.

Для дерматолога важно своевременное выявление характерных для буллезного пемфигоида признаков, оценка риска развития сепсиса и соответствующая терапевтическая тактика при вторичном инфицировании. Врачам разных специальностей нельзя недооценивать возникновение симптоматики кожных заболеваний, так как взаимоотношение различных патологических состояний может приводить к летальному исходу.



Поступила / Received 03.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2023

Принята в печать / Accepted 24.07.2023

Список литературы / References

- Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. Immunofluorescence of Autoimmune Bullous Diseases. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(2):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.01.011>.
- Rzany B, Partsch K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol.* 2002;138(7):903–908. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.7.903>.
- Odani K, Itoh A, Yanagita S, Kaneko Y, Tachibana M, Hashimoto T, Tsutsumi Y. Paraneoplastic Pemphigoid Involving the Respiratory and Gastrointestinal Mucosae. *Case Rep Pathol.* 2020;7350759. <https://doi.org/10.1155/2020/7350759>.
- Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):133–146. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199007>.
- Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. Bullous Pemphigoid and Other Pemphigoid Dermatoses. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1061. <https://doi.org/10.3390/medicina57101061>.
- Самцов АВ, Белоусова ИЭ. Буллезные дерматозы. СПб.: КОСТА; 2012. 144 с.
- Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Saleme A, Di Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules.* 2020;10(10):1432. <https://doi.org/10.3390/biom10101432>.
- Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(15):adv00224. <https://doi.org/10.2340/00015555-3457>.
- Dell'Antonia M, Anedda S, Usai F, Atzori L, Ferrel C. Bullous pemphigoid triggered by COVID-19 vaccine: Rapid resolution with corticosteroid therapy. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15208. <https://doi.org/10.1111/dth.15208>.
- Теплюк НП, Алтаева АА, Белоусова ТА, Грабовская ОВ, Каюмова ЛН. Буллезный пемфигоид Лёвера как паранеопластический процесс. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;15(4):5–10. Режим доступа: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/42730>. Teplyuk NP, Altaeva AA, Belousova TA, Grabovskaya OV, Kayumova LN. Leveres bullous pemphigoid as a paraneoplastic process. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;15(4):5–10. (In Russ.) Available at: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/42730>.
- Ujii H. What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid. *J Dermatol.* 2023;50(2):140–149. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16654>.
- Küçükoğlu R, Pehlivan G, Büyükbabani N. Mucositis fungoides occurrence in a patient with bullous pemphigoid. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14015. <https://doi.org/10.1111/dth.14015>.
- Гурковская ЕП, Уфимцева МА, Изможерова НВ, Бочкарев ЮМ, Береснева ТА. Проблемы междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами. *Проблемы стоматологии.* 2017(4):81–86. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2017-13-4-81-86>.
- Gurkovskaya EP, Ufimtseva MA, Izmozherova NV, Bochkarev YuM, Beresneva TA. Modern clinical features of autoimmune bullous dermatoses. *Actual Problems in Dentistry.* 2017(4):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2017-13-4-81-86>.
- Cohen PR. Dyshidrosiform Bullous Pemphigoid. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4):398. <https://doi.org/10.3390/medicina57040398>.
- De-Kaa NLP, Adefemi SA, Akuhwa RT, Fikin A, Atabo A. Bullous Pemphigoid Masquerading as Erythrodermic Psoriasis. *West Afr J Med.* 2022;39(12):1319–1323. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36583972/>.
- Дрожжина МБ, Кошкин СВ, Иутинская АО. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении буллезного пемфигоида Лёвера. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(5):53–58. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705153>.
- Drozhzhina MB, Koshkin SV, Iutinskaya AO. Modern concept of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Lever-type bullous pemphigoid. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2018;17(5):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705153>.
- Акимов ВГ. Дифференциальная диагностика дерматозов, проявляющихся пузырями. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;15(2):91–101. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615291-100>. Akimov VG. Differential diagnosis of bullous dermatoses. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2016;15(2):91–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615291-100>.
- Орлова АА, Николаева АЭ, Быкова ЕГ. Ретроспективный анализ клинического случая сепсиса. *Научный медицинский вестник Югры.* 2019;19(2):250–251. Режим доступа: https://hmgma.ru/upload/vestnyk_KHMGMA_2_20_2019.pdf. Orlova AA, Nikolaeva AE, Bykova EG. Retrospective analysis of a clinical case of sepsis. *Scientific Medical Bulletin of Ugra.* 2019;19(2):250–251. (In Russ.) Available at: https://hmgma.ru/upload/vestnyk_KHMGMA_2_20_2019.pdf.
- Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014;312(1):90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>.
- Гельфанд Б.Р. (ред.). *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение.* М.: МИА; 2017. 406 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Н. Буланов, И.В. Хамаганова

Написание текста – А.А. Казаков, П.О. Казакова

Сбор и обработка материала – М.Н. Буланов, А.А. Казаков

Обзор литературы – И.В. Хамаганова, С.В. Потапова

Перевод на английский язык – И.В. Хамаганова, П.О. Казакова

Редактирование – И.В. Хамаганова, С.В. Потапова

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Н. Буланов, А.А. Казаков, И.В. Хамаганова, П.О. Казакова, С.В. Потапова

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail N. Bulanov, Irina V. Khamaganova

Text development – Anton A. Kazakov, Polina O. Kazakova

Collection and processing of material – Mikhail N. Bulanov, Anton A. Kazakov

Literature review – Irina V. Khamaganova, Svetlana V. Potapova

Translation into English – Irina V. Khamaganova, Polina O. Kazakova

Editing – Irina V. Khamaganova, Svetlana V. Potapova

Approval of the final version of the article – Mikhail N. Bulanov, Anton A. Kazakov, Irina V. Khamaganova, Polina O. Kazakova, Svetlana V. Potapova

Информация об авторах:

Буланов Михаил Николаевич, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии, Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; bulan83@gmail.com

Казаков Антон Александрович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; messer2905@gmail.com

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 111538, Россия, Москва, ул. Косинская, д. 3; irina.khamaganova@gmail.com

Казакова Полина Анатольевна, врач-дерматовенеролог кожно-венерологического отделения, Наро-Фоминская областная больница; 143300, Россия, Московская область, Наро-Фоминский г.о., Наро-Фоминск, ул. Калинина, д. 1; daphna94@mail.ru

Потапова Светлана Валерьевна, заведующий дерматовенерологическим отделением №1, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; vajoli@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail N. Bulanov, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Zhadkevich City Clinical Hospital; 14, Mozhayskoe Shosse, Moscow, 121374, Russia; bulan83@gmail.com

Anton A. Kazakov, Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Zhadkevich City Clinical Hospital; 14, Mozhayskoe Shosse, Moscow, 121374, Russia; messer2905@gmail.com

Irina V. Khamaganova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 3, Kosinskaya St., Moscow, 111538, Russia; irina.khamaganova@gmail.com

Polina O. Kazakova, Dermatovenerologist of the Dermatovenerological Department, Naro-Fominsk Regional Hospital; 1, Kalinin St., Naro-Fominsk, Naro-Fominsk Urban District, Moscow Region, 143300, Russia; daphna94@mail.ru

Svetlana V. Potapova, Head of the Dermatovenerological Department No. 1, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; vajoli@mail.ru

Влияние антивозрастного уходового средства на основные морфофункциональные параметры кожи

Л.С. Холупова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2781-4587>, karsekals@gmail.com

С.И. Суркичин, <https://orcid.org/0000-0003-0521-0333>, surkichinsi24@mail.ru

Д.М. Пономарева, d.m.ponomareva@mail.ru

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19

Резюме

Введение. В коррекции видимых инволютивных изменений кожи важное место занимает косметический уход. Существующие высокотехнологичные методы сохранения и доставки коже активных компонентов позволяют создавать уникальные ампульные концентраты, в частности Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine, основными компонентами которого являются порошок снежной водоросли, пробиотики и экстракт ромашки.

Цель. Изучить влияние Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine на основные морфофункциональные параметры кожи (увлажненность, эластичность, пигментация, мелкие морщины, чувствительность) и оценить органолептические свойства и удобство применения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 10 женщин в возрасте от 32 до 68 лет, которые в течение 28 дней ежедневно наносили средство на кожу в домашних условиях. С помощью аппарата Aramo ASW (регистрационное удостоверение РЗН 2018/6812 от 10.01.2020) до применения и после курса определялись следующие параметры кожи: увлажненность, эластичность, пигментация, мелкие морщины, чувствительность. Для общей визуальной оценки проводилось фотографирование в режиме эстетики аппаратом FotoFinder (регистрационное удостоверение РЗН 2015/2985 от 21.08.2015).

Результаты. Органолептические свойства, нежелательные явления, а также удобство применения оценивалось по устному опросу каждого участника по завершении курса. Результаты показали, что курсовое применение Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine приводит к улучшению внешнего состояния кожи, позволяет улучшить ее морфофункциональные параметры, в частности увлажненность и эластичность, уменьшить выраженность мелких морщин. Средство имеет высокий комплаенс за счет удобства применения и хороших органолептических свойств.

Заключение. Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine может быть рекомендован для домашнего использования в антивозрастных программах коррекции кожи.

Ключевые слова: косметическое средство, LaCabine, антивозрастное средство, ампульный концентрат, снежные водоросли, пробиотики, экстракт ромашки

Для цитирования: Холупова ЛС, Суркичин СИ, Пономарева ДМ. Влияние антивозрастного уходового средства на основные морфофункциональные параметры кожи. *Медицинский совет.* 2023;17(14):82–87. <https://doi.org/10.21518/ms2023-283>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of an anti-aging care product on the main morphofunctional skin parameters

Ludmila S. Kholupova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2781-4587>, karsekals@gmail.com

Sergey I. Surkichin, <https://orcid.org/0000-0003-0521-0333>, surkichinsi24@mail.ru

Daria M. Ponomareva, d.m.ponomareva@mail.ru

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Cosmetic care occupies an important place in the correction of visible involutive skin changes. Existing high-tech methods of preserving and delivering active ingredients to the skin allow us to create unique ampoule concentrate, in particular Anti-Aging Reviving Elixir from LaCabine, the main components of which are snow algae powder, probiotics and chamomile extract.

Aim. To study the effect of Anti-Aging Reviving Elixir by LaCabine on the main morphofunctional skin parameters (hydration, elasticity, pigmentation, fine wrinkles, sensitivity) and evaluate the organoleptic properties and ease of use. e for 28 days. Using the Aramo ASW device, the following skin parameters were determined before and after the course: hydration, elasticity, pigmentation, fine wrinkles, sensitivity. For a general visual assessment, photography was carried out in the aesthetics mode with the FotoFinder device.

Results. The organoleptic properties, adverse events, as well as the ease of use of the properties were evaluated by an oral survey of each patient. The results showed that the course use of Anti-Aging Reviving Elixir by LaCabine leads to enhanced appearance of the skin, improved morphofunctional parameters, in particular hydration and elasticity, and reduced fine wrinkle severity. Due to ease of use and good organoleptic properties, the product is characterised by a high level of compliance.

Conclusion. Anti-Aging Reviving Elixir by LaCabine can be recommended for home care as part of anti-aging skin care programs.

Keywords: cosmetic product, LaCabine, anti-aging agent, ampoule concentrate, snow algae, probiotics, chamomile extract

For citation: Kholupova LS, Surkichin SI, Ponomareva DM. Effect of an anti-aging care product on the main morphofunctional skin parameters. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-283>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная жизнь каждого человека отличается высоким ритмом, доступностью информации и стремлением улучшить качество жизни [1]. Особое место в этом занимает состояние видимых участков кожного покрова [2]. Возможности поддержания хорошего морфологического и функционального состояния кожи весьма разнообразны и представлены аппаратными, инъекционными и хирургическими методами [3–6]. Однако основой всего остается домашний уход человека [7, 8], который должен отличаться качеством состава, эффективностью, комфортом в применении и хорошими органолептическими свойствами. Существующие высокотехнологичные методы сохранения и доставки коже активных компонентов позволяют создавать уникальные ампульные концентраты. Таким концентратом является Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine, основными компонентами которого являются порошок снежной водоросли (snow algae, *Coenochloris signiensis*), пробиотики и экстракт ромашки.

Порошок снежных водорослей в основе содержит экстракт уникальных видов водорослей-экстремофилов. Он имитирует эффект ограничения энергии и опосредованно увеличивает продолжительность жизни клеток кожи. На клеточном уровне он защищает и активирует факторы долголетия в клетках кожи, активируя белки Klotho, обеспечивает омоложение дермоэпидермального соединения, укрепление кожного барьера в сложных условиях, гладкость и увлажнение¹ [9].

Вторичные метаболиты (астаксантин в снежных водорослях и пурпурогаллин в ледниковых водорослях) защищают хлоропласты и ядра от повреждения ультрафиолетовым излучением, а белки, связывающие лед, и полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают повреждение клеток при отрицательных температурах [10].

Пробиотики имеют большое значение в составе косметических средств. Они могут вырабатывать биологические поверхностно-активные вещества, которые позволяют пробиотику прикрепляться, ингибируя при этом прикрепление к клеткам патогенных бактерий. Поэтому пробиотики оказывают профилактическое и восстанавливающее действие на микробиом кожи [11–13].

Экстракт ромашки широко и давно используется в косметических целях, имеет антиоксидантные, противовоспалительные, ранозаживляющие, успокаивающие свойства, также способен влиять на меланогенез [14, 15].

Таким образом, уникальный состав ампульного концентрата позволяет воздействовать на различные проблемы кожи без определенных возрастных предпочтений.

Цель – изучить влияние Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine на основные морфофункциональные параметры кожи (увлажненность, эластичность, пигментация, мелкие морщины, чувствительность) и оценить органолептические свойства и удобство применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 10 женщин в возрасте от 32 до 68 лет. С помощью аппарата Aramo ASW (регистрационное удостоверение РЗН 2018/6812 от 10.01.2020) до и после применения (через 28 дней при наружном применении 1 ампулы в день) определялись следующие параметры кожи: увлажненность, эластичность, пигментация, мелкие морщины, чувствительность. Для общей визуальной оценки проводилось фотографирование в режиме эстетики аппаратом FotoFinder (регистрационное удостоверение РЗН 2015/2985 от 21.08.2015). Органолептические свойства, нежелательные явления, а также удобство применения оценивались по устному опросу каждого участника по завершении курса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные инструментальных методов были подвергнуты статистическому анализу.

Увлажненность кожи увеличивалась более чем в 2 раза (в среднем на 120%) у всех пациенток ($p = 0,011$), используемый метод – парный *t*-критерий Стьюдента (*рис. 1*).

Показатель эластичности увеличился на 117%, что является статистически значимым изменением ($p = 0,011$), используемый метод – критерий Уилкоксона (*рис. 2*).

Наблюдалось некоторое изменение показателя пигментации, однако оно не является статистически значимым ($p = 0,665$), используемый метод – парный *t*-критерий Стьюдента (*рис. 3*).

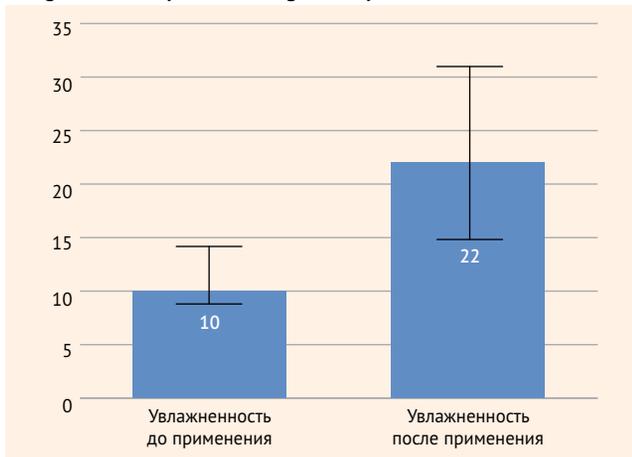
При изучении показателя мелких морщин («гусиные лапки» в области угла глаза), выявлено значимое улучшение показателя – на 30% ($p = 0,027$), используемый метод – критерий Уилкоксона (*рис. 4*).

Показатель чувствительности кожи практически у всех пациенток улучшился, однако изменения не несут статистической значимости ($p = 0,093$), используемый метод – парный *t*-критерий Стьюдента (*рис. 5*).

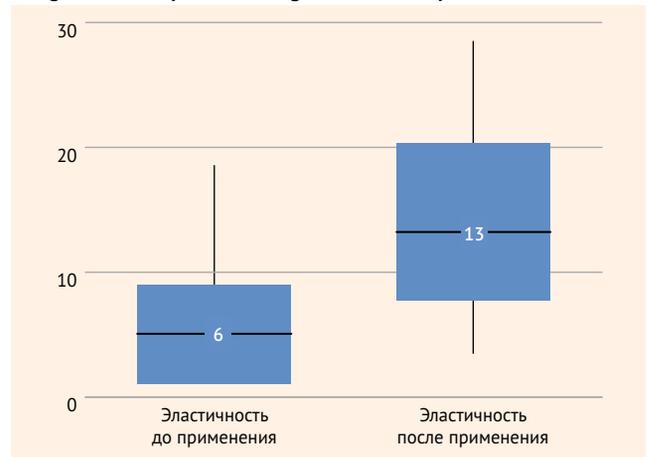
Оценка фотографических снимков позволяет выявить улучшения визуальных параметров кожи: улучшение тона лица, впечатление более отдохнувшего вида (*рис. 6*). Также проведено графическое сравнение показателей увлажненности и эластичности (*рис. 7*), чувствительности (*рис. 8*), пигментации (*рис. 9*).

¹ Snow Algae Powder. Available at: <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-mibelle-biochemistry-snow-algae-powder>.

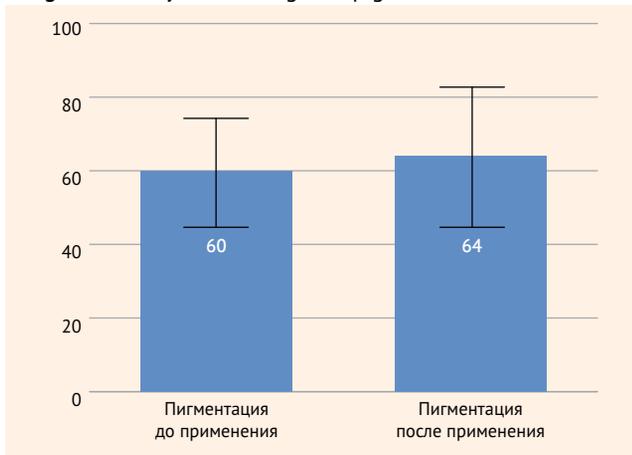
● **Рисунок 1.** Анализ динамики увлажненности
● **Figure 1.** Analysis of changes in hydration



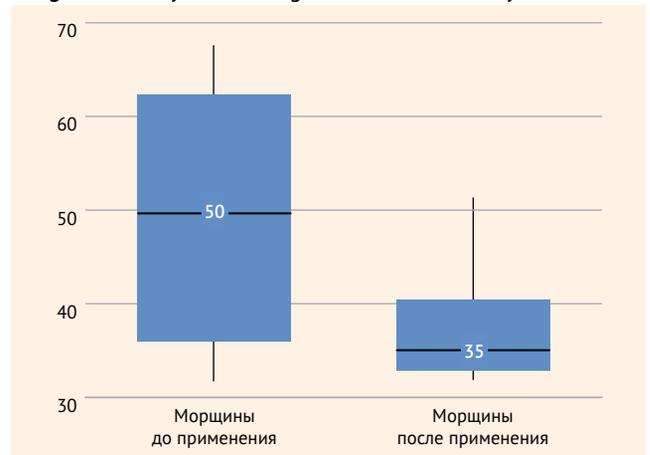
● **Рисунок 2.** Анализ динамики эластичности
● **Figure 2.** Analysis of changes in elasticity



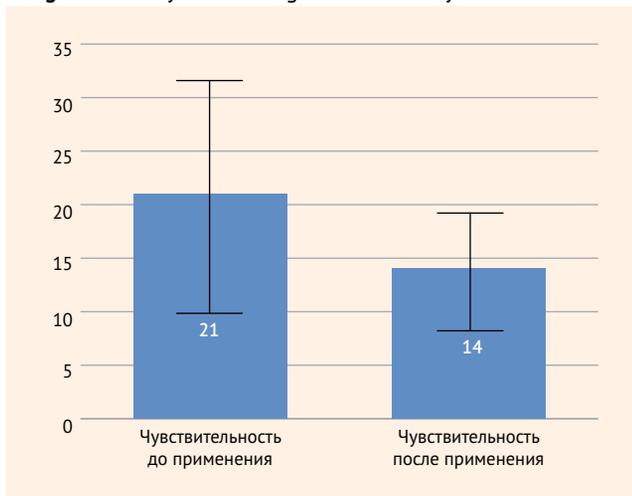
● **Рисунок 3.** Анализ динамики пигментации
● **Figure 3.** Analysis of changes in pigmentation



● **Рисунок 4.** Анализ динамики морщин
● **Figure 4.** Analysis of changes in wrinkle severity



● **Рисунок 5.** Анализ динамики чувствительности
● **Figure 5.** Analysis of changes in sensitivity



● **Рисунок 6.** Внешний вид пациентки до (А) и после применения препарата (В)

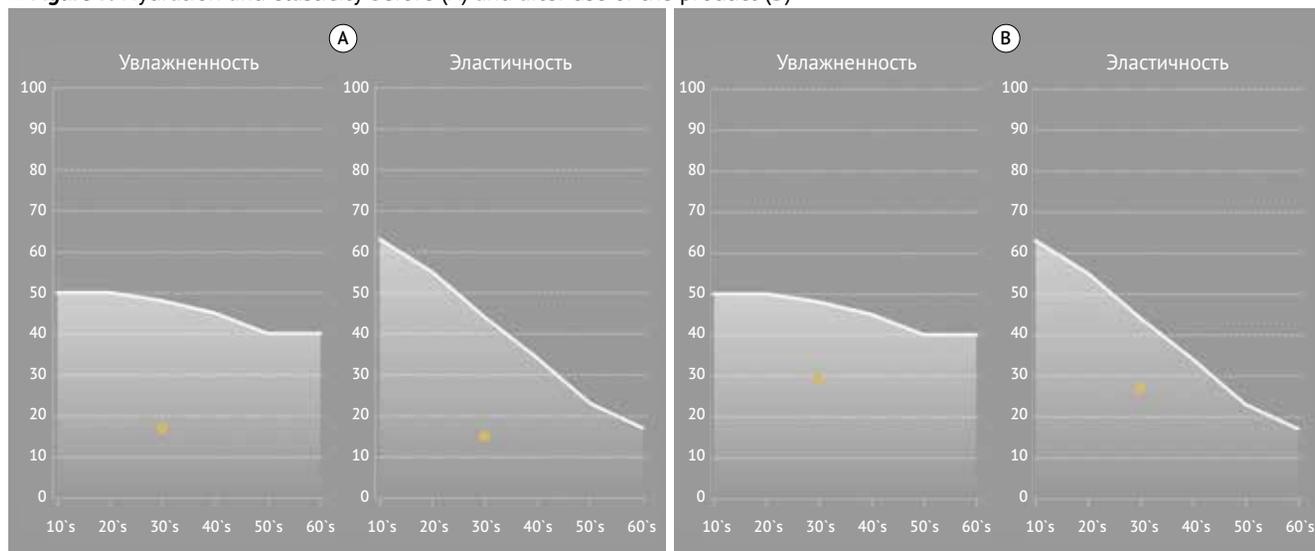
● **Figure 6.** Appearance of a patient's skin before (A) and after use of the product (B)



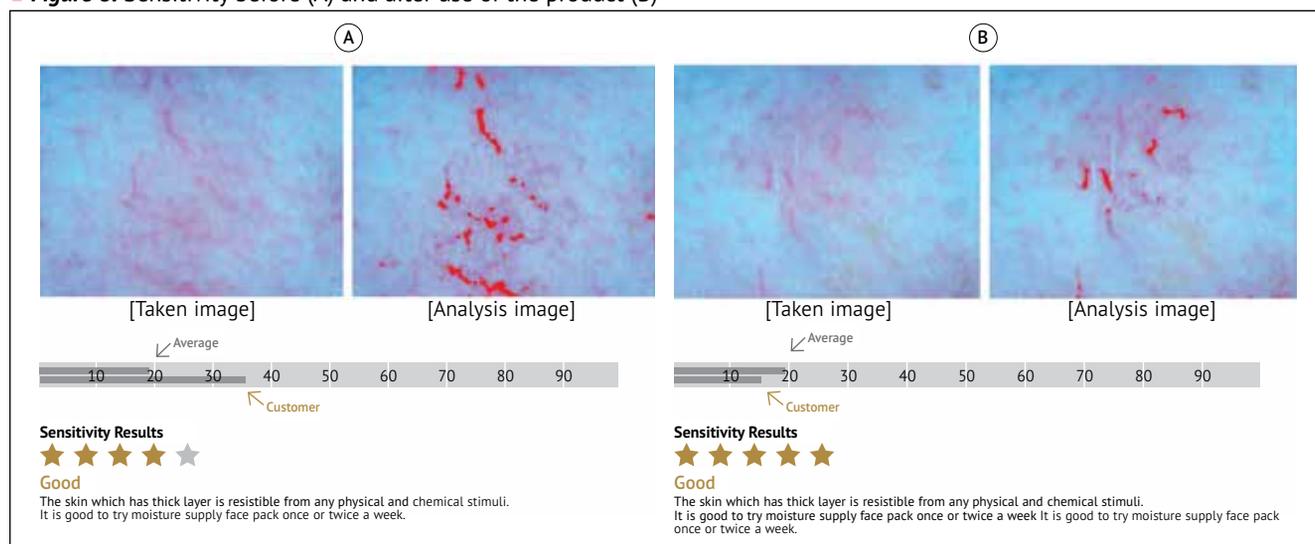
Все пациентки отмечают приятные органолептические свойства (запах, текстуру), комфорт применения (удобная упаковка, приятное состояние кожи после нанесения средства).

За период исследования Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine не наблюдалось ни одного случая аллергических и нежелательных явлений.

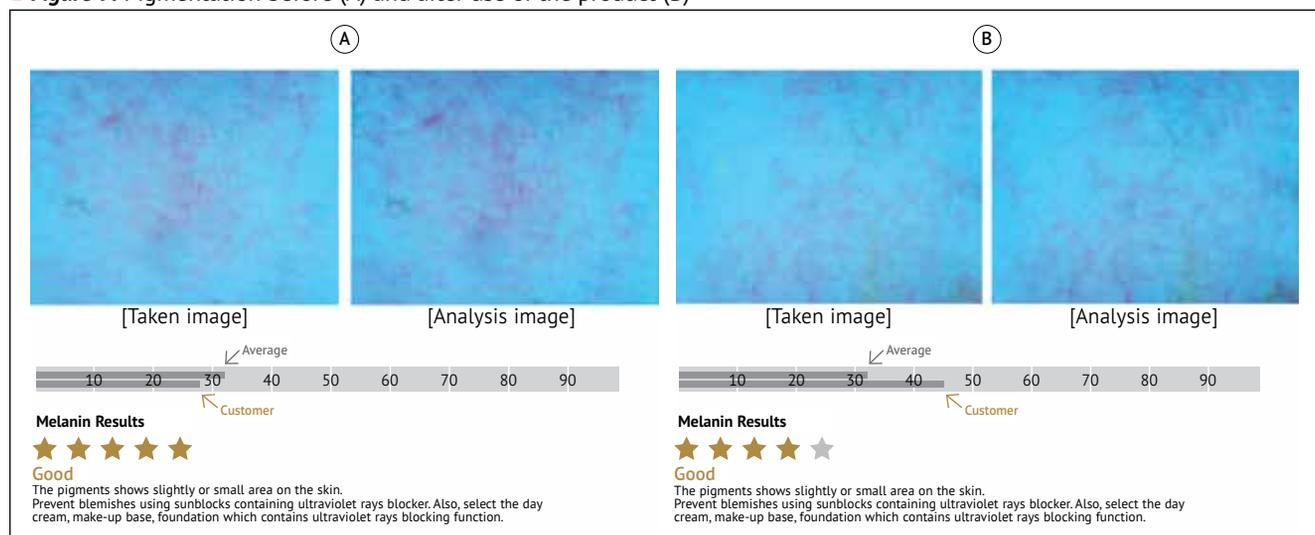
- **Рисунок 7.** Увлажненность и эластичность до (A) и после применения препарата (B)
- **Figure 7.** Hydration and elasticity before (A) and after use of the product (B)



- **Рисунок 8.** Чувствительность до (A) и после применения препарата (B)
- **Figure 8.** Sensitivity before (A) and after use of the product (B)



- **Рисунок 9.** Пигментация до (A) и после применения препарата (B)
- **Figure 9.** Pigmentation before (A) and after use of the product (B)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое применение Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine приводит к улучшению внешнего состояния кожи, позволяет улучшить ее морфофункциональные параметры, в частности увлажненность и эластичность, уменьшить выраженность мелких морщин. Средство имеет высокий комплаенс за счет удобства применения

и хороших органолептических свойств. Таким образом, Anti-Aging Reviving Elixir от LaCabine может быть рекомендован для домашнего использования в антивозрастных программах коррекции кожи.



Поступила / Received 28.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2023
Принята в печать / Accepted 23.08.2023

Список литературы / References

1. Позднякова МА, Красильникова ОН, Жильцова ЕЕ. Медико-социальные и юридические аспекты косметологической помощи. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(4):509–519. <https://doi.org/10.23888/HMJ20174509-519>.
2. Pozdniakova MA, Krasilnikova ON, Zhiltsova EE. Medico-social and legal aspects of medical care in cosmetology. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(4):509–519. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ20174509-519>.
3. Павельев ЮВ. Роль новых методов косметологии в контексте современных взглядов на красоту женского тела. *Аллея науки*. 2020;2(5):174–179. Режим доступа: https://alley-science.ru/domains_data/files/6May2020/ROL%20NOVYN%20METODOV%20KOSMETOLOGII%20V%20KONTEKSTE%20SOVREMENNYH%20VZGLYADOV%20NA%20KRASOTU%20ZhENSKOGO%20TELA.pdf.
4. Paveliev YuV. The role of new methods of cosmetology in the context of modern views on the beauty of the female body. *Alley of Science*. 2020;2(5):174–179. (In Russ.) Available at: https://alley-science.ru/domains_data/files/6May2020/ROL%20NOVYN%20METODOV%20KOSMETOLOGII%20V%20KONTEKSTE%20SOVREMENNYH%20VZGLYADOV%20NA%20KRASOTU%20ZhENSKOGO%20TELA.pdf.
5. Кубанов АА, Колсанова ОА, Суслин СА, Чертухина ОБ. Проблемы совершенствования организации косметологической помощи (обзор). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;3(3):540–561. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-540-561>.
6. Kubanov AA, Kolsanova OA, Suslin SA, Chertukhina OB. Problems of improving the organization of cosmetology care (review). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;3(3):540–561. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-540-561>.
7. Бакина ЕВ. Современные методы омоложения в эстетической косметологии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;4(5):74–76. <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.46.225>.
8. Bakina EV. Modern methods of rejuvenation in aesthetic cosmetology. *International Research Journal*. 2016;4(5):74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.46.225>.
9. Иконникова ЕВ, Авагумян МА. Возможности фракционной лазерной терапии и физиотерапии в лечении и профилактике возникновения гиперпигментации. *Фарматека*. 2020;27(8):102–105. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.8.102-105>.
10. Ikonnikova EV, Avagumyan MA. The possibilities of fractional laser therapy and physiotherapy in the treatment and prevention of hyperpigmentation. *Farmateka*. 2020;27(8):102–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.8.102-105>.
11. Нестерова ЮВ. Эволюция аппаратных методов в косметологии. *Аппаратная косметология*. 2015;4(4):4–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vdtvaf>.
12. Nesterova YuV. The evolution of hardware methods in cosmetology. *Hardware Cosmetology*. 2015;4(4):4–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vdtvaf>.
13. Косс ВВ, Астахов ДБ, Шлыков РА. Современные методы профилактики старения, программы антиэйдж. *Менеджер здравоохранения*. 2021;5(5):63–71. Режим доступа: <https://idmz.ru/jurnali/mededger-zdravoohraneniya/2021/5/sovremennye-metody-profilaktiki-stareniia-programmy-antieidzh>.
14. Koss VV, Astakhov DB, Shlykov RA. Modern methods of prevention of aging, antiage programs. *Manager Zdravoohraneniya*. 2021;5(5):63–71. (In Russ.) Available at: <https://idmz.ru/jurnali/mededger-zdravoohraneniya/2021/5/sovremennye-metody-profilaktiki-stareniia-programmy-antieidzh>.
15. Евсеева СБ, Сысуйев ББ. Фито- и минеральные компоненты для коррекции возрастных изменений кожи. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;12(9):1658–1662. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8215>.
16. Evseeva SB, Sysuev BB. Herbal and mineral components in antiaging cosmetics. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015;12(9):1658–1662. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8215>.
17. Пулз О, Гросс В. Valuable products from biotechnology of microalgae. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004;65(6):635–648. <https://doi.org/10.1007/s00253-004-1647-x>.
18. Hoham RW, Remias D. Snow and Glacial Algae: A Review. *J Phycol*. 2020;56(2):264–282. <https://doi.org/10.1111/jpy.12952>.
19. Ron EZ, Rosenberg E. Natural roles of biosurfactants. *Environ Microbiol*. 2001;3(4):229–236. <https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2001.00190.x>.
20. Эрнандес-Хименес ЕИ. «Косметические» пробиотики: обоснование и идеи по применению. *Косметика и медицина*. 2017;1(1):59–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ylnmlx>.
21. Ernandes-Khimenes EI. "Cosmetic" probiotics: Rationale and application ideas. *Cosmetics and Medicine*. 2017;1(1):59–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ylnmlx>.
22. О'Нейл К, МакБэйн Э. Применение лизата пробиотической бактерии для улучшения и/или восстановления барьерной функции кожи. *Патент RU 2656152, 31.05.2018*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2656152C2_20180531.
23. Коняева ТН, Радулова ИВ. Влияние сверхкритических углекислотных растительных экстрактов на показатели микроциркуляции в коже человека. В: *Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей LXV Международной научно-практической конференции, Пенза, 15 июня 2023 г.* Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.); 2023. С. 26–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/dglprz>.
24. Bayoub K, Baibai T, Mountassif D, Retmane A, Soukri A. Antibacterial activities of the crude ethanol extracts of medicinal plants against *Listeria monocytogenes* and some other pathogenic strains. *Afr J Biotechnol*. 2010;9(27):4251–4258. Available at: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/82639>.

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.

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

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

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

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:

Холупова Людмила Сергеевна, ассистент, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19; karsekals@gmail.com

Суркичин Сергей Иванович, к.м.н., доцент, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19; surkichinsi24@mail.ru

Пономарева Дарья Михайловна, ординатор, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19; d.m.ponomareva@mail.ru

Information about the authors:

Ludmila S. Kholupova, Assistant, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; karsekals@gmail.com

Sergey I. Surkichin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; surkichinsi24@mail.ru

Daria M. Ponomareva, Intern, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; d.m.ponomareva@mail.ru

Опыт использования линии средств с миноксидилом в терапии стресс-индуцированных нерубцовых форм алопеции

О.А. Катханова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>, okathanova@mail.ru

¹ Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

² Клиника «Екатерининская»; 350063, Россия, Краснодар, ул. Кубанская Набережная, д. 37/1

Резюме

Введение. Длительный стресс может увеличивать секрецию провоспалительных цитокинов, таких как INF- γ , что приводит к воспалению и в результате заканчивается апоптозом, старением клеток и нарушением цикличности роста волос. Важно знать, что стрессором может стать собственно соматическая болезнь, в нашем случае потеря волос, провоцирующая развитие реактивного тревожно-депрессивного состояния (нозогенная реакция), чаще протекающего с преобладанием тревожных опасений за свое здоровье.

Цель. Изучить эффективность и переносимость обновленной композиции спрея ALERANA® 5% для наружного применения в комбинации с сывороткой БИО активный комплекс для роста волос ALERANA®, содержащих миноксидил, в терапии стресс-индуцированных нерубцовых форм алопеции.

Материалы и методы. Было проведено исследование средств ALERANA®, содержащих миноксидил. Все пациенты (50 человек) прошли комплексное клинико-лабораторное обследование и трихоскопическую диагностику. Признаки психоэмоционального неблагополучия диагностированы у 56%; симптомы вегетативных расстройств (сердцебиение, приливы к лицу, красный дермографизм, гипергидроз) – у 21%; нарушения сна – у 48%; изменение аппетита – у 18%; мышечное напряжение, спазмы – у 12%.

Результаты. Количество волос достоверно увеличивалось на фоне применения комплексной терапии. Средний прирост к 3-му месяцу терапии составил 17%. Также отмечалось появление новых волос в теменной и височных зонах и сокращение числа одиночных фолликулярных юнитов. Спрей ALERANA® имеет высокую эффективность, хорошо переносится пациентами и может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с системными и местными препаратами.

Выводы. Выявление психических расстройств у пациентов с хроническими видами выпадения волос, такими как гнездная и андрогенетическая алопеция, представляется важным этапом в обследовании данной группы дерматологических больных. Условие выбора оптимальной терапии для пациента кроется в понимании патогенетических факторов и коррекции возможных причин выпадения волос. Ключом к успешному лечению диффузной алопеции служит комплексный, многофакторный и индивидуальный подход.

Ключевые слова: стресс, алопеция, миноксидил, наружная терапия, андрогены, фолликулы

Для цитирования: Катханова ОА. Опыт использования линии средств с миноксидилом в терапии стресс-индуцированных нерубцовых форм алопеции. *Медицинский совет.* 2023;17(14):89–96. <https://doi.org/10.21518/ms2023-266>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience in using minoxidil product line for the treatment of stress-induced non scarring alopecia

Olga A. Katkhanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>, okathanova@mail.ru

¹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Ekaterininskaya Clinic; 37/1, Kubanskaya Embankment St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Sustained stress can promote the secretion of proinflammatory cytokines, such as INF- γ , which leads to inflammation and results in apoptosis, cell senescence, and disruption of hair growth cycles. It is important to know that a somatic disease itself can become a stress factor. In our case it is a hair loss, which provokes a reactive anxiety-depressive state (nosogenic reaction), often affected by predominant anxious fears for one's health.

Aim. To study the efficacy and tolerability of the updated composition of ALERANA® 5% topical spray combined with ALERANA® Serum BIO active complex for hair growth containing minoxidil for the treatment of stress-induced non-scarring alopecia.

Materials and methods. A study of ALERANA minoxidil products was conducted. All patients (50 people) underwent comprehensive clinical and laboratory examination and trichoscopic diagnosis. Signs of psycho-emotional distress were diagnosed in 56%, symptoms of autonomic disorders (palpitations, hot flushes, red dermographism, hyperhidrosis) in 21%, sleep disorders in 48%, change in appetite in 18%, muscle tension, spasms in 12%.

Results. The amount of hair significantly increased during complex therapy. In the first 3 months of therapy, the average gain was 17%. The appearance of new hair in the parietal and temporal areas, as well as a decline in the number of single follicular units were also observed. ALERANA® spray is highly effective, well tolerated by patients and can be prescribed both as a monotherapy as well as in combination with systemic and local drugs.

Conclusion. Identification of mental disorders in patients with chronic types of hair loss, such as alopecia areata and androgenetic alopecia, appears to be an important stage during examination of this group of dermatological patients. The condition for the choice of optimal therapy for a patient is rooted in understanding the pathogenetic factors and correction of possible causes of hair loss. The key to successful treatment of diffuse alopecia is a comprehensive, multifactorial and personalized approach.

Keywords: stress, alopecia, minoxidil, local therapy, androgens, follicles

For citation: Katkhanova OA. Experience in using minoxidil product line for the treatment of stress-induced non scarring alopecia. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-266>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная жизнь общества и каждого человека, в частности, сопровождается стрессом. Постоянные, скоротечные изменения в мире, от эпидемий до войн, которые связаны с возникновением стрессовых ситуаций, увеличивают значимость изучения представленной темы. По данным ВОЗ, 65% всех болезней случаются из-за стрессов и нервных напряжений [1, 2].

Стресс (от англ. stress – нагрузка, давление, напряжение) – неспецифическая (общая) реакция организма на воздействие (физическое или психологическое), нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма или организма в целом. Н. Selye в 1959 г. была сформулирована теория «общего адаптационного синдрома», которая значительно расширила наше понимание о данном процессе [1, 2]. На каждом этапе жизненного пути мы встречаемся с различными трудностями, которые непременно провоцируют появление стресса. Стрессы могут возникать на работе, учебе, в личной жизни либо носить неконтролируемый характер. Стрессовые факторы чрезвычайно индивидуальны. Значительную роль играет тип темперамента личности и степень его адаптации к условиям социальной среды. Проблема стресса заключается в том, что подобное проявление может быть выражено неординарно, сдержанно либо совсем не проявляться. В зависимости от выраженности влияния стрессоров действие может быть как положительным, так и отрицательным. Стрессы, которые испытывает человек, схематически изображены на *рис. 1*.

Стресс имеет накопительный эффект и стадийный характер, к нему невозможно всецело адаптироваться [1, 3]. На первой стадии тревоги личность способна самостоятельно пресекать вредное воздействие внешних и внутренних факторов, но уже не сможет их игнорировать. На второй стадии человек пробует адаптироваться к условиям, однако если у него не получается, то данная стадия перейдет в следующую – стадию градационного истощения, что обуславливает нарушение психической адаптации, срыв функциональных систем жизнедеятельности и формирование расстройств в психической и соматической сфере разной степени выраженности. На острый стресс человеческий организм отвечает пове-

денческими, вегетативными и эндокринными сдвигами (психовегетативный синдром). Всякое эмоциональное возбуждение обязательно содержит в себе неспецифический (вегетативная реакция) и специфический (интерпретация индивидом вегетативных сдвигов и сложившейся ситуации в целом) компоненты [1, 3–5].

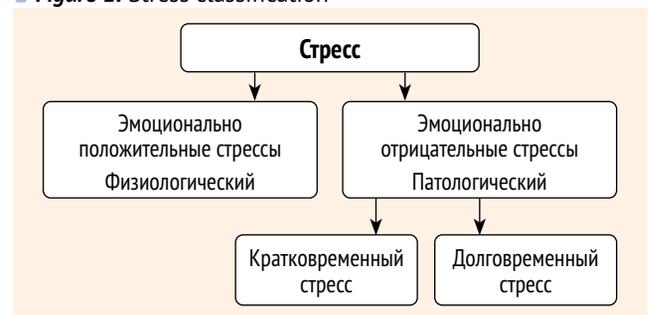
Психофизиологические реакции на стресс могут завершиться нормализацией нарушенных функций, но принципиально возможен и другой путь течения, когда длительность и интенсивность стресса в сочетании с генетической предрасположенностью и ипохондрической фиксацией на вегетативных симптомах приводят к формированию психосоматических или психических заболеваний. Часто бывает невозможно провести грань между вегетативной дисфункцией и начальными проявлениями психосоматического заболевания [1, 6].

Стресс чаще развивается тогда, когда источник опасности неясен или неизвестен, но гораздо труднее адаптироваться к новым условиям, если последующие события предвидеть нельзя. Примером того, как сильный стресс влияет на психическое здоровье, может служить вспышка COVID-19, в условиях которой социальная изоляция, страх заболеть инфекцией и умереть от нее стали триггерами психопатологий. Реакция пациента на потерю волос зависит не столько от поставленного диагноза, сколько от особенностей собственного восприятия.

Важно знать, что стрессором может стать собственно соматическая болезнь, в нашем случае потеря волос, провоцирующая развитие реактивного тревожно-депрессивного состояния (нозогенная реакция), чаще протекающего с преобладанием тревожных опасений за свое здоровье.

● **Рисунок 1.** Классификация стресса

● **Figure 1.** Stress classification



Выявление психических расстройств у пациентов с хроническими видами выпадения волос, такими как гнездная и андрогенетическая алопеция, представляется важным этапом в обследовании данной группы дерматологических больных [5–9].

Взаимосвязь между гнездой алопецией и тревожными, депрессивными расстройствами была изучена R. Sellami et al. у 50 больных, у которых данный эпизод выпадения волос являлся первичным. В рамках проведенного исследования выявлен высокий показатель алекситимии в группе больных гнездой алопецией [10]. Высокая личностная тревожность коррелировала с невротическим конфликтом и психосоматическими жалобами. Согласно современным представлениям, при психогенном обострении хронических дерматозов в схему иммунновоспалительного ответа включается стресс-индуцированная выработка регуляторных нейротрофинов и нейропептидов, что может приводить к нарушению продукции цитокинов и дисбалансу в системе клеточного иммунитета, провоцируя иммунное воспаление [11, 12].

Изучение некоторых показателей психологического статуса у женщин с андрогенетической алопецией продемонстрировало, что 67,1% женщин с андрогенной алопеци-

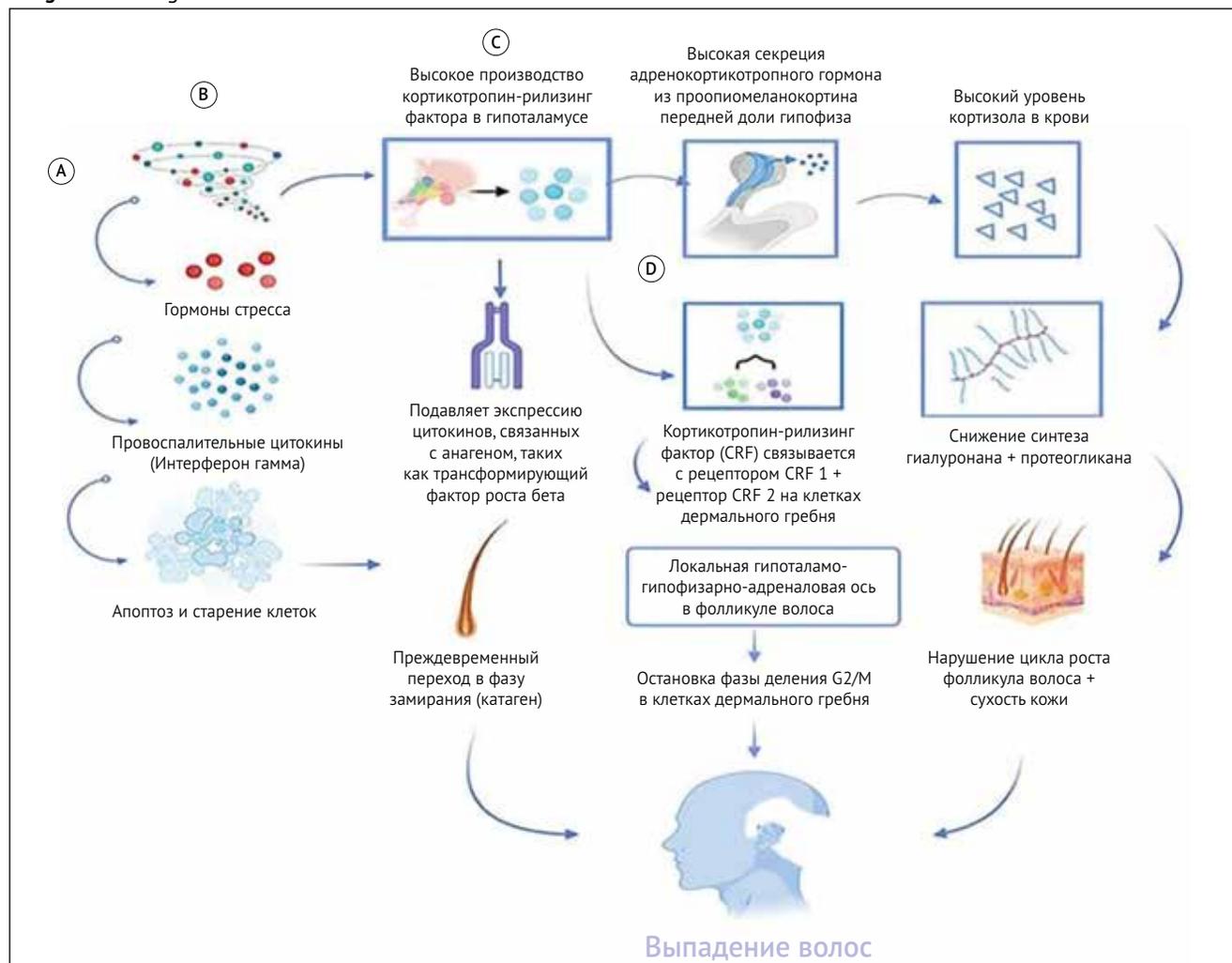
ей имели субклинически выраженный уровень тревоги и 61,2% – депрессии, которые коррелировали со степенью тяжести выпадения волос и возрастом пациентов [13].

В исследованиях P. Hirsso выявлена ассоциация формирования облысения по андрогензависимому типу с нарушениями углеводного обмена, гиперинсулинемией, ожирением и депрессивными расстройствами [11].

В норме стресс сопровождается выбросом кортикотропин-релизинг фактора с последующей каскадной реакцией, завершающейся высвобождением глюкокортикоидов. Последние по механизму обратной связи тормозят секрецию кортикотропин-релизинг фактора, и система приходит в исходное состояние. Психотравмирующие события и собственно хронический стресс, а также генетическая неполноценность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводят к нарушению работы механизма обратной связи и длительному персистированию глюкокортикоидов [12, 13]. Так, в ряде научных публикаций сообщается о влиянии кортизола, пролактина, адренкортикотропного гормона на состояние волос и организм в целом. В своей работе O. Salhab описал механизм стресс-индуцирующего выпадения волос, который представлен на рис. 2 [13]. Было показано, что длительный

● **Рисунок 2.** Патогенетические механизмы стресс-индуцированной потери волос

● **Figure 2.** Pathogenetic mechanisms of stress-induced hair loss



- **Рисунок 3.** Стресс-индуцированное выпадение волос
- **Figure 3.** Stress-induced hair loss



стресс может увеличивать секрецию провоспалительных цитокинов, таких как $\text{INF-}\gamma$, что приводит к воспалению и в результате заканчивается апоптозом, старением клеток и нарушением цикличности роста волос, преждевременным переходом в стадию катагена (рис. 2).

В исследованиях сообщалось, что при высоком уровне кортизола скорость распада протеогликанов декорина и версикана возрастает на 40%, сопровождается развитием состояния, при котором угасает активность селективных протеогликанов дермального сосочка, что, в свою очередь, приводит к увеличению выпадения волос, ограничению их роста и снижению качества волос. Кроме того, одновременно уменьшается производство протеогликанов фибробластами. Фолликул, теряя протеогликаны, не может нормально функционировать, развивается фолликулярная гипогликания, приводящая к протеогликановой фолликулярной атрофии и миниатюризации волосяных фолликулов [13, 14]. Очевидно, что стадия анагена – очень хрупкая и чувствительная к внешним воздействиям фаза жизненного цикла волоса. Таким образом, стресс может оказывать разрушительное влияние на тонко настроенный механизм цикличности роста волос и стать триггером для начала или обострения целого спектра трихологических заболеваний: очаговой, андрогенной и телогеновой алопеций, себорейного дерматита, псориаза кожи, в т. ч. головы, рубцовых алопеций (рис. 3) [4, 10, 13, 14].

В своей практике мы нередко видим сочетание нескольких, совершенно различных по механизму развития видов выпадения волос, что может отягощать прогноз и снижать шансы на успешный результат лечения. Условие выбора оптимальной терапии для пациента кроется в понимании патогенетических факторов и коррекции возможных причин выпадения волос. Ключом к успешному лечению диффузной алопеции служит комплексный, многофакторный и индивидуальный подход [1, 2, 14].

К зарегистрированным лекарственным препаратам, которые могут использоваться в лечении выпадения волос, относится производное пиримидина (2,4-пиримидинdiamин, 6-(1-пиперидинил), -3-окси)-миноксидил [15–17]. Препарат синтезировали более 70 лет назад для лечения артериальной гипертензии. Несмотря на это, миноксидил продолжает оставаться одним из наиболее востребованных средств в терапии алопеций, особенно андрогенной [16, 18]. Механизм действия активного метаболита миноксидилсульфата связан с пролонгацией длительности фазы анагена и увеличением размеров миниатюризованных волосяных фолликулов терминальных

волос, а также с прямой митогенной активностью в отношении клеток фолликулярного эпителия. Изменение потока ионов, открытие калиевых каналов запускает синтез мощного эндогенного вазодилатора окиси азота (NO), воздействуя на экспрессию гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [18–20]. Согласно исследованиям С. Coldman et al. 1995 г., миноксидил усиливает синтез факторов роста не только VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), но и FGF (фактор роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые стимулируют процессы роста в волосяном фолликуле и запускают фазу анагена [17, 19].

Важно помнить, что при андрогенной алопеции (АГА) миноксидил стимулирует те волосяные фолликулы (ВФ), деятельность которых начала угасать от влияния на него дигидрогестерона (ДГТ). Длительный спазм сосудов ВФ, вызванный действием ДГТ, нарушает синтез регуляторных белков и приводит к дистрофии ВФ. Поэтому крайне важно при АГА начинать лечение миноксидилом как можно раньше. При гнездной аллопатии миноксидил более эффективен при хроническом течении процесса, нежели в острый период при прогрессировании [19, 20].

Схемы наружной терапии разнообразны. Некоторые трихологи начинают с высоких концентраций в течение нескольких месяцев с последующим понижением процента. Однако нужно помнить о потенциальных пациентах с АГА, с генетически неактивной сульфотрансферазой (СТ), которым лечение миноксидилом будет неэффективно. В 2014 г. в ретроспективном исследовании Gogepetal было продемонстрировано, что активность сульфотрансферазы с 95%-ной чувствительностью и 73%-ной специфичностью определяет терапевтическую эффективность миноксидила и позволяет спрогнозировать результаты наружной терапии при АГА [14, 17, 20].

Препараты миноксидила существуют в различных формах (спрей, лосьон, пена) и концентрациях (от 2 до 15%). Как правило, 2%-ные формы применяются для женщин, 5%-ные – для мужчин, однако данное разделение в последнее время условно. Что касается кратности использования препарата, то в своих рекомендациях трихологи не ограничиваются 2-кратным суточным нанесением миноксидила согласно инструкции по применению. В частности, при гнездной аллопатии используют комбинацию топических глюкокортикостероидов (ГКС) и миноксидила, а при АГА миноксидил зачастую комбинируют с различными препаратами антиандрогенного действия. Этот вопрос нужно решать, опираясь на трихологический статус пациента [19–21].

В то же время, наряду с позитивным действием препарата, не стоит забывать о побочных эффектах при местном применении миноксидила. Они могут быть связаны как с действующим веществом (гипертрихоз, головные боли, гиперемия), так и с другими составляющими лекарственной формы, такими как пропиленгликоль (контактный дерматит). Также необходимо помнить, что наружный раствор миноксидила может вызвать диффузную острую телогенную алопецию через 2–8 нед. от начала лечения. Это представляет собой временное явление, но о нем обязательно нужно предупредить пациента, чтобы не усугубить или спровоцировать стресс [15, 17, 21].

В конце 2021 г. началось производство спреев ALERANA® с усовершенствованным составом. Рецепт препарата была дополнена молочной кислотой. Наибольшую клиническую эффективность обеспечивают комплексные схемы лечения, включающие системные препараты, средства для наружного применения и современные инъекционные методики.

На кафедре пластической реконструктивной хирургии косметологии и регенеративной медицины ГБОУ ВПО Ростовский ГМУ Минздрава России, клиниках «Екатерининская» и «МИР-О-МЕД» было проведено исследование обновленной композиции спрея ALERANA® 5% для наружного применения в комбинации с сывороткой ALERANA®. **Цель** – изучить эффективность и переносимость спрея ALERANA® 5% для наружного применения в комбинации с сывороткой ALERANA®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 50 человек. Критерии включения представлены на рис. 4. Сроки наблюдения составили 4 мес.

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и трихоскопическая диагностика.

Схема терапии включала использование спрея ALERANA® 5% для наружного применения утром на сухую кожу волосистой части головы в количестве 1 мл и сыворотки БИО активный комплекс для роста волос ALERANA® вечером.

Сыворотка обогащена комплексом растительных стимуляторов роста волос RootBio и AnaGain. RootBio – растительные метаболиты из листьев базилика, ингибирующие активность фермента 5 α -редуктазы, вызывающего выпадение волос. AnaGain является вторичным растительным метаболитом из ростков гороха и воздействует на волосную фолликул, усиливая клеточный метаболизм, активизирует рост волос и способствует повышению густоты волос (рис. 5). Дополнительно с учетом гендерного признака, особенностей структуры волос и кожи волосистой части головы использовали линейку шампуней и бальзамов ALERANA®, которая включает в себя 12 средств, что позволило подобрать индивидуальную схему ухода за волосами каждому пациенту.

Оценка эффективности проводилась по динамике морфометрических показателей волос, также проводили срав-

● **Рисунок 4.** Критерии включения и исключения из исследования

● **Figure 4.** Inclusion and exclusion criteria in the study



● **Рисунок 5.** Сыворотка БИО активный комплекс для роста волос ALERANA®

● **Figure 5.** ALERANA® Serum BIO active complex for hair growth



● **Таблица 1.** Оценка параметров переносимости

● **Table 1.** Evaluation of the parameters of tolerability

Параметр	Отсутствие	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Оценка	0	1	2	3
Гиперемия				
Шелушение				
Сухость (ощущение стягивания кожи)				

нительный анализ густоты и толщины, для чего сравнивали в процессе терапии плотность волос (число на 1 см²), количество терминальных (диаметр более 40 мкм) и пушковых (диаметр менее 40 мкм) волос, а также регистрировали средний диаметр терминальных волос.

Контрольные измерения проводились до начала лечения, через месяц и через 4 мес. Дополнительно 1 раз в месяц регистрировали показатели pull test – количество выпавших волос в день, результаты тракционной пробы и оценку переносимости терапии. Критерии оценки переносимости представлены в табл. 1.

Также оценивали качество жизни пациентов исходно и после курса лечения с помощью опросника Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Опросник включает 10 вопросов, позволяющих оценить выраженность

субъективных симптомов заболевания, влияние патологии и проводимой терапии на повседневную жизнь и социальную адаптацию пациента. Индекс рассчитывают путем суммирования баллов за каждый вопрос (минимально 0 и максимально 3 балла) и интерпретируют как:

- отсутствие негативного влияния заболевания на жизнь пациента при результате ≤ 1 балла
- незначительное влияние – при результате от 2 до 5 баллов
- умеренное – от 6 до 10 баллов
- очень сильное – от 11 до 20 баллов
- чрезвычайно сильное – от 21 до 30 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 50 пациентов. Средний возраст составил 29 ± 6 года [$M \pm m$], из них 58% были женщины ($n = 29$), 42% – мужчины ($n = 21$). Это подтверждает негативную тенденцию роста андрогенной алопеции среди молодых пациентов независимо от гендерной принадлежности. Длительность заболевания варьировала от 1 мес. до 12 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на выпадение волос, а при диагностике соотношение анаген/телоген было ниже 9:1.

Следует особо обратить внимание на тот факт, что большинство больных, столкнувшись с проблемой выпадения волос, пытаются справиться с ней самостоятельно, но только встретившись с трудностями и неудачами обращаются к специалистам. Из данных анамнеза исследуемых лиц самолечением занималось 42% и только 28% обратилось к врачу-трихологу; 30% первично консультированы эндокринологом, нутрициологом, гинекологом. Еще более остро стоит проблема необоснованной фармакотерапии. Биологически активные добавки без лабораторного скрининга принимали 38% респондентов, косметические линии средств от выпадения волос использовали 58%. Так, после лабораторных исследований дефицит витамина D диагностирован у 84%, витаминов группы В – у 26%, железодефицитные состояния – у 36%, недостаток цинка – у 21%, что еще раз подчеркивает многофакторность патофизиологических процессов при алопециях. Анализируя роль триггерных факторов, необходимо подчеркнуть преобладающее значение стресса. Выпадение волос, независимо от его патогенеза или тяжести, является причиной стресса для пациента и часто недооценивается специалистами. Ведь стресс может не только провоцировать развитие алопеции, но и приводить к хронизации процесса. В развитии хронической стресс-патологии большую роль играют продолжительность, модальность и степень действия стрессора, наличие дисбаланса в структуре стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов, а также повреждений в системе обратной связи.

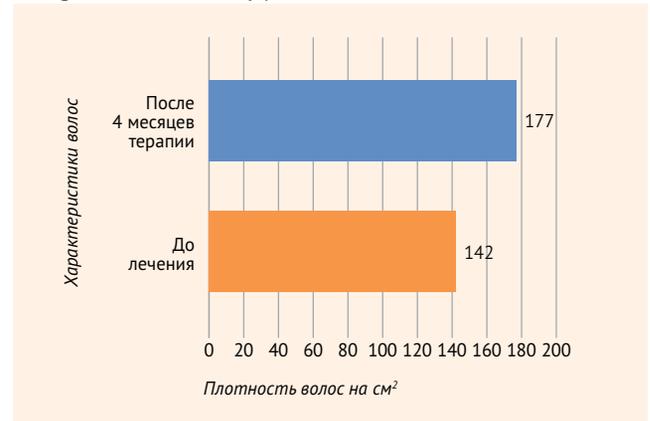
Так, признаки психоэмоционального неблагополучия (напряженность, тревожность, психоэмоциональная нестабильность, резкие перепады настроения, плаксивость, заострение личностно-типологических черт характера) диагностированы у 56%; симптомы вегетативных

расстройств (сердцебиение, приливы к лицу, красный дермографизм, гипергидроз) – у 21%; нарушения сна – у 48%; изменение аппетита – у 18%; мышечное напряжение, спазмы – у 12%.

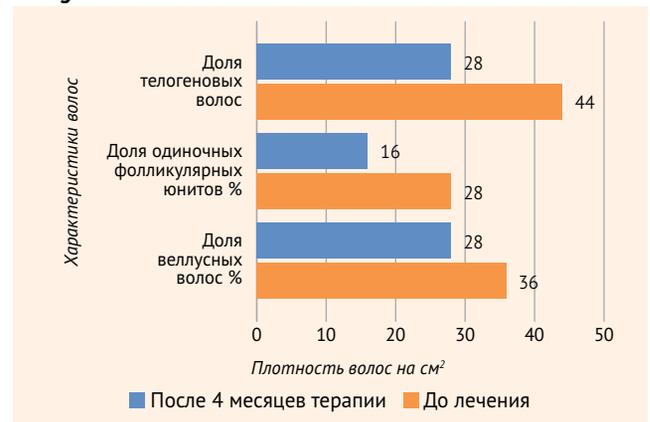
Результаты анализа основных диагностических параметров трихоскопического обследования пациентов показали, что у исследуемых больных достоверно была снижена плотность волос, особенно в андрогензависимой зоне (лобно-теменной и височно-теменных областях) и составила 142 ± 18 на 1 см^2 (рис. 6). Одним из основных признаков андрогенной алопеции является анизотрихоз. Разнокалиберность волос присутствовала у всех пациентов.

Сравнительный анализ средних значений диаметра волос сильно варьировал и был ниже нормальных значений – 46 ± 6 мкм. После проведенной терапии наметилась тенденция к увеличению и среднее значение составило 54 ± 4 мкм (+11%). Регистрировалось изменение соотношения терминальных/велоусных волос в сторону преобладания последних. Так, доля велоусных волос до лечения составляла 36%. Прирост терминальных волос составил 14 ± 3 . Процентное соотношение анагеновых волос к телогеновым – 45/54; после терапии изменилось и составило 61/39. Также отмечалось появление новых волос в теменной и височных зонах и сокращение числа одиночных фолликулярных юнитов (рис. 7). Количество

● Рисунок 6. Плотность волос на см^2 до и после лечения
● Figure 6. Hair density per cm^2 before and after treatment



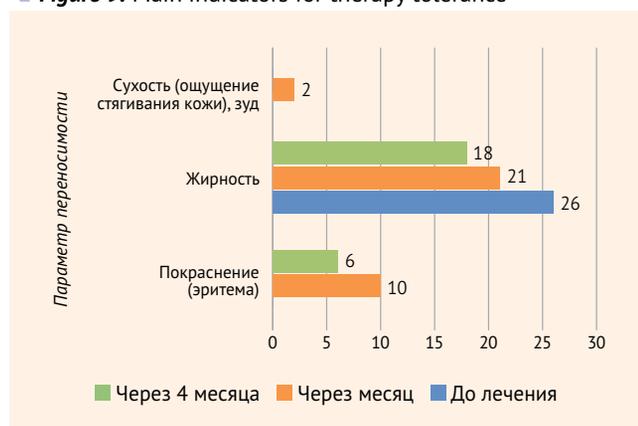
● Рисунок 7. Характеристики волос до и после лечения
● Figure 7. Characteristics of hair before and after treatment



● **Рисунок 8.** Динамика состояния волос в процессе терапии
 ● **Figure 8.** Changes in hair state during therapy



● **Рисунок 9.** Основные показатели переносимости терапии
 ● **Figure 9.** Main indicators for therapy tolerance



● **Таблица 2.** Динамика показателя ДИКЖ до и после терапии
 ● **Table 2.** Changes in Dermatology Life Quality Index (DLQI) before and after therapy

Показатель ДИКЖ	До лечения	После лечения
0–1 балл	0	3
2–5 баллов	7 ± 2%	48,7 ± 2,3%
6–10 баллов	58,3 ± 2%	37 ± 3,3%
11–30 баллов	35 ± 2%	0

волос достоверно увеличивалось на фоне применения комплексной терапии. Средний прирост к 3-му месяцу терапии составил 17%, что представлено на *рис. 8*.

Наряду с восстановлением трихоскопической картины также было зарегистрировано снижение интенсивности выпадения волос при выполнении pull test. При проведении тракционной пробы до начала лечения отмечалось выдергивание $6 \pm 4,2$ волоса, к концу 3-го месяца терапии этот показатель снизился на 80% и составил 2 ± 1 .

Побочные эффекты в виде незначительного контактного дерматита были отмечены у 6 пациентов в начале терапии. Большинство респондентов отметили хорошие косметические свойства препарата, удобство применения, экономичность, отсутствие нежелательных реакций.

При наружном применении миноксидил плохо всасывается через неповрежденную кожу: в системный кровоток поступает в среднем лишь 1,4% (от 0,3 до 4,5%) общей нанесенной дозы [1, 2]. Молочная кислота в составе спрея ALERANA® облегчает доступ миноксидила к фолликулу волоса, нейтрализует раздражающее действие спирта и пропиленгликоля на чувствительную кожу головы, тем самым профилаксирует нежелательные побочные эффек-

ты в виде зуда, раздражения и гиперемии кожи головы, а также уменьшает сальность волоса за счет снижения количества пропиленгликоля, обеспечивает снижение уровня pH спреев до оптимального значения для кожи головы и волос.

В целом переносимость терапии 84% пациентов оценили как «хорошую переносимость», 16% – как «удовлетворительную», наличие транзиторных нежелательных реакций легкой степени выраженности, не требующих коррекции (*рис. 9*).

При анализе динамики показателя ДИКЖ было отмечено, что до начала лечения заболевание оказывало сильное (6–10) и чрезвычайно сильное (11–30 баллов) влияние на качество жизни пациентов. Средний показатель составлял $12 \pm 2,03$.

Результаты наших наблюдений во многом совпадают с данными других опубликованных исследований [1, 2]. В наибольшей степени страдали параметры ДИКЖ, отражающие влияние симптомов заболевания на повседневную жизнь и затрагивающие межличностные отношения. Наиболее выраженное снижение ДИКЖ отмечали при обильном выпадении волос, снижении их плотности и наличии у пациентов большого количества волос в фазе телогена. На фоне нивелирования симптомов алопеции наблюдалось пропорциональное улучшение качества жизни у большинства наблюдаемых (*табл. 1*). Несмотря на завершение исследования, всем пациентам было рекомендовано продолжить терапию.

ВЫВОДЫ

Резюмируя вышеизложенное, на основании современных данных и полученных результатов можно составить следующие акценты при лечении больных с алопецией: терапия миноксидилом должна быть патогенетически обоснованной и начинаться как можно раньше при андрогенной алопеции; необходимо длительно использовать миноксидил (не менее года) либо постоянно, пока ВФ к нему чувствительны; соблюдать правила использования топических форм. Спрей ALERANA® имеет высокую эффективность, хорошо переносится пациентами и может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с системными и местными препаратами; сыворотка ALERANA® действует в синергизме с миноксидилом и снижает риск побочных эффектов при различных видах алопеций.

Поступила / Received 02.07.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 19.07.2023
 Принята в печать / Accepted 19.07.2023

Список литературы / References

1. Воробьева ОВ. Стресс и расстройства адаптации. *PMЖ*. 2009;(11):789–793. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Stress_i_rasstroystva_adaptacii.
Vorobyeva OV. Stress and adjustment disorders. *RMJ*. 2009;(11):789–793. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Stress_i_rasstroystva_adaptacii.
2. Щербатых ЮВ. *Психология стресса и методы коррекции*. СПб.: Питер; 2015. 256 с.
3. Schielein MC, Tizek L, Ziehfrend S, Sommer R, Biedermann T, Zink A. Stigmatization caused by hair loss – a systematic literature review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(12):1357–1368. <https://doi.org/10.1111/ddg.14234>.
4. Nardi AE. Psychological impact of alopecia: alopecia may lead to social anxiety. *BMJ*. 2005;331(7524):1084. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7524.1084-a>.
5. Arck PC, Handjiski B, Peters EM, Peter AS, Hagen E, Fischer A et al. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *Am J Pathol*. 2003;162(3):803–814. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63877-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63877-1).
6. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of Hair Loss: Stress and the Underestimated Psychosocial Impact of Telogen Effluvium and Androgenetic Alopecia. *J Invest Dermatol*. 2004;123(3):455–457. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23237.x>.
7. Урюпина ЕЛ, Малишевская НР. Психосоциальный статус у больных диффузным телогенным выпадением волос. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;(5):285–289. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-285-289>.
Uryupina EL, Malishevskaya NP. The condition of the psychoemotional status in patients with diffuse telogen hair loss. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;(5):285–289. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-285-289>.
8. Грищенко ЮВ, Гладко ВВ, Карасев ЕА. Изменение качества жизни и локального статуса у женщин с андрогенетической алопецией под влиянием комплексного лечения. *Военно-медицинский журнал*. 2011;(2):54.
Grishchenko YuV, Gladko VV, Karasev EA. Changes in the quality of life and local status in women with androgenetic alopecia under the influence of complex treatment. *Military Medical Journal*. 2011;(2):54. (In Russ.)
Mareeva AN, Kondrakhina IN. Psycho-emotional conditions of patients with non-cicatrazing alopecia (circumscribed, androgenetic). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;(6):50–56. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-dv.ru/jour/article/view/197/198>.
9. Мареева АН, Кондрахина ИН. Психосоциальные состояния у больных нерубцующими алопециями (гнездной, андрогенетической). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(6):50–56. Режим доступа: <https://vestnikdv.ru/jour/article/view/197/198>.
Mareeva AN, Kondrakhin IN. Psycho-emotional conditions of patients with non-cicatrazing alopecia (circumscribed, androgenetic). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;(6):50–56. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-dv.ru/jour/article/view/197/198>.
10. Sellami R, Masmoudi J, Ouali U., Mnif L, Amouri M, Turki H, Jaoua A. The relationship between alopecia areata and alexithymia, anxiety and depression: a case-control study. *Indian J Dermatol*. 2014;59(4):421. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.135525>.
11. Hirso P, Rajala U, Laakso M, Hiltunen L, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Healthrelated quality of life and physical well-being among a 63-year-old cohort of women with androgenetic alopecia; a Finnish populationbased study. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-49>.
12. Thom E. Stress and the hair growth cycle: cortisol-induced hair growth disruption. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(8):1001–1004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538002>.
13. Salhab O, Khayat L, Alaaeddine N. Stem cell secretome as a mechanism for restoring hair loss due to stress, particularly alopecia areata: narrative review. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00863-6>.
14. Мильдзихова ДР, Мельниченко ОО, Корсунская ИМ. Современные подходы к терапии андрогенетической алопеции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;(4):501–504. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041501>.
Mil'dzikhova DR, Mel'nichenko OO, Korsunskaja IM. Modern approaches to the therapy of androgenic alopecia. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;(4):501–504. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041501>.
15. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004;150(2):186–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05785.x>.
16. Helalinasab A, Bahadoram M, Akade E, Houshmand G. Minoxidil: Topical or Oral. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(2):217–219. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322021217>.
17. Вавилов ВВ. Мinoxидил – безусловный активатор роста волос. *Вестник трихологии*. Режим доступа: http://www.trichology.pro/articles/vracham-spetsialistam/minoksidil-bezuslovnyy-aktivator-rosta-volos.php?fb_comment_id=5596506727087945.
Vavilov VV. Minoxidil: an unconditional hair growth activator. *Vestnik Trikhologii*. (In Russ.) Available at: http://www.trichology.pro/articles/vracham-spetsialistam/minoksidil-bezuslovnyy-aktivator-rosta-volos.php?fb_comment_id=5596506727087945.
18. Гаджигороева АГ. Мinoxидил – приговор или надежда? *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(4):96–101. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615496-101>.
Gadzhigoroeva AG. Minoxidil: a final judgment or a hope? *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2016;15(4):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615496-101>.
19. Цимбаленко ТВ, Гаджигороева АГ, Потеев НН, Терещенко ГП, Михальчик ЕВ. Прогностические факторы лечения андрогенной алопеции миноксидилом. *Медицинский совет*. 2023;(2):89–96. <https://doi.org/10.21518/ms2023-007>.
Tsimbalenko TV, Gadzhigoroeva AG, Potekaev NN, Tereshchenko GP, Mikhailchik EV. Prognostic factors in the treatment of androgenetic alopecia with minoxidil. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(2):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-007>.
20. Олисова ОЮ, Гостроверхова ИП. Мinoxидил в практике врача-трихолога. *Медицинский совет*. 2018;(6):145–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-145-147>.
Olisova OYu, Gostroverkhova IP. Minoxidil in trichological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(6):145–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-145-147>.
21. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser RA et al. 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>.

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 авторе:

Катханова Ольга Алиевна, д.м.н., профессор кафедры пластической реконструктивной хирургии косметологии регенеративной медицины факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; врач-дерматовенеролог, трихолог, Клиника «Екатерининская»; 350063, Россия, Краснодар, ул. Кубанская Набережная, д. 37/1; okathanova@mail.ru

Information about the author:

Olga A. Katkhanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Plastic Reconstructive Surgery Cosmetology Regenerative Medicine of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; Dermatovenerologist, Trichologist, Ekaterininskaya Clinic; 37/1, Kubanskaya Embankment St., Krasnodar, 350063, Russia; okathanova@mail.ru

Эффективность узкополосной средневолновой терапии 311 нм при лечении пациентов с гнездной алопецией, ассоциированной с атопическим дерматитом

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

Н.Н. Потекаев^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

А.Г. Гаджигороева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

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

О.Н. Андреевко⁴, on_andreenko@mail.ru

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

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

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

⁴ Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме

Введение. Атопический дерматит (АтД) относится к коморбидным заболеваниям при гнездной алопеции (ГА), влияющим на риск развития, тяжесть алопеции и на иммунологический профиль перифолликулярного воспалительного процесса. Узкополосная средневолновая фототерапия с длиной волны 311 нм (УФБ 311 нм), успешно применяемая при АтД, рассматривается как метод лечения ГА с ограниченной эффективностью, но может способствовать регрессу ГА при комбинированной терапии. Противовоспалительное действие в сочетании с относительной безопасностью делают актуальным изучение возможности применения этого метода в лечении ГА у детей.

Цель. Оценить эффективность УФБ 311 нм в комплексной терапии пациентов детского возраста с сочетанными заболеваниями: ГА и АтД.

Материалы и методы. Проведено открытое когортное сравнительное исследование при участии 49 пациентов 5–12 лет (средний возраст $7,4 \pm 0,38$ года) с разными клиническими формами ГА. В группу 1 вошли 22 пациента с сопутствующим АтД, группу 2 составили 27 человек без АтД. Все пациенты получали стандартную терапию ГА топическим ГКС; пациентам 1-й группы также был проведен курс общей УФБ 311 нм по показаниям для лечения АтД. Ответ на лечение оценивался через 3 мес. и считался положительным при возобновлении роста волос более чем на 30%.

Результаты. В группе 1 наблюдалось достоверное преобладание пациентов, ответивших на лечение (77%), в сравнении с группой 2 – 48% (OR 3,7; ДИ [1,05; 12,8] $p = 0,045$); среднее процентное значение индекса SALT в группе 1 уменьшилось на 46% от исходного, в группе 2 – на 26,6%; при сравнении групп по проценту регресса ГА $p = 0,027$.

Выводы. При комбинированном лечении ГА, включающем УФБ 311 нм, наблюдается тенденция к более интенсивному восстановлению волос. УФБ 311 нм можно рассматривать как дополнительную опцию в лечении ГА, ассоциированной с АтД.

Ключевые слова: гнездная алопеция, атопический дерматит, коморбидность, УФБ 311 нм, комбинированная терапия

Для цитирования: Терещенко ГП, Потекаев НН, Гаджигороева АГ, Жукова ОВ, Андреевко ОН. Эффективность узкополосной средневолновой терапии 311 нм при лечении пациентов с гнездной алопецией, ассоциированной с атопическим дерматитом. *Медицинский совет.* 2023;17(14):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-271>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of therapy with 311 nm narrow-band UVB 311 nm in the treatment of patients with alopecia areata associated with atopic dermatitis

Galina P. Tereshchenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Nikolay N. Potekaev^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

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

Olga N. Andreenko⁴, on_andreenko@mail.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

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

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

⁴ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

Abstract

Introduction. Atopic dermatitis (AD) is among a comorbid conditions in alopecia areata (AA), that influence the risk of development, severity of AA and the immunologic profile of the perifollicular inflammatory process. Narrowband UVB-311 nm, which has been successfully used in AD, is considered as a treatment for AA with limited efficacy, but may contribute to AA regression when combined with other therapies. The anti-inflammatory effect combined with the relative safety make it relevant to study the possibility of using this method in the treatment of AA in children.

Aim. To evaluate the efficacy of NB-UVB 311 nm in the complex therapy of pediatric patients with coexisting diseases: AA and AD.

Materials and methods. We conducted an open cohort comparative study with 49 patients 5–12 years old (mean age 7.4 ± 0.38 y.o.) with different clinical forms of AA. Group 1 included 22 patients with concomitant AD, group 2 consisted of 27 patients without AD. All patients received standard therapy of AA with topical glucocorticosteroids; patients of the first group also received a course of total NB-UVB 311 nm for the treatment of AD. The response to treatment was evaluated after 3 months and was considered as positive when hair regrowth was more than 30%.

Results. In group 1 there was a significant predominance of patients who responded to treatment (77%) compared to group 2 – 48% (OR 3.7; CI [1.05;12.8] $p = 0.045$); the mean percentage value of SALT index in group 1 decreased by 46% from baseline values, in group 2 – by 26.6%; when comparing the groups by the percentage of alopecia regression $p = 0.027$.

Conclusions. Combined treatment of AA including NB-UVB 311 nm, contributes to the tendency to more intensive hair regrowth. NB-UVB 311 nm can be considered as an additional option in the treatment of AA, associated with AD.

Keywords: alopecia areata, atopic dermatitis, comorbidity, 311 nm UVB, combined therapy

For citation: Tereshchenko GP, Potekaev NN, Gadzhigoroeva AG, Zhukova OV, Andreenko ON. Efficacy of therapy with 311 nm narrow-band UVB 311 nm in the treatment of patients with alopecia areata associated with atopic dermatitis. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(14):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-271>.

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

ВВЕДЕНИЕ

К заболеваниям, ассоциированным с атопическим дерматитом (АтД), относят гнездную алопецию (ГА), которая характеризуется тенденцией к неблагоприятному течению при коморбидности с атопией [1, 2]. Отмечено, что у пациентов с атопическими заболеваниями и отягощенным наследственным анамнезом по атопии увеличивается количество эпизодов ГА и их продолжительность, а в детском возрасте наблюдается более ранняя манифестация ГА с развитием тяжелых форм [1, 3, 4]. Предполагается наличие общих иммунных звеньев патогенеза АтД и ГА, что нацеливает на поиск методов лечения, влияющих на оба иммуноопосредованных патологических процесса [5]. Современный класс молекулярно-таргетной терапии представлен ингибиторами янус-киназ (JAK), которые влияют на передачу сигналов ключевых цитокинов иммунного воспаления. Эти препараты одобрены для лечения АтД и показывают многообещающие результаты при ГА, однако они рекомендованы при тяжелых формах заболеваний и неэффективности предшествующей терапии, недостаточно изучены в отношении долгосрочного применения и имеют ограничения к назначению в детском возрасте [6, 7].

Узкополосная средневолновая фототерапия с длиной волны 311 нм (УФБ 311) обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, характеризуется хорошим профилем безопасности и признана эффективной для лечения АтД с возможностью применения у детей

старше 5 лет [8]. Изучение лечебного влияния узкополосной УФБ 311 нм при ГА проводилось в единичных работах и на небольших выборках пациентов. Большинство исследований указывают на то, что УФБ 311 нм является методом лечения с умеренной эффективностью, особенно в качестве монотерапии, уступая ПУВА и топическим ГКС. Это связывают с тем, что глубина проникновения лучей данного спектра недостаточная для оказания иммуномодулирующего эффекта на Т-лимфоциты и другие иммунные клетки воспалительного инфильтрата, локализованного пери- и внутрифолликулярно при ГА [9]. С другой стороны, несмотря на то что ГА рассматривается как тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, у пациентов выявляются изменения иммунного профиля и в сыворотке крови, характеризующиеся преобладанием цитокинов Th1, Th2 и Th17 спектра, коррелирующие с активностью и тяжестью ГА [10, 11]. Исследования продемонстрировали, что на фоне УФБ 311 нм у пациентов с различными формами ГА было выявлено статистически достоверное снижение уровня Ил-17А, который является важным провоспалительным цитокином аутоиммунного воспалительного процесса [12].

Другим возможным потенциальным механизмом терапевтического воздействия УФБ при ГА может быть снижение уровня субстанции Р, наблюдаемое у пациентов с другими иммуноопосредованными заболеваниями на фоне лечения УФБ 311 нм [13]. Этот нейропептид, который является активатором молекулярных механизмов воспаления и важным медиатором в кожной нейроиммунной

сети, участвует в патогенезе ГА, способствуя стимуляции перифолликулярных тучных клеток и секреции цитокинов, индуцирующих апоптоз клеток волосяного фолликула [14]. Учитывая ограниченные возможности лечения ГА у детей, представляет интерес изучение эффективности УФБ 311 нм в комплексной терапии пациентов детского возраста с сочетанными заболеваниями: ГА и АтД.

Цель: оценить влияние общей УФБ 311 нм в сочетании с традиционной наружной терапией на восстановление волос при ГА у пациентов детского возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное открытое проспективное когортное сравнительное исследование, в которое было включено 49 детей 5–12 лет (средний возраст $7,4 \pm 0,38$ года) с установленным диагнозом «гнездная алопеция» (код МКБ 10: L63.0, L63.1, L63.2, L63.8). В группу 1 вошли 22 человека (средний возраст $7,7 \pm 0,43$ года), которые имели сопутствующий диагноз «атопический дерматит» разной степени тяжести. В группу 2, практически сопоставимую по возрасту и степени тяжести ГА (средний возраст $6,9 \pm 0,73$ года), вошли остальные 27 человек с диагнозом ГА без сопутствующего АтД.

Пациенты группы 1 получали комплексное лечение АтД, включающее стандартную наружную терапию с учетом стадии и тяжести заболевания. В качестве дополнительной терапии АтД пациентам был проведен курс общей УФБ 311 нм, 15–20 процедур, с периодичностью 3 раза в неделю, со стандартной начальной дозой 0,2–0,3 Дж/см² в зависимости от фототипа кожи, и увеличением дозы на 10–20% за сеанс в соответствии с минимальной эритемной дозой; кумулятивная доза на конец курса составила до 6,0 Дж/см². Фототерапия проводилась узкополосными лампами UVB (TL01) с помощью ультрафиолетовой кабины UV 1000 KL, (Waldmann, Германия). После каждой процедуры проводилась оценка переносимости и развития нежелательных явлений, таких как эритема, боль, жжение, зуд, отек и другие. На очаги ГА применялся топический ГКС очень высокой силы действия (клобетазол 0,05% крем) в течение 6 нед.

Пациенты группы 2, без АтД, получали только традиционную наружную терапию ГА – клобетазол 0,05% крем в течение 6 нед.

Распространенность потери волос на скальпе до лечения и эффективность терапии оценивались с помощью общепринятого индекса тяжести ГА SALT [15]. Ответ на лечение оценивали через 3 мес. после окончания терапии; он считался положительным при возобновлении роста более чем на 30%.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10 и Microsoft Excel (2016). Качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов в соответствующих группах. Для количественных показателей рассчитывались средние арифметические (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для оценки эффективности вмешатель-

ства рассчитывали отношение шансов (OR) и его доверительные интервалы (ДИ). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни для малых выборок при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Законными представителями всех пациентов были подписаны информированные добровольные согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были распределены с учетом тяжести ГА, выражаемого индексом SALT, где процент отображает степень потери волос на скальпе: SALT < 25% – легкая степень, SALT 25–50% – умеренная степень, и SALT > 50% – тяжелая степень потери волос. В 1-й группе 45% пациентов (10/22) имели исходную потерю волос по оценке SALT 25–50%; 7/22 человек (32%) имели SALT > 50%, при этом 3/7 имели практически полную потерю волос на скальпе (SALT = 94–100%); среднее исходное значение SALT в группе 1 составило $44,3 \pm 6,01\%$. Проявления АтД у пациентов 1-й группы оценивались как легкие и средней тяжести, были представлены эритематозно-сквамозными очагами, папулами, участками лихенизации, эксфолиациями и серозно-геморрагическими корками с характерной возрастной локализацией, сухостью кожных покровов, зудом разной степени выраженности. Среднее значение индекса SCORAD составило $26,9 \pm 1,8$ балла.

В группе 2 пациенты с исходной потерей волос по оценке SALT 25–50% составили 59% (16/27), 15% (4/27) имели потерю волос более 50% (4 человека – 15%), 1/27 имел тотальную ГА (SALT = 100%); среднее исходное значение SALT в группе 2 составило $37,8 \pm 3,9\%$.

Через 3 мес. после лечения в обеих группах наблюдалось снижение среднего процентного значения SALT. В группе 1 индекс SALT уменьшился на 46% от исходных значений ($23,9 \pm 5,6\%$), при этом у пациентов с исходным индексом SALT более 50% клинически значимое отрастание волос наблюдалось у 4/7 человек. У одного ребенка с исходным значением SALT 98% через 3 мес. после комбинированной терапии отмечено полное восстановление волос (рис. 1). Следует также отметить положительную динамику течения АтД на фоне комплексной терапии: у пациентов 1-й группы среднее значение индекса SCORAD снизилось на 14,13 балла и составило $12,77 \pm 1,7$ балла. У всех пациентов, которые получали УФБ 311 нм, переносимость процедур оценена как хорошая, без возникновения нежелательных реакций.

В группе 2 наблюдалось снижение индекса SALT на 26,6% (среднее значение после терапии составило $27,7 \pm 4,3\%$). При сравнении групп по проценту регресса (двусторонний критерий Манна – Уитни) точное значение p составило 0,027 ($p < 0,05$).

Положительный эффект в виде уменьшения значения индекса SALT более чем на 30% наблюдался в обеих

группах, с достоверным преобладанием в группе 1, где этот показатель составил 77% (17/22); в группе 2 положительный эффект в виде уменьшения значения SALT более чем на 30% составил 48% (13/22) (OR 3,7; ДИ [1,05; 12,8] $p = 0,045$) (табл.).

В обеих группах среди пациентов, ответивших на лечение, преобладали лица с исходными показателями тяжести алопеции SALT 25–50% (47% в группе 1 и 54% в группе 2) (рис. 2).

В каждой группе отмечен 1 пациент с ухудшением течения ГА на фоне лечения в виде расширения площади потери волос на голове.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время интерес к изучению ассоциации атопии и ГА связан не только с клинико-эпидемиологическими особенностями «атопического» типа ГА, но и с его иммунологическими характеристиками, которые являются ключевыми параметрами при разработке и выборе таргетной иммунной терапии. Показано, что атопия в личном и/или семейном анамнезе является высоким риском возникновения ГА и ее тяжелого течения [16, 17], а основные цитокины Th2 типа аллергического иммунного ответа также играют определенную роль

- **Рисунок 1.** Пациентка Н., 6 лет. А. Диагноз «гнездная алопеция, тотальная форма»; «атопический дерматит, среднетяжелое течение, стадия обострения», SCORAD = 27,6 балла. В. Через 3 мес. после лечения: SALT = 0%, SCORAD = 12,8 балла
- **Figure 1.** Patient N., 6 y.o. A. Diagnosis: Alopecia totalis; atopic dermatitis, moderate severity, acute stage, SCORAD = 27.6 scores. B. The same patient in 3 months after treatment: SALT = 0%, SCORAD = 12,8 scores



Примечание. До лечения исходный индекс SALT = 98%.

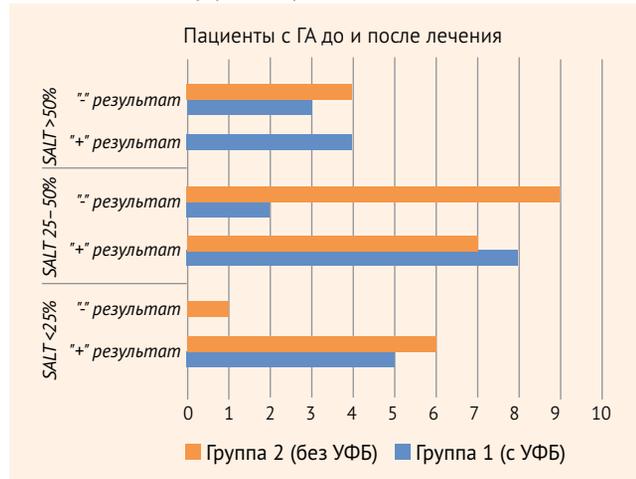


Примечание. Лечение: наружно на очаги алопеции клотриазол 0,05% мазь 1 раз в день в течение 6 недель, на высыпания АтД – бетаметазон 0,05% +гентамицин 0,1% крем в течение 14 дней, эмоленты; курс общей УФБ 311 нм 20 процедур с периодичностью 3 раза в неделю.

- **Таблица.** Сравнительная оценка эффективности терапии у пациентов с гнездной алопецией, %, $M \pm m$
- **Table.** Comparative evaluation of the effectiveness of therapy in patients with AA, %, $M \pm m$

Пациенты с ГА	«+» эффект		«-» эффект		SALT до лечения, %	SALT через 3 мес., %	Регресс алопеции, %
	абс.	%	абс.	%			
Группа 1 (комбинированная терапия с УФБ) (n = 22)	17	77	5	23	44,3 ± 6,01	23,9 ± 5,6	46,15 ± 0,07
Группа 2 (без УФБ) (n = 27)	13	48	14	52	37,8 ± 3,9	27,7 ± 4,3	26,61 ± 0,06

- **Рисунок 2.** Результаты лечения пациентов обеих групп с учетом исходной тяжести гнездовой алопеции (SALT, %)
- **Figure 2.** The results of treatment of AA patients according to baseline severity (SALT, %)



в патогенезе ГА. Так, у пациентов с ГА выявлен полиморфизм гена ИЛ-4, а ИЛ-13 является одним из локусов восприимчивости ГА [18, 19]. Эти цитокины являются ключевыми в каскаде иммунных нарушений при АтД: стимулируют повышенную выработку IgE, способствуют развитию и поддержанию воспаления в коже и усугубляют дефекты кожного барьера [20]. Т-лимфоциты 1-го типа иммунного ответа и ассоциированный с ними IFN- γ считаются ведущими регуляторами патогенеза ГА, вызывающими коллапс иммунной привилегии и апоптоз клеток анагеновых волосяных фолликулов. У пациентов с ГА отмечается повышенный уровень сывороточных Th1/Tc1 цитокинов (ИЛ-2, IFN- γ , TNF- α), и преобладание клеток, экспрессирующих эти цитокины, в составе перифолликулярного инфильтрата [21]. Однако в очагах пораженной кожи и в сыворотке крови при ГА, на фоне выраженной экспрессии Th1/IFN- γ , обнаруживается также активация цитокинов и хемокинов Th2 профиля, которые коррелируют с тяжестью алопеции [22]. Преимущественная поляризация в сторону того или иного типа иммунного ответа, как и в случае АтД, предполагает наличие разных иммунологических фенотипов ГА, которые могут зависеть от наличия сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний, в частности болезней atopического круга [23, 24]. Подтверждением влияния atopии на патогенетические механизмы ГА могут служить данные об эффективности лечения ГА блокатором цитокинов Th2 спектра ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом, а также антигистаминными препаратами [25]. Таким образом, при сочетанных иммунных заболеваниях АтД и ГА с перекрестными патогенетическими механизмами, лечебное воздействие на АтД может оказывать положительное влияние также и на течение ГА.

С учетом отсутствия доказательной базы в отношении эффективности лечения УФБ 311 нм при ГА, этот способ не входит в перечень основных методов терапии. Основываясь на результатах изучения данных о применении УФБ 311 нм, можно сделать вывод, что средневолновая узкополосная фототерапия более эффективна при ограниченных формах ГА и ее следует рассматривать как

дополнительный метод в сочетании с другими терапевтическими опциями [26, 27]. Например, показано, что лазерные методики и фототерапия в сочетании с миноксидилом являются безопасными и оказывают хороший эффект, проявляющийся не только более интенсивным отрастанием волос, но и уменьшением количества рецидивов [28]. В нашем исследовании в обеих группах наблюдалось снижение средних показателей SALT на фоне лечения, однако в группе пациентов с «атопической» ГА, получавших курс УФБ 311 нм в сочетании с топическими ГКС, выявлена статистически достоверная разница процента регресса алопеции в сравнении с группой без УФБ, средний показатель разницы исходных и конечных значений был выше почти на 20%. Определенное значение в полученных нами результатах терапевтического эффекта УФБ 311 нм на восстановление волос при ГА может иметь тот факт, что пациенты группы 1 имели atopический дерматит в качестве сопутствующего заболевания. Это свидетельствует, в первую очередь, об общности механизмов развития ГА и АтД, поскольку патогенетическая комбинированная терапия привела не только к улучшению АтД, что проявилось в снижении индекса SCORAD с $26,9 \pm 1,8$ до $12,77 \pm 1,7$ балла, но и к более выраженному возобновлению роста волос. Особый клинический интерес представляет случай полного восстановления волос у пациента с АтД средней степени тяжести и тотальной формой ГА, которая характеризуется большей торпидностью к терапии (см. рис. 1).

Недостатками нашего исследования можно считать малую выборку пациентов, отсутствие группы сравнения, включающей пациентов с сочетанными заболеваниями ГА и АтД, леченных только наружными ГКС, а также непродолжительный период наблюдения. В то же время при ГА существует вероятность спонтанного отрастания волос. Для подтверждения эффективности УФБ 311 нм в комплексном лечении пациентов с ГА требуются крупные сравнительные рандомизированные исследования с продолжительностью периода наблюдения не менее 1 года для оценки развития рецидивов после проведенной терапии. Наше исследование в этом направлении продолжается.

Выводы

У пациентов с ГА и сопутствующим АтД при комбинированном лечении, включающем традиционные методы и физиотерапию, в частности УФБ 311 нм, наблюдается тенденция к более эффективному восстановлению волос. Положительное влияние УФБ 311 нм в нашем исследовании может быть связано как с непосредственным влиянием на иммунные механизмы ГА, так и опосредованно, через воздействие на воспаление при АтД, который является коморбидным состоянием при ГА. УФБ 311 нм можно рассматривать как адьювантную терапию ГА, ассоциированной с АтД.



Поступила / Received 26.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.07.2023
Принята в печать / Accepted 21.07.2023

Список литературы / References

- Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):581–591. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.031>.
- Lee HJ, Hong N-S, Kim S-H, Jang YH. Association between Alopecia Areata and Comorbid Allergies: Implications for Its Clinical Course. *Ann Dermatol*. 2020;32(6):523–525. <https://doi.org/10.5021/ad.2020.32.6.523>.
- Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):789–794. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.3049>.
- Барило АА, Смирнова СВ. Роль аллергии в развитии очаговой алопеции. *Медицинская иммунология*. 2022;24(4):799–806. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROA-2491>.
Barilo AA, Smirnova SV. Role of allergy in the development of alopecia areata. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(4):799–806. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROA-2491>.
- Kageyama R, Ito T, Hanai S, Morishita N, Nakazawa S, Fujiyama T et al. Immunological Properties of Atopic Dermatitis-Associated Alopecia Areata. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2618. <https://doi.org/10.3390/ijms22052618>.
- Sideris N, Vakirlis E, Tsentemidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E. Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(Suppl 1):137–144. <https://doi.org/10.31138/mjr.31.1.137>.
- Stepien M, Anczyk S. Cytokine targeted treatment in alopecia areata – new possibilities? *Prospects in Pharmaceutical Sciences*. 2023;21(2):2229. <https://doi.org/10.56782/pp.133>.
- Жилова МБ, Городничев ПВ. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(6):44–53. <https://doi.org/10.25208/vdv1293>.
Zhilova MB, Gorodnichev PV. Narrow-band phototherapy in the treatment of atopic dermatitis: mechanisms of action, methodology of implementation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1293>.
- Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kiran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photobiomod Photomed*. 2011;27(6):325–327. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2011.00612.x>.
- Gautam RK, Singh Y, Gupta A, Arora P, Khurana A, Chitkara A. The profile of cytokines (IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-10, IL-17A, and IL-23) in active alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):234–240. <https://doi.org/10.1111/jocd.12970>.
- Waśkiel-Burnat A, Osińska M, Salińska A, Blicharz L, Goldust M, Olszewska M, Rudnicka L. The Role of Serum Th1, Th2, and Th17 Cytokines in Patients with Alopecia Areata: Clinical Implications. *Cells*. 2021;10(12):3397. <https://doi.org/10.3390/cells10123397>.
- Morsy H, Maher R, Negm D. Correlation between serum IL-17A level and SALT score in patients with alopecia areata before and after NB-UVB therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):533–537. <https://doi.org/10.1111/jocd.12664>.
- Kongthong S, Phumyen A, Meephansan J. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on serum levels of CD26/dipeptidyl-peptidase IV and truncated forms of substance P in psoriasis patients with pruritus. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 12:597–604. <https://doi.org/10.2147/CCID.S216422>.
- Kim C, Shin JM, Kim D, Park S, Hong D, Jung KE et al. Role of Substance P in Regulating Micro-Milieu of Inflammation in Alopecia Areata. *Ann Dermatol*. 2022;34(4):270–277. <https://doi.org/10.5021%2Fad.21.161>.
- Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D et al. National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines—Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):440–447. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.09.032>.
- Lee NR, Kim BK, Yoon NY, Lee SY, Ahn SY, Lee WS. Differences in Comorbidity Profiles between Early-Onset and Late-Onset Alopecia Areata Patients: A Retrospective Study of 871 Korean Patients. *Ann Dermatol*. 2014;26(6):722–726. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.6.722>.
- Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang C-Y et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):949–956. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.032>.
- Jagielska D, Redler S, Brockschmidt FF, Herold C, Pasternack SM, Garcia Bartels N et al. Follow-up study of the first genome-wide association scan in alopecia areata: IL13 and KIAA0350 as susceptibility loci supported with genome-wide significance. *J Invest Dermatol*. 2012;132(9):2192–2197. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.129>.
- Kalkan G, Karakus N, Baş Y, Takçı Z, Ozuğuz P, Ateş O, Yigit S. The association between Interleukin (IL)-4 gene intron 3 VNTR polymorphism and alopecia areata (AA) in Turkish population. *Gene*. 2013;527(2):565–569. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.05.086>.
- Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: Two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.008>.
- Żeberkiewicz M, Rudnicka L, Malejczyk J. Immunology of alopecia areata. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(3):325–333. <https://doi.org/10.5114%2Fceji.2020.101264>.
- Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, Shroff A, Mansouri Y, Fuentes-Duculan J et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1277–1287. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.032>.
- Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Therapeutic Paradigm. *Adv Ther*. 2017;34(7):1594–1609. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0542-7>.
- Kageyama R, Ito T, Hanai S, Morishita N, Nakazawa S, Fujiyama T et al. Immunological Properties of Atopic Dermatitis-Associated Alopecia Areata. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2618. <https://doi.org/10.3390/ijms22052618>.
- Pham C, Sung C, Juhasz M, Yuan J, Senna M, Khera P et al. The Role of Antihistamines and Dupilumab in the Management of Alopecia Areata: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(10):1070–1083. <https://doi.org/10.36849/jdd.6553>.
- Tosti A, D. Asz-Sigall D, Pirmeza R. (eds.) *Hair and Scalp Treatments: A Practical Guid*. 2023; 408 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21555-2>.
- Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(1):59–90. <https://doi.org/10.1111/ddg.14689>.
- Zhang J, Lin P, Lin H, Ma C, Hu Y, Wang Y, Zhang Y. Laser and light therapy combined with topical minoxidil for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):74. <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03734-0>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Г.П. Терещенко, Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева, О.Н. Андреенко

Написание текста – Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева

Сбор и обработка материала – Г.П. Терещенко, О.В. Жукова

Статистическая обработка данных – Г.П. Терещенко

Редактирование – Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева, О.В. Жукова

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Galina P. Tereshchenko, Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigoroeva, Olga N. Andreenko

Text development – Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroeva

Collection and processing of material – Galina P. Tereshchenko, Olga V. Zhukova

Statistical processing – Galina P. Tereshchenko

Editing – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigoroeva, Olga V. Zhukova

Информация об авторах:

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром, 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. Милухо-Маклая, д. 6; gala_ter@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

Гаджигорова Аида Гусейхановна, д.м.н., президент ассоциации «Профессиональное общество трихологов», действительный член Европейского общества исследования волос, главный врач клиники эстетической медицины «Институт красивых волос»; руководитель научного отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; aida2010@mail.ru

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

Андреев Ольга Николаевна, врач-дерматовенеролог, Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; on_andreenko@mail.ru

Information about the authors:

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, 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 at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gala_ter@mail.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Further 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

Aida G. Gadzhigoroeva, Dr. Sci. (Med.), President of the Association "Professional Society of Trichologists", Full Member of the European Hair Research Society, Chief Doctor of the Aesthetic Medicine Clinic "Institute of Beautiful Hair"; Head of the Scientific Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; aida2010@mail.ru

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

Olga N. Andreenko, Dermatovenereologist, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov National Medical Research University; 119571, Russia, Moscow, Leninskiy Ave., 117; on_andreenko@mail.ru

Комплексный уход за кожей при псориазе: эффективный контроль с помощью современных дерматокосметических средств

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

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

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

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

Резюме

Введение. В последние десятилетия отмечен существенный прогресс дерматокосметической промышленности, вызванный расширением знаний о физиологии кожи, разработкой новых активных ингредиентов и средств, основанных на хорошо изученных механизмах действия. Врачи-дерматовенерологи активно применяют дерматокосметику при воспалительных заболеваниях кожи, к которым относится псориаз. Даже при легких формах псориаза высыпания могут сопровождаться зудом и шелушением, значительная доля пациентов имеет поражение открытых участков кожи, в связи с чем заболевание оказывает тяжелое психосоциальное бремя. Для полноценного и успешного контроля над псориазом необходимо применение адъювантных средств, которые могут быть использованы самостоятельно для поддержания ремиссии или в качестве дополнения к лекарственным препаратам, в том числе для уменьшения негативных последствий лечения. Гамма средств Kertyol P.S.O. Ducray представлена средствами, содержащими активные компоненты и обладающими противовоспалительным, противозудным, кераторегулирующим действием.

Цель. Оценить эффективность включения средств Kertyol P.S.O. Ducray в схему лечения пациентов с псориазом.

Материалы и методы. В исследование вошли 20 пациентов с локализацией псориаза на гладкой коже и волосистой части головы. При высыпаниях на гладкой коже рекомендовано применение концентрата Kertyol P.S.O. Ducray в комбинации с препаратом кальципотриол, проведена коррекция ежедневного ухода за кожей; на кожу волосистой части головы рекомендован концентрат и восстанавливающий шампунь Kertyol P.S.O. Ducray в комбинации с препаратом кальципотриол + бетаметазона дипропионат.

Результаты. На 4-й неделе терапии среднее снижение индекса PASI при комплексной оценке клинических проявлений составило 89,6%; противозудный эффект определен по динамике VAS – среднее снижение показателя на 4-й неделе составило 90,6%. Дерматологический индекс качества жизни DLQI снизился на 89,5% на 4-й неделе терапии.

Заключение. Средства Kertyol P.S.O. Ducray могут быть рекомендованы в качестве эффективной адъювантной терапии псориаза гладкой кожи и волосистой части головы.

Ключевые слова: псориаз, наружная терапия, лечебная косметика, волосистая часть головы

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Комплексный уход за кожей при псориазе: эффективный контроль с помощью современных дерматокосметических средств. *Медицинский совет.* 2023;17(14):105–111. <https://doi.org/10.21518/ms2023-273>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex skin care for psoriasis: effective control with modern dermatocosmetic products

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

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

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

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

Abstract

Introduction. Recent decades have witnessed significant progress in the dermatocosmetic industry, driven by increased knowledge of skin physiology, development of new active ingredients and products based on well-studied action mechanisms. Dermatovenereologists actively use dermatocosmetics in inflammatory skin diseases, which include psoriasis. Even in mild forms, psoriatic rashes can be accompanied by itching and flaking. A significant proportion of patients have lesions on exposed skin, and the disease has a severe psychosocial burden. Full and successful control of psoriasis requires the use of adjuvant agents, which can be used alone to maintain remission or as an adjunct to medication, also reducing the negative effects of treatment. The Kertyol P.S.O. Ducray range is represented by products containing active components with anti-inflammatory, antipruritic, keratoregulatory action.

Aim. To evaluate the effectiveness of including the Kertyol P.S.O. Ducray range of products in the treatment regimen of patients with psoriasis.

Materials and methods. 20 patients with localization of psoriatic rashes on smooth skin and scalp were included in the study. Kertyol P.S.O. Ducray concentrate in combination with calcipotriol was recommended for smooth skin rashes, and daily skin care was corrected; Kertyol P.S.O. Ducray concentrate and regenerating shampoo in combination with calcipotriol/betamethasone dipropionate were recommended for scalp skin.

Results. At the 4th week of therapy the average reduction of PASI index in the complex evaluation of clinical manifestations amounted to 89.6%; antipruritic effect was determined by the dynamics of VAS – the average reduction of the index at the 4th week amounted to 90.6%. Dermatologic life quality index (DLQI) decreased by 89.5% at the 4th week of therapy.

Conclusion. Kertyol P.S.O. Ducray products can be recommended as an effective adjuvant therapy for smooth skin and scalp psoriasis.

Keywords: psoriasis, topical therapy, therapeutic cosmetics, scalp

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. Complex skin care for psoriasis: effective control with modern dermatocosmetic products. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-273>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание кожи, характеризующееся дисрегуляцией кератиноцитов и клинически проявляющееся в виде эритематозных, чешуйчатых бляшек с инфильтрацией различной степени выраженности в основании элементов. В патогенезе заболевания принимают участие активированные Т-хелперные клетки (преимущественно Th17) и многочисленные цитокины, включая интерлейкин (ИЛ) 10, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и фактор некроза опухоли- α .

Псориазом страдает около 2–7% мировой популяции, в Российской Федерации, по различным данным, болеет от 2 до 4% населения, при этом заболевание является одним из наиболее распространенных среди дерматологической патологии [1]. Псориаз оказывает выраженное негативное влияние на различные аспекты жизни пациентов. Долгое время псориаз считался незудящим дерматозом, однако клинические данные указывают на обратное, и пациенты достаточно часто предъявляют жалобы на зуд, который может носить интермиттирующий или непрерывный характер, зачастую усиливается ночью и нарушает сон пациента. Многие больные псориазом считают зуд наиболее тягостным симптомом своего заболевания, в связи с чем остро стоит вопрос выбора эффективных методов терапии, направленных на облегчение данного симптома. Помимо этого, бремя псориазической болезни включает и социальную стигматизацию, и снижение эмоционального, а также физического благополучия.

Клинические проявления на коже при псориазе обычно существенно выражены, даже при легких формах псориазические бляшки могут быть инфильтрированы, сопровождаться зудом и шелушением, помимо этого, значительная доля пациентов имеет поражение проблемных локализаций, открытых участков, таких как лицо, волосистая часть головы, в связи с чем заболевание оказывает тяжелое психосоциальное воздействие.

Большинство пациентов с псориазом имеют легкую или среднюю степень тяжести заболевания, при которой эффективным и достаточным является применение толь-

ко топической терапии. К наиболее широко используемым препаратам для местного лечения псориаза относятся аналоги витамина D (кальцитриол) и топические глюкокортикоиды. Помимо лекарственных препаратов, для полноценного и успешного контроля над псориазом необходимо применение эффективных адъювантных и уходовых средств, которые могут быть использованы самостоятельно для поддержания ремиссии или в качестве дополнения к проводимой терапии, в том числе уменьшения негативных последствий некоторых видов лечения. Адъювантами для классических методов лечения являются смягчающие, увлажняющие и кератолитические средства. Эмоленты помогают нормализовать гиперпролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Они обладают противовоспалительным действием, а также улучшают барьерную функцию эпидермиса и проникновение других местных средств.

По различным данным, до 80% пациентов с псориазом имеют высыпания на коже волосистой части головы. Такая локализация требует особого внимания с учетом трудно поддающейся лечению природы и непропорционального влияния на качество жизни пациента. Кроме того, из-за хронического характера заболевания, плохого косметического эффекта от наружной лекарственной терапии зачастую возникает проблема низкой приверженности к лечению. В основном для лечения используются глюкокортикоиды и кератолитические средства, которые могут вызывать раздражение кожи (особенно спиртовые лосьоны) в краткосрочной перспективе и местные побочные явления при длительном применении.

В последние десятилетия произошел существенный прорыв в дерматокосметологической индустрии, вызванный расширением знаний о физиологии кожи, а также разработкой новых методов исследования, что привело к углублению понимания и созданию новых активных ингредиентов и средств, основанных на хорошо изученных механизмах действия [2]. В совокупности эти научно-технические достижения послужили толчком к разработке строгих рекомендаций по оценке косметических средств. Кроме того, новые доступные методики тестирования

позволили лучше понять, как косметические средства влияют на физиологию кожи [3]. За счет состава (активные ингредиенты, основа) дерматокосметические средства могут иметь определенный терапевтический и профилактический потенциал практически при всех дерматозах. Основные функции дерматокосметики при хронических заболеваниях включают купирование симптомов зуда и ксероза, адьювантная терапия улучшает переносимость и эффективность лекарственной терапии. За счет включения таких средств осуществляется пролонгация эффекта лекарственной терапии в период ремиссии (проактивная терапия, поддерживающая терапия).

Компания «Пьер Фабр» разработала дерматокосметическую гамму средств Kertyol P.S.O. Ducray, обеспечивающую дополнительный уход за кожей при псориазе. Эффективность применения средств Kertyol P.S.O. Ducray обусловлена действием активных компонентов, включенных в их состав (табл. 1).

Рассмотрим подробнее входящие в состав средств Kertyol P.S.O. Ducray активные компоненты.

1. Целастрол – уникальный запатентованный активный ингредиент, обладающий противовоспалительным эффектом путем воздействия на выработку ИЛ-17, ключевого в патогенетическом механизме при псориазе. Целастрол получают из растения *Tripterygium wilfordii Hook* (триптеригиум Вильфорда, или трехкрыльник) – древесной лианы, родиной которой является Юго-Восточная Азия. Процесс получения целастрола происходит за счет уникальной инновационной технологии культивирования его клеток из эксплантата листьев. Культивирование клеток – процесс, посредством которого отдельные клетки (или единственная клетка) искусственно выращиваются в контролируемых условиях. Технология культивирования растительных клеток обладает рядом преимуществ: увеличивает количество получаемого целастрола (концентрация целастрола в растении очень низкая), само растение не используется в процессе получения активного ингредиента, расход воды, энергии, времени и растворителей значительно снижается.

Опубликованы результаты исследования, проведенного учеными из Китая [4], в соответствии с которыми сочетание лекарственного препарата метотрексат и экстракта растения *Tripterygium wilfordii Hook* позволяет достичь купирования болевого синдрома при ревматоидном артрите (РА). Команда ученых медицинского колледжа при Академии медицинских наук Китая провела исследование с применением препаратов метотрексат и экстракта *Tripterygium wilfordii Hook* при участии 207 пациентов с РА. В результате 24-недельного наблюдения выявлено, что у пациентов, получающих монотерапию препаратом метотрексат, симптомы РА уменьшились примерно на 46%, тогда как у пациентов, которым рекомендована комбинация с использованием экстракта растения, симптомы заболевания уменьшились на 55%. Таким образом, сочетание двух препаратов показало усиление эффективности терапии.

Помимо РА, эффективность противовоспалительного действия *Tripterygium wilfordii Hook* подтверждена резуль-

● **Таблица 1.** Активные компоненты гаммы средств Kertyol P.S.O. Ducray

● **Table 1.** Active ingredients of Kertyol P.S.O. Ducray range

Компонент	Действие
Восстанавливающий шампунь для устранения шелушения кожи головы Kertyol P.S.O. Ducray	
Целастрол	Противовоспалительное
Ведерин	Способствует нормализации процесса клеточного деления и облегчает удаление корнеоцитов с поверхности кожи
Ихтиол	Кераторегулирующее, противовоспалительное, противозудное
Салициловая кислота	Кератолитическое
Концентрат для местного применения против шелушения кожи Kertyol P.S.O. Ducray	
Целастрол	Противовоспалительное
Ведерин	Способствует нормализации процесса клеточного деления и облегчает удаление корнеоцитов с поверхности кожи
Ихтиол	Кераторегулирующее, противовоспалительное, противозудное
Гликолевая кислота	Кератолитический эффект
Полидоканол	Противозудное
Увлажняющий бальзам для тела Kertyol P.S.O. Ducray	
Целастрол	Противовоспалительное
Ведерин	Способствует нормализации процесса клеточного деления и облегчает удаление корнеоцитов с поверхности кожи
Полидоканол	Противозудное
Глицерин	Увлажнение
Сверхпитательный очищающий гель Kertyol P.S.O. Ducray	
Целастрол	Противовоспалительное
Ведерин	Способствует нормализации процесса клеточного деления и облегчает удаление корнеоцитов с поверхности кожи

татами клинических исследований при псориазе. Оценка противовоспалительной активности обогащенного целастролом экстракта триптеригиума Вильфорда на модели CD4⁺ Т-лимфоцитов показала существенное ингибирование синтеза цитокинов ИЛ-17А и ИЛ-22, играющих ключевую роль в патофизиологии псориаза, в модели восстановленного эпидермиса кожи человека отмечено ингибирование образования ИЛ-8 [5].

2. Ведерин – активный компонент, механизм действия которого аналогичен витамину D, способствует нормализации терминальной дифференцировки кератиноцитов, что облегчает удаление корнеоцитов с поверхности кожи. Проведена оценка эффективности

ведерина на моделях восстановленного эпидермиса, имитирующих псориазический цитокиновый профиль [5]. Ведерин наносили на модель восстановленного эпидермиса на 24 ч и вели наблюдение за гомеостазом эпидермальных клеток *in vitro*. По результатам исследования отмечено снижение образования гиперкератоза и восстановление однородной структуры рогового слоя и других слоев эпидермиса.

3. Ихтиол снижает пролиферацию кератиноцитов, ингредиент традиционно используется в качестве опции наружной терапии при псориазе. Помимо кераторегулирующего действия, ихтиол обладает противовоспалительным и противозудным эффектом. Согласно исследованию *in vitro*, ихтиол снижает скорость пролиферации кератиноцитов, способствуя нормализации их созревания, улучшает эксфолиацию клеток с поверхности кожи. Показано, что ихтиол вызывает значительную потерю когезии рогового слоя (кератолитический эффект) [6].

4. Гликолевая и салициловая кислота обладают кератолитическим действием. Исследования по оценке воздействия салициловой и гликолевой кислоты в отношении снижения когезии рогового слоя на эксплантате кожи доказали кератолитический эффект компонентов.

5. Полидоканол – синтетический ингредиент, известный также под названием лаурет-9 (Laureth 9). Компонент обладает противозудным эффектом, что доказано данными исследований на модели кератиноцитов путем стимуляции трипсином (сериновая протеаза) или SLIGKV (пептид-агонист рецептора PAR-2). По результатам измерения показано, что полидоканол в различных концентрациях существенно ингибирует активность рецепторов PAR-2.

Таким образом, активные ингредиенты средств Kertyol P.S.O. Ducray, дополняя друг друга, действуют на все основные звенья патогенеза псориаза.

Гамма средств включает восстанавливающий шампунь для устранения шелушения кожи головы и концентрат для местного применения против шелушения кожи, а также продукты для ежедневного ухода за лицом и телом – увлажняющий бальзам для тела и сверхпитательный очищающий гель.

1. Восстанавливающий шампунь для устранения шелушения кожи головы Kertyol P.S.O. Ducray рекомендован к применению при псориазе, а также различных дерматозах, сопровождающихся гиперкератозом, эритематозно-сквамозными очагами. При псориазе шампунь может быть использован как в комбинации с лекарственными препаратами, так и самостоятельно в качестве поддерживающего ухода между курсами лечения, пролонгирования ремиссии и сокращения частоты обострений. Активные компоненты шампуня (табл. 1) действуют в отношении основных звеньев патогенеза псориаза.

Исследования переносимости и эффективности шампуня Kertyol P.S.O. Ducray в интенсивной фазе лечения с переходом на поддерживающую терапию показывают значимый положительный эффект: через 1 мес. толщина/плотность псориазических бляшек уменьшается на 78%, зуд – на 77% уже после 1-го применения, на 79% улучшается качество жизни после 1 мес. использования [7].

Исследование переносимости и эффективности шампуня Kertyol P.S.O. Ducray при использовании 3 раза в неделю в комбинации с местными лекарственными препаратами (бетаметазон, гидрокортизон, клобетазол, комбинация кальципотриола и бетаметазона дипропионата) на протяжении 4 нед. продемонстрировало превосходную переносимость кожей в комбинации с терапией.

2. Концентрат для местного применения против шелушения кожи Kertyol P.S.O. Ducray может быть рекомендован для использования на коже не только волосистой части головы, но и тела. Концентрат применяется в комбинации с лекарственной терапией псориаза, может быть нанесен локально на более плотные инфильтрированные псориазические бляшки в случае интенсивного зуда. Помимо этого, концентрат может быть опцией выбора у пациентов со стероидофобией.

Открытое исследование переносимости и эффективности концентрата Kertyol P.S.O. Ducray, включавшее 46 пациентов с псориазом легкой и среднетяжелой степени тяжести (Psoriasis Area and Severity Index (PASI) < 10), показало значительное уменьшение толщины/плотности бляшек через 15 дней, через 4 нед. наблюдения – у 43%, зуда – на 56% через 8 дней применения, на 4-й неделе – на 83% [7].

ЕЖЕДНЕВНЫЙ УХОД ЗА КОЖЕЙ ПРИ ПСОРИАЗЕ

1. Увлажняющий бальзам для тела Kertyol P.S.O. Ducray рекомендован для ежедневного применения, позволяет обеспечить качественный уход за кожей при псориазе с целью пролонгирования ремиссии и снижения частоты рецидивов. Возможно использование в комбинации с лекарственными препаратами в качестве сопроводительной терапии или самостоятельно как средство основного ухода за кожей. Имеет гипоаллергенную формулу и благоприятные органолептические характеристики, не содержит кератолитических ингредиентов.

По результатам исследований эффективности средства отмечено, что уже через 1 нед. применения выраженность зуда снизилась на 39%, через 4 нед. – на 59%, уменьшение выраженности ксероза кожи – на 47% через 1 нед. [7]. Исследования средства в комбинации с наружными (глюкокортикоиды, кальципотриол) или системными (фототерапия, ацитретин, генно-инженерные биологические препараты: иксекизумаб, этанерцепт, инфликсимаб) лекарственными препаратами при ежедневном однократном нанесении подтверждают дополнительное усиление противозудного эффекта, снижение выраженности ксероза.

2. Сверхпитательный очищающий гель Kertyol P.S.O. Ducray – средство для ежедневного ухода за кожей лица и тела при псориазе. Не содержит кератолитических ингредиентов, поскольку они могут стать причиной обострения псориазического процесса в прогрессирующей стадии. Средство обладает хорошими косметическими качествами, отличной толерантностью кожи и глаз, что подтверждено данными исследований. Гель имеет био-разлагаемую гипоаллергенную формулу (соответствует

- **Таблица 2.** Рекомендации по применению гаммы средств Kertyol P.S.O. Ducray
- **Table 2.** Recommendations for use of Kertyol P.S.O. Ducray range

Этап лечения	Применение
Псориаз волосистой части головы	
Фаза интенсивной терапии (в сочетании с лекарственными средствами в период обострений псориаза)	Восстанавливающий шампунь 3 раза в неделю в течение 4 нед. и (или) Концентрат 1 раз в день в течение 4 нед.
Поддерживающий уход	Восстанавливающий шампунь 1 раз в неделю. Концентрат 2 раза в неделю
Кожа лица и тела	
Фаза интенсивной терапии (в сочетании с лекарственными средствами в период обострений псориаза)	Концентрат 2 раза в день в течение 4 нед. <i>Ежедневный уход</i> Сверхпитательный очищающий гель 1–2 раза в день. Увлажняющий бальзам для тела 1 раз в день
Поддерживающий уход	Концентрат 2 раза в неделю на области, где обычно локализуются высыпания в период обострения. <i>Ежедневный уход</i> Сверхпитательный очищающий гель 1–2 раза в день. Увлажняющий бальзам для тела 1 раз в день

международному стандарту OECD 301B) и оптимальный pH (4,6). Средство очищает, успокаивает и защищает кожу при псориазе.

Общие рекомендации по применению средств Kertyol P.S.O. Ducray приведены в *табл. 2*.

Цель исследования – оценить эффективность включения средств Kertyol P.S.O. Ducray в схему лечения пациентов с псориазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В выборку вошли 20 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил $32,7 \pm 4,3$ года), находящихся под динамическим наблюдением в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии с вульгарным псориазом и локализацией высыпаний на гладкой коже и волосистой части головы. Псориазический процесс у всех пациентов носил легкий/среднетяжелый характер (PASI < 10), стационарная стадия.

Все пациенты получали следующую схему терапии. При высыпаниях на гладкой коже применяли концентрат против шелушения кожи Kertyol P.S.O. Ducray 2 раза в день в комбинации с препаратом кальципотриол 1 раз в день, терапия в течение 4 нед., всем пациентам рекомендовано проведение коррекции ежедневного ухода за кожей: мытье с использованием сверхпитательного очищающего геля и в качестве эолента – увлажняющий бальзам для тела Kertyol P.S.O. Ducray. На кожу волосистой части головы пациенты наносили концентрат Kertyol P.S.O. Ducray 1 раз в день, использовали восстанавливающий шампунь 3 раза в неделю в комбинации с лекарственным препаратом кальципотриол + бетаметазона дипропионат 1 раз в день, терапия в течение 4 нед.

Через 4 нед. проведена клиническая оценка эффективности лечения с использованием индексов PASI, противозудное действие определено с помощью 10-бальной визуальной аналоговой шкалы (Visual Analog scale – VAS),

для оценки влияния на качество жизни определена динамика дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index – DLQI).

Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы STATISTICA 10 с применением методов для малых выборок.

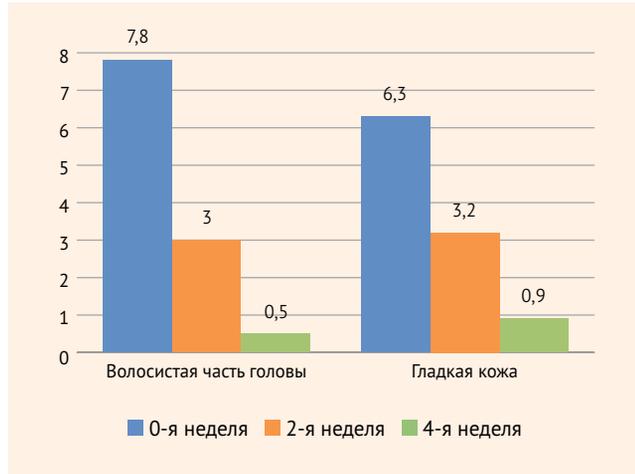
РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам клинического наблюдения на фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика по всем исследуемым индексам и шкалам. На 2-й неделе терапии среднее снижение индекса PASI при комплексной оценке клинических проявлений на гладкой коже и волосистой части головы составило 55,2%, на 4-й неделе – 89,6% (*рис. 1*). В отношении противозудного эффекта динамика VAS зуда показала среднее снижение показателя на 2-й неделе на 54,2%, на 4-й – 90,6% (*рис. 2*). Важным показателем эффективности терапии является влияние на качество жизни пациента. На фоне терапии с включением продуктов из гаммы средств Kertyol P.S.O. Ducray уже на 2-й неделе DLQI в среднем снизился на 52,9%, на 4-й – на 89,5% (*рис. 3*).

На *рис. 4* приведен клинический пример эффективности включения средств Kertyol P.S.O. Ducray у пациентки 20 лет с диагнозом «псориаз обыкновенный с поражением волосистой части головы». Пациентке был проведен курс терапии с применением концентрата Kertyol P.S.O. Ducray 1 раз в день, восстанавливающего шампуня по схеме 3 раза в неделю в комбинации с лекарственным препаратом кальципотриол + бетаметазона дипропионат 1 раз в день в течение 4 нед. На фоне проводимой терапии отмечено выраженное улучшение всех показателей оценки тяжести псориаза, купирование зуда уже на 2-й неделе терапии. Показатель DLQI (качество жизни) снизился с 23 до 3 баллов. Пациентка продолжает поддерживающее лечение со стабилизацией псориазического процесса.

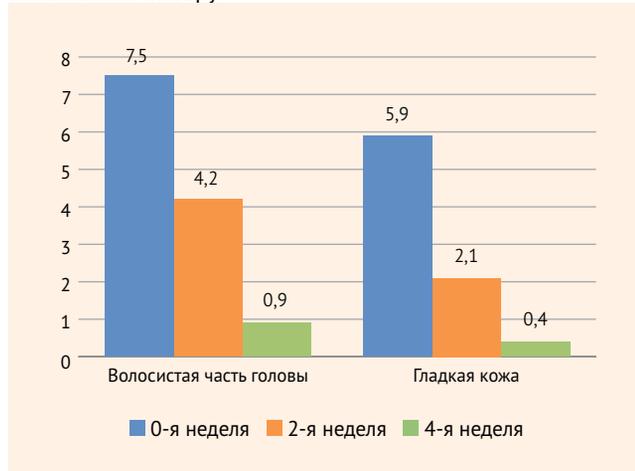
● **Рисунок 1.** Динамика индекса PASI на фоне комбинированной терапии

● **Figure 1.** Changes in PASI scores during combination therapy



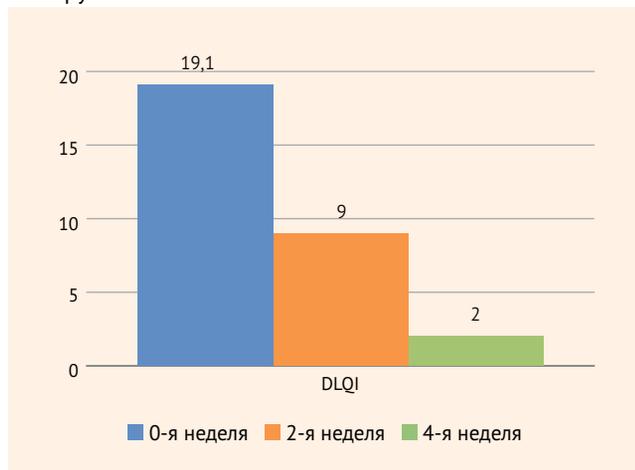
● **Рисунок 2.** Динамика зуда (шкала VAS) на фоне комбинированной терапии

● **Figure 2.** Changes in itch intensity scores (VAS) during combination therapy



● **Рисунок 3.** Динамика индекса DLQI на фоне комбинированной терапии

● **Figure 3.** Changes in DLQI scores during combination therapy



● **Рисунок 4.** Пациентка Л., 20 лет, с диагнозом «псориаз обыкновенный с поражением волосистой части головы». Динамика псориатического патологического процесса: до начала (А) и через 4 недели терапии (В)

● **Figure 4.** A 20-year-old patient diagnosed with psoriasis vulgaris of the scalp. Changes in the psoriatic pathological process: before (A) and 4 weeks after therapy (B)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время дерматокосметология представляет собой направление дерматологии, использующее косметические средства в научно обоснованном лечении различных заболеваний кожи. Врачи-дерматовенерологи активно рекомендуют применение дерматокосметики, которая может быть использована самостоятельно для поддержания ремиссии или в качестве дополнения к лекарственным препаратам, в том числе уменьшая негативные последствия некоторых видов лечения. Включение линейки средств Kertyol P.S.O. Ducray в традиционные схемы лечения псориаза демонстрирует более быструю динамику инволюции клинических признаков на фоне терапии, способствует пролонгированию ремиссии, уменьшению зуда, тем самым значительно улучшает качество жизни пациентов. Помимо этого, отмечена превосходная переносимость лечения в комбинации с лекарственными препаратами, а также хорошие органолептические свойства косметических средств.



Поступила / Received 27.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2023
Принята в печать / Accepted 12.08.2023

Список литературы / References

1. Потехаев НН, Жукова ОВ, Артемьева СИ. Псориаз: персонализированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. *Медицинский совет*. 2020;(12):28–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>. Potekaev NN, Zhukova OV, Artemyeva SI. Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(12):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>.
2. Brandt FS, Cazzaniga A, Hann M. Cosmeceuticals: current trends and market analysis. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(3):141–143. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2011.05.006>.
3. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, Hawk J, Sanchez-Viera M, Wolkenstein P. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1409–1417. <https://doi.org/10.1111/jdv.12497>.
4. Lv QW, Zhang W, Shi Q, Zheng WJ, Li X, Chen H et al. Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1078–1086. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204807>.
5. Wang Y, Lin Z, Zhang B, Jiang Z, Guo F, Yang T. *Cichorium intybus* L. Extract Suppresses Experimental Gout by Inhibiting the NF- κ B and NLRP3 Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4921. <https://doi.org/10.3390/ijms20194921>.
6. Thouvenin MD, Dalmon S, Theunis J, Lauze C, Coubetgergues H, Mengeaud V, Calvet B. Tolerance and efficacy of a new celastrol-containing balm as adjunct care in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl. 6):10–16. <https://doi.org/10.1111/jdv.16691>.
7. Szepletowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain*. 2016;20(1):41–46. <https://doi.org/10.1002/ejp.768>.

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
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; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

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