



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 2

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ДЕРМАТОЛОГИЯ / КОСМЕТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

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 15 марта 2024 г.

Тираж 6500 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

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 ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен 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, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует 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 Федера-
ции и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал
открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего
(СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минуткин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

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
March 15, 2024.

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>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

Жукова Ольга Владимировна, 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 Герацци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Гусаев 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*)

Еровиценов 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*)

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

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

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

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

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

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

Корсиня 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., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шляхова 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 терапии и 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 Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 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 the 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.), Professor, 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. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of 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*)

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., Sverzhetskiy 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.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (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*)

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

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

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, 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. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of 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*)

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*)

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

Содержание

Заболевания кожи

Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Новик Г.А., Сухотина А.Г., Воробьева А.С., Баграмова Г.Э., Безукладнова А.А. Терапевтические возможности лечения и контроля рецидивирующего течения atopического дерматита тяжелой степени тяжести.	8
Жукова О.В., Терещенко Г.П., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Немер А.А.М. Современные реалии коррекции нарушений кожного барьера при различных заболеваниях	19
Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Костина Е.М. Изучение роли кортизола в патогенезе atopического дерматита при беременности	28
Жукова О.В., Артемьева С.И. Терапия среднетяжелого бляшечного псориаза	34
Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Гаджигороева А.Г. Ингибиторы янус-киназ в терапии коморбидных заболеваний – atopического дерматита и гнездой алопеции: обзор литературы и опыт клинической практики	44
Мильтзихова Д.Р., Сакания Л.Р., Церикидзе Н.Г., Корсунская И.М. Проблема терапии акне и розацеа у женщин репродуктивного возраста	54
Силина Л.В. Комплексная терапия контактного дерматита: от теории к практике.	61
Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Опыт применения ингибитора интерлейкина-23 гуселькумаба у пациентов с тяжелым псориазом и влияние заболевания на психоэмоциональный фон	68
Вилочкина А.Д., Линдвер В.С., Галухина Е.А., Муртазина Я.О., Гаранова У.А., Чеканова А.Р., Раевский К.П. Методы терапии розацеа для достижения стойкой ремиссии в условиях мегаполиса	76
Олисова О.Ю., Грекова Е.В. Современные подходы к лечению поверхностных пиодермий в практике дерматолога.	84
Жукова О.В., Острецова М.Н., Костецкая А.В., Савастенко А.Л., Исмагуллаева С.С., Соколовская Ю.А. Поствоспалительная гиперпигментация, вызванная акне: возможности наружной терапии	90
Невозинская З.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Экзема кистей – частый диагноз в повседневной практике.	98
Дворянкова Е.В., Шевченко Г.А. Околораневые поражения кожи аллергической природы	105
Ливзан М.А., Гаус О.В., Екимов И.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: механизмы коморбидности и подходы к терапии	113
Сакания Л.Р., Павлова А.В., Корсунская И.М. Хейлиты: причины, терапия и профилактика	122
Жукова О.В., Артемьева С.И. Преимущества ингибитора ИЛ-17 иксекизумаба в терапии тяжелых форм псориаза.	128

Косметология

Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Аппликационная анестезия при выполнении инвазивных процедур в дерматологии и косметологии	136
--	-----

Заболевания ногтей

Курдина М.И., Коленько Н.Г. Терапия натакамибом псориагической ониходистрофии	144
---	-----

Content

Dermal diseases

Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Novik G.A., Sukhotina A.G., Vorobeva A.S., Bagramova G.E., Bezukladnova A.A. Therapeutic potential of the treatment and control of severe recurrent atopic dermatitis.	8
Zhukova O.V., Tereshchenko G.P., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Nemer A.A.M. Modern realities of correction of skin barrier disorders in various diseases	19
Kandrashkina Ju.A., Orlova E.A., Kostina E.M. Studying the role of cortisol in the pathogenesis of atopic dermatitis during pregnancy.	28
Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Therapy of moderate-to-severe plaque psoriasis.	34
Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Gadzhigoroeva A.G. JAK-inhibitors in the therapy of comorbid diseases – atopic dermatitis and alopecia areata: literature review and experience of clinical practice	44
Mildzikhova D.R., Sakaniya L.R., Tserikidze N.G., Korsunskaya I.M. The problem of treating acne and rosacea in women of reproductive age	54
Silina L.V. Complex therapy of contact dermatitis: from theory to practice.	61
Svechnikova E.V., Zhufina S.E. Experience with interleukin-23 inhibitor guselkumab using in patients with severe psoriasis and the impact of the disease on the psycho-emotional background.	68
Vilochkina A.D., Lindover V.S., Galukhina E.A., Murtazina Ya.O., Garanova U.A., Chekanova A.R., Raevskiy K.P. Methods of rosacea treatment to achieve stable remission in a megalopolis.	76
Olisova O.Yu., Grekova E.V. Modern approaches to the treatment of superficial pyoderma in the practice of a dermatologist.	84
Zhukova O.V., Ostretsova M.N., Kostetskaia A.V., Savastenko A.L., Ismatullaeva S.S., Sokolovskaya Yu.A. Post-inflammatory hyperpigmentation post-acne: possibilities of topical therapy	90
Nevozinskaya Z.A., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M. Hand eczema: a common diagnosis in everyday practice.	98
Dvoriankova E.V., Shevchenko G.A. Peri-wound skin lesions of allergic nature	105
Livzan M.A., Gaus O.V., Ekimov I.N. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: mechanisms of comorbidity and approaches to therapy	113
Sakaniya L.R., Pavlova A.V., Korsunskaya I.M. Cheilitis: causes, therapy and prevention.	122
Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Advantages of IL-17 inhibitor, ixekizumab, in the treatment of severe psoriasis.	128

Cosmetology

Svechnikova E.V., Zhufina S.E. Topical anaesthesia for invasive procedures in dermatology and cosmetology.	136
---	-----

Nail diseases

Kurdina M.I., Kolenko N.G. Therapy of netakimab in nail psoriasis	144
---	-----

Терапевтические возможности лечения и контроля рецидивирующего течения atopического дерматита тяжелой степени тяжести

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, А.С. Стадникова^{1,2}, Г.А. Новик³, А.Г. Сухотина², А.С. Воробьева², Г.Э. Баграмова¹, А.А. Безукладнова¹

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

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

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

Резюме

Атопический дерматит – это наследственно обусловленное воспалительное заболевание кожи, свойственным характеристикам которого присуще наличие зуда, длительное повторяющееся течение и определенная эволютивная динамика. Атопический дерматит средней и тяжелой степени тяжести рассматривается как системное заболевание, которое утяжеляет течение сопутствующих патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых, нервно-психических и злокачественных заболеваний. В данной статье представлены основные сведения о средней и тяжелой степени тяжести atopического дерматита, подробно разобраны статистические эпидемиологические и патогенетические данные, сделаны акценты на проблемах качества жизни больных. Известно, что еще несколько лет назад терапия средней и тяжелой степени atopического дерматита проводилась системными кортикостероидами и классическими иммуносупрессантами, но они имели ограниченную эффективность и не подходили для долгосрочного лечения из-за их профиля безопасности. В статье освещены разработки новых эффективных и удобных в применении методов лечения atopического дерматита, что привело к появлению селективных ингибиторов янус-киназы. В обзоре представлены основные механизмы действия селективных ингибиторов янус-киназы и их влияние на барьерную функцию кожи. Представлены данные исследований по доказанной эффективности с высокой безопасностью при лечении самого первого препарата из группы селективных ингибиторов – упадацитиниба. В статье авторы привели собственное клиническое наблюдение применения упадацитиниба у подростков с тяжелым течением atopического дерматита. Применение препарата упадацитиниб в описанных клинических случаях привело к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов воспалительных заболеваний кожи.

Ключевые слова: atopический дерматит, селективный ингибитор янус-киназы 1-го типа, упадацитиниб, системная терапия, сопутствующие заболевания

Для цитирования: Тамразова ОБ, Стадникова АС, Новик ГА, Сухотина АГ, Воробьева АС, Баграмова ГЭ, Безукладнова АА. Терапевтические возможности лечения и контроля рецидивирующего течения atopического дерматита тяжелой степени тяжести. *Медицинский совет.* 2024;18(2):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-056>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of the treatment and control of severe recurrent atopical dermatitis

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, Antonina S. Stadnikova^{1,2}, Gennady A. Novik³, Aleksandra G. Sukhotina², Alexandra S. Vorobeveva², Gayane E. Bagramova¹, Anastasia A. Bezukladnova¹

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

² Bashlyaeva City Children's Clinical; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a hereditary inflammatory skin disease characterized by pruritus, a long recurrent course and certain evolutionary dynamics. Atopic dermatitis of moderate and severe severity is considered a systemic disease that exacerbates the course of associated pathologies, including cardiovascular, neuropsychiatric, and malignant diseases. The current paper presents the essentials about moderate and severe severity atopical dermatitis, statistical epidemiologic and pathogenetic data is thoroughly processed, the issues of the quality of life of such patients are especially accentuated. It is known that a few years ago the therapy of moderate and severe atopical dermatitis was based on systemic corticosteroids and classical immunosuppressants, but they had limited efficacy and were not suitable for long-term treatment due to their safety profile. This article highlights the development of new effective and easy-to-use therapies for atopical dermatitis, which led to the emergence of selective Janus kinase inhibitors. The review presents the way selective inhibitors of Janus kinases works and their effect on the barrier function of the skin. The paper provides the research data on the very first drug from the group of selective inhib-

itors - upadacitinib, which proved its efficacy on a par with a high degree of safety. The authors presented their own clinical observation of the use of upadacitinib in adolescents with severe atopic dermatitis. The use of upadacitinib in the described clinical cases led to a decrease in the severity of subjective and objective symptoms of inflammatory skin diseases.

Keywords: atopic dermatitis, selective Janus kinase type 1 inhibitor, upadacitinib, systemic therapy, comorbidities

For citation: Tamrazova OB, Stadnikova AS, Novik GA, Sukhotina AG, Vorobeva AS, Bagramova GE, Bezukladnova AA. Therapeutic potential of the treatment and control of severe recurrent atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-056>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – это генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, для которого характерны длительное рецидивирующее течение, наличие зуда и определенная эволютивная динамика [1]. АтД средней и тяжелой степени рассматривается как системное заболевание, которое утяжеляет течение сопутствующих патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых, нервно-психических и злокачественных заболеваний [2].

В настоящее время АтД является глобальной проблемой здравоохранения, оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни больных и их близких, социальные и экономические аспекты их жизнедеятельности [3, 4]. При проведении метаанализа 37 проспективных исследований с участием 4 082 детей было выявлено, что чаще всего дети с АтД страдают от ограниченного рациона питания, зуда, нарушения сна, ношения одежды, ограничения двигательной активности (в т. ч. занятия спортом, участие в подвижных играх), что оказывает негативное влияние на социализацию ребенка [5]. В исследовании P. Beattie было отмечено, что нарушения качества жизни при умеренных и тяжелых формах АтД сопоставимы с таковыми при псориазе, муковисцидозе, бронхиальной астме, заболеваниях почек и только у церебрального паралича показатель индекса качества жизни пациентов был выше [6].

По международным статистическим данным, в мире АтД страдает до 20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 2–8% [7]. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост распространенности и заболеваемости АтД: ежегодно заболевание диагностируют у 17,1% взрослых и 22,6% детей, где 9,6% – это впервые выявленные случаи у детей [8]. Международные статистические данные о распространенности АтД среди детей показывают небольшое преобладание лиц мужского пола: у детей в возрасте до 1 года заболевание наблюдается у 24% девочек и 35% мальчиков, у подростков в возрасте 12–14 лет данные показатели составили: 9,64% у девочек, 17,10% у мальчиков [8].

Манифестация АтД происходит в возрасте от 3 до 6 мес. (рис. 1), поэтому около 60% случаев заболевания диагностируется в течение первого года жизни ребенка, а 90% – в течение первых 5 лет.

Несмотря на то что у большинства детей к подростковому возрасту в течении АтД наблюдается стойкая ремиссия, у 10–30% пациентов после подросткового возраста заболевание сохраняется (рис. 2) [9].

АтД может являться предшественником последовательного развития других аллергических заболеваний – компонентов «атопического марша»: астмы и аллергического ринита [10]. Прогноз формирования атопической болезни не всегда предсказуем: у некоторых пациентов с АтД с возрастом не развиваются другие аллергические заболевания, тогда как у других может появляться или астма, или аллергический ринит, или полный «атопический марш» в течение короткого периода времени [11]. L. Yang предположил, что возможные факторы риска развития «атопического марша», вероятнее всего, заложены непосредственно в особенностях течения АтД, который может оказать влияние на дальнейшую траекторию формирования аллергических заболеваний [12]. Так, ученые показали, что тяжелое течение АтД в возрасте 3 лет способствует появлению у детей сенсibilизации к аэроаллергенам и развитию аллергического ринита в более позднем детском возрасте [13]. Отмечается значимая корреляция АтД

● **Рисунок 1.** Младенческая форма атопического дерматита
● **Figure 1.** Infantile-onset atopic dermatitis



● **Рисунок 2.** Взрослая форма атопического дерматита
● **Figure 2.** Adult-onset atopic dermatitis



и пищевой аллергии. Так, в исследовании с включением 321 ребенка младенческого возраста была выявлена зависимость между АтД и сенсибилизацией к арахису [14].

Ученые отметили, что у взрослых пациентов с АтД возрастает риск развития неаллергических коморбидных состояний: сердечно-сосудистых, аутоиммунных, нервно-психических, злокачественных заболеваний, инфекций и метаболического синдрома [15]. Корреляцию сердечно-сосудистых заболеваний и АтД можно объяснить тем, что воспалительные поражения эндотелия сосудов являются проявлением Th2-иммунного ответа при тяжелом течении АтД [16]. Ученые отметили, что повышение индекса массы тела также коррелирует с АтД. При проведении британского метаанализа 33 проспективных исследований с участием 506 202 детей была выявлена прямая корреляция АтД с увеличением индекса массы тела на каждый 1 кг/м² [17]. В американском исследовании с участием 4 898 детей было отмечено, что наличие ожирения в раннем детском возрасте являлось фактором риска развития АтД у более взрослых детей [18]. При проведении эпидемиологического исследования в 2019 г. с включением 435 019 пациентов была выявлена прямая корреляция между АтД и риском инфицирования COVID-19, но с другой стороны, со сниженным риском искусственной вентиляции легких у таких пациентов [19].

АтД является многофакторным генетически детерминированным воспалительным заболеванием кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи [20]. В настоящий момент ученые не пришли к выводу, что первично в развитии АтД: дисфункция эпидермального барьера или дисрегуляция иммунной системы [21]. В связи с этим были предложены две теории патогенеза АтД: outside-to-inside (снаружи – внутрь) и inside-to-outside (изнутри – наружу). Первая теория outside-to-inside предполагает, что повреждение барьерной функции кожи в результате нарушения дифференцировки кератиноцитов способствует проникновению аллергенов с последующей активацией иммунной системы. С другой стороны, теория inside-to-outside рассматривает АтД как заболевание, связанное с иммунными нарушениями, при которых активация Th2-лимфоцитов и продукция ими цитокинов, включая ИЛ-4 и ИЛ-13, приводят к поражению кожи и дальнейшей стимуляции Th2-воспалительного иммунного ответа [22].

Следовательно, в острой фазе АтД преобладает инициация передачи сигналов от Th2/Th22-путей иммунного ответа, тогда как при хроническом течении отмечается переход Th2 на Th1-иммунный ответ. В поврежденной коже при АтД присутствуют высокие уровни воспалительных цитокинов, включая цитокины Th2 (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31), Th22 (ИЛ-22) и Th1 (ИФН-γ), что ухудшает барьерную функцию кожи за счет снижения экспрессии эпителиальных барьерных молекул, а именно филагрина, лорикрина, периплакина и клаудинов [23].

Еще несколько лет назад терапия тяжелых случаев АтД проводилась системными кортикостероидами и классическими иммуносуппрессантами, но они имели ограниченную эффективность и не подходили для долгосрочного

лечения из-за их профиля безопасности. Дупилумаб (ингибитор ИЛ-4/ИЛ-13) стал первым одобренным биологическим препаратом для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД [24]. В последующем продолжалась разработка новых эффективных и удобных в применении методов лечения АтД, что привело к появлению селективных ингибиторов янус-киназ (JAK). Ингибиторы янус-киназ способны блокировать несколько цитокиновых путей одним агентом [25]. Способность к неполному обратимому селективному ингибированию определенного JAK-пути приводит к частичному снижению активности цитокинов, что может иметь значение для протекания других важных физиологических процессов.

Путь JAK-STAT является важным регулятором иммунной функции. JAK активирует белки STAT, которые действуют как факторы транскрипции, транспортируются в ядро и активируют различные факторы роста и провоспалительные цитокины. Семейство JAK-киназ состоит из четырех молекул: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы-2 (TYK2). Аналогично существует шесть белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6). Каждый белок JAK активируется разными цитокинами, а также может активировать отдельные белки STAT, создавая различные комбинации JAK-STAT, которые определяют особенности развития и функционирования иммунных клеток [26].

Ингибиторы JAK первого поколения включают тофациитиниб, руксолитиниб, барицитиниб и олацитиниб, однако они лишены специфичности и имеют повышенный риск нежелательных побочных эффектов. В результате было разработано второе поколение ингибиторов JAK, селективных в отношении белка JAK1, а именно упадацитиниб и аброцитиниб, которые были одобрены в 2021 г. Европейским агентством по лекарственным средствам, Министерством здравоохранения Канады и в 2022 г. FDA для лечения АтД средней и тяжелой степени тяжести [27].

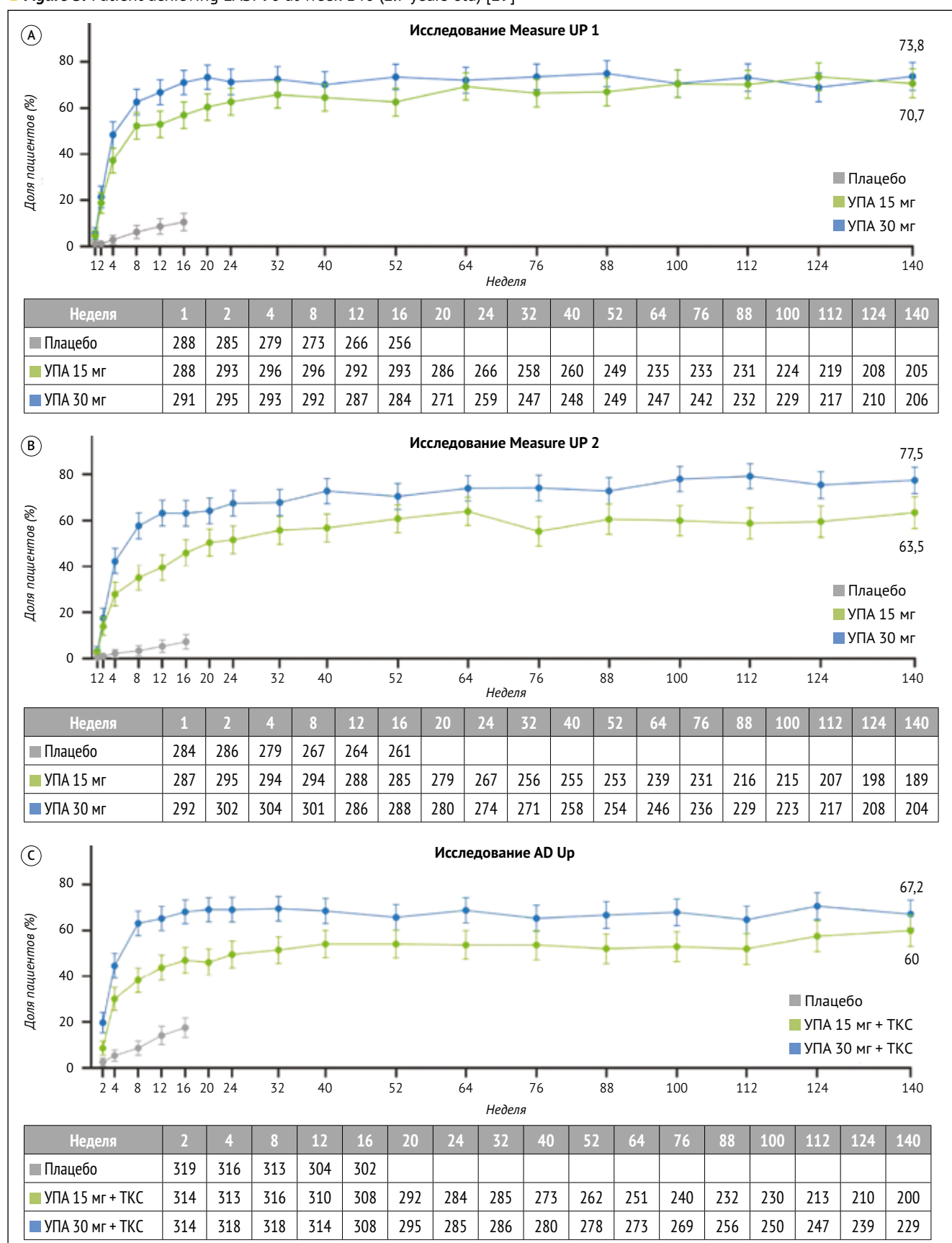
В проведенных исследованиях была продемонстрирована хорошая эффективность с высокой безопасностью при лечении АтД средней и тяжелой степени тяжести первым ингибитором JAK1 – упадацитинибом. По данным 3-й фазы клинических исследований с участием более 2 500 пациентов во всем мире (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 и AD UP) была доказана эффективность и благоприятный профиль «польза/риск» упадацитиниба как в монотерапии, так и в сочетании с ТКС у взрослых и подростков с 12 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД. По результатам исследования через 16 нед. терапии была достигнута первичная конечная точка – показатель EASI 75 среди пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг, у 70 и 80% соответственно по сравнению с 16% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$) [28].

Более длительное наблюдение пациентов, принимавших упадацитиниб, продемонстрировало достижение показателя EASI 90 в течение 140 нед. терапии (рис. 3) [29].

В многоцентровом рандомизированном прямом сравнительном исследовании фазы 3b (HEADS UP) значительно большая доля пациентов, получавших лечение упадацитинибом по сравнению с дупилумабом, достигла показателей EASI 75, EASI 90 и EASI 100 к 16-й нед. ($p < 0,01$ для всех конечных точек) [12]. Достоверные различия между двумя

● **Рисунок 3.** Достижение EASI 90 в течение 140 нед. (2,7 года) [29]

● **Figure 3.** Patient achieving EASI 90 at week 140 (2.7 years old) [29]



У пациентов из группы плацебо, повторно рандомизированных после 16-й недели в группы УПА 15 мг или 30 мг, показатели ответа на 140-й неделе были такими же, как и у пациентов, изначально получавших УПА (данные не показаны).

УПА – упадацитиниб; ТКС – топические кортикостероиды; EASI – индекс тяжести и распространенности экземы

группами лечения ($p < 0,05$) проявились уже на 1-й нед. для EASI 75 и EASI 90 и на 4-й нед. для EASI 100. Так, к 16-й нед. терапии достижение полной ремиссии (EASI 100) было достигнуто у каждого третьего пациента (28,4%) при приеме упадацитиниба в дозе 30 мг и у 7,9% пациентов при приеме дупилумаба. Также значимые различия наблюдались и по облегчению зуда – 35,5% пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг, и 16,2% пациентов, получавших дупилумаб, достигли ЧРШ зуда 0/1 балл через 16 нед. терапии [30].

Таким образом, в исследованиях фазы 3 по эффективности и безопасности упадацитиниба были продемонстрированы благоприятные результаты по соотношению «польза – риск». Приводим собственное клиническое наблюдение применения упадацитиниба у подростков с тяжелым течением АтД.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Д. 17 лет обратилась в ДГКБ им. З.А. Башляевой 10.04.2022 г. с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза – проявления АтД у пациентки с раннего детского возраста. Кожный процесс носил рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около 2 раз в год, одна из возможных причин обострения – нервно-эмоциональное перенапряжение, потливость. На протяжении последних 2 лет течение заболевания приобрело непрерывно рецидивирующий характер, устойчивый к терапии. Пациентка неоднократно проходила стационарное лечение, получала короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную терапию, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. Кроме того, периодически наблюдалось вторичное инфицирование

кожных высыпаний, ввиду которого пациентка получала внутрь и наружно антибактериальные препараты с кратковременным положительным эффектом.

Учитывая тяжелое рецидивирующее течение АтД, отсутствие стойкого положительного эффекта от системной противовоспалительной терапии пациентке было решено начать терапию ингибиторами янус-киназ – препаратом упадацитиниб.

При осмотре у пациентки на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы ярко-розового цвета с нечеткими границами, мелко-пластинчатым шелушением на поверхности, множественными эксфолиациями, покрытыми серозно-геморрагическими корками (рис. 4).

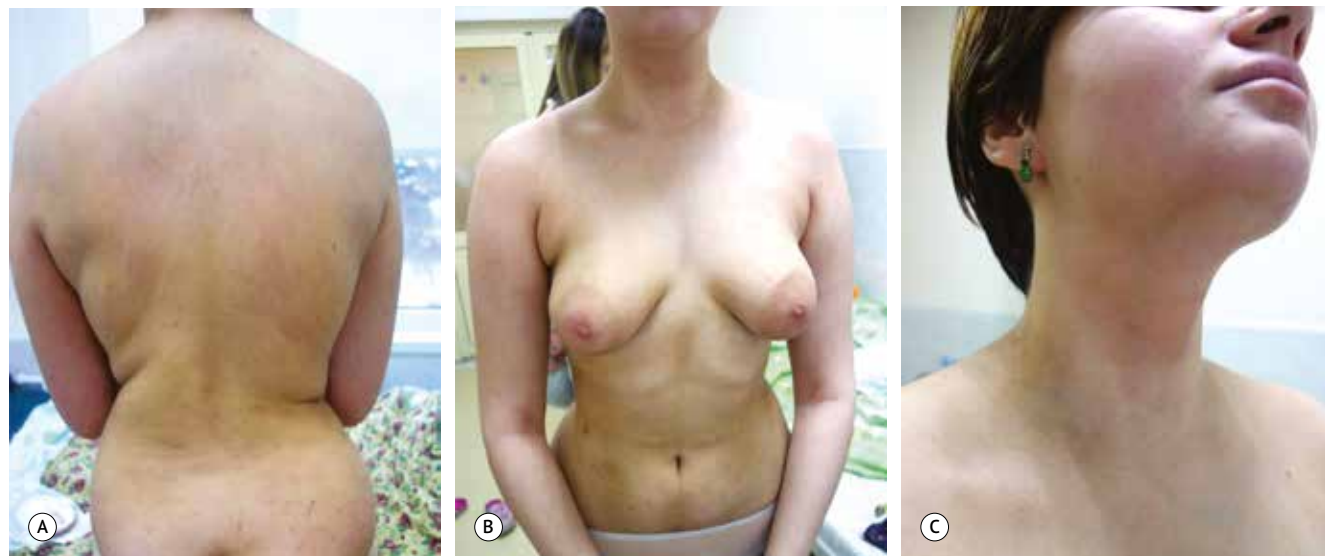
Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью с муковидным шелушением; отмечались выраженная сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, белый стойкий дермографизм, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи. Основной субъективной жалобой пациентки являлся выраженный зуд кожи туловища, оценка по шкале SCORAD составила 58 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 18%, IgE общий – 1500 МЕ/мл.

Пациентке был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, тяжелой степени тяжести, непрерывно-рецидивирующее течение».

Пациентке была назначена следующая терапия: препарат упадацитиниб в дозировке 15 мг/сут в сочетании со стандартной наружной терапией (комбинированные ГКС с антибактериальным и противогрибковым компонентом, эмоленты). Через пять недель после приема препарата упадацитиниб в сочетании со стандартной наружной терапией отмечался регресс высыпаний и зуда на 60–70% по сравнению с исходным состоянием.

● **Рисунок 4.** Пациентка К., 17 лет. Атопический дерматит тяжелого течения, кожный процесс до начала лечения упадацитинибом (SCORAD – 58 баллов)

● **Figure 4.** A 17-year-old female patient K.: severe atopic dermatitis, skin process before initiation of upadacitinib therapy (SCORAD – 58 points)



Объективно через 5 нед. терапии препаратом упадацитиниб: на коже шеи, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы светло-розового цвета, с нечеткими границами, шелушение на поверхности отсутствовало (рис. 5).

Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью; отмечались незначительная сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи, оценка SCORAD составила 25 баллов. В отношении лабораторных показателей отмечалось снижение содержания эозинофилов в крови до 16%, IgE общего – до 140,5 МЕ/мл, в ОАК и биохимическом анализе крови – без изменений. В настоящий момент пациентка продолжает терапию препаратом упадацитиниб амбулаторно под наблюдением у дерматолога. В целом пациентка с тяжелым течением АтД, не отвечающая на стандартные методы терапии, хорошо перенесла лечение упадацитинибом, что подтверждает безопасность и высокую эффективность данного препарата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Т. 16 лет обратилась в ДГКБ им. З.А. Башляевой 27.01.2023 г. с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза пациентка больна АтД с младенческого возраста. В возрасте 3 лет у пациентки отмечалась длительная ремиссия кожного процесса с обострением в подростковом возрасте, связывает с нервно-эмоциональным перенапряжением. Пациентка неоднократно проходила стационарное лечение, получала короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную терапию, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 6 лет у пациентки был дебют аллергического ринита. При обследовании у врача-аллерголога была выявлена бытовая, грибковая, эпидермальная и пыльцевая аллергия.

Учитывая тяжелое рецидивирующее течение АтД, отсутствие стойкого положительного эффекта от системной противовоспалительной терапии, пациентке было решено начать терапию ингибиторами янус-киназ – препаратом упадацитиниб.

При осмотре у пациентки на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы ярко-розового цвета с четкими границами, мелкопластинчатым шелушением на поверхности, множественными эксфолиациями, покрытыми серозно-геморрагическими корками (рис. 6).

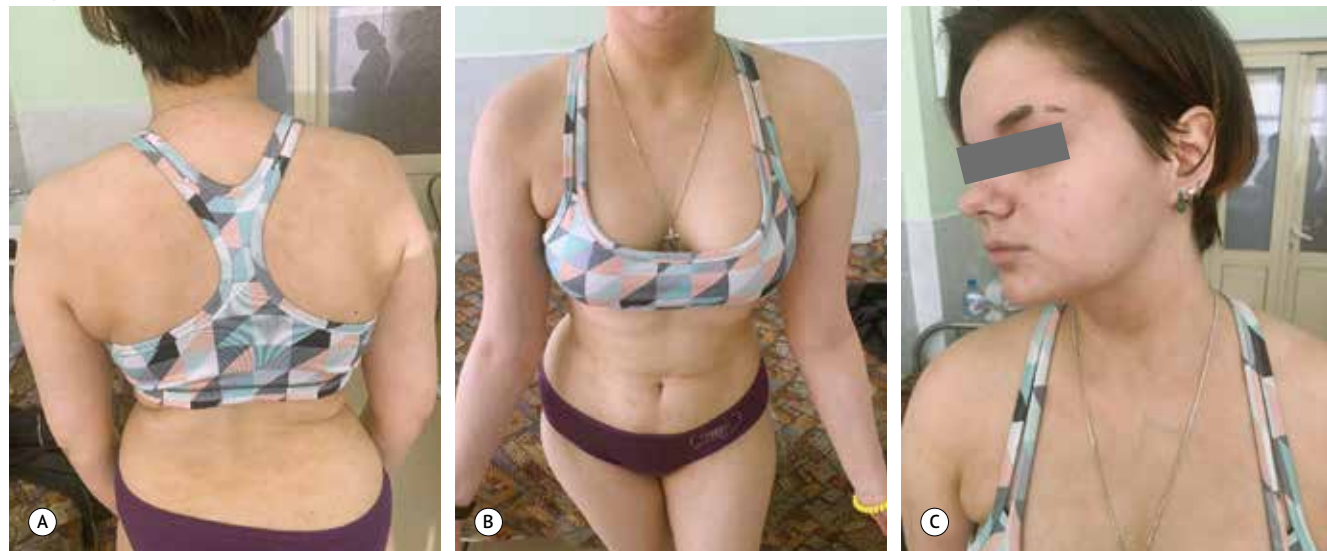
Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью с муковидным шелушением; отмечались выраженная сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, белый стойкий дермографизм, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи. Основной субъективной жалобой пациентки являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составила 68 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 18%, IgE общий – 2000,5 МЕ/мл.

Пациентке был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, тяжелой степени тяжести, вторичное инфицирование. Аллергический ринит, персистирующего течения. Бытовая, эпидермальная, пыльцевая, грибковая сенсibilизация».

Пациентке была назначена следующая терапия: препарат упадацитиниб в дозировке 15 мг/сут в сочетании со стандартной наружной терапией (комбинированные ГКС с антибактериальным и противогрибковым компонентом, эмоленты). Через пять недель после приема препарата упадацитиниб в сочетании со стандартной наружной терапией отмечался регресс высыпаний и зуда на 70–80% по сравнению с исходным состоянием.

Объективно через 5 нед. терапии препаратом упадацитиниб: на коже нижних конечностей отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с фиолетовым оттенком,

- **Рисунок 5.** Пациентка К., 17 лет. Кожный процесс через пять недель приема препарата упадацитиниб (SCORAD – 20 баллов)
 ● **Figure 5.** A 17-year-old female patient K.: skin process after 5 weeks of upadacitinib therapy (SCORAD – 20 scores)



● **Рисунок 6.** Пациентка Т., 16 лет. Атопический дерматит тяжелого течения, кожный процесс до начала лечения упадацинибом (SCORAD – 68 баллов)

● **Figure 6.** A 16-year-old female patient T.: severe atopic dermatitis, skin process before initiation of upadacitinib therapy (SCORAD – 68 points)



с нечеткими границами, шелушение на поверхности отсутствовало (рис. 7).

Кожа век характеризовалась легкой складчатостью; отмечались сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи, оценка SCORAD составила 15 баллов. На коже лица отмечалось легкое проявление акне. В отношении лабораторных показателей отмечалось снижение содержания эозинофилов в крови до 16%, IgE общего – до 500,5 МЕ/мл, в ОАК и биохимическом анализе крови – без изменений. В настоящий момент пациентка продолжает терапию препаратом упадациниб амбулаторно под наблюдением у дерматолога. Пациентка с проявлениями сочетанных атопических заболеваний, не отвечающая на стандартные методы терапии АД, хорошо перенесла лечение упадацинибом, что демонстрирует благоприятные результаты по соотношению «польза – риск».

● **Рисунок 7.** Пациентка Т., 16 лет. Кожный процесс через пять недель приема препарата упадациниб (SCORAD – 15 баллов)

● **Figure 7.** A 16-year-old female patient T.: skin process after 5 weeks of upadacitinib therapy (SCORAD – 15 scores)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно статистическим эпидемиологическим данным, примерно 20% детей и 10% взрослых страдают atopическим дерматитом. Было установлено, что АтД ассоциируется с повышенным риском психологического дистресса и ухудшением работоспособности. У взрослых пациентов увеличивается риск развития неаллергических коморбидных состояний: сердечно-сосудистых, аутоиммунных, нервно-психических, злокачественных заболеваний, инфекций и метаболического синдрома. Все эти факторы оказывают влияние на физическое и психоэмоциональное состояние, ухудшая качество жизни, поэтому крайне

важно достижение ремиссии с целью облегчения состояния таких пациентов. Одним из современных методов лечения АтД является селективное ингибирование янус-киназы. Описанные выше клинические случаи, а также данные клинических исследований подтверждают эффективность и безопасность терапии ингибитором янус-киназы упадацинитибом пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД в долгосрочном периоде. Данная терапия является патогенетически обоснованной и оказывает многогранное воздействие на все симптомы АтД.



Поступила / Received 18.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2024
Принята в печать / Accepted 16.02.2024

Список литературы / References

1. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211>.
2. Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAI et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018;23(361):1786. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>.
3. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26–30. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.012>.
4. Xu X, van Galen LS, Koh MJ, Bajpai R, Thng S, Yew YW et al. Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: A crosssectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):15990. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51129-5>.
5. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Dermato-Venerologica*. 2020;100(12):331–332. <https://doi.org/10.2340/00015555-3511>.
6. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x>.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part 1. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
8. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venerol*. 2020;100(12):adv00160. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
9. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>.
10. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.033>.
11. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, Dai D, Lou WY, Subbarao P et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):601–607.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>.
12. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.
13. Schoos AM, Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Rasmussen MA, Bisgaard H. Increasing severity of early-onset atopic dermatitis, but not late-onset, associates with development of aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in childhood. *Allergy*. 2022;77(4):1254–1262. <https://doi.org/10.1111/all.15108>.
14. Keet C, Pistiner M, Plesa M, Szeged D, Shreffler W, Wood R et al. Age and eczema severity, but not family history, are major risk factors for peanut allergy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):984–991.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.033>.
15. Roh YS, Huang AH, Sutaria N, Choi U, Wongvibulsin S, Choi J et al. Real-world comorbidities of atopic dermatitis in the US adult ambulatory population. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):835–845. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.014>.
16. Villani AP, Pavel AB, Wu J, Fernandes M, Maari C, Saint-Cyr Proulx E et al. Vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis is associated with enhanced Th2 response. *Allergy*. 2021;76(10):3107–3121. <https://doi.org/10.1111/all.14859>.
17. Budu-Aggrey A, Watkins SH, Brumpton B, Løset M, Tyrrell J, Modalsli EH et al. Assessment of a causal relationship between body mass index and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):400–403. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.050>.
18. Manjunath J, Silverberg JL. Association of obesity in early childhood with atopic dermatitis in late childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):426–427. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.048>.
19. Patrick MT, Zhang H, Wasikowski R, Prens EP, Weidinger S, Gudjonsson JE et al. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):857–869.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.006>.
20. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017;23(8):115–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978208>.
21. Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA et al. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021;10(6):1392. <https://doi.org/10.3390/cells10061392>.
22. Городничев ПВ. Роль рецептора ароматических углеводородов в патогенезе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(3):11–22. <https://doi.org/10.25208/vdv4775>.
Gorodnichev PV. The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):11–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv4775>.
23. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(6):783–798. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00548-6>.
24. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1).
25. Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2019;1–8. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1577549>.
26. Lytvyn Y, Mufti A, Abdulmula A, Sachdeva M, Maliyar K, Georgakopoulos JR, Yeung J. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2452. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112452>.
27. Lytvyn Y, Mufti A, Abdulmula A, Sachdeva M, Maliyar K, Georgakopoulos JR, Yeung J. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2452. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112452>.
28. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151–2168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).
29. Silverberg J, Yassky E, Simpson E, Papp K, Blauvelt A, Chu C et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Through 140 Weeks in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase 3 Randomized Clinical Trial Results. In: *Presented at European Association of Dermatology and Venereology Congress 2023; October 11–14, 2023; Berlin, Germany*. Available at: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com/storage/eadv/abstracts_congress2023/37119.pdf.
30. Simpson EL, Costanzo A, Prajapati VH, Calimlim BM, Chu AD, Wu T, Eyerich K. 528 – Rapid skin clearance and itch improvement with upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 3b head-to-head clinical trial (Heads Up). *Br J Derm*. 2024;190(Suppl_2):ii30–ii31. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad498.033>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Б. Тамразова, Г.А. Новик

Написание текста – А.С. Стадникова, А.С. Воробьева, А.А. Безукладнова

Сбор и обработка материала – А.С. Стадникова, Г.А. Новик, А.Г. Сухотина, А.А. Безукладнова

Перевод на английский язык – А.Г. Сухотина

Анализ материала – А.С. Стадникова, Г.А. Новик, Г.Э. Баграмова, А.С. Воробьева, А.А. Безукладнова

Редактирование – Г.А. Новик, Г.Э. Баграмова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga B. Tamrazova, Gennady A. Novik

Text development – Antonina S. Stadnikova, Alexandra S. Vorobeve, Anastasia A. Bezukladnova

Collection and processing of material – Antonina S. Stadnikova, Gennady A. Novik, Aleksandra G. Sukhotina, Anastasia A. Bezukladnova

Translation into English – Aleksandra G. Sukhotina

Material analysis – Antonina S. Stadnikova, Gennady A. Novik, Gayane E. Bagramova, Alexandra S. Vorobeve, Anastasia A. Bezukladnova

Editing – Gennady A. Novik, Gayane E. Bagramova

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:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; руководитель центра аллергодерматозов, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <http://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; anait_tamrazova@mail.ru

Стадникова Антонина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>; ega_novik@mail.ru

Сухотина Александра Геннадьевна, врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <http://orcid.org/0000-0001-7394-6575>; aleksandra170697@mail.ru

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dr.alexa@bk.ru

Баграмова Гаяне Эрнстовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <http://orcid.org/0000-0003-4615-7356>; bagramovaga@mail.ru

Безукладнова Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7633-0338>; bezukladnova_n@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of Allergic Dermatoses Center, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; anait_tamrazova@mail.ru

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), STD and Skin Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Teaching Assistant of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Gennady A. Novik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>; ega_novik@mail.ru

Aleksandra G. Sukhotina, STD and Skin Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-7394-6575>; aleksandra170697@mail.ru

Alexandra S. Vorobeve, Cand. Sci. (Med.), Head of Paediatrics Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dr.alexa@bk.ru

Gayane E. Bagramova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-4615-7356>; bagramovaga@mail.ru

Anastasia A. Bezukladnova, Clinical Resident of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7633-0338>; bezukladnova_n@mail.ru

Современные реалии коррекции нарушений кожного барьера при различных заболеваниях

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

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

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

М.Н. Острецова², <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

А.А.М. Немер², <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

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

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

Резюме

Ксероз кожи является распространенным симптомом, свидетельствующим о нарушениях барьерной функции кожи. Такие заболевания, как атопический дерматит (АтД) и ихтиоз, связаны с генетическими мутациями генов эпидермальной дифференцировки, при других заболеваниях (контактные дерматиты, экзема) нарушения эпидермального барьера возникают в результате воспалительного процесса в коже, механического или химического повреждения, значительно влияя на течение патологического процесса. В статье освещены современные данные о значении основного структурного белка рогового слоя филаггрина (FLG) и роли его дефицита не только при дерматологических заболеваниях, но и в формировании гиперреактивности. Основными способами коррекции нарушений кожного барьера является применение эмолентов, которые относятся к методам базисной терапии при АтД и рекомендуются к применению в комплексной терапии других патологических состояний, сопровождающихся явлениями ксероза. На сегодняшний день разработан инновационный метод, позволяющий не только замещать дефицит FLG, но и активировать собственные ресурсы и стимулировать синтез белка в коже. В связи с этим представляет интерес уникальное средство дерматокосметики Адмера, относящееся к категории «эмоленты плюс» за счет сочетания в себе всех необходимых свойств эмоленга и наличия модулятора синтеза FLG филагринола. Филагринол представляет собой запатентованный комплекс активных веществ, которые активируют ферменты, участвующие в дефосфорилировании предшественника FLG профилаггрина, и увеличивают концентрацию в клетках зернистого слоя гликопротеина, богатого гистидином, участвующим в формировании цитоскелета рогового слоя. В статье представлен обзор клинических исследований по эффективности крема Адмера и приводится собственный клинический опыт его применения у пациентов с АтД и экземой кистей.

Ключевые слова: эпидермальный барьер, ксероз, атопический дерматит, профилаггрин, FLG, филагринол

Для цитирования: Жукова ОВ, Терещенко ГП, Касихина ЕИ, Острецова МН, Немер ААМ. Современные реалии коррекции нарушений кожного барьера при различных заболеваниях. *Медицинский совет.* 2024;18(2):19–27. <https://doi.org/10.21518/ms2024-017>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Спонсорская поддержка: нет.

Modern realities of correction of skin barrier disorders in various diseases

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

Galina P. Tereshchenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

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

Maria N. Ostretsova², <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Alaa A.M. Nemer², <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

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

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

Abstract

Skin xerosis is a common symptom that indicates of impaired skin barrier function. Such diseases as atopic dermatitis (AD) and ichthyosis are associated with genetic mutations of epidermal differentiation genes, while in other diseases (contact dermatitis, eczema) epidermal barrier disorders occur as a result of inflammatory process in the skin, mechanical or chemical damage, significantly affecting the course of the pathological process. The article highlights modern data on the importance of the main structural protein of the stratum corneum filaggrin (FLG) and the role of its deficiency not only in dermatologic diseases, but

also in the development of hyperresponsiveness. The main methods of correction of skin barrier disorders are emollients, which belong to the methods of basic therapy in AD and are recommended for the complex therapy of other pathological conditions accompanied by xerosis. At the present time, an innovative method has been developed, that allows not only to replace FLG deficiency, but also to activate and stimulate protein synthesis in the skin. In this regard, a unique dermatocosmetics product "Admera", which belongs to the category of "emollients plus" due to the combination of all the necessary properties of the emollient and the presence of FLG synthesis modulator filagrinol, is of interest. Filagrinol is a proprietary complex of active ingredients that activate enzymes involved in dephosphorylation of the FLG predecessor profilaggrin and increase the concentration in the stratum granulosum cells of a histidine-rich glycoprotein, involved in the formation of the stratum corneum cytoskeleton. The article presents a review of clinical studies on the efficacy of Admera cream and presents our own clinical experience of its use in patients with AD and hand eczema.

Keywords: epidermal barrier, xerosis, atopic dermatitis, profilaggrin, FLG, filagrinol

For citation: Zhukova OV, Tereshchenko GP, Kasikhina EI, Ostretsova MN, Nemer AAM. Modern realities of correction of skin barrier disorders in various diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(2):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-017>.

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

Sponsorship: no.

ВВЕДЕНИЕ

Ограниченные или распространенные явления ксероза кожи, свидетельствующие о нарушении барьерной функции эпидермиса, являются клиническим симптомом многих кожных заболеваний. При определенных патологиях, таких как атопический дерматит (АтД) или вульгарный ихтиоз, дефекты кожного барьера являются первичным патогенетическим звеном, в других случаях нарушения возникают в результате воспалительного процесса в коже, механического или химического повреждения, ухудшая течение патологического процесса [1]. Изучение физиологических функций кожного барьера и механизмов его нарушений привело к пониманию его роли не только в сохранении влаги и обеспечении механической защиты, но и в участии в иммунорегуляторной функции кожи и формировании гиперреактивности организма. В настоящее время основным способом коррекции нарушений кожного барьера является применение эмоленов, которые в большом разнообразии представлены на фармацевтическом рынке. Как правило, эти средства содержат в своем составе компоненты, восполняющие нехватку физиологических липидов и сохраняющие влагу, однако на сегодняшний день разработаны инновационные субстанции, позволяющие не только замещать дефицит, но и способствовать синтезу структурных элементов кожного барьера. Применение таких средств является особенно актуальным у пациентов, страдающих генетически детерминированными нарушениями выработки белков эпидермальной дифференцировки. Информированность специалистов о преимуществах нового класса эмоленов, патогенетической обоснованности их применения при определенных патологических состояниях и персонализированный подход к выбору средств для восстановления эпидермального барьера с учетом этиологии ксероза позволяют существенно повысить эффективность лечения и качество жизни пациентов.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ БАРЬЕР И РОЛЬ ФИЛАГГРИНА В ОБЕСПЕЧЕНИИ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Эпидермальный барьер обеспечивает важнейшие функции кожи, защищая внутреннюю среду организма от внешних воздействий, проникновения патогенных микроорганизмов и чужеродных веществ, поддерживая гидратацию и внутриклеточный гомеостаз. Барьерные свойства эпидермиса реализуются за счет тесно взаимосвязанных компонентов рогового слоя, белков плотных соединений (TJs), наличия иммунных клеток, а также определенного физико-химического состава водно-липидной мантии и специфического микробиома кожи [2]. Роговой слой представляет собой самый поверхностный слой эпидермиса, который выполняет до 90% функций кожи и является главным модератором эпидермальной проницаемости, ограждая организм от проникновения патогенов и предотвращая потерю воды, органических и минеральных компонентов плазмы [3]. Строение рогового слоя сравнивают с моделью «кирпичной стены», при которой клетки корнеоциты («кирпичики»), сцепленные между собой корнеодесмосомами, находятся в окружении межклеточного липидного матрикса, или «цемента» [4, 5]. Корнеоциты, формирующие около 15–20 слоев, образуются в результате пролиферации кератиноцитов базального слоя эпидермиса и их последующей терминальной дифференцировки, или кератинизации. Дифференцировка осуществляется в процессе миграции кератиноцитов из базального слоя через шиповатый и зернистый слои и завершается в роговом слое структурными изменениями клеток в виде их уплощения, потери ядер, заполнения внутриклеточного пространства кератиновыми волокнами и замещения клеточной мембраны нерастворимыми белковыми структурами, которые принято называть «роговым конвертом» [6]. В процессе дифференцировки кератиноциты продуцируют два вида секреторных гранул, которые содержат основные внутри- и внеклеточные компоненты

рогового слоя. В шиповатом слое эпидермиса в кератиноцитах образуются пластинчатые гранулы – гранулы Одланда, или ламеллярные тельца, содержащие липиды, катаболические ферменты и другие соединения, которые, достигая рогового слоя, секретятся в межклеточное пространство и формируют липидный матрикс. В зернистом слое в кератиноцитах образуются кератогиалиновые гранулы, содержащие белки профилаггрин, лорикрин и кератиновые волокна, являющиеся основными внутриклеточными структурами «роговой оболочки» эпидермиса [7].

Профилаггрин представляет собой предшественник филаггрина (FLG) – белка, играющего первостепенную роль в обеспечении барьерной функции кожи. На границе зернистого и рогового слоев в результате протеолиза и дефосфорилирования происходит расщепление профилаггрина на отдельные полипептидные молекулы FLG, которые агрегируют кератиновые филаменты и белковые структуры оболочек, плотно сжимая или «сшивая» ороговевшие безъядерные клетки, и формируют прочный роговой каркас, окруженный липидным матриксом. Это основное свойство отражено в названии белка «филаггрин» (от англ. filament-aggregating protein) [4]. Также FLG регулирует правильное соотношение липидов и сборку липидных пластов, участвуя в синтезе липидного матрикса [8]. Немаловажную роль в обеспечении нормального кожного барьера играют и метаболиты FLG, которые образуются в верхних слоях рогового слоя при расщеплении данного белка. Мономеры FLG распадаются на свободные аминокислоты – глутамин, аргинин и гистидин, которые затем под воздействием протеаз (каспаза-14, кальпаин-1 и блеомицин-гидролаза) преобразуются в урокановую и пирролидонкарбоновую кислоты [9, 10]. Эти кислоты являются основными компонентами натурального увлажняющего фактора, контролирующего водный баланс и препятствующего избыточной трансэпидермальной потере воды. Кроме того, продукты метаболизма FLG обеспечивают слабокислый pH верхних слоев кожи, тем самым подавляя колонизацию патогенов и поддерживая оптимальную среду для активности ферментов, необходимых для синтеза керамидов и дифференцировки клеток [8]. Урокановая кислота, помимо участия в регуляции pH и антимикробной защите кожи, благодаря особенностям своей химической структуры, является естественным фотопротектором, способным поглощать УФ-радиацию и превращать ее в обычное тепло [11]. Некоторые исследования указывают также на иммуномодулирующее действие урокановой кислоты, которая оказывает влияние на созревание дендритных клеток кожи и синтез регуляторных Т-лимфоцитов [12].

Таким образом, FLG является основным структурным белком, связующим кератиновые нити и обеспечивающим целостность и прочность рогового слоя, а также участвующим в синтезе липидов, образовании натурального увлажняющего фактора, поддержании оптимального pH кожи и играющим роль в фотозащите и сохранении «здорового» кожного микробиома [13, 14].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ФИЛАГГРИНА ПРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Дефекты кожного барьера, приводящие к нарушениям барьерной функции, играют важную роль в патогенезе ряда заболеваний. Одними из ключевых факторов, вызывающих дисфункцию кожного барьера, являются аномалии FLG, которые преимущественно связаны с генетическими мутациями. Ген, кодирующий профилаггрин (ген FLG), расположен на длинном плече первой хромосомы 1q21 в составе генов комплекса эпидермальной дифференцировки [15]. В настоящее время установлено, что существует более 40 мутаций в гене FLG, которые могут быть нулевыми или гетерозиготными, и их спектр различается в зависимости от этнической принадлежности. Нулевые мутации FLG регистрируются у 10% европейцев, в основном в Северной Европе, реже встречаются в азиатских популяциях и практически не наблюдаются в некоторых африканских странах [14, 16]. У пациентов с нулевыми мутациями наблюдается выраженный дефицит белка FLG, что приводит к значительным нарушениям эпидермального барьера и клинически проявляется вульгарным ихтиозом и тяжелым течением атопического дерматита (АтД). Для генотипов с гетерозиготными мутациями в зависимости от типа и количества мутантных аллелей характерна различная степень снижения выработки FLG, что может выражаться в виде ксероза, АтД, экземы, контактных дерматитов, фолликулярного кератоза, гиперлинеарности ладоней и других патологических состояний. Чаще всего в популяциях наблюдаются нарушения внутригенной кодировки числа копий FLG с уменьшением количества мономеров белка [14, 17, 18].

Снижение количества FLG и уменьшение функциональной активности кожного барьера могут не только наблюдаться в результате генетических нарушений, но и возникать вторично вследствие инволютивных изменений, влияния средовых/экологических и профессиональных факторов, при определенных соматических заболеваниях (эндокринопатии, гематологические и онкологические заболевания и пр.), действия некоторых лекарственных препаратов и инфекционных агентов [8]. Так, при низкой влажности воздуха уменьшается синтез FLG и увеличивается его разрушение под действием протеаз, что проявляется, как правило, обострением кожных заболеваний, сопровождающихся ксерозом. С возрастом наблюдается снижение содержания FLG и липидов в коже, приводя к изменениям рогового слоя, которые способствуют развитию ксероза, зуда, образованию повреждений эпидермиса [19]. В этом контексте нашла применение «теория эпителиального барьера», в основе которой лежат механизмы ослабления защитных барьеров кожи и слизистых оболочек в результате иммуностарения и под влиянием воздействия вредных веществ из окружающей среды, в т. ч. детергентов и других химических соединений в составах средств бытовой химии. Поврежденные и стареющие эпителиальные клетки выделяют медиаторы повреждения – алармины, которые, в свою очередь, стимулируют иммунный ответ 2-го типа и выброс цитокинов, влияющих на экспрессию генов эпидермальной

дифференцировки и синтез FLG, еще больше усугубляя дефекты кожного барьера [20].

АтД является одним из наиболее распространенных заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играют дефекты кожного барьера, связанные с дефицитом FLG. Снижение синтеза FLG и других структурных белков, липидов, антимикробных пептидов вместе с иммунными нарушениями на фоне генетической предрасположенности является основным механизмом развития АтД, обуславливая хронический воспалительный процесс в коже и формирование IgE-опосредованной сенсибилизации. Генетически обусловленные нарушения процессинга FLG являются наиболее частым фактором риска АтД и обнаруживаются у 10–40% пациентов [18, 21]. Пациенты с АтД и мутацией FLG имеют отчетливый фенотип, характеризующийся ранним началом и тяжелым торпидным течением воспалительного процесса с выраженными явлениями ксероза и высоким уровнем трансэпидермальной потери воды и сопровождающийся частыми кожными инфекциями и сопутствующими другими болезнями атопического круга [22, 23]. В то же время наличие генетических мутаций не является обязательным условием нарушений барьерной функции при АтД. Это объясняется тем, что дефицит FLG и снижение экспрессии маркеров эпидермальной дифференцировки возникают в коже при АтД под влиянием иммунной модуляции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22 и ИЛ-31 [24–26]. Показано, что особенно сильное влияние на барьерную функцию кожи оказывают цитокины Th2 профиля. Так, в кератиноцитах, дифференцирующихся в присутствии ИЛ-4/ИЛ-13, наблюдается значительное снижение уровня структурных белков даже без наличия мутаций в генах эпидермальной дифференцировки [24]. Подавляют экспрессию FLG и алармины, такие как ИЛ-33, который выделяется поврежденными кератиноцитами и в большом количестве определяется в коже больных АтД [27].

В настоящее время существуют убедительные данные, что дефекты кожного барьера являются индукторами развития «атопического марша», что подтверждается частым возникновением пищевой аллергии, респираторных аллергозов и других аллергических патологий у пациентов не только с АтД, но и с некоторыми генодерматозами, связанными с аномалиями генов компонентов рогового слоя (синдром Нетертона, синдром шелушащейся кожи и др.). Предполагается, что несостоятельность барьерной функции эпидермиса обуславливает чрескожное проникновение пищевых и ингаляционных аллергенов, что приводит к ранней сенсибилизации и развитию атопических болезней [28–30]. Наблюдается прямая корреляция между наличием врожденных дефектов FLG и риском развития и тяжестью течения бронхиальной астмы [31, 32]. Связь пищевой аллергии и нарушенного кожного барьера, изученная в исследованиях «in vitro» и на мышиных моделях, подтверждается тем, что транскутанное поступление антигенов арахиса и коровьего молока при атопических поражениях кожи вызывает выраженный иммунный ответ и формирование сенсибилизации к этим белкам [33, 34]. Приводятся данные, что нарушения барьерной функции

при АтД не только имеют значение в возникновении других аллергозов, но и могут способствовать развитию такого аутоиммунного заболевания, как гнездная алопеция, безусловно, при наличии генетической предрасположенности [35]. Текущие исследования взаимосвязи АтД и гнездовой алопеции указывают на частую ассоциацию и взаимноеотягчающее влияние этих заболеваний, которые рассматриваются как коморбидные [36, 37]. Иммунный ответ 2-го типа, играющий основную роль в патогенезе АтД, может участвовать в патофизиологических механизмах развития гнездовой алопеции при сочетании этих заболеваний, обуславливая формирование определенного иммунофенотипа атопической гнездовой алопеции [38]. Кроме этого, на течение гнездовой алопеции, коморбидной с АтД, может оказывать влияние наличие у пациентов мутаций FLG, являясь сильным фактором риска развития тяжелых форм алопеции [39].

Ихтиозы представляют собой гетерогенную группу дерматозов, обусловленных аномалиями дифференцировки эпидермиса, которые могут быть как наследственными, так и приобретенными. Основным симптомом ихтиоза является разной степени выраженности сухость кожи и наличие чешуек, что придает коже сходство с чешуей рыбы (от греч. «ichthys» – рыба). Вульгарный ихтиоз является одним из наиболее распространенных среди всех ихтиозов и относится, наряду с АтД, к классическим заболеваниям, при которых наследственно-детерминированные мутации в гене FLG играют решающую патогенетическую роль [40].

Нарушения кожного барьера как результат повреждения клеток эпидермиса наблюдаются при контактных дерматитах, которые представляют собой распространенные воспалительные заболевания кожи, развивающиеся при воздействии различных внешних факторов. При аллергическом контактном дерматите в результате развития реакции гиперчувствительности замедленного типа происходит высвобождение медиаторов, опосредующих развитие воспалительной реакции в коже и повреждение кератиноцитов; простой раздражительный контактный дерматит вызван воздействием ирритантов, которые напрямую вызывают повреждение клеток. В результате «травмированные» кератиноциты выбрасывают в большом количестве цитокины-алармины, вызывая иммунологически опосредованное снижение синтеза FLG и липидов в очагах поражения. Аналогичные механизмы возникают в коже и при различных формах хронической экземы, когда в зависимости от этиопатогенетических факторов происходит повреждение рогового слоя и/или подавление экспрессии структурных компонентов эпидермального барьера, вызванное аномальным цитокиновым профилем на фоне воспалительного процесса [17].

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КОЖНОГО БАРЬЕРА

Важной задачей в лечении вышеперечисленных заболеваний и других патологических состояний, сопровождающихся ксерозом, является восстановление нарушенного кожного барьера, которое не только

устранит симптомы сухости, шелушения, стягивания кожи, но и обеспечит адекватный уровень защиты от проникновения патогенов и снизит выработку медиаторов поврежденными кератиноцитами, уменьшив процессы воспаления в коже. Доказано, что при АтД регулярное применение эмоленов – специальных увлажняющих и смягчающих средств является важнейшим терапевтическим направлением и входит в понятие «базисной терапии», которая должна применяться у всех пациентов как в обострении, так и в ремиссии, независимо от степени тяжести заболевания. Учитывая роль нарушений барьерной функции кожи в развитии как АтД, так и коморбидных с АтД заболеваний аллергического и аутоиммунного спектра (таких как гнездная алопеция), защита и восстановление кожного барьера – это не только «основа» терапии АтД, но и профилактика развития гиперчувствительности к пищевым и ингаляционным антигенам, а также формирования аутоиммунизации [35, 41]. В настоящее время наиболее перспективной стратегией восстановления кожного барьера считается применение средств, замещающих дефицит FLG и способствующих его выработке. В связи с этим представляет интерес уникальное средство дерматокосметики Адмера, относящееся к категории «эмоленты плюс» за счет сочетания в себе всех необходимых свойств эмоленга (удержание влаги в коже, восполнение физиологических липидов и пр.) и наличия модулятора синтеза FLG филагринола. Филагринол 5% представляет собой запатентованный комплекс активных веществ, состоящий из неомыляемых фракций растительных масел (оливковое, соевое, масло зародышей пшеницы) и экстракта энтомофильной пыльцы. Молекулы филагринола активируют ферменты, участвующие в дефосфорилировании профилагрина, и увеличивают концентрацию в клетках зернистого слоя гликопротеина, богатого гистидином, который формирует цитоскелет рогового слоя. Липиды, входящие в состав филагринола, действуют как сигнальные молекулы, взаимодействуя со специфическими рецепторами и активируя синтез эпидермальных белков, в т. ч. профилагрина, а также за счет снижения уровня перекисного окисления оказывают антиоксидантный эффект [42]. Другими компонентами, входящими в состав крема Адмера, являются ниацинамид 4%, керамид РС 104 1%, 18-бета-глициретиновая кислота – 1%, масло ши – 1%, манго – 0,5%, какао – 0,5%, алоэ – 0,5%. Ниацинамид, или витамин В3, активирует ферменты, участвующие в биосинтезе керамидов, 18-бета-глициретиновая кислота оказывает противовоспалительное, противовирусное и противовоздушное действие; керамид РС 104 аналогичен компонентам межклеточных липидов рогового слоя; растительные масла (ши, манго, какао, алоэ) являются известными природными антиоксидантами и увлажняющими средствами, смягчающими кожу и придающими ей эластичность, и защищают кожу от внешних воздействий и преждевременного старения [43]. Таким образом, в состав крема Адмера входят не только все необходимые компоненты, которые должны содержать в себе «правильные» эмоленты, призванные увлажнять кожу, предотвращать потерю влаги, восполнять дефицит липидов и обладать дополнительным противовоспалительным

и противовоздушным эффектом, но и уникальный комплекс, оказывающий патогенетически направленное воздействие на нарушение кожного барьера, помогая активировать собственные ресурсы и синтезировать структурные элементы рогового слоя. Адмера не содержит парабенов, красителей, отдушек и минеральных масел, может применяться у детей с рождения и у взрослых.

По результатам клинического исследования, проведенного в Клинике кожных болезней Пьера Волькенштейна (С.-Петербург), было продемонстрировано статистически значимое снижение среднего значения индекса SCORAD через 4 нед. использования крема Адмера у пациентов с легким и среднетяжелым АтД ($36,226 \pm 12,321$ на визите скрининга до $24,28 \pm 11,49$, $p < 0,001$). Оценка динамики других показателей тяжести АтД, таких как EASI, IGA, а также показателей ТЭПВ (трансэпидермальной потери воды) и интенсивности ксероза по ВАШ (визуально-аналоговой шкале) также показала достоверные уменьшения значений на 2-й и 4-й нед. применения Адмеры. Органолептическая оценка крема пациентами или их законными представителями в большинстве случаев была положительной, переносимость оценивалась как хорошая [42]. Ряд других исследований эффективности крема Адмера у пациентов с АтД, используемого как в качестве уходового средства у пациентов с легким течением, так и в комбинации с топическими кортикостероидами при АтД средней степени тяжести, также продемонстрировали объективную выраженную положительную динамику симптомов АтД у детей и взрослых [44–46]. В другом исследовании изучалась эффективность и безопасность крема Адмера у пациентов с первичным и вторичным ксерозом кожи, в ходе которого была отмечена устойчивая положительная динамика симптомов, подтвержденная снижением показателей тяжести EASI, POEM (пациент-ориентированная оценка экземы), индексов оценки интенсивности зуда (согласно шкале 5Д – адаптация шкалы Элмана), оценки влияния кожного заболевания на качество жизни (SKINDEX-29). Таким образом, крем Адмера может быть рекомендован в качестве уходового средства как при АтД, так и при других состояниях, сопровождающихся ксерозом кожи различной этиологии [47, 48].

Представляем собственные клинические наблюдения пациентов на базе ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии», филиал «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи», применявших филагринол-содержащий эмоленг Адмера в качестве базового ухода или в составе комбинированного лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Под нашим наблюдением находился пациент Э. 07.11.2022 г. р. Первое обращение в Центр было в возрасте 5 мес. с мамой с жалобами на высыпания на коже лица, живота, разгибательной поверхности конечностей, зуд. Со слов матери, высыпания появились после введения прикорма две недели назад. По назначению педиатра ребенок получал антигистаминные препараты внутрь, наружно препараты цинка с недостаточным эффектом.

- **Рисунок 1.** Пациент Э., 5 мес.
- **Figure 1.** Patient E., 5 months old



А – до лечения; В – 14-й день комбинированной терапии с кремом Адмера



Патологический процесс на коже носил полиморфный подострый воспалительный характер с тенденцией к экссудации; высыпания были распространенными, симметричными и представлены яркими эритематозными пятнами и папулами с явлениями мацерации, на поверхности – геморрагические корочки, линейные эскориации и участки мелкопластинчатого шелушения, локализовались на коже лица, разгибательной поверхности предплечий, плеч, туловища. Отмечались умеренно выраженные признаки ксероза кожных покровов. Выставлен диагноз «атопический дерматит, распространенный, младенческая форма, среднетяжелое течение, подострая стадия». Индекс SCORAD составил 28,8 балла. Даны рекомендации: наружно эмульсия метилпреднизолона ацепоната 0,1% 1 раз в день в сочетании с кремом Адмера 2–3 раза в сутки в течение 7 дней с последующим переходом на использование только крема Адмера; консультация аллерголога для выявления сенсибилизации к пищевым аллергенам. Через 14 дней высыпания в области лица и туловища практически полностью разрешились, сохранялись слабовыраженные явления ксероза; индекс SCORAD был равен 8,2 балла (рис. 1). Рекомендовано продолжить регулярный уход за

кожей кремом Адмера с режимом нанесения 2–3 раза в сутки, динамическое наблюдение педиатра, дерматолога, аллерголога.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка П., 36 лет. Обратилась с жалобами на высыпания на коже ладоней, зуд, жжение, сильную сухость и появление трещин после контакта с водой. Из анамнеза известно, что женщина страдает экземой кистей в течение 8 лет. Обострения возникают 2–3 раза в год, чаще в холодный период, также появление высыпаний связывает с психоэмоциональным стрессом. Периодически самостоятельно использовала мази с дегтем, увлажняющий крем для рук с незначительным улучшением. Локальный статус: на коже ладоней эритематозные очаги, поверхностные эрозии, шелушение, ксероз, усиление кожного рисунка. Назначен крем Адмера 4–6 раз в сутки, особенно после мытья рук, рекомендовано избегать контакта с бытовой химией. Через 14 дней кожа ладоней практически чистая, признаков ксероза нет. Пациентке рекомендовано продолжить ежедневный уход за кожей кремом Адмера 3–4 раза в сутки, консультация невролога (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Пациентка П., 36 лет
- **Figure 2.** Female patient P., 36 years old



А – до лечения; В – 14-й день комбинированной терапии с кремом Адмера



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия ряда дерматозов, включающая применение эмолентов, помогает не только добиться более быстрого купирования симптомов обострения кожного процесса, но и при регулярном использовании значительно продлить период ремиссии. Современное понимание сложных патофизиологических механизмов нарушений барьерной функции кожи и их роли в патогенезе определенных заболеваний позволило создать средство для восстановления эпидермального барьера нового поколения, целенаправленно влияющее на синтез важного структурного

белка FLG и других компонентов рогового слоя, и тем самым значительно «усилить» терапевтическое значение эмолентов. Наш практический опыт применения филагринол-содержащего крема Адмера, способствующего синтезу FLG и липидов в коже, подтверждает клинические исследования его эффективности и обоснованность его включения в качестве базового уходового средства в схемы ведения пациентов с АТД, ихтиозом, контактным дерматитом, экземой и рядом других патологических состояний.



Поступила / Received 29.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 24.01.2024

Принята в печать / Accepted 24.01.2024

Список литературы / References

1. Хлебникова АН. Увлажняющие средства в терапии хронических дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(4):32–39. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2010/4/downloads/ru/031997-2849201047>.
2. Хлебникова АН. Moistening agents for the treatment of chronic dermatoses. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010;8(4):32–39. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2010/4/downloads/ru/031997-2849201047>.
3. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):207–215. <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.3.207>.
4. Menon GK, Cleary GW, Lane ME. The structure and function of the stratum corneum. *Int J Pharm*. 2012;435(1):3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.005>.
5. Bosko CA. Skin Barrier Insights: From Bricks and Mortar to Molecules and Microbes. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1 Suppl.):s63–67. Available at: <https://jddonline.com/articles/skin-barrier-insights-from-bricks-and-mortar-to-molecules-and-microbes-S1545961619S0063X>.
6. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>.
7. Matsui T, Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol*. 2015;27(6):269–280. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv013>.
8. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.10.002>.
9. Круглова ЛС, Львов АН, Аравийская ЕР, Бакулев АЛ, Гадзигороева АГ, Елисютина ОГ и др. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филагрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом. Резолюция совета экспертов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2022(1):87–94. <http://doi.org/10.26269/m4bj-f167>.
10. Kруглова ЛС, Львов АН, Аравийская ЕР, Бакулев АЛ, Гадзигороева АГ, Елисютина ОГ et al. Practical issues of the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis. Resolution of the Council of Experts. *Kremlin Medicine Journal*. 2022(1):87–94. (In Russ.) <http://doi.org/10.26269/m4bj-f167>.
11. Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2233–2241. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.153>.
12. Kamata Y, Taniguchi A, Yamamoto M, Nomura J, Ishihara K, Takahara H et al. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into amino acids. *J Biol Chem*. 2009;284(19):12829–12836. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807908200>.
13. Gibbs NK, Tye J, Norval M. Recent advances in urocanic acid photochemistry, photobiology and photoimmunology. *Photochem Photobiol Sci*. 2008;7(6):655–667. <https://doi.org/10.1039/b717398a>.
14. Leitch CS, Natafji E, Yu C, Abdul-Ghaffar S, Madarasingha N, Venables ZC et al. Filaggrin-null mutations are associated with increased maturation markers on Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):482–490.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.040>.
15. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4130. <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>.
16. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy and Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.668>.
17. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00149-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00149-x).
18. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):472–477. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09582.x>.
19. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, McLean WHI, Weidinger S, Calkoen F et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):326–332. <https://doi.org/10.1111%2Fbjd.12083>.
20. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):98–104. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.342>.
21. Rinnerthaler M, Duschl J, Steinbacher P, Salzmann M, Bischof J, Schuller M et al. Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin. *Exp Dermatol*. 2013;22(5):329–335. <https://doi.org/10.1111/exd.12135>.
22. Losol P, Sokolowska M, Hwang YK, Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D et al. Epithelial Barrier Theory: The Role of Exposome, Microbiome, and Barrier Function in Allergic Diseases. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023;15(6):705–724. <https://doi.org/10.4168%2Faaair.2023.15.6.705>.
23. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441–446. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.
24. Szegedi A. Filaggrin mutations in early- and late-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):320–321. <https://doi.org/10.1111/bjd.13534>.
25. De Marchi F, Piacentini GL, Piazza M, Sandri M, Boner AL, Peroni DG. Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):e127–33. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3872>.
26. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.012>.
27. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011;165:492–498. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x>.
28. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*. 2012;21:104–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x>.
29. Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1659–61.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.048>.
30. Cassidy AJ, van Steensel MA, Steijlen PM, van Geel M, van der Velden J, Morley SM et al. A homozygous missense mutation in TGM5 abolishes epidermal transglutaminase 5 activity and causes acral peeling skin syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):909–917. <https://doi.org/10.1086/497707>.
31. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet*. 2001;29(2):175–178. <https://doi.org/10.1038/ng728>.
32. Yang T, Liang D, Koch PJ, Hohl D, Kheradmand F, Overbeek PA. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of cornodesmosin in Spink5^{-/-} mice. *Genes Dev*. 2004;18(19):2354–2358. <https://doi.org/10.1101%2Fgad.1232104>.

31. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1203–1209.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.014>.
32. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):64–68. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.001>.
33. Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):757–766. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02260.x>.
34. Wavrin S, Bernard H, Wal JM, Adel-Patient K. Influence of the route of exposure and the matrix on the sensitisation potency of a major cows' milk allergen. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0047-x>.
35. Петрова СЮ, Альбанова ВИ. Гнездная алопеция у больных atopическим дерматитом: совпадение или закономерность? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(2):85–91. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-85-91>.
36. Petrova SYu, Albanova VI. Alopecia areata in atopic dermatitis: coincidence or regularity? *RMJ. Medical Review*. 2022;6(2):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-85-91>.
37. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):522–528. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3324>.
38. Sun R, Kong D. Bilateral Association Between Atopic Dermatitis and Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis*. 2023. <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0114>.
39. Kageyama R, Ito T, Hanai S, Morishita N, Nakazawa S, Fujiyama T et al. Immunological properties of atopic. Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2618. <https://doi.org/10.3390/ijms22052618>.
40. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven S et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2539–2543. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700915>.
41. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ (ред.). *Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т.* М.: Издательство Панфилова; 2012; Т. 1. 1168 с.
42. Kelleher MM, Tran L, Boyle RJ. Prevention of food allergy – skin barrier interventions. *Allergol Int*. 2020;69(1):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.10.005>.
43. Заславский ДВ, Соболев АВ, Скрек СВ, Юновидова АА, Зелянина МИ, Машука ДМ и др. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии atopического дерматита у детей. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(5):52–65. <https://doi.org/10.25208/vdv1255>.
44. Zaslavsky DV, Sobolev AV, Skrek SV, Yunovidova AA, Zelyanina MI, Mashuka DM et al. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(5):52–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1255>.
45. Мурашкин НН, Иванов РА, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ, Опрятин ЛА, Савелова АА. Филаггрин и atopический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):435–440. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320>.
46. Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materikin AI, Opryatin LA, Savelova AA. Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):435–440. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320>.
47. Татауршикова НС, Летяева ОИ, Русанова АС. Ведение пациентов с atopическим дерматитом в рутинной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(2):72–78. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78>.
48. Tataurshchikova NS, Letyaeva OI, Rusanova AS. Management of atopic dermatitis in routine clinical practice. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(2):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78>.
49. Масальский СС, Смолкин ЮС, Смолкина ОЮ. Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при atopическом дерматите у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023;(2):16–32. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>.
50. Masalskiy SS, Smolkin YuS, Smolkina OYu. Clinical and hardware evaluation of moisturizing properties and tolerability of a emollient cream with filagrinol ("Admera") in atopic dermatitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023;(2):16–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>.
51. Сидорович ОИ, Шартанова НВ, Заславский ДВ, Соболев АВ, Цыпкина АА, Скрек СВ и др. Оценка влияния патогенетического уходового средства «Адмера» на динамику симптомов atopического дерматита. *Вестник аллерголога-иммунолога для врачей*. 2021;(2):12. Режим доступа: <https://allergovestnik.ru/wp-content/uploads/2022/06/Vestnik-allergologa-immunologa-2-2021.pdf>.
52. Sidorovich OI, Shartanova NV, Zaslavsky DV, Sobolev AV, Tsykina AA, Skrek SV et al. Assessment of the influence of the Pathogenetic care product "Admera" on the dynamics of symptoms of atopic dermatitis. *Vestnik Allergologa-Immunologa dlya Vrachey*. 2021;(2):12. (In Russ.) Available at: <https://allergovestnik.ru/wp-content/uploads/2022/06/Vestnik-allergologa-immunologa-2-2021.pdf>.
53. Снарская ЕС, Братковская АВ. Инновационный филаггрин-содержащий эмолиент. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(5):65–89. <https://doi.org/10.25208/vdv1342>.
54. Snarskaya ES, Bratkovskaya AV. Innovative filgrinol-containing emollient. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):65–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1342>.
55. Круглова ЛС, Переверзина НО. Филаггрин: от истории открытия до применения модуляторов филаггрина в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2021;(27):8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>.
56. Kruglova LS, Pereverzina NO. Filaggrin: from history of discovery to clinical usage (literature review). *Medical Alphabet*. 2021;(27):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>.

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

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

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:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 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

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, аллерголог-иммунолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; gala_ter@mail.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru
Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru
Немер Алаа А.М., ассистент кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.alaa.nemer@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya 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

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Allergologist-Immunologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; gala_ter@mail.ru

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

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

Alaa A.M. Nemer, Teaching Assistant, Department of General Pathology and Pathological Physiology named after V.A. Frolov, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; dr.alaa.nemer@gmail.com

Изучение роли кортизола в патогенезе atopического дерматита при беременности

Ю.А. Кандрашкина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Е.А. Орлова, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

Е.М. Костина, <https://orcid.org/0000-0003-1797-8040>, elmihkostina@yandex.ru

Пензенский институт усовершенствования врачей Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а

Резюме

Введение. Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных дерматитов, характеризующихся сложными патогенетическими механизмами. Одним из триггеров АтД признан психологический стресс. Стресс вызывает высокий выброс кортизола и адреналина или норадреналина, стимулируя иммунную систему, в первую очередь Т-хелперы типа 1 (клетки Th1), для выработки провоспалительных цитокинов, что приводит к клеточному иммунному ответу и воспалению. В последние годы отмечается рост заболеваемости среди беременных женщин, однако особенности механизмов развития АтД при беременности до сих пор остаются малоизученными.

Цель. Изучить роль кортизола при АтД во время беременности.

Материалы и методы. В исследование включили 76 беременных женщин во время обострения АтД, 20 небеременных женщин во время обострения АтД, 20 небеременных женщин без АтД, 20 беременных женщин без АтД. Степень тяжести АтД определялась с помощью индекса SCORAD. Уровень кортизола определялся в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень тревоги определялся с использованием шкалы тревоги Бека. Уровень зуда определялся с использованием шкалы зуда 5D.

Результаты. Уровень кортизола у беременных женщин с АтД (629,8 пг/мл) значительно выше, чем у небеременных женщин с АтД (386,15 пг/мл) ($p < 0,05$). Определены корреляционные связи уровня кортизола со степенью тяжести (коэффициент Спирмена = 0,203, $p = 0,018$), уровнем тревоги (коэффициент Спирмена = 0,411, $p = 0,001$), уровнем зуда (коэффициент Спирмена = 0,352, $p = 0,001$).

Выводы. Кортизол имеет важное значение в патогенезе АтД при беременности. При беременности с обострением АтД отмечены более высокие значения, чем вне беременности.

Ключевые слова: атопический дерматит, беременность, кортизол, тревога, зуд

Для цитирования: Кандрашкина ЮА, Орлова ЕА, Костина ЕМ. Изучение роли кортизола в патогенезе атопического дерматита при беременности. *Медицинский совет.* 2024;18(2):28–32. <https://doi.org/10.21518/ms2024-011>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Studying the role of cortisol in the pathogenesis of atopic dermatitis during pregnancy

Julia A. Kandrashkina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Ekaterina A. Orlova, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

Elena M. Kostina, <https://orcid.org/0000-0003-1797-8040>, elmihkostina@yandex.ru

Penza Institute for Advanced Medical Education of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia

Abstract

Introduction. Atopic dermatitis (AD) is one of the most common dermatitis, characterized by complex pathogenetic mechanisms. Psychological stress is recognized as one of the triggers of AD. Stress causes a high release of cortisol and epinephrine or norepinephrine, stimulating the immune system, primarily T helper cells type 1 (Th1 cells), to produce pro-inflammatory cytokines, leading to a cellular immune response and inflammation. In recent years, there has been an increase in incidence among pregnant women, however, the specific mechanisms of the development of AD during pregnancy still remain poorly understood.

Aim. To study the role of cortisol in AD during pregnancy.

Materials and methods. The study included 76 pregnant women during an exacerbation of AD, 20 non-pregnant women during an exacerbation of AD, 20 non-pregnant women without AD, 20 pregnant women without AD. The severity of AD was determined using the SCORAD index. Cortisol levels were determined in blood serum using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Anxiety level was determined using the Beck Anxiety Inventory. The level of itching was determined using a 5D itching scale.

Results. Cortisol levels in pregnant women with AD (629.8 pg/ml) were significantly higher than in non-pregnant women with AD (386.15 pg/ml) ($p < 0.05$). Cortisol levels were correlated with the severity level (Spearman coefficient = 0.203, $p = 0.018$), anxiety level (Spearman coefficient = 0.411, $p = 0.001$), and level of itching (Spearman coefficient = 0.352, $p = 0.001$).

Conclusions. Cortisol is important in the pathogenesis of AD during pregnancy. During pregnancy with exacerbation of AD, higher values were observed than outside pregnancy.

Keywords: atopic dermatitis, pregnancy, cortisol, anxiety, itching

For citation: Kandrashkina JuA, Orlova EA, Kostina EM. Studying the role of cortisol in the pathogenesis of atopic dermatitis during pregnancy. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(2):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-011>.

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

ВВЕДЕНИЕ

АтД представляет собой воспалительное заболевание кожного покрова, характеризующееся тяжелым кожным зудом, хроническим и рецидивирующим течением, а также имеет типичную клиническую морфологию, которая включает в себя ксероз и экзематозные поражения [1–3]. В последние годы отмечено увеличение заболеваемости АтД [4, 5]. АтД существенно снижает качество жизни, а также ведет к увеличению затрат на лечение [6]. Хронический и рецидивирующий характер течения АтД, а также мучительный кожный зуд оказывают значительное влияние на психоэмоциональное состояние [7–9].

Однако не только течение АтД негативно влияет на психологическое и эмоциональное состояние, но и сам стресс выступает в качестве триггера в развитии обострения АтД [10, 11]. Стресс ухудшает барьерную функцию кожи, способствует сдвигу иммунитета с преобладанием Т-хелперов 2-го типа [12, 13].

Стресс способствует активации иммунного ответа переклещением с Th-1 на Th-2 тип реагирования по средству нейроэндокринной реакции. Как следствие, увеличивается выработка провоспалительных цитокинов, что ведет к развитию хронического кожного воспаления и утяжелению течения дерматита [14–17].

Стресс воспринимается центральной нервной системой и преобразуется в ряд биологических реакций путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) [18, 19]. Ряд гормонов, вырабатываемых в ГГНО, такие как кортизол, адренокортикотропный гормон, кортикотропин – рилизинг гормон, являются медиаторами системного стресса и вызывают различные иммунные и воспалительные реакции в кожном покрове [1].

Для лечения АтД широко используются топические глюкокортикостероиды (тГКС) [20]. Однако на сегодняшний день влияние данной группы препаратов на организм изучено не полно. Одним из возможных побочных эффектов может быть подавление функций надпочечников. В ряде исследований отмечалось, что длительное применение тГКС может подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [21, 22], но при этом не была проведена оценка функций данной оси до лечения.

На сегодняшний день отмечается тенденция к увеличению заболеваемости АтД среди беременных женщин [23, 24]. Беременные женщины представляют собой особую группу пациентов, поскольку лечение заболеваний должно быть не только эффективным, но и безопасным для организма матери и плода [25]. В связи с этим необходимо определить роль кортизола в патогенезе АтД при беременности как одного из маркеров функционирования ГГНО. **Цель** – изучить роль кортизола при АтД во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – открытое, проспективное, сравнительное, контролируемое. В нем приняли участие 136 женщин. Основную группу составили 76 беременных женщин с обострением АтД, группы сравнения: 20 небеременных женщин с обострением АтД, 20 беременных женщин без АтД, контрольная группа: 20 небеременных женщин без обострения АтД. Диагноз «АтД, стадия обострения» установлен на основании критериев согласно клиническим рекомендациям по АтД 2023 г. [26].

Оценка течения АтД проводилась с использованием индекса SCORAD [26]. Сумма баллов от 0 до 25 определялась как легкое течение АтД, 25–50 баллов – как среднетяжелое течение, свыше 50 баллов – тяжелое течение.

Уровень кортизола определялся в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-системы «Стероид ИФА-кортизол» производства «АлкорБио» (Россия).

Оценка уровня тревожных расстройств проводилась с применением шкалы (опросника) тревоги Бека [27]. Интерпретация результатов: менее 1 балла – отсутствие тревоги, от 1 до 21 балла – незначительный уровень тревоги, 22–35 баллов – средний уровень тревоги, более 36 баллов – очень высокий уровень.

Оценка зуда проводилась с применением шкалы зуда 5D [28]. В данной шкале оценка проводится по 5 показателям: длительность, интенсивность, динамика, нарушение жизнедеятельности, локализация.

Статистическая обработка проводилась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Результаты исследования представлены в виде Me [P25%; P75%]. Для сравнения качественных показателей применялся χ^2 . Для сравнения двух независимых выборок применялся тест Mann-Whitney, p – уровень значимости. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ корреляционных связей был проведен с использованием коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования были получены следующие данные: среднее значение индекса SCORAD у беременных женщин с обострением АтД – 28,2 [19,30; 36,20] балла, у небеременных женщин с АтД – 32,20 [25,45; 46,35] балла. Статистически значимого различия по оценке течения АтД выявлено не было (тест Mann-Whitney, $p = 0,519$).

Уровень тревоги у беременных женщин с АтД составляет 14,50 [6,25; 23,75], у небеременных женщин с АтД – 8,00 [0,00; 19,00], у беременных женщин без АтД – 3,00 [0,00; 5,75], у небеременных без АтД – 0,00 [0,00; 0,75] балла. При сравнении группы беременных женщин с АтД с группами беременных женщин

и небеременных женщин без АтД было выявлено статистически значимое различие (тест Mann-Whitney, $p < 0,05$), следовательно, беременные женщины с АтД подвержены развитию более выраженных тревожных расстройств. Однако и при сравнении группы небеременных женщин с АтД с группами беременных и небеременных женщин без АтД было выявлено статистически значимое различие (тест Mann-Whitney, $p < 0,05$), что свидетельствует о важной роли тревоги в патогенезе АтД.

Для выявления различий в группах с обострением АтД уровень тревоги был разделен на три основные группы по уровню проявлений тревоги. Отсутствие тревожных симптомов у беременных женщин с АтД было зафиксировано в 19,7% (11/76), у небеременных женщин с АтД в 45% (9/20). Незначительный уровень тревоги выявлен у 47,4% (36/76) беременных женщин с АтД и 45% (9/20) небеременных с АтД. Средняя выраженность тревоги выявлена у 32,9% (29/76) беременных женщин с АтД и 10% (2/20) небеременных женщин с АтД. Статистически значимые различия между группами были выявлены при отсутствии тревоги (тест Mann-Whitney, $p = 0,005$) и определении среднего уровня тревоги (тест Mann-Whitney, $p = 0,017$).

Уровень кортизола в сыворотке крови у беременных женщин с обострением АтД составил 629,80 [403,52; 905,15] пг/мл. Минимальное значение уровня кортизола в данной группе составило 148,58 пг/мл, максимальное значение – 1341,18 пг/мл. При распределении беременных женщин с АтД по степени тяжести уровни кортизола в сыворотке крови были следующими: при тяжелой степени тяжести – 711,02 [426,43; 960,11] пг/мл, при среднетяжелом течении – 587,26 [383,00; 892,55] пг/мл, при легкой степени тяжести – 783,62 [472,28; 906,93]. Статистически значимых различий уровней кортизола между степенями тяжести течения выявлено не было (тест Mann-Whitney, $p > 0,05$).

В группе небеременных женщин с обострением АтД среднее значение кортизола в сыворотке крови составило 386,15 [332,08; 446,88] пг/мл, минимальное значение – 184,38 пг/мл, максимальное значение – 740,10 пг/мл. Между группами беременных женщин с обострением АтД и небеременных женщин с обострением АтД было выявлено статистически значимое различие (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$) (рис.), что свидетельствует о значимых изменениях в продукции кортизола при наличии АтД во время беременности.

В группе беременных женщин без АтД уровень кортизола в сыворотке крови составил 487,71 [424,69; 602,05] пг/мл, минимальное значение – 362,43 пг/мл, максимальное – 922,85 пг/мл. При сравнении беременных женщин с АтД и беременных женщин без АтД статистически значимое различие не было получено (тест Mann-Whitney, $p = 0,101$) (рис.).

В группе небеременных женщин с АтД среднее значение уровня кортизола составило 277,20 [183,13; 436,78] пг/мл, минимальное значение – 135,51 пг/мл, максимальное – 658,2 пг/мл. Между группами беременных женщин с АтД и небеременных женщин без АтД было выявлено статистически значимое различие (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$) (рис.). Кроме того, статистически значимые различия были выявлены при сравнении группы небеременных женщин с АтД с группами беременных женщин без

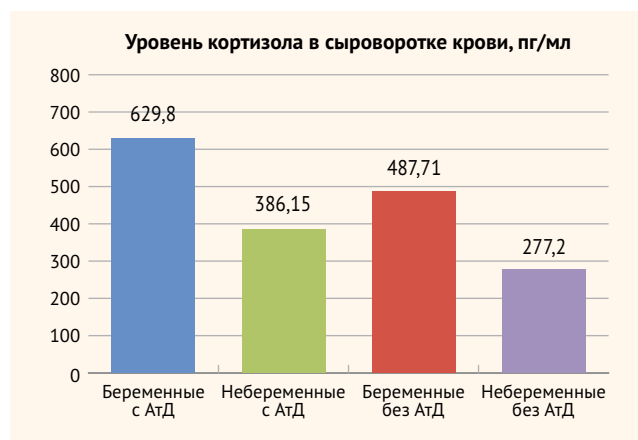
АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,002$) и небеременных женщин без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,040$), а также при сравнении беременных без АтД и небеременных без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$).

Уровень зуда у беременных женщин с АтД по шкале зуда 5D составил 20,00 [14,00; 25,00], у небеременных женщин с АтД – 16,00 [10,75; 20,00] балла. У беременных женщин и небеременных женщин без АтД зуда выявлено не было. При сравнении групп с обострением АтД было выявлено статистически значимое различие (тест Mann-Whitney, $p = 0,043$). Поскольку шкала зуда 5D включает в себя пять параметров, было проведено сравнение длительности и интенсивного кожного зуда. Максимальное количество баллов по длительности зуда (5 баллов) было выявлено у 38,2% (29/76) беременных женщин с АтД и 5% (1/20) небеременных женщин с АтД. Было определено, что у беременных женщин с АтД кожный зуд более длительный, чем у небеременных женщин с АтД (χ^2 , $p = 0,005$). Максимальное значение интенсивности (5 баллов) определено у 42,1% (32/76) беременных женщин с АтД и 15% (3/20) небеременных женщин с АтД, выявлено статистически значимое различие (χ^2 , $p = 0,035$).

Между уровнем кортизола в сыворотке крови и степенью тяжести АтД выявлена слабая положительная связь (коэффициент Спирмена = 0,203, $p = 0,018$, слабая положительная связь), следовательно, уровень кортизола не зависит от тяжести течения АтД. Однако было выявлено наличие умеренной связи между уровнем кортизола и уровнем тревожных расстройств (коэффициент Спирмена = 0,411, $p = 0,001$, положительная связь), что подтверждает активное участие данного гормона при развитии тревоги. Между уровнем зуда и уровнем кортизола также выявлена корреляционная связь (коэффициент Спирмена = 0,352, $p = 0,001$, положительная связь). Кроме того, между уровнем тревоги и индексом SCORAD была выявлена умеренная корреляционная связь (коэффициент Спирмена = 0,567, $p = 0,001$, положительная связь), что может быть результатом

● **Рисунок.** Уровень кортизола у беременных и небеременных женщин с обострением atopического дерматита, беременных и небеременных женщин без обострения atopического дерматита

● **Figure.** Cortisol levels in pregnant and non-pregnant women with AD flares, and in pregnant and non-pregnant women without AD flares



существенного влияния течения АТД на организм беременной женщины с последующим проявлением тревоги или же результатом влияния тревоги на развитие АТД.

Также в результате исследования были определены корреляции между степенью тяжести (индекс SCORAD) и уровнем кожного зуда (коэффициент Спирмена = 0,754, $p = 0,001$, положительная связь), между уровнем кожного зуда и уровнем тревоги (коэффициент Спирмена = 0,595, $p = 0,001$, положительная связь).

ОБСУЖДЕНИЕ

При наличии АТД у беременных и небеременных женщин уровень кортизола в сыворотке крови выше, чем в группе небеременных женщин без АТД ($p < 0,05$), что подтверждает значимую роль данного гормона в патогенезе АТД. Однако у небеременных женщин уровень кортизола статистически значимо ниже, чем в группе беременных женщин без АТД ($p < 0,05$). Полученные результаты не противоречат данным литературы [29]. Кроме того, при беременности были получены более высокие значения кортизола, чем вне беременности ($p < 0,05$), что можно считать, согласно данным научной литературы [30], физиологичным для данного периода, но при наличии обострения АТД во время беременности показатели кортизола выше, чем у беременных без АТД.

Уровень тревоги у беременных женщин при наличии обострения АТД статистически значимо выше, чем в других группах, что свидетельствует о влиянии дерматита на психоэмоциональное состояние беременных женщин. Поскольку стресс является общепризнанным триггером развития АТД, то в данном случае тревогу можно рассматривать не только как результат влияния АТД на состояние беременных женщин, но и как фактор, способствующий развитию обострения АТД.

АТД при беременности характеризуется выраженным кожным зудом ($p < 0,05$), который зависит от степени тяжести, уровня тревожных симптомов, а также уровня кортизола в сыворотке крови ($p < 0,05$), что можно рассматривать как результат взаимодействия в ГНО.

ВЫВОДЫ

Кортизол играет важную роль в патогенезе АТД. Уровень кортизола коррелирует с уровнем тревоги у беременных женщин с АТД. АТД на фоне беременности сопровождается повышением уровня кортизола, выраженными нарушениями эмоционального состояния с проявлением тревоги и длительным и интенсивным кожным зудом. 

Поступила / Received 21.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2024

Принята в печать / Accepted 18.01.2024

Список литературы / References

- Williams HC. Epidemiology of human atopic dermatitis – seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet Dermatol*. 2013;24(1):3–9. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01079.x>.
- Потекаев НН, Серов ДН, Михайлова ИА, Анохина ЛС, Федотова КЮ, Георгадзе НГ. Современные аспекты патогенеза и терапии atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(3):259–263. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031259>. Potekaev NN, Serov DN, Mikhailova IA, Anokhina LS, Fedotova Klu, Georgadze NG. Current aspects of pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(3):259–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031259>.
- Передкова ЕВ, Себекина ОВ, Ненасшева НМ, Передельская МЮ. Новые возможности терапии тяжелого atopического дерматита у взрослых. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(42):12–24. <http://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-42-12-24>. Peredkova EV, Sebekina OV, Nenasheva NM, Peredel'skaya MYu. New possibilities for the treatment of severe atopic dermatitis in adults. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(42):12–24. (In Russ.) <http://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-42-12-24>.
- Соколова ТВ, Сафонова ЛА, Панкратова ЕВ. Этиопатогенетические аспекты экзогенной и эндогенной форм atopического дерматита. Случаи из практики и диагностические ошибки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(3):76–84. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514376-84>. Sokolova TV, Safonova LA, Pankratova EV. The etiopathogenic aspects of the exogenous and endogenous forms of atopic dermatitis. Case studies and diagnostic errors. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(3):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201514376-84>.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMra074081>.
- Madhok V, Futamura M, Thomas KS, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(3):238–242. <https://doi.org/10.1111/ced.12578>.
- Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1645–1651. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1195733>.
- Al Shobaili HA. The impact of childhood atopic dermatitis on the patient's family. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(6):618–623. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01215.x>.
- Мухачева ДА, Разнатовский КИ, Соболев АВ. Особенности психоэмоционального статуса у больных atopическим дерматитом. *РМЖ*. 2023;(3):10–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Osobennosti_psihoemocionalnogo_statusa_u_bolnyh_atopicheskim_dermatitom. Muhacheva DA, Raznatovskij KI, Sobolev AV. Peculiarities of psycho-emotional status in patients with atopic dermatitis. *RMJ*. 2023;(3):10–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Osobennosti_psihoemocionalnogo_statusa_u_bolnyh_atopicheskim_dermatitom.
- Barilla S, Felix K, Jorizzo JL. Stressors in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:71–77. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_7.
- Meštrović-Štefekov J, Novak-Bilić G, Kuna M, Pap N, Lugović-Mihilić L. Psychological Stress in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenol Croat*. 2018;26(4):297–303. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665478>.
- Benktander J, Sundh H, Sundell K, Murugan AV, Venkatakrishnan V et al. Stress Impairs Skin Barrier Function and Induces α 2-3 Linked N-Acetylneuraminic Acid and Core 1 O-Glycans on Skin Mucins in Atlantic Salmon. *Salmo salar*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1488. <https://doi.org/10.3390/ijms22031488>.
- Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(4):312–317. <https://doi.org/10.1007/s11882-008-0050-6>.
- Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EMJ, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1697–1704. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700104>.
- Воронькова НА, Донцова ЕВ, Новикова ЛА, Борзунова ЛН. Atopический дерматит: достижения и проблемы в понимании сущности заболевания и методов его лечения. *Клиническая медицина*. 2020;98(9-10):650–655. <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>.
- Voronkova NA, Doncova EV, Novikova LA, Borzunova LN. Atopic dermatitis: achievements and problems in understanding the essence of the disease and methods of its treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(9-10):650–655. (In Russ.) <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>.
- Peters E. Stress and the molecular basis of psychosomatics. *Hautarzt*. 2013;64:402–409. <http://doi.org/10.1007/s00105-012-2492-y>.
- Елистратова ИВ. Роль стресса в обострении atopического дерматита у взрослого населения России. Механизмы развития заболевания и пути решения проблемы. *Евразийский союз ученых*. 2016;22(1-4):54–56. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-stressa-v-obostrenii-atopicheskogo-dermatita-u-vzroslogo-naseleniya-rossii-mehanizmy-razvitiya-zabolevaniya-i-puti-resheniya>.

- Elistratova IV The role of stress in the exacerbation of atopic dermatitis in the adult population of Russia. Mechanisms of disease development and ways to solve the problem. *Evrasijskij Soyuz Uchenyh*. 2016;22(1-4):54–56. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-stressa-v-obostrenii-atopicheskogo-dermatita-u-vzroslogo-naseleniya-rossii-mehanizmy-razvitiya-zabolevaniya-i-puti-resheniya>.
18. Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther*. 2020;42(5):757–770. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.008>.
 19. Арсаханова ГА. Формирование противодействия от организма человека на стресс. *Международный журнал прикладных наук и технологий Integral*. 2020;(5):307–315. Режим доступа: <https://e-integral.ru/wp-content/uploads/2021/02/nomer-5-2020-arhiv.pdf>.
 - Arsanova GA. Formation of the human body's response to stress. *International Journal of Applied Sciences and Technologies Integral*. 2020;(5):307–315. (In Russ.) Available at: <https://e-integral.ru/wp-content/uploads/2021/02/nomer-5-2020-arhiv.pdf>.
 20. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:116–132. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
 21. Silverberg JJ, Nelson DB, Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(6):568–576. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1174765>.
 22. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
 23. Судуткина ЛН, Байтаков ВВ. Клинико-анамнестические аспекты atopического дерматита у беременных. *Практическая медицина*. 2014;(8):69–72. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/kliniko-anamnesticheskie-aspekty-atopicheskogo-dermatita-u-beremennyx/>.
 - Sudutkina LN, Bajtyakov VV. Clinical and anamnestic aspects of atopic dermatitis in pregnant women. *Practical Medicine*. 2014;(8):69–72. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/kliniko-anamnesticheskie-aspekty-atopicheskogo-dermatita-u-beremennyx/>.
 24. Монахов КН, Холодилова НА. Особенности ведения пациенток с обострением atopического дерматита на фоне беременности. *Фарматека*. 2018;(1):47–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s1.47-51>.
 - Monahov KN, Holodilova NA. Features of management of patients with exacerbation of atopic dermatitis during pregnancy. *Farmateka*. 2018;(1):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s1.47-51>.
 25. Ушкалова ЕА. Лекарственные средства и беременность. *Фарматека*. 2003;(2):76–87. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/archive/article/5615>.
 - Ushkalova EA. Medicines and pregnancy. *Farmateka*. 2003;(2):76–87. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/archive/article/5615>.
 26. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарцян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. 2023. 119 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf.
 27. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
 28. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):587–593. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09586.x>.
 29. Tehranchinia Z, Rahimi H, Lotfi S. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(4):25–29. <https://doi.org/10.5826/dpc.0704a07>.
 30. Довжикова ИВ. Кортизол при беременности (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;6(1):226–229. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kortizol-pri-beremennosti-obzor-literatury>.
 - Dovzhikova IV. Cortisol during pregnancy (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;6(1):226–229. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kortizol-pri-beremennosti-obzor-literatury>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Орлова

Написание текста – Ю.А. Кандрашкина

Сбор и обработка материала – Ю.А. Кандрашкина

Обзор литературы – Ю.А. Кандрашкина

Анализ материала – Е.А. Орлова

Редактирование – Е.М. Костина

Contribution of authors:

Study concept and design – Ekaterina A. Orlova

Text development – Julia A. Kandrashkina

Collection and processing of material – Julia A. Kandrashkina

Literature review – Julia A. Kandrashkina

Material analysis – Ekaterina A. Orlova

Editing – Elena M. Kostina

Информация об авторах:

Кандрашкина Юлия Андреевна, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; novikova10l@mail.ru

Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; lisaorl@yandex.ru

Костина Елена Михайловна, д.м.н., доцент, профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; elmihkostina@yandex.ru

Information about the authors:

Julia A. Kandrashkina, Postgraduate Student of the Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Advanced Medical Education of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia; novikova10l@mail.ru

Ekaterina A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Advanced Medical Education of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia; lisaorl@yandex.ru

Elena M. Kostina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Advanced Medical Education of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., Penza, 440060, Russia; elmihkostina@yandex.ru

Терапия среднетяжелого бляшечного 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 имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

Резюме

Терапия псориаза является актуальной проблемой в современной медицине. На сегодняшний день достигнут большой прогресс в области генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) псориатической болезни. Новая парадигма лечения стала возможной благодаря постоянному углублению знаний патофизиологии заболевания. ГИБТ представляет собой усовершенствованную схему лечения, в которой целенаправленная иммуномодуляция привела к значительному повышению безопасности и эффективности биологических агентов. Понимание ключевой роли интерлейкина-23 (ИЛ-23) в патогенезе псориаза привело к разработке новых препаратов. Рисанкизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, иммуноглобулин класса G1, специфически нацеленное на ингибирование цитокина ИЛ-23 за счет связывания с его субъединицей p19. Эффективность и безопасность препарата были доказаны как результатами клинических исследований, так и исследований реальной клинической практики. В статье приведены ключевые данные возможности применения препарата рисанкизумаб, а также описан клинический опыт ведения пациента с псориазом и отягощенным коморбидным фоном. В настоящее время известно, что существенной проблемой ведения пациентов, получающих ГИБТ, является наличие коморбидных заболеваний, отмечены сложность достижения оптимального контроля лечения, снижение ответа на терапию и повышение рисков нежелательных явлений. Представленное клиническое наблюдение подтверждает эффективность и безопасность назначения терапии препаратом рисанкизумаб у пациентов с псориазом и сопутствующими заболеваниями. Таким образом, рисанкизумаб представляет собой перспективный препарат для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, его применение может значительно улучшить качество жизни пациентов, страдающих от данного заболевания.

Ключевые слова: псориаз, рисанкизумаб, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы интерлейкина-23, качество жизни, клинический случай

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Терапия среднетяжелого бляшечного псориаза. *Медицинский совет.* 2024;18(2):34–42. <https://doi.org/10.21518/ms2024-043>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of moderate-to-severe plaque 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 named after Patrice Lumumba; 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 therapy is an acute issue in modern medicine. To date, much progress has been made in the field of genetically engineered biological therapy (GEBT) for psoriatic disease. The new treatment paradigm was made possible by the continuous advancement of understanding of the pathophysiology of the disease. GEBT represents an evolved treatment regimen in which targeted immunomodulation has led to significant improvements in the safety and efficacy of biological agents. Understanding the key role of interleukin-23 (IL) in the pathogenesis of psoriasis has led to the development of new drugs. Risankizumab is a humanised monoclonal antibody – immunoglobulin class G1 – specifically targeted at cytokine IL-23 inhibition by binding to its subunit p19. The efficacy and safety of the agent have been demonstrated both by the results of clinical trials and studies of real clinical practice. The article presents key data on the applicability of the drug risankizumab, and describes the clinical experience of managing a patient with psoriasis and aggravated comorbid conditions. It is currently known that a significant problem in the management of patients receiving GEBT is the presence of comorbid diseases. Difficulty in optimal treatment control, decreased response to therapy and increased risks of adverse events have all been noted. This study confirms the efficacy and safety of risankizumab therapy in patients with psoriasis and comorbidities. Thus, risankizumab is a promising drug for the treatment of moderate and severe forms of psoriasis, its use can significantly improve the quality of life of patients suffering from this disease.

Keywords: psoriasis, risankizumab, genetically engineered biologic therapy, interleukin 23 inhibitors, quality of life, clinical case report

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. Therapy of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(2):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-043>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание, распространенность которого в мире составляет 2–3% [1].

Высокое влияние на качество жизни и возможность развития серьезных сопутствующих коморбидных заболеваний, связанных с псориазом, обуславливают необходимость разработки и внедрения в клиническую практику эффективных и безопасных методов лечения [2].

На сегодняшний день достигнут существенный прогресс в изучении патогенеза псориаза, что в целом позволило разработать новые варианты лечения заболевания, в частности малые молекулы и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Патогенез псориатической болезни тесно связан с дисрегуляцией иммунной системы в целом, с ключевой ролью цитокинов, таких как интерлейкин-23 (ИЛ-23) и интерлейкин-17 (ИЛ-17) [3]. Действительно, выработка ИЛ-23 вызывает дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в высокопатогенные хелперные Т-клетки (Th17/ThИЛ-17), которые поддерживают воспаление, вырабатывая ИЛ-17, ИЛ-17F, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α (TNF) [3].

Более детально патогенез псориаза характеризуется первичной инициацией воспаления. Происходит активация дендритных клеток (ДК) кожи под влиянием различных факторов (травмы, инфекционные процессы, стресс). ДК начинают вырабатывать ИЛ-23 и другие провоспалительные цитокины. Происходит активация Т-клеток. ИЛ-23 стимулирует дифференцировку и активацию Т-клеток, в особенности Th17-клеток, которые вырабатывают ИЛ-17. Этот цитокин играет ключевую роль в медиации воспалительных процессов в коже.

Реакция кератиноцитов: ИЛ-17 стимулирует кератиноциты кожи к выработке воспалительных медиаторов и способствует их гиперпролиферации и нарушению нормального процесса созревания, что приводит к характерным для псориаза высыпаниям. Аналогичным образом характеризуется патогенез псориатического артрита.

Иммунные нарушения в суставах: подобно псориазу псориатический артрит начинается с иммунного ответа, в котором ИЛ-23 активирует Th17-клетки. Эти клетки, в свою очередь, вырабатывают ИЛ-17.

Воспаление суставов: ИЛ-17 вызывает воспаление в суставных тканях, что приводит к характерным симптомам псориатического артрита, таким как отек, боль и скованность суставов.

Разрушение кости и хряща: продолжительное воспаление может привести к разрушению костей и хрящей, усугубляя симптомы артрита и приводя к дегенеративным изменениям в суставах.

Псориаз и псориатический артрит связаны с системными воспалительными процессами, которые могут оказывать влияние на другие органы и системы организма.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что цитокины ИЛ-23 и ИЛ-17 являются ключевыми мишенями для терапии псориаза и псориатического артрита. Препараты, направленные на ингибирование ИЛ-23, такие

как рисанкизумаб, тилдракизумаб и гуселькумаб, а также ГИБП, ингибирующие ИЛ-17, были одобрены для лечения псориаза, продемонстрировав высокую эффективность в уменьшении симптомов и замедлении прогрессирования заболевания; отмечены многообещающие результаты и превосходство над группами анти-TNF- α и анти-ИЛ-12/23 [4–8].

Препарат рисанкизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1 (IgG1), которое селективно и с высокой аффинностью связывается с субъединицей p19 цитокина интерлейкина-23 человека и ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-23.

В РФ показаниями к назначению терапии препаратом рисанкизумаб являются среднетяжелые и тяжелые формы бляшечного псориаза, а также активный псориатический артрит у взрослых пациентов. В мировой практике препарат рекомендован для лечения различных воспалительных заболеваний, таких как бляшечный псориаз, псориатический артрит и болезнь Крона, в Японии дополнительными показаниями являются генерализованный пустулезный псориаз, эритродермический псориаз и ладонно-подошвенный пустулез [9].

Рисанкизумаб – высокоаффинное моноклональное антитело, которое связывается с субъединицей p19 ИЛ-23 и не связывается с ИЛ-12, цитокином, имеющим общую субъединицу p40 с ИЛ-23. Связываясь с субъединицей p19 ИЛ-23, рисанкизумаб препятствует взаимодействию ИЛ-23 с его рецептором и последующей передаче сигнала, способствующей развитию различных воспалительных процессов.

Эффективность и безопасность терапии препаратом рисанкизумаб продемонстрирована по результатам проведенных исследований.

Впервые о применении рисанкизумаба для лечения псориаза было сообщено в нескольких исследованиях III фазы (UltIMMa-1 и UltIMMa-2, IMMhance, IMMerge и IMMvent), которые показали многообещающие результаты с точки зрения эффективности и профиля безопасности. В частности, согласно проведенным исследованиям, было показано, что рисанкизумаб статистически значимо превосходит плацебо (IMMhance), устекинумаб и плацебо (UltIMMa-1 и UltIMMa-2), секукинумаб (IMMmerge) и адалимумаб (IMMvent) [10–13].

UltIMMa-1 и UltIMMa-2 – два параллельных исследования III фазы, в которых оценивали эффективность рисанкизумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Около 75% участников, получавших рисанкизумаб, достигли клиренса кожи на 90% (PASI 90) через 16 нед. Исходные демографические данные пациентов, индексы тяжести заболевания и предшествующая терапия ГИБП были схожи между пациентами, рандомизированными на рисанкизумаб (n = 598) и устекинумаб (n = 199). На 16-й и 52-й нед. рисанкизумаб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с устекинумабом по всем показателям (P < 0,01) [14].

Исследование IMMerge – исследование III фазы, сравнивало рисанкизумаб с секукинумабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. На 52-й нед.

рисанкизумаб продемонстрировал более высокую эффективность и схожий профиль безопасности при сравнении с секукинумабом [11].

В другом исследовании IMMvent рисанкизумаб продемонстрировал преимущество по сравнению с адалимумабом, когда на 16-й нед. терапии показатель PASI 90 достигли 72% пациентов по сравнению с 47% пациентов, получавших адалимумаб ($p < 0,001$). После проведения повторной рандомизации на 16-й нед. 66% пациентов, которые сначала получали адалимумаб и перешли на рисанкизумаб, на 44-й нед. достигли PASI 90 по сравнению с 21% пациентов, которые продолжали лечение адалимумабом ($p < 0,001$) [12].

Согласно результатам интегрированного анализа безопасности 20 исследований, рисанкизумаб демонстрирует стабильный благоприятный профиль безопасности за период ~ 8 лет наблюдения у > 3 500 пациентов с псориазом, что составляет ~12 000 пациенто-лет. В долгосрочном периоде отмечена низкая частота серьезных инфекций (1,2 Я/100ПЛ [1,0–1,4]), активного туберкулеза (<0,1 Я/100ПЛ [0,0–0,1]), а также подтвержденных сердечно-сосудистых катастроф (0,5 Я/100 ПЛ [0,4–0,7]) и злокачественных опухолей, за исключением немеланомного рака кожи (НМРК) (0,6 Я/100 ПЛ [0,5–0,8]) [15, 16]. В большинстве случаев выявленные НЯ были легкой степени и не требовали отмены терапии [12, 13, 17, 18].

Результаты исследований реальной клинической практики (РКП) подтвердили эффективность и безопасность рисанкизумаба, в т. ч. и для лечения пациентов

с предшествующей потерей ответа на другие ГИБП, что на сегодняшний день представляется наиболее актуальным [19–23], при этом представлены данные наблюдений до 304-й нед. терапии (5,8 лет терапии).

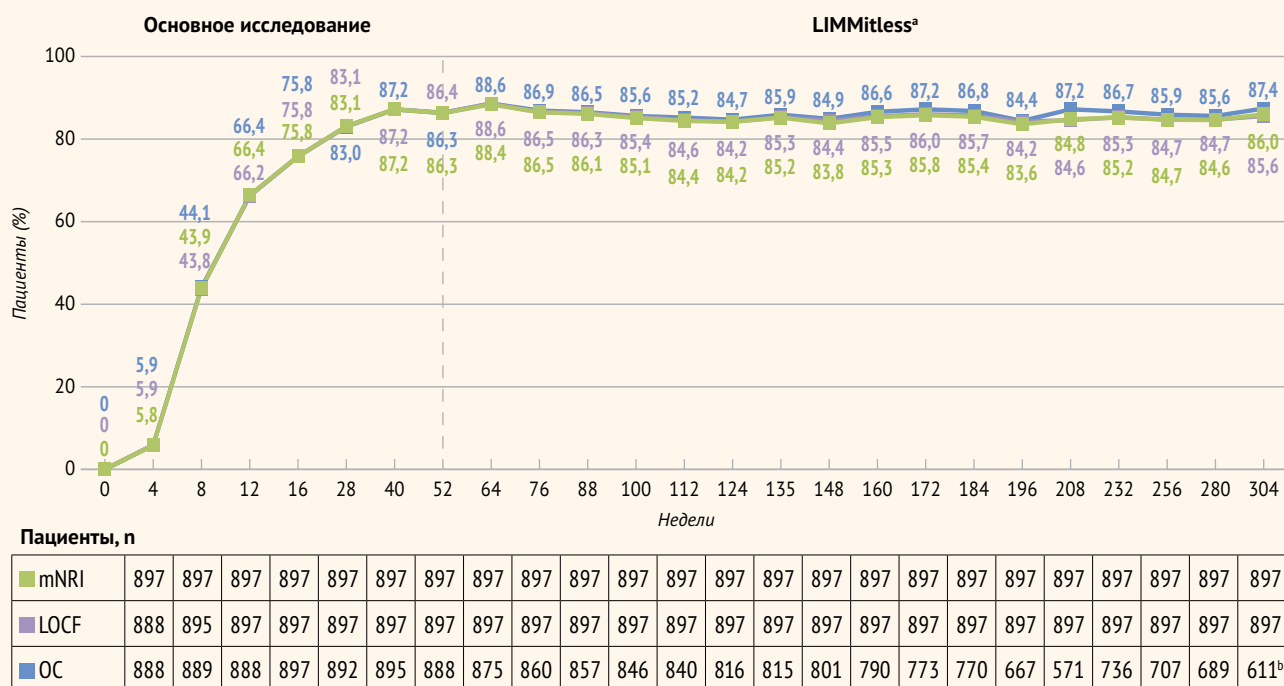
Исследование LIMMitless – открытое расширенное исследование после завершения UltIMMa-1 и -2, в котором изучалась безопасность и эффективность рисанкизумаба при длительном применении. Всего в исследовании было включено 897 пациентов, прошедших предшествующие исследования II/III фазы (UltIMMa-1 и UltIMMa-2, IMMhance, SustalMM и NCT03255382). После 172 нед. непрерывного лечения ответы по шкалам PASI90 и PASI100 были достигнуты у 85,5 и 54,4% пациентов соответственно. После 304 нед. – 5,8 лет непрерывного лечения рисанкизумабом, ответы по шкалам PASI90 и PASI100 были достигнуты у 86 и 54,2% пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом соответственно (рис. 1, 2). Стоит отметить, что эффективность по достижению показателей PASI90 и PASI100 демонстрирует плато уже с 28-й нед. с удержанием высоких ответов в течение 304 нед. Высокие показатели очищения кожи напрямую связаны с хорошим качеством жизни у пациентов с псориазом: было продемонстрировано достижение DLQI 0/1 у 76,3% пациентов (рис. 3) [24].

Кроме того, частота побочных эффектов оставалась стабильной и была сопоставима с таковой, выявленной в базовых исследованиях [25].

Аналогичным образом долгосрочный post-hoc-анализ (апостериорные сравнения) UltIMMa-1 и UltIMMa-2

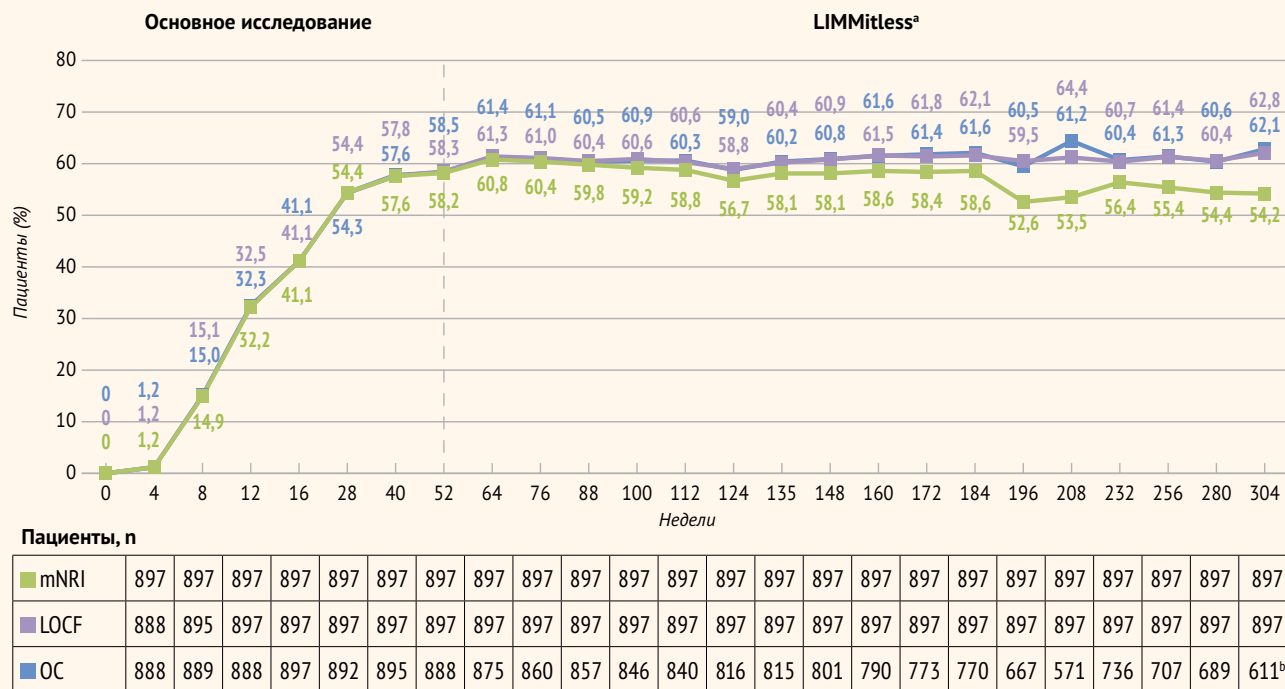
● **Рисунок 1.** Долгосрочная безопасность и эффективность рисанкизумаба для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза: результаты расширенного продленного исследования LIMMitless на 304-й нед. терапии. Рисанкизумаб обеспечивает высокие показатели PASI 90 до 304 нед. [25]

● **Figure 1.** Long-term safety and efficacy of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the extended LIMMitless study at week 304 of therapy. Risankizumab provides high rates of PASI 90 up to week 304 [25]



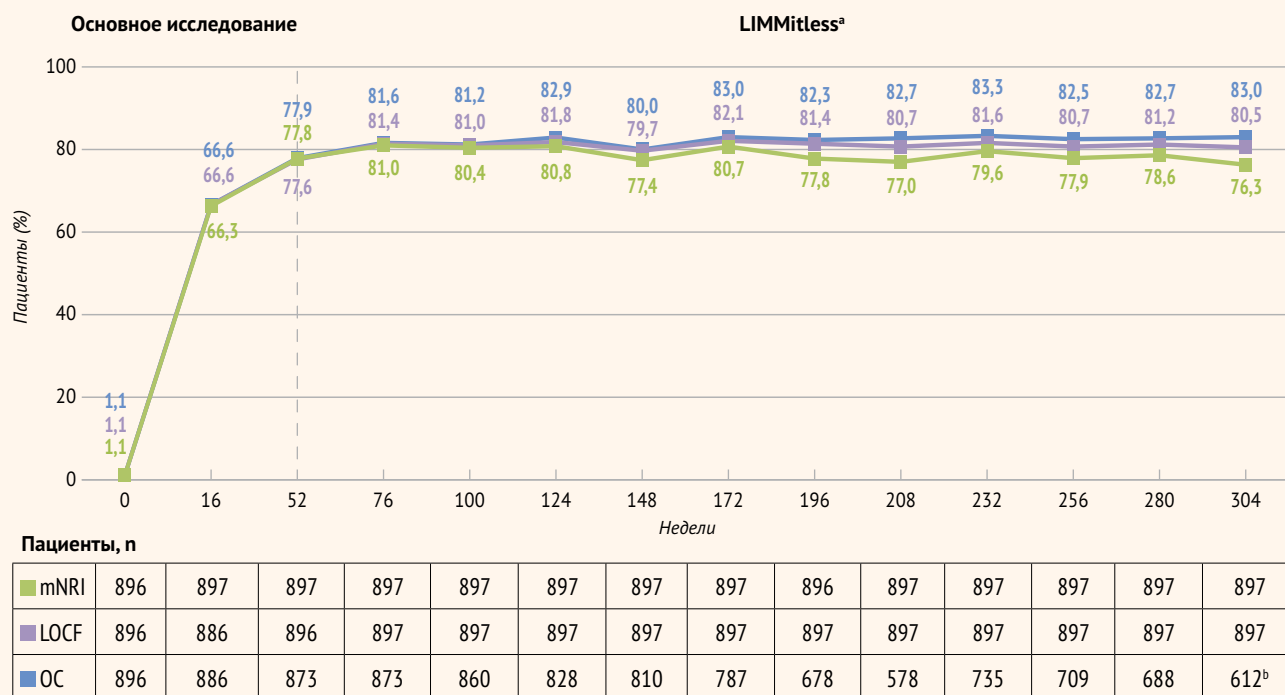
● **Рисунок 2.** Долгосрочная безопасность и эффективность рисанкизумаба для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза: результаты расширенного продленного исследования LIMMitless на 304-й нед. терапии. Рисанкизумаб обеспечивает высокие показатели PASI 100 до 304 нед. [25]

● **Figure 2.** Long-term safety and efficacy of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the extended LIMMitless study at week 304 of therapy. Risankizumab provides high rates of PASI 100 up to week 304 [25]



● **Рисунок 3.** Долгосрочная безопасность и эффективность рисанкизумаба для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза: результаты расширенного продленного исследования LIMMitless на 304-й нед. терапии. Рисанкизумаб обеспечивает высокие показатели PASI 100 до 304 нед. Большая часть пациентов достигла и удерживала ответ DLQI 0/1 до 304 нед. при приеме рисанкизумаба [24]

● **Figure 3.** Long-term safety and efficacy of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the extended LIMMitless study at 304 weeks of therapy. Risankizumab provides high PASI 100 scores up to 304 weeks. The majority of patients achieved and maintained a DLQI 0/1 response up to 304 weeks while receiving risankizumab [24]



подтвердил, что среди 465 пациентов, получавших рисанкизумаб, более 90% достигли PASI ≤ 3 на 172-й нед. и более 80% – DLQI 0/1 [26].

Важно отметить исследование, проведенное M. Megna et al., в котором приведены результаты 52-недельного наблюдения 39 пациентов в условиях РКП. Пациенты ранее получали ингибиторы ИЛ-17 и были переведены на терапию препаратом рисанкизумаб [27]. Показатели PASI90 и PASI100 на 52-й нед. лечения были достигнуты 33 (84,6%) и 25 (64,1%) пациентами соответственно.

Исследование aIMM – это продолжающееся открытое исследование фазы 3b с одной группой с участием 252 пациентов, получавших открыто рисанкизумаб в дозе 150 мг на 0-й, 4-й нед. и далее каждые 12 нед. до 40-й нед. без периода отмывки после недостаточного ответа на секукинумаб или иксекизумаб. На фоне терапии рисанкизумабом после недостаточного ответа на иИЛ-17 с 16-й нед. терапии и сохранением ответа до 52-й нед. наблюдалось достижение показателя чистой или почти чистой кожи (sPGA 0/1) у 63% пациентов (рис. 4) [28].

В других исследованиях РКП также показано, что переход с блокаторов ИЛ-17, по-видимому, также не влияет на эффективность рисанкизумаба. Аналогичным образом G. Caldarola et al. сообщили об ответе по PASI90 и PASI100 у 95,24% (n = 60) и 90,48% (n = 57) пациентов на 52-й нед. в своей когорте из 63 пациентов, предположив, что предыдущая биологическая терапия не повлияла на эффективность рисанкизумаба [29]. Общая частота прекращения лечения, о которой сообщалось в исследованиях РКП, очень вариабельна: от 0% до 14,7% [29, 30].

Согласно данным независимого проспективного регистра псориаза CorEvitas, включающего пациентов в возрасте ≥ 18 лет (n = 257), у пациентов с исходным PASI > 3 (n = 229) наблюдалось достижение PASI = 0 у 58,5% пациентов; PASI ≤ 1 – у 70,3% через 18 мес. применения рисанкизумаба. Достижение BSA $\leq 3\%$ и Δ BSA $\geq 75\%$ от исходного наблюдалось

у 93,9% пациентов (бионаивные – 97,3%, бионенаивные – 90,8%). Более строгий показатель BSA $\leq 1\%$ был достигнут у 79,7% пациентов (бионаивные – 89,3%, бионенаивные – 70,6%). Отсутствие влияния заболевания на качество жизни (DLQI 0/1) было показано у 69,9% пациентов (бионаивные – 78,6%; бионенаивные – 61,4%) через 18 мес. [31].

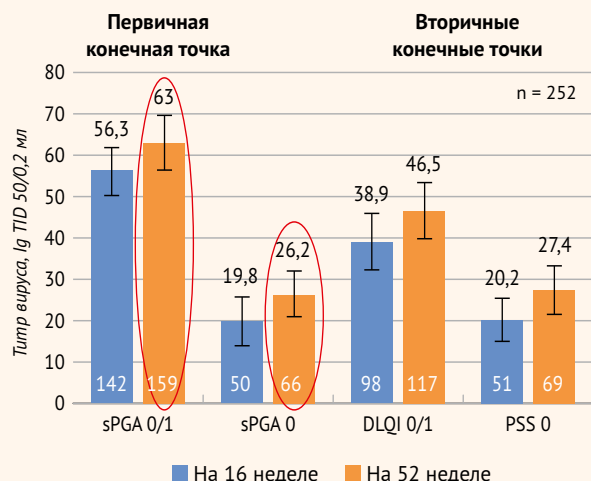
Таким образом, результаты проведенных исследований демонстрируют высокую эффективность рисанкизумаба в лечении псориаза и его потенциал в лечении других воспалительных заболеваний. Важно отметить, что результаты и проценты могут варьировать в зависимости от конкретных условий исследований и популяции участников.

В целом наличие в арсенале врачей различных ГИБП указывает на необходимость индивидуализированного подхода к лечению, важность учета сопутствующих заболеваний и риск развития возможных нежелательных явлений, связанных с приемом ГИБП. Например, на сегодняшний день описаны случаи возникновения парадоксального псориатического артрита (ПсА) или парадоксальных экзематозных высыпаний на фоне ГИБП [32, 33]. Наиболее актуальной проблемой является отягощенный коморбидный фон пациента, что затрудняет подбор эффективной терапии, отмечены сложность оптимального контроля лечения, снижение ответа на терапию и повышение рисков развития нежелательных явлений [32–35].

Данные рандомизированных контролируемых исследований дают понимание о применении препарата у относительно однородной группы пациентов; в реальной клинической практике мы встречаемся с более сложными, гетерогенными случаями (наличием у пациентов мультикоморбидного фона, полифармацией и зачастую с «небионаивными» больными – с отменой предыдущего, в ряде случаев нескольких ГИБП в анамнезе). Таким образом, исследования в реальных условиях необходимы для того, чтобы помочь врачам подобрать правильное лечение в нужный момент для конкретного пациента.

● **Рисунок 4.** Исследование aIMM. Рисанкизумаб уменьшает симптомы псориаза и улучшает качество жизни у пациентов с недостаточным ответом на секукинумаб или иксекизумаб [28]

● **Figure 4.** aIMM study. Risankizumab reduces psoriasis symptoms and improves quality of life in patients with inadequate response to secukinumab or ixekizumab [28]



На фоне терапии рисанкизумабом, после недостаточного ответа на секукинумаб или иксекизумаб, с 16-й недели и сохранением ответа до 52 недели:

- 63 % достигли чистой или почти чистой кожи (sPGA 0/1)
- 26,2% пациентов достигли полностью чистой кожи (sPGA 0)

Данные исследования aIMM – это продолжающееся открытое исследование фазы 3b с одной группой с участием 252 пациентов, получавших открыто рисанкизумаб в дозе 150 мг на 0-й, 4-й неделе и далее каждые 12 недель до 40-й недели без периода отмывки после недостаточного ответа на секукинумаб или иксекизумаб.

Для включения пациенты должны получать секукинумаб или иксекизумаб в течение предшествующих ≥ 6 месяцев и иметь уровни показателей sPGA 2 или 3 и BSA от 3% до 10%.

Примечание: sPGA – глобальная оценка исследователем, BSA – площадь пораженной кожи, DLQI – дерматологический индекс качества жизни, PSS – оценка симптомов псориаза.

С целью расширения понимания возможности применения ГИБП – ингибиторов ИЛ-23 у пациентов с отягощенным анамнезом по сопутствующей патологии, потерей ответа на предыдущую ГИБТ приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 47 лет. Сопутствующие заболевания: инсулин-независимый сахарный диабет со множественными осложнениями. Диабетическая нефропатия. Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения. ИМТ 52 кг/м². Ожирение III ст. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й ст., риск ССО 4. Мочекаменная болезнь.

Анамнез заболевания: считает себя больным более 20 лет. Постепенно кожный псориазический процесс распространился, принял тяжелый рецидивирующий характер, в связи с чем пациент неоднократно лечился амбулаторно и стационарно с кратковременным улучшением. Помимо стандартных противовоспалительных методов лечения, фототерапии (UVB-311 нм, ПУВА-терапия), получал курсы терапии раствором метотрексат с недостаточной динамикой и развитием нежелательных явлений в виде повышения уровня печеночных трансаминаз, в связи с чем метотрексат был отменен.

В течение последних 5 лет отметил присоединение суставного болевого синдрома, изменение ногтевых пластин. При дообследовании диагностирован псориазический артрит. В связи с неэффективностью терапии препаратом метотрексат, сопутствующей соматической отягощенностью пациент получал терапию препаратом апремиласт по стандартной схеме – 30 мг 2 раза в сутки внутрь, на фоне лечения в течение 4 мес. сохранялась положительная динамика, однако в дальнейшем отмечено обострение псориаза и апремиласт был отменен. Ввиду тяжести кожного процесса пациенту была инициирована терапия препаратом адалимумаб подкожно 40 мг 1 раз в 14 дней, терапия в течение 11 мес. с улучшением на 75% – достижением PASI 75, однако в связи с ускользанием эффекта проведена смена ГИБП на препарат устекинумаб в увеличенной дозе 90 мг

подкожно с проведением инициального курса, далее 1 раз в 12 нед. Проведено 4 инъекции устекинумаба, в связи с недостаточной эффективностью проведена смена ГИБП, инициирован препарат наталиумаб по схеме 120 мг подкожно, данную терапию получал в течение 1,5 лет с положительной динамикой, в течение последних 3 мес. лечения отмечено ускользание эффекта, к ГИБТ присоединена наружная терапия, без динамики.

При осмотре (рис. 5А, В) патологический процесс на коже носил распространенный островоспалительный характер. Локализован на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностях. Представлен папулами, сливающимися в бляшки розово-красного цвета, местами с застойно-синюшным оттенком, с выраженной инфильтрацией в основании, размером до 10 см и более в диаметре. На поверхности элементов обильное серебристо-белое шелушение. Псориазическая триада положительная. Ногтевые пластины кистей и стоп местами с гиперкератозом, симптом «наперстка», «масляного пятна», отмечен краевой онихолизис (рис. 5С, D). Слизистые оболочки, волосы не поражены. Суставы визуально не деформированы. PASI 32,7; NAPS 68; DLQI 24.

Консультирован врачом-ревматологом: «Псориазический спондилоартрит, двустороннийacroiliит IV ст., периферические артриты в анамнезе, энтезиты в анамнезе (MASES 0 б), активность высокая по BASDAI 6; ASDAS 3,87. ФН II».

С учетом тяжести течения псориазического процесса пациенту инициирована терапия препаратом рисанкизумаб подкожно в дозе 150 мг на 0-й и 4-й нед., далее продолжен поддерживающий курс терапии – введение препарата рисанкизумаб подкожно в дозе 150 мг каждые 12 нед.

На 16-й нед. терапии отмечен клинически значимый ответ – достижение PASI 90, также отмечено улучшение проявлений псориазической ониходистрофии. Динамика со стороны суставного синдрома – активность средняя по BASDAI 2,4; ASDAS 2,1.

На фоне 52 нед. терапии (рис. 6А, В) отмечен полный регресс высыпаний PASI100. Выраженная положительная динамика очищения ногтевых пластин NAPS 7 (рис. 6С, D). Существенное улучшение качества жизни – достижение DLQI 0. Побочных и нежелательных явлений не отмечено.

● **Рисунок 5.** Пациент А., 47 лет. До начала терапии препаратом рисанкизумаб, PASI 32,7

● **Figure 5.** Patient A., 47 years old. Before risankizumab therapy PASI 32,7



- **Рисунок 6.** Пациент А., 47 лет. Динамика кожного патологического процесса через 52 нед.
- **Figure 6.** Course of dermal pathological process after 52 weeks of therapy



ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие в арсенале врачей различных классов ГИБП для лечения псориаза диктует необходимость более глубокого анализа при выборе препарата. На сегодняшний день сложность определения биологического агента в подавляющем большинстве случаев возникает у пациентов со множественной потерей ответа на биологическую терапию и различными сопутствующими заболеваниями, что обусловлено рядом факторов:

- 1) Индивидуальная реакция на лечение. История множественных неудачных попыток применения ГИБП усиливает необходимость индивидуализированного подхода.
- 2) Перекрестная резистентность – если у пациента развилась резистентность к одному биологическому препарату, это может снизить эффективность других препаратов с аналогичным механизмом действия.
- 3) Сопутствующие заболевания – наличие других заболеваний осложняет выбор терапии, поскольку необходимо учитывать возможное взаимодействие препаратов и влияние на сопутствующие состояния.
- 4) Побочные эффекты биологических препаратов могут значительно варьировать и ограничивать их использование у конкретных пациентов.
- 5) Иммуногенность – развитие антител против ГИБП может привести к снижению их эффективности и потере ответа на терапию.

Важно использовать комплексный подход, который включает в себя тщательный анализ истории болезни пациента, оценку всех сопутствующих заболеваний, а также мониторинг эффективности и побочных эффектов лечения. Взаимодействие между врачом и пациентом, а также мультидисциплинарный подход могут помочь в выборе наиболее подходящего биологического препарата.

Представленный в статье клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность применения терапии препаратом рисанкизумаб у пациента с предшествующей потерей ответа на лечение «малыми молекулами» (апремиласт) и различными группами ГИБП (анти-TNF- α , ингибиторами ИЛ-12/23, ИЛ-17). Помимо этого, описанное клиническое наблюдение

подтверждает данные клинических исследований, согласно которым описан благоприятный профиль безопасности терапии ГИБП группы ингибиторов ИЛ-23 – препарата рисанкизумаб.

Таким образом, применение препарата рисанкизумаб является перспективной альтернативой терапии пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

ВЫВОДЫ

Исследования демонстрируют, что представитель группы ингибиторов ИЛ-23 препарат рисанкизумаб является эффективным и безопасным вариантом терапии пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Особенно важным является факт, что пациенты, не достигшие удовлетворительного ответа на предшествующую биологическую терапию, также демонстрируют значительное улучшение симптомов при переходе на рисанкизумаб. Это указывает на потенциал препарата в качестве альтернативного лечения для данной категории больных.

В отношении безопасности, по данным исследований и клинической практики, препарат показал минимальное число нежелательных явлений, что сопоставимо с данными по безопасности других биологических препаратов, а в ряде случаев препарат превосходит их. Однако необходимо подчеркнуть важность дальнейшего наблюдения за долгосрочной безопасностью и эффективностью ГИБТ, особенно у пациентов с мультикоморбидным фоном.

Представленный в публикации клинический случай подтверждает эффективность и безопасность применения рисанкизумаба.

В целом данные исследований, имеющийся клинический опыт подтверждают, что рисанкизумаб представляет собой важное дополнение к арсеналу терапевтических средств, доступных для лечения псориаза, в т. ч. у пациентов с неэффективностью предшествующей биологической терапии и наличием сопутствующей патологии.



Поступила / Received 28.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2024
Принята в печать / Accepted 25.01.2024

Список литературы / References

- Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolimoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;46:90–99. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.05.007>.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377–390. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>.
- Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1111–1119. <https://doi.org/10.1111/jdv.14868>.
- Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Cinelli E. Tildrakizumab: A new therapeutic option for erythrodermic psoriasis? *Dermatol Ther*. 2021;34(5):e15030. <https://doi.org/10.1111/dth.15030>.
- Colombo D, Bianchi L, Fabbrocini G, Corrao S, Offidani A, Stingeni L et al. Real-world evidence of biologic treatments in moderate-severe psoriasis in Italy: results of the CANOVA (EffEctiveness of biologic treAtmeNts for plaque psOriasias in Italy: an obserVational longitudinal study of real-life clinical practice) study. *Dermatol Ther*. 2022;35(1):e15166. <https://doi.org/10.1111/dth.15166>.
- Megna M, Cirillo T, Balato A, Balato N, Gallo L. Real-life effectiveness of biological drugs on psoriatic difficult-to-treat body regions: scalp, palmoplantar area and lower limbs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):e22–e23. <https://doi.org/10.1111/jdv.15119>.
- Narcisi A, Valenti M, Cortese A, Toso F, Pavia G, Gargiulo L et al. Anti-IL17 and anti-IL23 biologic drugs for scalp psoriasis: a single-center retrospective comparative study. *Dermatol Ther*. 2022;35(2):e15228. <https://doi.org/10.1111/dth.15228>.
- Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J et al. Comparison of biologics and Oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258–269. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.4029>.
- Saeki H, Mabuchi T, Asahina A, Abe M, Igarashi A, Imafuku S et al. English version of Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2022 version). *J Dermatol*. 2023;50(2):e41–e68. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16691>.
- Blair HA. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2020;80(12):1235–1245. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01357-1>.
- Warren R, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): Results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2020;184(1):50–59. <https://doi.org/10.1111/bjd.19341>.
- Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): A randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10198):576–586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30952-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30952-3).
- Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650–661. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31713-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31713-6).
- Strober B, Menter A, Leonardi C, Gordon K, Lambert J, Puig L et al. Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2830–2838. <https://doi.org/10.1111/jdv.16521>.
- Gordon KB, Lebwohl M, Papp KA, Bachelez H, Wu JJ, Langley RG et al. Long-term safety of Risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):466–475. <https://doi.org/10.1111/bjd.20818>.
- Gordon KB, Blauvelt A, Bachelez H, Coates L, Kaplan B, Koetse W et al. Long-term safety in patients with psoriatic disease: integrated analyses of data from psoriasis and psoriatic arthritis clinical trials. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(9). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-safety-of-risankizumab-in-patients-with-psoriatic-disease-integrated-analysis-of-psoriasis-and-psoriatic-arthritis-clinical-trial-data/>.
- Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, Langley RG, Leonardi C, Lacour J-Ph et al. Risankizumab Efficacy/Safety in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results from IMMhance. *Acta Derm Venereol*. 2018.
- Leonardi C, Leonardi CL, Lebwohl M, Gordon K, Longcore M, Papp KA et al. Maintenance of response through 136 weeks of long-term continuous risankizumab treatment: an analysis of patients from UltIMMa-1 and UltIMMa-2. *JAAD*. 2020;83(6):14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.143>.
- Megna M, Fabbrocini G, Ruggiero A, Cinelli E. Efficacy and safety of risankizumab in psoriasis patients who failed anti-IL-17, anti-IL-23 and/or anti-IL-23: Preliminary data of a real-life 16-week retrospective study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14144. <https://doi.org/10.1111/dth.14144>.
- Megna M, Tommasino N, Potestio L, Battista T, Ruggiero A, Noto M et al. Real-world practice indirect comparison between guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab: Results from an Italian 28-week retrospective study. *J Dermatol Treat*. 2022;33(6):2813–2820. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2081655>.
- Megna M, Cinelli E, Gallo L, Camela E, Ruggiero A, Fabbrocini G. Risankizumab in real life: Preliminary results of efficacy and safety in psoriasis during a 16-week period. *Arch Dermatol Res*. 2022;314(6):619–623. <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02200-7>.
- Sotiriou E, Bakirtzi K, Papadimitriou I, Tsentemidou A, Eftychidou P, Eleftheriadis V et al. A head-to-head comparison of risankizumab and ixekizumab for genital psoriasis: A real-life, 24-week, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;36(5):e359–e361. <https://doi.org/10.1111/jdv.17880>.
- Borroni RG, Malagoli P, Gargiulo L, Valenti M, Pavia G, Facheris P et al. Real-life Effectiveness and Safety of Risankizumab in Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: A 40-week Multicentric Retrospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(11):adv00605. <https://doi.org/10.2340/actadv.101.283>.
- Papp KA, Blauvelt A, Puig L, Ohtsuki M, Beissert S, Gooderham M et al. Long-Term Safety and Efficacy of Risankizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Interim Analysis of the LIMMitless Open-Label Extension Trial for up to 5 Years of Follow-Up. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(6):1149–1158. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.07.1024>.
- Papp K, Lebwohl M, Puig L, Ohtsuki M, Beissert S, Zeng J et al. Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Interim analysis of the LIMMitless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1135–1145. <https://doi.org/10.1111/bjd.20595>.
- Gooderham M, Pinter A, Ferris L, Warren R, Zhan T, Zeng J et al. Long-term, durable, absolute Psoriasis Area and Severity Index and health-related quality of life improvements with risankizumab treatment: A post hoc integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):855–865. <https://doi.org/10.1111/jdv.18010>.
- Megna M, Potestio L, Ruggiero A, Camela E, Fabbrocini G. Risankizumab treatment in psoriasis patients who failed anti-IL17: A 52-week real-life study. *Dermatol Ther*. 2022;35(7):e15524. <https://doi.org/10.1111/dth.15524>.
- Warren RB. Efficacy and safety of risankizumab in psoriasis patients who had a suboptimal response to secukinumab or ixekizumab. In: *31st Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, Milan, Italy, 7–10 September, 2022*.
- Caldarola G, Zangrilli A, Bernardini N, Bavetta M, De Simone C, Graceffa D et al. Risankizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, retrospective, 1 year real-life study. *Dermatol Ther*. 2022;35(6):e15489. <https://doi.org/10.1111/dth.15489>.
- Gargiulo L, Ibbá L, Pavia G, Vignoli CA, Piscicci F, Valenti M et al. Real-Life Effectiveness and Safety of Risankizumab in 131 Patients Affected by Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A 52-Week Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(10):2309–2324. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00795-x>.
- Strober B, Ferris L, Duffin KC, Janak JC, Sima AP, Eckmann T et al. Real-World Achievement of Absolute Psoriasis Area and Severity Index Thresholds With Persistent 18-Month Risankizumab Use in Patients With Moderate to Severe Psoriasis From the CorEvitas Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90:82–90. Available at: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(23\)02848-7/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(23)02848-7/pdf).
- Megna M, Ocampo-Garza SS, Potestio L, Fontanella G, Gallo L, Cacciapuoti S et al. New-onset psoriatic arthritis under biologics in psoriasis patients: An increasing challenge? *Biomedicine*. 2021;9(10):1482. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9101482>.
- Napolitano M, Megna M, Fabbrocini G, Nisticò SP, Balato N, Dastoli S, Patruno C. Eczematous eruption during anti-interleukin 17 treatment of psoriasis: an emerging condition. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):604–606. <https://doi.org/10.1111/bjd.17779>.
- Megna M, Ocampo-Garza SS, Fabbrocini G, Potestio L. Letter to the editor submitted in response to "Should the presence of psoriatic arthritis change how we manage psoriasis?". *J Dermatol Treatment*. 2022;33(5):2695–2696. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2037495>.
- Megna M, Balato A, Napolitano M, Gallo L, Caso F, Costa L et al. Psoriatic disease treatment nowadays: unmet needs among the "jungle of biologic drugs and small molecules". *Clin Rheumatol*. 2018;37(7):1739–1741. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4090-6>.

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.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 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 named after Patrice Lumumba; 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

Ингибиторы янус-киназ в терапии коморбидных заболеваний – атопического дерматита и гнездной алопеции: обзор литературы и опыт клинической практики

Н.Н. Потекаев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Г.П. Терещенко^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

А.Г. Гаджигороева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

Резюме

В настоящее время атопический дерматит (АтД) рассматривается как системное заболевание в связи с тем что нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа, особенно выраженные при тяжелом течении, проявляются не только в воспалении на коже, но и могут реализоваться в развитии других хронических заболеваний, в т. ч. аутоиммунного профиля. Одним из аутоиммунных коморбидных заболеваний при АтД является гнездная алопеция (ГА), что подтверждается эпидемиологическими данными, а также клиническими особенностями и выявлением общих иммунных звеньев патогенеза при ассоциации этих заболеваний. Ингибиторы янус-киназ (JAK), которые представляют собой новый класс таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, в настоящее время являются основным патогенетическим методом лечения тяжелых форм АтД и ГА. Воздействуя на несколько иммунных осей, эти препараты избирательно и обратимо модулируют сигнальную активность ключевых воспалительных цитокинов, что делает их наиболее перспективной стратегией системной терапии указанных дерматозов, в т. ч. в случаях их сочетания. В статье представлен обзор патофизиологии и применения ингибиторов JAK первого и второго поколения при АтД и ГА, проанализированы данные об их эффективности при одновременном наличии этих патологических состояний. Представлены собственные наблюдения двух пациентов с тяжелыми коморбидными заболеваниями АтД и ГА, получающих лечение JAK-ингибиторами аброцитинибом и упадацитинибом. В данных примерах подтверждается эффективность ингибиторов янус-киназ при АтД и ГА в реальной клинической практике, описывается опыт перехода с одного JAK-ингибитора первого поколения на другой селективный JAK-ингибитор, а также эффект влияния этих препаратов на течение обеих патологий. Учитывая необходимость длительного применения ингибиторов JAK, сохраняет актуальность дальнейшее изучение их долгосрочной эффективности и безопасности.

Ключевые слова: атопический дерматит, гнездная алопеция, ингибиторы янус-киназ, JAK-STAT, цитокины, коморбидность

Для цитирования: Потекаев НН, Терещенко ГП, Гаджигороева АГ. Ингибиторы янус-киназ в терапии коморбидных заболеваний – атопического дерматита и гнездной алопеции: обзор литературы и опыт клинической практики. *Медицинский совет.* 2024;18(2):44–53. <https://doi.org/10.21518/ms2024-055>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

JAK-inhibitors in the therapy of comorbid diseases – atopic dermatitis and alopecia areata: literature review and experience of clinical practice

Nikolay N. Potekaev^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroewa¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

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

Abstract

Atopic dermatitis (AtD) is currently considered as a systemic disease due to the fact, that disorders of innate and adaptive immune response, especially pronounced in severe course, are manifested not only in skin inflammation, but also can be realized in the development of other chronic diseases, including autoimmune profile. One of the autoimmune comorbid diseases in AtD is alopecia areata (AA), which is confirmed by epidemiologic data, clinical features and identification of common immune links of pathogenesis

in the case of association of these diseases. Janus-kinase inhibitors, which represent a new class of targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, are currently the main pathogenetic treatments for severe forms of AtD and AA. Acting on several immune axes, these drugs selectively and reversibly modulate the signaling activity of key inflammatory cytokines, which makes them the most promising strategy for systemic therapy of these dermatoses, including in cases of their combination. The article covers the review of pathophysiology and application of first and second generation JAK-inhibitors in AtD and AA, including the analysis of their efficacy in the simultaneous presence of these pathological conditions. We present own observations of two patients with severe comorbid conditions AtD and AA, treated with the JAK-inhibitors abrocitinib and upadacitinib. These examples confirm the efficacy of Janus-kinase inhibitors in AtD and AA in real clinical practice and describe the experience of switching from one JAK-inhibitor of the first generation to another, selective JAK-inhibitor, as well as the effect of these drugs on the course of both pathologies. Taking into account the necessity of long-term use of JAK-inhibitors, further study of their long-term efficacy and safety remains relevant.

Keywords: atopic dermatitis, alopecia areata, janus-kinase inhibitors, JAK-STAT, cytokines, comorbidity

For citation: Potekaev NN, Tereshchenko GP, Gadzhigoroieva AG. JAK-inhibitors in the therapy of comorbid diseases – atopic dermatitis and alopecia areata: literature review and experience of clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-055>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования о механизмах активации иммунной системы при различных заболеваниях привели к разработке методов лечения, которые прицельно воздействуют на определенные иммунные пути, блокируя ключевые молекулы воспалительного процесса или подавляя механизмы передачи сигналов для выработки воспалительных факторов. Цитокины являются одними из основных гуморальных факторов системы иммунитета, которые опосредуют межклеточные и межсистемные взаимодействия как в физиологических, так и в патологических процессах: инфекционных, аллергических, аутоиммунных, лимфо-пролиферативных и пр. [1]. Свои биологические функции цитокины осуществляют путем взаимодействия со специфическими рецепторами на мембранах клеток с помощью сигнальных систем, инициирующих транскрипцию генов и синтез различных иммунных медиаторов. Продукты транскрипции зависят не только от цитокинов, связывающих мембранные рецепторы, но и от типа клеток и их дифференцировки [2]. Сигнальные пути JAK-STAT широко распространены в системах врожденного и адаптивного иммунного ответа и играют важную роль в передаче сигналов от более чем 60 воспалительных цитокинов, гормонов и факторов роста, включая интерлейкины (ИЛ) и интерфероны (ИФН) [3]. Система JAK-STAT состоит из трех основных компонентов: рецептора, ферментов семейства тирозинкиназ – янус-киназ (JAK) и преобразователя сигналов и активатора транскрипции белка STAT. Рецептор на поверхности клетки связывается со специфическими лигандами, что приводит к активации JAK и фосфорилированию STAT, который, в свою очередь, димеризуется и перемещается в ядро для транскрипции определенного участка ДНК и экспрессии гена. В настоящее время идентифицированы четыре типа JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2), которые работают в парах, связывая рецепторные цепи, и семь членов семейства STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6). Пары янус-киназ формируют 6 комбинаций, которые регулируют различные продукты транскрипции [4, 5]. Функциональные эффекты передачи сигналов зависят от конкретной пары и преимущественной активации того или иного

типа JAK, обеспечивая специфичность тем, что каждая субъединица цитокинового рецептора селективно взаимодействует с одной или несколькими определенными изоформами, активируя определенный тип белков STAT [6, 7]. Так, например, дифференцировка наивных Т-хелперов (Th0) в субпопуляцию Th1 опосредуется ИФН- γ -зависимой активацией JAK1 и фосфорилированием белков STAT1/4; цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 взаимодействуют с JAK1/3 и активируют STAT6, запуская транскрипцию определенного гена-мишени и инициируя дифференцировку Th2-лимфоцитов [8].

Понимание значимости JAK-опосредованного пути в фундаментальных процессах передачи сигналов позволило создать фармакологические ингибиторы JAK для лечения определенных иммуноопосредованных заболеваний. Ингибиторы янус-киназ относятся к группе таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов и представляют собой малые молекулы, которые конкурентно связываются с фрагментом АТФ в молекуле янус-киназы, предотвращая фосфорилирование фермента и последующую передачу сигнала к ядру клетки [9]. В отличие от биологических препаратов, полностью блокирующих отдельные цитокины или их рецепторы, ингибиторы янус-киназ не выключают JAK-путь, а лишь обратимо снижают активность одного или нескольких изоферментов.

Таким образом, применение ингибиторов JAK позволяет одним агентом воздействовать на несколько цитокиновых путей, участвующих в патомеханизмах заболеваний. Иммуномодулирующий эффект этих препаратов связывают преимущественно с подавлением изоформы JAK1, которая присутствует практически в любой паре янус-киназ и опосредует передачу сигналов от основных медиаторов при иммуновоспалительных заболеваниях. Ингибиторы янус-киназ первого поколения, применяемые с 2011 г., из-за сходства в структуре участков связывания АТФ подавляют более чем одну изоформу JAK. Это, с одной стороны, усиливает противовоспалительный эффект, но, с другой стороны, повышает риск развития определенных побочных эффектов, опосредованных иммуносупрессивным воздействием [10, 11]. Ингибиторами JAK первого поколения являются руксолитиниб, применяемый для лечения миелофиброза и подавляющий JAK1 и JAK2,

тофацитиниб – пан-ингибитор JAK1, JAK2 и JAK3, который показан при ревматоидном артрите и псориазе, и барицитиниб, обладающий наибольшей активностью в отношении JAK1 и JAK2 и применяемый для лечения ревматоидного артрита, атопического дерматита и гнездной алопеции [12]. Для более избирательного воздействия на отдельные подтипы янус-киназ и повышения безопасности лечения были разработаны ингибиторы JAK второго поколения, такие как упадацитиниб, аброцитиниб, связывающие изоформу JAK1, и селективный JAK3-ингибитор ритлцитиниб. Селективные ингибиторы JAK2, снижающие эффекты гиперпродукции гемопоэтических факторов роста, преимущественно используются в лечении гематологических заболеваний. Важно учитывать, что избирательность JAK-ингибиторов второго поколения в отношении отдельных янус-киназ является относительной и зависит от их концентрации в крови, обусловленной дозой препарата и особенностями фармакокинетики у каждого конкретного пациента [13, 14].

В настоящее время ингибиторы янус-киназ зарегистрированы для лечения ряда заболеваний, в том числе дерматологического профиля, таких как атопический дерматит, гнездная алопеция и псориаз, а также успешно находят применение при витилиго. Отличительными особенностями ингибиторов JAK от генно-инженерных биологических препаратов является отсутствие иммуногенности и короткий период полувыведения, что может быть важно при показаниях к срочному прерыванию терапии. Большинство применяемых в настоящее время ингибиторов янус-киназ относятся к препаратам для перорального приема, что обеспечивает их максимальную эффективность, учитывая, что иммунные нарушения при заболеваниях, указанных в показаниях, носят системный характер. Активно изучаются ингибиторы JAK для местного применения. Так, топический руксолитиниб был зарегистрирован для лечения АтД и витилиго, другие местные JAK-ингибиторы, например, топический тофацитиниб, проходят клинические исследования для оценки их эффективности при определенных нозологиях [15].

Побочные эффекты, возникающие на фоне системной терапии всеми ингибиторами JAK, включают в себя, в основном инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей, акне, тошноту, головную боль, а также изменения биохимических лабораторных показателей: повышение уровня креатинкиназы, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и др. В редких случаях были отмечены более тяжелые нежелательные явления, такие как опоясывающий герпес, туберкулез, пневмония, сепсис и возникновение немеланомного рака кожи [16, 17]. Тем не менее в сентябре 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило предупреждение о так называемом «черном ящике» для некоторых JAK-ингибиторов. Установлено, что при применении этих препаратов существует повышенная вероятность развития злокачественных опухолей и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая инсульты, тромбозы и венозную тромбоэмболию. Эти предостережения, прежде всего, относятся к лицам старше 65 лет, с риском сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов, курильщикам, а также к пациентам, имеющим в анамнезе или

в настоящее время злокачественные новообразования¹. Одним из важных факторов применения ингибиторов JAK при всех хронических заболеваниях, указанных в показаниях, является их «текущий» терапевтический эффект, характеризующийся сохранением результата в период лечения и высокой вероятностью возникновения рецидивов после прекращения терапии. Это подразумевает необходимость длительного приема ингибиторов JAK, что требует взвешенного подхода к их назначению и проведение дальнейших исследований их отдаленного профиля безопасности.

БИОХИМИЯ ИНГИБИТОРОВ JAK ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит (АтД) – хроническое заболевание, проявляющееся интенсивным зудом и рецидивирующими кожными высыпаниями с определенными возрастными клиничко-морфологическими особенностями, которое обусловлено гетерогенным иммунным воспалением системного характера [18]. Согласно современным представлениям, в патогенезе АтД ключевую роль играют наследственно детерминированные дефекты барьерных и структурных белков эпидермиса и нарушения иммунного ответа с преимущественной активацией клеток Th2-профиля и участия широкого спектра провоспалительных медиаторов. Th2-ассоциированные цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31 и др., формируя сеть взаимодействий, опосредуют основные патофизиологические процессы при АтД: способствуют поддержанию хронического воспаления, ослабляют барьерные функции кожи, стимулируют повышенную выработку IgE, часть из которых являются аутореактивными [19]. Помимо повышенной экспрессии Th2-медиаторов, патомеханизмы АтД связаны с другими фенотипами лимфоцитов (Th1, Th17, Th22) и иммунокомпетентных клеток, таких как врожденные лимфоидные клетки, дендритные клетки и кератиноциты [20]. Одним из ведущих цитокинов, являющимся промоутером атопического воспаления, считается тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Этот секреторный белок, вырабатываемый поврежденными кератиноцитами, усиливает экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 врожденными лимфоидными клетками, активирует пролиферацию Th2-лимфоцитов, способствует хемотаксису эозинофилов и участвует в развитии сенсибилизации [21, 22]. Кроме этого, TSLP, как и ИЛ-31, рассматриваются как основные «зудящие» молекулы, которые оказывают влияние на сенсорные нейроны кожи и опосредуют формирование хронического зуда при АтД [23]. Другим воспалительным медиатором, играющим важную роль в патогенезе АтД, является ИЛ-22. С ним связывают развитие гиперплазии эпидермиса, дисфункцию эпидермального барьера и высвобождение прuritогенных нейропептидов в коже [24, 25]. Аномальный цитокиновый профиль при АтД наблюдается и в отношении Th1/ИФН-гамма и Th17/ИЛ-17-пептидных молекул, активность которых зависит от стадии и эндотипа заболевания [26]. Все

¹ FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. FDA Drug Safety Podcast. 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.

вышеперечисленные цитокины для передачи сигналов в клетки и реализации своих биологических эффектов используют систему JAK-STAT, что подтверждается успешными результатами применения ингибиторов JAK при АтД.

В настоящее время в России для системной терапии среднетяжелого и тяжелого АтД зарегистрированы пероральные ингибиторы JAK – упадацитиниб, барицитиниб и аброцитиниб [27]. Эти селективные иммуносупрессоры показали высокую эффективность в отношении быстрого уменьшения выраженности клинических проявлений поражения кожи и контроля зуда. Благоприятный профиль «польза/риск» этих препаратов в качестве монотерапии и в комбинации с другими методами лечения был подтвержден в различных крупных рандомизированных клинических исследованиях с высоким уровнем достоверности, таких как Measure Up 1 и 2, AD Up для упадацитиниба [28, 29], BREEZE-AD1, BREEZE-AD2, BREEZE-AD7, BREEZE-AD4 для барицитиниба [30, 31], JADE MONO-1 и MONO-2, JADE TEEN, JADE COMPARE, JADE DARE и JADE REGIMEN для аброцитиниба [32–35]. Аброцитиниб является единственным представителем JAK-ингибиторов, который был разработан именно для лечения АтД и прошел крупномасштабную программу клинических исследований с участием более 3850 взрослых и подростков. В исследованиях JADE MONO-1 и MONO-2 монотерапия аброцитинибом в дозе 200 мг и 100 мг значительно улучшила симптомы АтД у подростков и взрослых, что выражалось высокими объективными критериями показателей ответа IGA0/1 и EASI-75 на 12-й нед. в сравнении с группой плацебо. Значительное, быстрое облегчение зуда по шкале PP-NRS4 наблюдалось при применении обеих доз аброцитиниба начиная уже со 2-го дня лечения и в течение всего периода приема препарата согласно оценкам вторичных конечных точек на 2-, 4- и 12-й нед. [32]. Сравнительные исследования аброцитиниба и дупилумаба в комбинации с топической терапией JADE COMPARE и JADE DARE показали превосходство аброцитиниба по скорости наступления ответа относительно уменьшения зуда и очищения кожи. Особенно выраженный и быстрый эффект аброцитиниба наблюдался в отношении снижения интенсивности зуда. Так, медиана времени до получения ответа по шкале PP-NRS4 составляла в среднем 2 нед. для аброцитиниба в дозировке 200 мг и 4 нед. – для дупилумаба [36, 37]. Долгосрочные исследования безопасности и эффективности аброцитиниба, направленные на оценку применения препарата у взрослых и подростков старше 12 лет с тяжелым течением АтД, в настоящее время активно продолжаются [38]. Возрастные ограничения позволяют применять упадацитиниб и аброцитиниб у пациентов с АтД с 12 лет, в то время как барицитиниб разрешен к применению с 18 лет [27].

БИОХИМИЯ ИНГИБИТОРОВ JAK ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Гнездная алопеция (ГА) – хроническое нерубцовое заболевание волосных фолликулов, характеризующееся рецидивирующим очаговым выпадением волос с вероятностью полной потери волос на голове и/или на туловище

в тяжелых случаях. В настоящее время ведущую роль в патофизиологии ГА отводят тканеспецифическому аутоиммунному воспалению, возникающему в результате утраты иммунной привилегии волосного фолликула [39]. Локальное повышение уровня ИФН- γ , ИЛ-6, нейропептида субстанции Р и других маркеров воспаления под действием различных провоцирующих факторов (стресс, инфекции, травмы) приводит к потере естественной иммунной толерантности к внутрифолликулярным аутоантигенам и индукции воспаления, обусловленного аутореактивными Т-лимфоцитами [40]. Апоптоз клеток волосного фолликула преимущественно связан с активацией эффекторных NKG2D⁺ CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, запускающих механизмы цитолиза путем генерации перфоринов и гранзимов. Выделяемый активированными CD8⁺ Т-клетками ИФН- γ связывается с рецепторами на фолликулярных эпителиальных клетках, которые экспрессируют ИЛ-15. Этот цитокин, в свою очередь, связывается с NKG2D⁺ CD8⁺ Т-клетками и стимулирует их пролиферацию и синтез ИФН- γ , создавая петлю обратной связи и поддерживая воспаление [41, 42]. В недавних исследованиях в патогенезе ГА показана потенциальная роль других субпопуляций Т-лимфоцитов и цитокинов, таких как Т-хелперы 2-го типа (Th2), Th17, ИЛ-23, ИЛ-32 [43–45]. Вклад каждой из этих иммунных осей в патомеханизмы развития ГА требует уточнения с помощью оценки влияния на течение заболевания таргетного блокирования соответствующих медиаторов. Так, установлено, что блокатор альфа-рецептора ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумаб, который применяется для лечения Т2-зависимых atopических заболеваний, может оказывать выраженное положительное влияние на восстановление волос у пациентов с сопутствующей ГА, что является подтверждением участия Th2-типа иммунного ответа в патогенезе алопеции [46, 47]. Таким образом, все больше данных свидетельствуют о том, что, как и АтД, ГА характеризуется молекулярной неоднородностью и может иметь несколько эндотипов, зависящих, в том числе от сопутствующих иммунозависимых состояний.

Цитокины, играющие основную роль в развитии и поддержании воспаления при ГА, осуществляют свои иммунорегуляторные функции с помощью сигнальной системы JAK-STAT: ИФН- γ связывается с JAK1/2, а ИЛ-15 – с JAK1/3. ИЛ-15, как и ряд других цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-7), уровень которых повышен при ГА, относится к группе секреторных молекул, имеющих в структуре общую γ -цепь, специфически взаимодействующую с сигнальной молекулой JAK3 [48]. Эти данные подтверждают патогенетическую обоснованность применения молекулярных ингибиторов JAK в лечении ГА [49], и уже в 2014 г. были опубликованы первые успешные результаты клинических исследований [50, 51]. Учитывая, что эпоха ингибиторов JAK начиналась с создания и клинических испытаний малых молекул неселективного действия, представлено большое количество результатов лечения ГА препаратами первого поколения, такими как тофацитиниб, барицитиниб и руксолитиниб. Их точками приложения являются JAK1-, JAK2- и JAK3-изотипы янус-киназ, что приводит к ингибированию передачи сигналов от многих цитокинов семейства γ -цепи, участвующих в патогенезе ГА [48].

Тофацитиниб, применяемый для лечения ревматологических заболеваний, является самым упоминаемым ингибитором JAK в контексте лечения ГА off-label. Его положительное влияние на отрастание волос у пациентов с разными формами ГА, включая тотальную и универсальную формы, было описано во многих клинических отчетах с участием взрослых и детей [52, 53]. Согласно результатам метаанализа с включением шести клинических и восьми обсервационных исследований, показатель полного/клинически значимого отрастания волос при применении тофацитиниба составил в среднем 54%, а общий показатель частичного ответа – 26,1% [54].

Барицитиниб, относящийся к пан-ингибиторам JAK с преимущественным влиянием на JAK1/JAK2 изоформы, с июня 2022 г. стал первым официально разрешенным препаратом из группы ингибиторов JAK для лечения тяжелых форм ГА у взрослых, получив одобрение FDA и позже – Европейского агентства лекарственных средств (EMA) и других ведущих организаций. В двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы BRAVE AA1 и BRAVE AA2 проводилась оценка ежедневного перорального приема барицитиниба в дозе 2 и 4 мг у пациентов с тяжелой ГА (SALT $\geq$ 50 баллов). Первичную конечную точку в виде достижения показателя SALT $\leq$ 20 баллов к 36-й нед. приема 4 мг препарата достигли 35,9% и 38,8% пациентов в первом и втором исследовании соответственно. В исследовании BRAVE AA1 доля пациентов, достигших конечной точки при приеме 2 мг барицитиниба, составила 19,4%, плацебо – 3,3%; в BRAVE AA2 эти показатели были 22,8% в группе 2 мг и 6,2% в группе плацебо. К 52-й нед. показатель SALT $\leq$ 20 был достигнут у 40,9% пациентов, принимавших 4 мг барицитиниба, и 21,2% – 2 мг [55].

Еще одним препаратом из группы ингибиторов JAK, совсем недавно официально одобренным для лечения ГА, стал ритлецитиниб, который является селективным ингибитором изоформы JAK3 и тирозинкиназ из семейства киназ, экспрессируемых в гепатоцеллюлярной карциноме (ТЕС). Его избирательность в отношении JAK3 позволяет воздействовать на передачу сигналов основных цитокинов с общей g-цепью, участвующих в воспалительном каскаде реакций при ГА, при этом сохраняя активность других иммунорегуляторных цитокинов, влияющих на многие важные биологические функции, которые оказывают сигнальную трансдукцию через JAK1, JAK2 и TYK2 [56]. Посредством ингибирования членов семейства ТЕС-киназ ритлецитиниб подавляет цитолитическую активность и выработку ИФН- γ в NK-клетках и CD8⁺ Т-лимфоцитах [57]. Прием ритлецитиниба был достоверно связан с клинически значимой и устойчивой долгосрочной эффективностью у пациентов с 50% и более выпадением волос на голове по шкале SALT, согласно объединенным данным исследований ALLEGRO-2b/3 и ALLEGRO-LT [58]. Значимым является факт, что это первый препарат, разрешенный для лечения тяжелой гнездовой алопеции с 12-летнего возраста.

Исследования по изучению эффективности препарата руксолитиниб для лечения ГА проводились в основном на небольших когортах пациентов. У большинства пациентов отмечалось отрастание волос более чем на

50% и последующее уменьшение показателей SALT спустя 3–6 мес. перорального приема руксолитиниба [59, 60]. В настоящее время активно изучается эффективность при ГА препарата деуроксолитиниб (СТР-543), который представляет собой дейтериево-модифицированную форму руксолитиниба. По результатам первого клинического исследования THRIVE-AA1 с участием 706 пациентов, 41,5% человек, получавших СТР-543 по 12 мг 2 раза в день, и 29,6% пациентов, получавших СТР-543 в дозе 8 мг 2 раза в день, достигли показателя SALT $\leq$ 20% к 24-й нед. лечения в сравнении 0,8% пациентов группы плацебо². Значительные показатели эффективности деуроксолитиниба для лечения ГА подтверждены и во втором крупном клиническом исследовании THRIVE-AA2, что делает этот препарат следующим перспективным лечебным средством из группы ингибиторов JAK для лечения тяжелых форм ГА³ [61].

Выбор метода лечения ГА зависит прежде всего от возраста пациента и тяжести заболевания, которая определяется площадью потери волос на скальпе (шкала SALT) и/или других участках кожного покрова. Системная терапия показана при площади потери волос на голове свыше 50%, а также в случае сочетания с полным или частичным отсутствием волос на других участках кожного покрова [62]. Следует ожидать, что успешное внедрение в практику новых противовоспалительных препаратов с высоким коэффициентом «эффективность/безопасность» постепенно отодвинет традиционные системные иммунодепрессанты с позиций первой линии терапии тяжелых форм ГА. Применение неспецифических низкомолекулярных иммуносупрессивных препаратов и разработка узких антагонистов определенных иммунных путей являются основными тенденциями современной концепции лечения ГА.

ИНГИБИТОРЫ JAK ПРИ КОМОРБИДНОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

В настоящее время появляется все больше данных о том, что АтД является системным заболеванием в связи с тем, что иммунологические изменения и нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа выражаются не только в воспалении на коже, но и могут реализоваться в развитии тех или иных хронических заболеваний аллергического и неаллергического профиля [63, 64]. Развитие так называемого «иммунологического марша» при АтД характеризуется возникновением коморбидных иммуновоспалительных заболеваний, что обусловлено формированием аутореактивности и длительным персистированием воспалительного процесса, приводящим к иммунному дисбалансу и гиперсекреции широкого спектра провоспалительных медиаторов. Эти изменения наблюдаются преимущественно у пациентов с ранним началом и тяжелым/среднетяжелым течением заболевания [65, 66]. У пациентов с АтД доказана выраженная

² Concert pharmaceuticals reports positive topline results for first CTP-543 phase 3 clinical trial in alopecia areata. Lexington, MA, US: Concert Pharmaceuticals, Inc.; 2022. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20220523005329/en/Concert-Pharmaceuticals-Reports-Positive-Topline-Results-for-First-CTP-543-Phase-3-Clinical-Trial-in-Alopecia-Areata>.

³ Там же.

ассоциация с аутоиммунными заболеваниями, что послужило основанием для выделения «аутоиммунного» типа АтД. АтД связан с более чем 18 болезнями аутоиммунной природы, включая кожные, эндокринные, гематологические заболевания, а также болезни желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата [67, 68]. Одной из наиболее распространенных аутоиммунных патологий при АтД является ГА [69]. Риск развития ГА почти в 10 раз выше у пациентов с АтД, в то же время среди пациентов с ГА болезни atopического круга являются наиболее распространенными сопутствующими патологиями, имеющими прогностически неблагоприятное значение [67]. Выявлена положительная корреляция между наличием atopических заболеваний и тяжелым течением ГА, характеризующимся ранним началом, частыми длительными эпизодами с переходом в тотальную/универсальную форму до 75% случаев [70, 71].

При наличии коморбидных патологий важной задачей является определение их патогенетических механизмов с целью подбора терапии, позволяющей воздействовать на ключевые иммунные процессы и медиаторы этих заболеваний. Ингибиторы JAK нацелены на широкий спектр внутриклеточного каскада воспалительных реакций, что может быть успешно использовано при лечении заболеваний, опосредованных Th1- и Th2-иммунным ответом [72]. Успешное применение ингибиторов JAK при одновременном наличии у пациентов ГА и АтД описано во многих клинических отчетах. В большинстве из них ингибиторы янус-киназ были назначены по показаниям для лечения тяжелого АтД, при этом было отмечено выраженное положительное влияние на течение ГА, даже в случаях длительно протекающих распространенных форм алопеции, торпидных к ранее проводимой терапии [73–77].

В 2021 г. A. Gambardella et al. описали двух пациентов с ГА и АтД, которые достигли ремиссии по обоим заболеваниям при приеме упадацитиниба [73]. Авторы из Италии представили клинический случай 24-летнего пациента с atopическим дерматитом и сопутствующей гнездовой алопецией, длящейся в течение 10 лет, у которого применение местных и системных методов лечения, включающих кортикостероиды и циклоспорин, было малоэффективно. У пациента наблюдалось тяжелое течение обеих коморбидных патологий: индекс тяжести АтД EASI был равен 45,1, индекс тяжести ГА SALT составлял 89,2%. На фоне предшествующей терапии дупилумабом отмечалось развитие нежелательных реакций, в связи с чем пациенту был назначен упадацитиниб в дозе 30 мг/сут; после 3-х месяцев терапии наблюдалось улучшение течения АтД и значительный рост волос [74].

Эффективность аброцитиниба при сочетанных АтД и ГА также была отмечена в нескольких клинических отчетах. В одном сообщении у 14-летней девочки с АтД и трехлетней историей универсальной алопеции ежедневный прием аброцитиниба 200 мг/сут продемонстрировал выраженное улучшение течения АтД и очаговое отрастание терминальных волос на голове и туловище к 12-й нед. лечения; через 52 нед. у пациентки наблюдалось полное восстановление волос, которое сохранялось включительно к моменту

публикации материалов [75]. В другом отчете представлены клинические случаи двух пациентов, включенных в исследование по применению аброцитиниба при АтД, у которых была сопутствующая универсальная форма ГА. На фоне терапии у этих пациентов наблюдалась не только ремиссия АтД, но и полный регресс алопеции: у одного пациента полное восстановление волос было отмечено к 34 неделе лечения, у другого – к 36-й нед. [76]. Также представлены данные по применению барицитиниба при коморбидных АтД и ГА. В одном из первых клинических отчетов описывается 43-летняя женщина с тяжелым течением АтД и многоочаговой формой ГА, у которой спустя три месяца приема барицитиниба в дозе 4 мг/сут на фоне значительного улучшения atopических проявлений кожного процесса наблюдалось полное восстановление волос в очагах алопеции [77].

Таким образом, ингибиторы янус-киназ позволяют воздействовать на несколько иммунных осей, частично и обратимо модулируя сигнальную активность множества цитокинов, что обеспечивает быстрый и стабильный эффект и делает их перспективными для использования в различных клинических ситуациях, в т. ч. и при сочетанных иммуннозависимых заболеваниях.

Представляем собственные клинические наблюдения пациентов с коморбидными заболеваниями АтД и ГА в процессе таргетной противовоспалительной терапии JAK-ингибиторами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Р., 38 лет, находится под наблюдением с диагнозами «Атопический дерматит L 20.8, алопеция универсальная L63.1». По данным анамнеза страдает АтД с 5-летнего возраста, на протяжении последнего года отмечается выраженное обострение кожного процесса. В 33 года впервые появился одиночный очаг выпадения волос в затылочной области, в дальнейшем отмечались неоднократные рецидивы ГА с увеличением площади облысения, и в декабре 2020 г. после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентки развилась универсальная ГА. Пациентка дважды получала системную иммуносупрессивную терапию метилпреднизолоном 12 мг/сут в комбинации с циклоспорином 200 мг/сут в течение 3 мес. с последующей постепенной отменой. В процессе лечения отмечалось улучшение течения АтД, однако эффект на восстановление волос был малозначимым: наблюдалось очаговое отрастание волос на голове, которые выпадали в течение месяца после прекращения терапии. После отмены системной терапии также наблюдались эпизоды сильных обострений АтД, которые неполностью купировались топической терапией. После клинко-лабораторного обследования в декабре 2022 г. пациентке была назначена терапия off label неселективным ингибитором янус-киназ тофацитинибом в дозировке 5 мг 2 раза в день под контролем лабораторных показателей. Через 5 мес. терапии тофацитинибом у пациентки наблюдался клинический эффект в виде оживления фолликулярного аппарата на голове, возобновления роста волос бровей и ресниц; за этот период несколько раз отмечалось обострение АтД (рис. 1). Спустя 11 мес. приема тофацитиниба отмечалось

● **Рисунок 1.** Пациентка Р., 38 лет, через 5 мес. приема тофацитиниба; SCORAD 25,8 балла, SALT 92,5%

● **Figure 1.** Patient R., 38-years old, after 5 month of tofacitinib therapy, SCORAD 25,8 score, SALT 92,5%



заращение терминальными пигментированными волосами большей поверхности скальпа, за исключением единичного очага в теменной области (SALT – 10%), однако течение АтД приняло тяжелый непрерывно-рецидивирующий характер, индекс SCORAD был равен 59,7 баллов (рис. 2), в связи с чем было принято решение заменить препарат тофацитиниб на селективный ингибитор янус-киназ 1-го типа аброцитиниб в дозировке 100 мг 2 раза в день. На фоне недельного прерывания терапии тофацитинибом появилось активное выпадение волос на голове с расширением площади очага алопеции в теменной области и образованием еще одного очага алопеции с зоной расшатанных волос. Через 7 дней после начала приема аброцитиниба у пациентки

● **Рисунок 2.** Пациентка Р., 11 мес. приема тофацитиниба; SCORAD 59,7 балла, SALT 10%

● **Figure 2.** Patient R., after 11 month of tofacitinib therapy, SCORAD 59,7 score, SALT 10%



● **Рисунок 3.** Пациентка Р., 2 нед. приема аброцитиниба; SCORAD 9,8 балла, SALT 22,3%

● **Figure 3.** Patient R., after 2 weeks of abricitinib therapy, SCORAD 9,8 score, SALT 22,3%



был отмечен очевидный положительный эффект в виде значительного уменьшения зуда и эритемы; на 2-й нед. терапии высыпания на коже туловища и конечностей практически полностью разрешились, сохранялись незначительно выраженные явления ксероза, перестали выпадать волосы; SCORAD 9,8 баллов, SALT 22,3% (рис. 3). В настоящее время пациентка продолжает терапию аброцитинибом под клинико-лабораторным контролем с выраженной положительной динамикой как со стороны контроля над АтД, так и в отношении течения ГА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Г., 18 лет, наблюдается с диагнозами «Атопический дерматит L 20.8, гнездная алопеция, субтотальная форма L63.8». Больна АтД с 2-летнего возраста; в связи с тяжелым течением заболевания неоднократно получала стационарное лечение, физиотерапию, короткие курсы системных глюкокортикостероидов (ГКС). В 14 лет на фоне стресса произошла манифестация ГА в виде нескольких очагов в височных и затылочной областях, которые постепенно расширялись и сливались между собой. Проводилась стандартная терапия ГА (топические ГКС, раствор миноксидила, поливитаминные комплексы для приема внутрь), однако клинически значимого отрастания волос не наблюдалось. При первичном обращении индекс тяжести АтД SCORAD составлял 57,6 баллов, индекс тяжести ГА SALT – 76,4% (рис. 4). Учитывая тяжесть АтД и резистентность к проводимой терапии пациентке была инициирована таргетная



- **Рисунок 4.** Пациентка Г., 18 лет, до начала терапии упадацитинибом; SCORAD 57,6 балла, SALT 76,4%
 ● **Figure 4.** Patient G., 18-years old, before upadacitinib therapy, SCORAD 57,6 score, SALT 76,4%



терапия селективным JAK1-ингибитором второго поколения упадацитинибом в дозе 15 мг/сут. Через 3 нед. от начала приема упадацитиниба наблюдалось объективное улучшение кожного процесса и практически полное прекращение зуда (SCORAD – 12,2 балла), а также повсеместное оживление фолликулярного аппарата и неравномерный рост пушковых волос в очагах алопеции. Через 16 нед. терапии упадацитинибом было отмечено зарастание терминальными волосами большей части кожи головы, индекс SALT составил 9,6%, SCORAD 8,7 (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие сопутствующей патологии имеет не только прогностическое значение, но и является существенным фактором в выборе лечения, особенно в случаях тяжело протекающих хронических заболеваний, требующих системной терапии. Возможности современной терапии, позволяющей избирательно воздействовать на механизмы воспалительного процесса, изменили парадигму лечения многих иммуновоспалительных заболеваний. Полагаем, что препараты группы ингибиторов янус-киназ в настоящее время можно рассматривать как основной метод терапии АтД и ГА, влияющий на ключевые звенья патогенеза этих заболеваний, которые, в случае их сочетания у пациента, оказывают коморбидный эффект в отношении друг друга. Это подтверждается многочисленными крупными исследованиями и опытом реальной

- **Рисунок 5.** Пациентка Г., через 16 нед. приема упадацитиниба; SCORAD 8,7 балла, SALT 9,6%
 ● **Figure 5.** Patient G., after 16 weeks of upadacitinib therapy, SCORAD 8,7 score, SALT 9,6%



клинической практики по применению ингибиторов JAK при этих заболеваниях. Учитывая наличие общих молекулярных механизмов развития коморбидных заболеваний, своевременное назначение патогенетической терапии, позволяющее регулировать патологические иммунные реакции, может помочь модулировать течение иммунопатологических процессов, влиять на риск их развития и значительно оптимизировать лечение.

Поступила / Received 12.01.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2024
 Принята в печать / Accepted 14.02.2024

Список литературы / References

1. Арсентьева НА, Любимова НЕ, Бацунов ОК, Семенов АВ, Тотолан АА. Особенности цитокинового профиля плазмы крови здоровых жителей Гвинейской Республики. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):765–778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOB-2073>.
2. Arsentieva NA, Lyubimova NE, Batsunov OK, Semenov AV, Totolian AA. Analysis of blood plasma cytokine profile in healthy residents of the Republic of Guinea. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(4):765–778. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOB-2073>.
3. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>.
4. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02342>.
5. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>.
6. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66:311–328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>.
7. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 2017;18(4):374–384. <https://doi.org/10.1038/ni.3691>.
8. Stark GR, Cheon H, Wang Y. Responses to Cytokines and Interferons that Depend upon JAKs and STATs. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(1):a028555. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028555>.
9. Maldonado RA, Soriano MA, Perdomo LC, Sigrist K, Irvine DJ, Decker T, Glimcher LH. Control of T helper cell differentiation through cytokine receptor inclusion in the immunological synapse. *J Exp Med*. 2009;206(4):877–892. <https://doi.org/10.1084/jem.20082900>.
10. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs*. 2013;27(5):431–438. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0040-7>.
11. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.201>.

11. T Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibis: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>.
12. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1964-1>.
13. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953–962. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339>.
14. Новиков ПИ, Шевцова ТП, Щеголева ЕМ, Моисеев СВ. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):51–60. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
Novikov PI, Shevtsova TP, Shchegoleva EM, Moiseev SV. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(1):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
15. Dogra S, Sharma A, Mehta H, Sarkar R. Emerging role of topical Janus kinase inhibitors in dermatological disorders: a review. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48(10):1102–1112. <https://doi.org/10.1093/ced/llad188>.
16. Gilhar A, Keren A, Paus R. JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet*. 2019;393(10169):318–319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32987-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32987-8).
17. Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2022;12(1):7140. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10777-w>.
18. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хайтов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.: 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
19. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):756–768. <https://doi.org/10.1111/exd.13911>.
20. Klasa B, Cichocka-Jaros E. Atopic Dermatitis - Current State of Research on Biological Treatment. *J Mother Child*. 2020;24(1):53–66. <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010>.
21. Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, Li M. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):154–163. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.239>.
22. Wong CK, Hu S, Cheung PF, Lam CW. Thymic stromal lymphopoietin induces chemotactic and pro-survival effects in eosinophils: implications in allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(3):305–315. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0168OC>.
23. Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3086. <https://doi.org/10.3390/ijms19103086>.
24. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–1354. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012>.
25. Lou H, Lu J, Choi EB, Oh MH, Jeong M, Barmettler S et al. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. *J Immunol*. 2017;198(7):2543–2555. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600126>.
26. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S65–S76. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
27. Алексеева АА, Амбарчян ЭТ, Артемьева СИ, Астафьева НГ, Бакулев АЛ, Бобко СИ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.: 2023. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/100.html.
28. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):404–413. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0029>.
29. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169–2181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4).
30. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):476–485. <https://doi.org/10.1111/jdv.16948>.
31. Thyssen JP, Buhl T, Fernández-Peñas P, Kabashima K, Chen S, Lu N et al. Baricitinib Rapidly Improves Skin Pain Resulting in Improved Quality of Life for Patients with Atopic Dermatitis: Analyses from BREEZE-AD 1, and 7. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1599–1611. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00577-x>.
32. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255–266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30732-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7).
33. Yosipovitch G, Gooderham MJ, Ständer S, Fonacier L, Szepletowski JC, Deleuran M et al. Interpreting the Relationship Among Itch, Sleep, and Work Productivity in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of JADE MONO-2. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(1):127–138. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00810-7>.
34. Blauvelt A, Silverberg JL, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):104–112. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.075>.
35. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1165–1173. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2850>.
36. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JL, Thaçi D, Paul C, Pink AE et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101–1112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019380>.
37. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273–282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0).
38. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):351–358. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.009>.
39. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):703–725. <https://doi.org/10.1111/exd.14155>.
40. Paus R, Bulfone-Paus S, Bertolini M. Hair Follicle Immune Privilege Revisited: The Key to Alopecia Areata Management. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2018;19(1):S12–S17. <https://doi.org/10.1016/j.jisps.2017.10.014>.
41. Ito T, Kageyama R, Nakazawa S, Honda T. Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):726–732. <https://doi.org/10.1111/exd.14129>.
42. Ebrahim AA, Salem RM, El Fallah AA, Younis ET. Serum Interleukin-15 is a Marker of Alopecia Areata Severity. *Int J Trichology*. 2019;11(1):26–30. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_80_18.
43. 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>.
44. Glickman JW, Dubin C, Dahabreh D, Han J, Del Duca E, Estrada YD et al. An integrated scalp and blood biomarker approach suggests the systemic nature of alopecia areata. *Allergy*. 2021;76(10):3053–3065. <https://doi.org/10.1111/all.14814>.
45. Glickman JW, Dubin C, Renert-Yuval Y, Dahabreh D, Kimmel GW, Auyeung K et al. Cross-sectional study of blood biomarkers of patients with moderate to severe alopecia areata reveals systemic immune and cardiovascular biomarker dysregulation. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):370–380. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.138>.
46. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. *Allergy*. 2022;77(3):897–906. <https://doi.org/10.1111/all.15071>.
47. Renert-Yuval Y, Pavel AB, Del Duca E, Facheris P, Pagan AD, Bose S et al. Scalp biomarkers during dupilumab treatment support Th2 pathway pathogenicity in alopecia areata. *Allergy*. 2023;78(4):1047–1059. <https://doi.org/10.1111/all.15561>.
48. Lensing M, Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. *Front Immunol*. 2022;13:955035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.955035>.
49. Wang EHC, Sallee BN, Tejeda CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1911–1916. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.027>.
50. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043–1049. <https://doi.org/10.1038/nm.3645>.
51. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(12):2988–2990. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.260>.
52. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89776. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89776>.
53. Jerjen R, Meah N, Trindade de Carvalho L, Wall D, Eisman S, Sinclair R. Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: A retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):103–108. <https://doi.org/10.1111/pde.14422>.

54. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):192–201. <https://doi.org/10.1111/jdv.15937>.
55. King B, Ohshima M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1687–1699. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110343>.
56. Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:363–374. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S334727>.
57. Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L et al. PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol*. 2019;14(6):1235–1242. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00188>.
58. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepletowski JC, Shapiro J, Lynde C et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023;401(10387):1518–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00222-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00222-2).
59. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89790. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89790>.
60. Liu LY, King BA. Ruxolitinib for the treatment of severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):566–568. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.040>.
61. King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, Bruce S, Kempers S, Guttman-Yassky E et al. Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):306–313. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.03.045>.
62. Гаджигороева АГ, Потеекаев НН. Лечение пациентов с гнездной алопецией с учетом степени активности процесса и площади потери волос. М.; 2019. 24 с. Режим доступа: https://www.mosderm.ru/uploads/pages/method_rec/5e41c4f616f7.pdf.
63. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(3):250–258. <https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3557>.
64. Itamura M, Sawada Y. Involvement of Atopic Dermatitis in the Development of Systemic Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13445. <https://doi.org/10.3390/ijms232113445>.
65. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–838. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0383-4>.
66. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66(3):398–403. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>.
67. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JL. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.002>.
68. Narla S, Silverberg JL. Association between atopic dermatitis and autoimmune disorders in US adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):382–389. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.025>.
69. Mohan GC, Silverberg JL. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):522–528. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3324>.
70. Sun R, Kong D. Bilateral Association Between Atopic Dermatitis and Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis*. 2023. <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0114>.
71. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica*. 1965;131(6):421–445. <https://doi.org/10.1159/000254503>.
72. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2023;98(5):656–677. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001>.
73. Gambardella A, Licata G, Calabrese G, De Rosa A, Alfano R, Argenziano G. Dual Efficacy of Upadacitinib in 2 Patients With Concomitant Severe Atopic Dermatitis and Alopecia Areata. *Dermatitis*. 2021;32(15):e85–e86. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000780>.
74. Cantelli M, Martora F, Patrino C, Nappa P, Fabbrocini G, Napolitano M. Upadacitinib improved alopecia areata in a patient with atopic dermatitis: A case report. *Dermatol Ther*. 2022;35(4):e15346. <https://doi.org/10.1111/dth.15346>.
75. Zhao J, Liu L. A case of atopic dermatitis with alopecia universalis in a patient treated with abrocitinib. *JAAD Case Rep*. 2022;22:99–100. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.02.027>.
76. Bennett M, Moussa A, Sinclair R. Successful treatment of chronic severe alopecia areata with abrocitinib. *Australas J Dermatol*. 2022;63(2):274–276. <https://doi.org/10.1111/ajd.13836>.
77. Uchida H, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A et al. Baricitinib improved alopecia areata concomitant with atopic dermatitis: A case report. *J Dermatol*. 2021;48(9):e472–e473. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16024>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Н.Н. Потеекаев, Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева

Написание текста – Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева

Сбор и обработка материала – Г.П. Терещенко

Редактирование – Н.Н. Потеекаев, А.Г. Гаджигороева

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Nikolay N. Potekaev, Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroewa

Collection and processing of material – Galina P. Tereshchenko

Text development – Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroewa

Editing – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigoroewa

Информация об авторах:

Потеекаев 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

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 имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gala_ter@mail.ru

Гаджигороева Аида Гусейхановна, д.м.н., руководитель научного отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; aida2010@mail.ru

Information about the authors:

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, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gala_ter@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroewa, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; aida2010@mail.ru

Проблема терапии акне и розацеа у женщин репродуктивного возраста

Д.Р. Мильдзихова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5896-7455>, dzerasska@yandex.ru

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

Н.Г. Церикидзе², <https://orcid.org/0000-0003-2758-4002>, gn998@mail.ru

И.М. Корсунская^{1✉}, <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 Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Резюме

Довольно часто женщины репродуктивного возраста обращаются к специалисту с такими проблемами, как акне и розацеа. Терапия данных заболеваний в этой группе пациенток имеет свои особенности. Так, например, изотретиноин может быть назначен только по ряду показаний и в сочетании с высокоэффективными методами контрацепции ввиду тератогенности препарата. Также стоит отметить, что среди беременных достаточно высока распространенность акне – до 43% по данным различных исследований. В основном симптомы заболевания проявляются во втором и третьем триместре. Выбор терапии для этих пациенток ограничен и включает в основном топические средства. Тактика терапии акне у женщин, планирующих беременность, схожа с таковой у беременных. В зарубежных исследованиях отмечается взаимосвязь розацеа с гормональными и репродуктивными факторами. Так, заболевание часто развивается в перименопаузе, также риск развития розацеа повышен у нерожавших и женщин с поздним возрастом первых и последних родов. В своей практике в качестве топического антибиотика мы часто назначаем 1%-й раствор клиндамицина. Препарат легко наносится и не заметен на коже после применения. Существенным преимуществом раствора перед препаратами других групп является отсутствие развития фотосенсибилизации, что позволяет использовать препарат в периоды повышенной солнечной активности (в частности, в весенне-летний период). Это также важно для пациенток с розацеа, поскольку известно, что ультрафиолетовое излучение является одним из усугубляющих заболевание факторов. Ряд принципов ведения и алгоритм терапии пациенток репродуктивного возраста, страдающих от акне и розацеа, приведенные в данной работе, помогут специалистам подобрать оптимальное и безопасное лечение с учетом репродуктивных планов женщины.

Ключевые слова: акне, розацеа, репродуктивный возраст, беременность, фотосенсибилизация, клиндамицин

Для цитирования: Мильдзихова ДР, Сакания ЛР, Церикидзе НГ, Корсунская ИМ. Проблема терапии акне и розацеа у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский совет*. 2024;18(2):54–58. <https://doi.org/10.21518/ms2024-016>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The problem of treating acne and rosacea in women of reproductive age

Dzerassa R. Mildzikhova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5896-7455>, dzerasska@yandex.ru

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

Natalia G. Tserikidze², <https://orcid.org/0000-0003-2758-4002>, gn998@mail.ru

Irina M. Korsunskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

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

Abstract

Often enough, women of reproductive age make medical appointments for problems such as acne and rosacea. Treatment of these diseases in this group of patients has unique features. For example, isotretinoin can only be administered for some indications and in combination with most effective contraceptive methods due to its teratogenicity. Also worth noting is that acne prevalence rates among pregnant women are quite high – up to 43% according to various studies. In fact, symptoms of the disease develop during the second and third trimesters. The choice of therapy for these patients is limited and mainly includes topical drugs. The acne management strategies in women planning pregnancy are similar to that in pregnant women. Foreign studies show the relationship between rosacea and hormonal and reproductive factors. Thus, the disease often develops in premenopause; the risk of developing rosacea is also increased in nulliparous women and women delivering their first and last child at an older age. In our practice, we often prescribe a 1% clindamycin solution as a topical antibiotic. The drug is easy to apply and is not visible on the skin after its use. Absence of drug-induced photosensitivity is a significant advantage of the

solution over drugs from other groups, which allows using the drug during periods of high solar activity (in particular, in spring and summer). This is also important for patients with rosacea, as exposure to ultraviolet light is one of the factors known to aggravate the disease. A number of management strategies and treatment algorithm for patients of reproductive age suffering from acne and rosacea that are provided in this work will help physicians to select the optimal and safe treatment with due account for reproductive life plans.

Keywords: acne, rosacea, reproductive age, pregnancy, photosensitivity, Clindamycin

For citation: Mildzikhova DR, Sakaniya LR, Tserikidze NG, Korsunskaya IM. The problem of treating acne and rosacea in women of reproductive age. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(2):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-016>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой дерматологической проблемой среди женщин репродуктивного возраста являются акне и розацеа. Данные заболевания за счет того что локализуются в основном на коже лица, оказывают значимое негативное влияние на качество жизни и сильно беспокоят пациенток. Акне взрослых женщин определяется как заболевание, которое поражает женщин старше 25 лет (рис. 1) и может персистировать постоянно или периодически с подросткового возраста или проявляться впервые в этот период. Считается, что генетические и гормональные факторы способствуют патогенезу акне взрослых женщин, характеризующемуся хроническим развитием, требующим поддерживающего лечения, в некоторых случаях в течение многих лет [1–4]. В дополнение к постоянным и поздним акне совсем недавно был предложен третий тип, называемый рецидивирующим акне, который присутствует в подростковом возрасте, улучшается в течение разного периода времени и возвращается в зрелом возрасте [5].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

При выборе лечения акне необходимо учитывать многочисленные факторы:

- тяжесть заболевания;
- реакцию на предыдущее лечение;
- психосоциальное воздействие;
- возможную беременность;

● **Рисунок 1.** Акне

● **Figure 1.** Acne



- медленный ответ на лечение;
- повышенный риск раздражения чувствительной кожи.

Необходимо отметить особую роль изотретиноина в терапии акне у женщин репродуктивного возраста. Взрослым женщинам его можно рекомендовать, уделяя особое внимание риску тератогенности и делая обязательным применение высокоэффективных методов контрацепции во время приема изотретиноина и в течение 1 мес. после окончания лечения. Если нет противопоказаний, изотретиноин является первой линией терапии при узловато-кистозных акне и второй – при умеренных формах, не поддающихся лечению курсами пероральных антибиотиков, местными препаратами с частыми рецидивами, склонности к образованию рубцов и негативном психосоциальном воздействии [6, 7].

Систематический обзор 17 исследований оценил уровень соблюдения программы по предотвращению беременности в период терапии акне в Европе. Результаты показали, что 0,2–1 на 1000 женщин репродуктивного возраста, получавших изотретиноин, беременели, тогда как 65–87% этих беременностей прерывались. Более того, только 6–26% рецептов соответствовали стандартам, принятым в терапии акне у женщин репродуктивного возраста [8].

Нельзя не поднять вопрос об акне у беременных. Хотя эпидемиологические данные ограничены, перекрестные и обзорные исследования показали, что до 43% женщин страдают от акне во время беременности [9–11]. Акне во время беременности обычно имеют воспалительный характер, распространяются на туловище (рис. 2) и наиболее

● **Рисунок 2.** Акне у беременной

● **Figure 2.** Acne in a pregnant woman



выражены во втором и третьем триместре. Потенциальные факторы риска, связанные с тяжелыми формами акне во время беременности, включают молодой возраст (до 25 лет включительно), первую беременность, предшествующие нерегулярные менструации, синдром поликистозных яичников, высокую массу тела матери и низкую – плода, а также женский пол плода. Однако эти ассоциации недостаточно достоверны [11–13].

ЛЕЧЕНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Лечение акне у беременных может быть сложной задачей, поскольку многие широко используемые и эффективные методы лечения противопоказаны или не рекомендуются. При акне легкой и средней степени тяжести стандартным лечением является местная терапия. Она также является важным компонентом терапии более тяжелых форм акне и действует синергично с пероральными препаратами. Во время беременности необходимо учитывать поддающуюся количественной оценке системную абсорбцию местных средств против акне.

Методы лечения акне, которые абсолютно противопоказаны на этапе до зачатия, включают, в частности, изотретиноин и спиронолактон, которые требуют периода вымывания минимум за 1 мес. до планирования беременности [14]. При этом в своей практике мы рекомендуем планировать ее не ранее чем через 2 мес. после прекращения терапии изотретиноином, учитывая, что длительность менструального цикла колеблется от 21 до 45 дней. Помимо этого, следует избегать применения некоторых средств, которые не являются абсолютно противопоказанными в первом триместре, к ним относятся амоксициллин, системный эритромицин, топические ретиноиды, системные кортикостероиды.

Еще одним заболеванием, требующим особого внимания у женщин репродуктивного возраста, является розацеа (рис. 3). Давно предполагалась связь между гормональными и репродуктивными факторами и розацеа. Предыдущие исследования показали, что беременность и использование пероральных контрацептивов могут влиять на появление и тяжесть ее симптомов. Дисбаланс

женских гормонов связан с повышенным риском розацеа [15]. Половые гормоны оказывают множество эффектов на иммунную функцию [16], а нарушение регуляции врожденного и адаптивного иммунитета имеет важное значение для начала розацеа [17]. В связи с этим некоторые ученые предполагают, что гормональные и репродуктивные факторы могут быть связаны с риском развития розацеа. W.H. Wu et al. провели первое комплексное исследование, оценивающее связь между гормональными и репродуктивными факторами и возникновением розацеа, в ретроспективном анализе 89 873 белых женщин [18]. За время наблюдения (1991–2005) они выявили 5248 случаев розацеа. Ее начало реже встречалось среди женщин в постменопаузе, чем в пременопаузе. Никаких существенных ассоциаций с другими менструальными факторами обнаружено не было. Также был выявлен повышенный риск развития розацеа, связанный с использованием менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (относительный риск (ОР) 1,32; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,61) и оральных контрацептивов (ОР 1,15; 95% ДИ 1,05–1,25). Кроме того, риск розацеа повышался при более длительном применении МГТ (ОР 1,78; 95% ДИ 1,26–2,51) в течение 10 лет и более и при приеме МГТ, содержащей пероральный конъюгированный эстроген (ОР 1,29; 95% ДИ 1,05–1,59). Что касается репродуктивных факторов, W.H. Wu et al. наблюдали повышенный риск возникновения розацеа среди нерожавших женщин (ОР 1,22; 95% ДИ 1,14–1,30) и обратную связь между количеством рождений и риском возникновения розацеа. Женщины с поздним возрастом при первых или последних родах также имели повышенный риск возникновения розацеа [18].

Стоит отметить и особенности течения розацеа при беременности. G. Benedetti et al. провели описательное ретроспективное исследование розацеа среди 39 беременных. Почти половина (19; 48,7%) участниц заявили, что у них обострилась розацеа во время беременности, 13 (33,3%) – об отсутствии изменений тяжести розацеа во время беременности и 7 (17,9%) – об улучшении состояния розацеа во время беременности [19]. Также во время беременности может возникать фульминантная розацеа – редкая быстроразвивающаяся форма заболевания, которая характеризуется тяжелым течением.

Принципы терапии розацеа у женщин репродуктивного возраста схожи с терапией акне:

- стоит отдавать предпочтение топическим препаратам;
- при назначении системной терапии с возможным тератогенным эффектом необходимо использовать средства контрацепции;
- между наступлением беременности и завершением терапии розацеа должен быть выдержан период в 1–2 мес.

Алгоритм терапии розацеа различных форм у беременных представлен в *таблице*.

Учитывая вышеизложенное, терапия акне и розацеа в период планирования и во время беременности может включать следующие средства:

- топические антибиотики – акне легкой и средней степени; розацеа в папуло-пустулезной форме;

● **Рисунок 3.** Розацеа

● **Figure 3.** Rosacea



- **Таблица.** Алгоритм терапии розацеа у беременных
 ● **Table.** The algorithm for treating acne during pregnancy

Линия	Эритематозная розацеа	Папуло-пустулезная розацеа	Фульминантная розацеа
I	Топический бримонидин	Топический метронидазол или азелаиновая кислота	Топический метронидазол или азитромицин
II	Лазерная терапия	Топический ивермектин	Топический метронидазол или азитромицин + системные кортикостероиды
III	–	Азитромицин	–

- комбинированные топические антибиотики – акне средней степени;
- метронидазол – розацеа различных форм.

В своей практике в качестве топического антибиотика мы часто назначаем 1%-й раствор клиндамицина (Зеркалин) [20]. Препарат легко наносится и не заметен на коже после применения. Существенным преимуществом раствора Зеркалин перед препаратами других групп является отсутствие развития фотосенсибилизации, что позволяет использовать его в периоды повышенной солнечной активности (в частности, в весенне-летний период). Это также важно для пациенток с розацеа, поскольку известно, что ультрафиолетовое излучение является одним из усугубляющих заболевание факторов.

Для случаев, когда использование лишь топического антибиотика является недостаточным, можно применять гель Зеркалин Интенсив, представляющий собой комбинацию клиндамицина и бензоила пероксида. Подобное сочетание действующих веществ обладает как противовоспалительным и антибактериальным,

так и кератолитическим эффектом. Клинически значимый результат от применения геля наступает достаточно быстро [21].

Для пациенток с розацеа мы рекомендуем назначение крема Розамет (метронидазол 1%). Метронидазол, по данным различных исследований, хорошо зарекомендовал себя как эффективное средство при эритематозной и папуло-пустулезной форме розацеа [22, 23]. Также показано, что кремовая форма зачастую вызывает меньше неприятных ощущений у пациентов по сравнению с гелевой [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос выбора терапии акне и розацеа у женщин репродуктивного возраста весьма актуален на сегодняшний день. Специалисты должны учитывать репродуктивные планы женщины для выбора оптимальной и безопасной стратегии терапии. Так, женщинам, не планирующим беременность, лекарственные средства, обладающие тератогенным эффектом, должны назначаться только при среднетяжелых и тяжелых акне, папуло-пустулезной форме розацеа или неэффективности предыдущей терапии, пациентки должны быть осведомлены о возможных рисках и необходимости контрацепции. В период до зачатия пациенткам следует избегать приема лекарств, противопоказанных в первом триместре. Во время беременности выбор лечения должен осуществляться поэтапно и учитывать тяжесть течения заболевания, тератогенные риски, специфичные для триместра, а также соответствующий анамнез матери и плода.



Поступила / Received 09.01.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 31.01.2024
 Принята в печать / Accepted 31.01.2024

Список литературы / References

- Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1096–1106. <https://doi.org/10.1111/jdv.12757>.
- Dréno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl. 5):14–19. <https://doi.org/10.1111/jdv.13188>.
- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* 1997;136(1):66–70. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1144.x>.
- Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR, Yeomans K, Burk CT, Callender VD. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(2):22–30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935648/>.
- Preneau S, Dréno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(3):277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x>.
- Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules.* 2016;21(8):1063. <https://doi.org/10.3390/molecules21081063>.
- Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. *Med J Aust.* 2017;206(1):41–45. <https://doi.org/10.5694/mja16.00516>.
- Crijns HJ, Straus SM, Gispén-de Wied C, de Jong-van den Berg LT. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):238–244. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09976.x>.
- Hoefel IDR, Weber MB, Manzoni APD, Lovato BH, Bonamigo RR. Striae Gravidarum, Acne, Facial Spots, and Hair Disorders: Risk Factors in a Study with 1284 Puerperal Patients. *J Pregnancy.* 2020;8036109. <https://doi.org/10.1155/2020/8036109>.
- Ayanlowo OO, Otofrowei E, Shorunmu TO, Adegbola O. Pregnancy dermatoses: a study of patients attending the Antenatal Clinic at two Tertiary Care Centers in South West Nigeria. *PAMJ Clin Med.* 2020;3:156. <https://doi.org/10.11604/pamj-cm.2020.3.156.23602>.
- Dréno B, Blouin E, Moysé D, Bodokh I, Knol AC, Khammari A. Acne in pregnant women: a French survey. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(1):82–83. <https://doi.org/10.2340/00015555-1594>.
- Yang CC, Huang YT, Yu CH, Wu MC, Hsu CC, Chen W. Inflammatory facial acne during uncomplicated pregnancy and post-partum in adult women: a preliminary hospital-based prospective observational study of 35 cases from Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):1787–1789. <https://doi.org/10.1111/jdv.13667>.
- Kutlu Ö, Karadağ AS, Ünal E, Kelekçi KH, Yalçınkaya İyidal A, Topaloğlu Demir F et al. Acne in pregnancy: A prospective multicenter, cross-sectional study of 295 patients in Turkey. *Int J Dermatol.* 2020;59(9):1098–1105. <https://doi.org/10.1111/ijd.14999>.
- Pugashetti R, Shinkai K. Treatment of acne vulgaris in pregnant patients. *Dermatol Ther.* 2013;26(4):302–311. <https://doi.org/10.1111/dth.12077>.
- Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):604–608. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.009>.
- Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2018;9:2279. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>.
- Tuo AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):749–758. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.028>.

18. Wu WH, Geng H, Cho E, Eliassen AH, Drucker AM, Li TY et al. Reproductive and hormonal factors and risk of incident rosacea among US White women. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(1):138–140. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.865>.
19. Benedetti G, Shao C, Velasco R, Latour E, Callis S, Sanders K, Greiling TM. Rosacea changes during pregnancy: a single-center retrospective survey study. *Int J Womens Dermatol.* 2023;9(4):e113. <https://doi.org/10.1097/JW9.000000000000113>.
20. Сакания ЛР, Мильдзихова ДР, Пирюзан АЛ, Корсунская ИМ. Стратегия терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(3):400–403. <https://doi.org/10.17116/klinderma20221031400>. Sakaniya LR, Mildzikhova DR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Therapy strategy for moderate to severe acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2022;21(3):400–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20221031400>.
21. Мильдзихова ДР, Пирюзан АЛ, Корсунская ИМ. Акне у беременных. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023;22(1):70–74. <https://doi.org/10.17116/klinderma20232201170>.
- Mildzikhova DR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Acne in pregnant women. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2023;22(1):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20232201170>.
22. Nobeyama Y, Aihara Y, Asahina A. Real-world Evidence for the Treatment of Rosacea with Sulfur or Metronidazole Preparation in Japanese Patients. *JMA J.* 2023;6(4):448–454. <https://doi.org/10.31662/jmaj.2023-0100>.
23. Троянова СЮ, Корсунская ИМ, Соркина ИЛ, Соболев ВВ. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(5):45–48. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716545-48>. Troyanova SYu, Korsunskaya IM, Sorkina IL, Sobolev VV. Justification of the efficacy of metronidazole in the treatment of rosacea. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2017;16(5):45–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716545-48>.
24. Williamson T, Cheng WY, McCormick N, Vekeman F. Patient Preferences and Therapeutic Satisfaction with Topical Agents for Rosacea: A Survey-Based Study. *Am Health Drug Benefits.* 2018;11(2):97–106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5973247/>.

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:

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

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

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

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

Information about the authors:

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

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

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

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

Комплексная терапия контактного дерматита: от теории к практике

Л.В. Силина, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

В данной статье обсуждается актуальность вопросов причин возникновения и дальнейшего развития контактного дерматита. В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ простой раздражительный контактный дерматит – острое или хроническое воспалительное заболевание кожи, обусловленное раздражающим действием факторов окружающей среды на кожу. Аллергический контактный дерматит – острое или хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее в ответ на контакт кожи с веществами, способными вызывать сенсibilизацию и специфическое аллергическое воспаление. Аллергические контактные дерматиты могут развиваться в результате реакции на абсолютно любое вещество. Это часто встречающаяся патология среди заболеваний кожи, проявляющаяся полиморфной симптоматикой и ее регрессом по мере исчезновения этиологического фактора и соответствующей терапии. Описаны механизмы развития различных форм дерматитов, указаны иммунологические нарушения, возникающие при этой патологии, указаны особенности клинической картины в зависимости от этиологического фактора. В публикации рассмотрены различные клинические случаи соматически здоровых пациентов, страдающих простым контактным и аллергическим дерматитами, вызванными вариантными факторами, с локализацией патологического процесса в области лица. По назначению врача пациенты применяли традиционные схемы терапии, состоящие из наружного/топического лечения и общей терапии, строго в соответствии с клиническими рекомендациями. Топические глюкокортикостероиды являются первой линией терапии контактного дерматита, и крайне важно при локализации очагов на лице выбирать современные препараты с высоким профилем безопасности. По окончании курса лечения пациенты отмечали значительное улучшение состояния дермы в виде минимизации проявлений эритемы кожи, исчезновения полиморфных кожных высыпных элементов, а также шелушения.

Ключевые слова: простой контактный дерматит, аллергический дерматит, течение болезни, топическая терапия, метилпреднизолон ацепонат, клинические случаи

Для цитирования: Силина ЛВ. Комплексная терапия контактного дерматита: от теории к практике. *Медицинский совет.* 2024;18(2):61–66. <https://doi.org/10.21518/ms2024-025>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complex therapy of contact dermatitis: from theory to practice

Larisa V. Silina, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

This article discusses the relevance of the causes and further development of contact dermatitis. In accordance with the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, simple irritable contact dermatitis is an acute or chronic inflammatory skin disease caused by the irritating effect of environmental factors on the skin. Allergic contact dermatitis is an acute or chronic inflammatory skin disease that occurs in response to skin contact with substances that can cause sensitization and specific allergic inflammation. Allergic contact dermatitis can develop because of a reaction to absolutely any substance. This is a common pathology among skin diseases, manifested by polymorphic symptoms and its regression as the etiological factor and appropriate therapy disappear. The mechanisms of development of various forms of dermatitis are described, the immunological disorders that occur in this pathology are indicated, the clinical features are indicated. The publication examines various clinical cases of somatically healthy patients suffering from simple contact and allergic dermatitis caused by variant factors, with localization of the pathological process in the facial area. According to the doctor's prescription, patients used traditional therapy regimens consisting of external/topical treatment and general therapy, strictly in accordance with clinical recommendations. Topical glucocorticosteroids are the first line of therapy for contact dermatitis and it is extremely important to choose modern drugs with a high safety profile when localizing foci on the face. At the end of the course of treatment, patients noted a significant improvement in the condition of the dermis in the form of minimizing the manifestations of erythema of the skin, the disappearance of polymorphic skin rash elements, and the disappearance of exfoliation.

Keywords: simple contact dermatitis, allergic dermatitis, course of the disease, topical therapy, methylprednisolone aceponate, clinical cases

For citation: Silina LV. Complex therapy of contact dermatitis: from theory to practice. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-025>.

Conflict of interest: the author declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Контактный дерматит – заболевание, характеризующееся острым воспалением кожи, возникающее по причине воздействия на кожу различных агентов внешней среды – химической или физической этиологии. Дерматиты, вызванные облигатными раздражителями, являются простыми, вызванные же факультативными факторами – аллергическими [1, 2].

В соответствии с клиническими рекомендациями [1] простой раздражительный контактный дерматит – острое или хроническое воспалительное заболевание кожи, обусловленное раздражающим действием факторов окружающей среды на кожу. Аллергический контактный дерматит – острое или хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее в ответ на контакт кожи с веществами, способными вызывать сенсибилизацию и специфическое аллергическое воспаление. Аллергические контактные дерматиты могут развиваться в результате реакции на абсолютно любое вещество. Причем в этой ситуации определяющим фактором служит не характер химического вещества, а индивидуальная чувствительность к нему конкретного человека [2].

В патогенезе заболевания роль основного катализатора играют внешние причины (конкретный характер раздражителя) и особенности индивидуума, его клиническая и физиологическая характеристики, именно эти сочетания или моновилия определяют остроту и выраженность локальной клинической симптоматики простого раздражительного дерматита. Значительное число раздражающих факторов способствуют деструкции липидного слоя, нарушая его барьерные функции [3]. Интенсивность выраженности кожных симптомов и получаемой деструкции зависит и от частоты воздействия, концентрации повреждающего агента, длительности контакта непосредственно с дермой. Действие раздражителя может быть различной степени/силы интенсивности, вследствие чего развиваются слабовыраженные симптомы (за счет факультативных раздражителей) или значительно выраженная клиническая симптоматика (ожоги, отморожения) – за счет сильных (облигатных) раздражителей.

Повторяющееся и длительное воздействие раздражающего фактора приводит, как правило, к деструкции различной степени выраженности имеющегося защитного барьера кожи, стимулируя защитные иммунные механизмы самой дермы и запуская реакцию неспецифического воспаления. Реакция неспецифического воспаления – это настоящий каскад: активация и высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , ГМ-КСФ, ИЛ-6 и ИЛ-8, клеток Лангерганса, эндотелиальных и дендритных клеток кожи, хемокинов. Такой порядок реакций

стимулирует процесс воспаления. Если на кожу действует слабый раздражитель, тем более однократно, то воспаление может быть невыраженным, однако аналогичные, но постоянные воздействия вызывают уже выраженное разрушение защитного кожного барьера и появление значимого воспаления. Такой механизм возникновения заболевания чаще встречается и характерен для профессиональных заболеваний кожи: проблема нарастает постепенно, раз за разом и в итоге возникает значимое клинически заболевание.

Контакт с заведомо раздражающим веществом/фактором вызывает поражение кожи у каждого человека, но той или иной степени выраженности. Это зависит от длительности и степени воздействия, индивидуальных особенностей кожи, ее фототипа, области контакта, пола пациента, его возраста, наличия сопутствующих хронических заболеваний кожи, особенно атопических состояний. Предрасположенность к развитию простого раздражительного контактного дерматита у пожилых людей выражена в большей степени за счет ухудшения восстановления защитного барьера кожи [4]. Заболевание чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин, что связывается с более частым контактом женщин с бытовыми раздражителями, косметикой, а также повышенным вниманием женщин к состоянию своей кожи, особенно при фациальной локализации патологического процесса [5]. Более чувствительными к воздействию раздражителей считаются лицо, тыл кистей и межпальцевые складки, т. к. кожа в этих местах тоньше [6, 7]. Хотелось бы отметить более быстрое и более обширное по площади ответной реакции появление инфильтрации у лиц, страдающих атопическим дерматитом, – даже в стадии ремиссии при воздействии патологического фактора у них легко развивается воспалительная реакция в коже за счет недостаточности филагрина в роговом слое эпидермиса и нарушения функций защитного барьера [8].

Одним из наиболее распространенных заболеваний кожи является аллергический контактный дерматит, который диагностируется у 4–7% пациентов, обращающихся в дерматологические лечебные учреждения [2]. Аллергический контактный дерматит является иммунологической реакцией замедленного типа и развивается у лиц с наследственной предрасположенностью в результате сенсибилизации преимущественно к низкомолекулярным химическим соединениям. Список веществ, способных вызывать аллергический контактный дерматит, постоянно расширяется, в настоящее время известно более 3000 таких веществ и соединений, заболевание чаще всего развивается при контакте с металлами и их солями, растениями, составами, содержащими каучук, медикаментами, веществами – компонентами декоративной косметики, консервантами, используемыми в косметических кремах.

Аллергический контактный дерматит возникает вследствие эпикутанного внедрения аллергена. После скрытого/латентного периода, который может составлять от 4–10 дней до 6 мес., появляется клиническая картина острого аллергического воспаления кожи. Очаги поражения появляются на тех участках кожи, где произошел контакт с аллергеном, но иногда клинические симптомы регистрируются и вне пределов мест воздействия патогенного воздействия этих факторов. Клиническая картина типична для острого воспалительного заболевания кожи – на эритематозном фоне появляются полиморфные эффоресценции: папуловезикулезные, корки, эрозии, сквамозные очаги. Воспаление сопровождается и субъективными жалобами пациента на зуд различной степени выраженности, жжение в очагах. При прекращении контакта с аллергеном, вызвавшим кожное поражение, явления аллергического контактного дерматита происходит полная инволюция патологических очагов, повторение контакта с аллергеном вызывает рецидивы заболевания. При развитии аллергического контактного дерматита, как правило, отмечается моновалентная сенсibilизация. Но хотелось бы отметить, что при хронической стимуляции организма аллергеном, определенных системных изменениях и сдвигах в деятельности и регуляции иммунной системы, а также нейроэндокринной заболевание может трансформироваться в истинную экзему, которая, как известно, сопровождается развитием уже поливалентной сенсibilизации.

Диагностика аллергического контактного дерматита основана на данных анамнеза, клинической картине, физикальном обследовании, а также на результатах накожных аппликационных тестов, которые помогают выявить аллерген, вызывающий аллергический контактный дерматит, подтвердить клинический диагноз, подобрать безопасные для конкретного пациента вещества.

Лечение простого раздражительного и контактного и аллергического контактного дерматита начинают с устранения аллергена с поверхности кожи, вызвавшего заболевание. Необходимо устранить аллерген с поверхности кожи, а также исключить повторный контакт пациента с данным агентом. При выраженных распространенных клинических проявлениях рекомендуют общее лечение десенсибилизирующими средствами, антигистаминными препаратами, сорбентами, витаминами [1]. В ряде случаев одним из методов выбора является системное применение кортикостероидов [2]. Местное лечение проводят с учетом выраженности патологического воспалительного процесса и преобладания вида эффоресценций в патологическом очаге. При локализованных очагах заболевания для достижения регресса клинических симптомов и выздоровления достаточно использовать только наружные лекарственные формы.

Известные эффекты воздействия глюкокортикоидов в тканях – противовоспалительный, противоаллергический, иммуносупрессивный – осуществляются за счет нескольких механизмов: уменьшения синтеза медиаторов воспаления; уменьшения количества тучных клеток и клеток, представляющих антигены; снижения концентрации гистамина непосредственно в очаге воспаления; снижения

активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов и уменьшения проницаемости сосудистых стенок и степени выраженности отека, а также сосудосуживающего эффекта; антиоксидантного действия; угнетения синтеза мукополисахаридов и нуклеиновых кислот [9].

Кожа лица более чувствительная и восприимчивая – ее эпидермальный барьер очень тонкий и легко повреждается [10].

Наибольшая толщина рогового слоя эпидермиса зарегистрирована в подбородочной и лобной областях, а наименьшая – в области носогубного треугольника и височной [11]. При лечении дерматита на чувствительных участках (лицо, шея) не рекомендуется применять галогенизированные топические глюкокортикостероиды [10].

Метилпреднизолон ацепонат (МПА) – негалогенизированный стероид, который имеет низкий атрофогенный потенциал и высокий профиль безопасности, поэтому может применяться на чувствительной коже лица [12, 13]. Микронизированный МПА в составе препаратов линии «Комфодерм» позволяет снизить риск развития побочных эффектов, способен быстрее проникать в кожу, особенно в очаге воспаления, и поэтому длительно подавляет воспалительные, аллергические и гиперпролиферативные реакции [9, 14].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

На приеме у врача-дерматовенеролога больной А. 27 лет (*рис. 1*), житель Курска, с жалобами на высыпания на лице, возникшие повторно после того, как он делал ремонт стен и потолка дома, сильный зуд, жжение, чувство жара.

Анамнез болезни: болен в течение трех месяцев (с момента появления первичного эпизода), данная клиника присутствует трое суток. Самостоятельно использовал увлажняющий косметический крем без эффекта.

Анамнез жизни: женат, служит в военной части. Аллергических и хронических заболеваний не отмечает, ежегодно проходит медицинскую диспансеризацию. Травм, операций, гемотрансфузий не было. Вредных привычек нет.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, нормально-го питания. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации. Органы дыхания: ЧДД 14 в минуту, хрипов в легких нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 65 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме. Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный характер, локализуется на коже лица, представлен островоспалительными яркими эритематозными очагами, мелкими папулезными высыпаниями. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, ИФА сифилис и ВИЧ отрицательный. Общий анализ крови: гемоглобин 125 г/л; лейкоциты $4,5 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 30,0%, эозинофилы 2,5%, тромбоциты 290×10^9 /л; СОЭ 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 6,12 ммоль/л; креатинин

- **Рисунок 1.** Пациент А., 27 лет, диагноз «Аллергический контактный дерматит L23.4»
- **Figure 1.** A 27-year-old male patient A., diagnosis: “L23.4 Allergic contact dermatitis”



А – до лечения; В – через 5 дней терапии

Метилпреднизолона ацепонат крем (Комфодерм К крем) один раз в день 5 дней и легкие эмоментные средства для очищения и увлажнения кожи два раза в день длительно

70 мкмоль/л, глюкоза крови 4,5 ммоль/л; общий билирубин 12,7 ммоль/л; АСТ 20 ЕД/л; АЛТ 25 ЕД/л; холестерин 10,6 г/л; общий белок 70 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1009, рН 5,17, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты – 1–2. Общий IgE – 53 МЕ/мл. Кал на яйца глистов – отрицательно. УЗИ брюшной полости, флюорография легких и ЭКГ без патологии.

С учетом данных анамнеза, типичной клинической картины и данных обследования дерматовенерологом выставлен диагноз «Аллергический контактный дерматит L23.4». Рекомендовано общее лечение лоратадином по 10 мг один раз в сутки перорально в течение 14 дней плюс местное: на очаги – крем метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К крем) один раз в день в течение пяти дней и легкие эмоментные средства для очищения и увлажнения кожи 2 раза в день. При повторном визите через пять дней на коже отмечается значительное улучшение в виде уменьшения интенсивности эритемы и зуда, минимизации папулезных высыпаний и инфильтрации. Рекомендовано продолжить уход за кожей эмоментными средствами сроком до 2 нед. с повторным визитом к врачу. Также пациенту в категорической форме рекомендовано прекратить контакт с химическими веществами, используемыми для ремонта.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

На приеме у врача-дерматовенеролога в поликлинике пациентка С. 20 лет, жительница Курска (рис. 2), с жалобами на появление на лице выраженной эритемы, чешуек, сухих корок, чувство жжения, стягивания кожи лица.

Анамнез заболевания: считает себя больной шестой день, когда после самостоятельного использования раствора, содержащего кислоты, с целью проведения пилинга появилась выраженная эритема, чувство жжения и жара, зуд кожи, однократное повышение температуры до 37,5 °С. Самостоятельно использовала увлажняющие средства без видимого эффекта.

Анамнез жизни: не замужем, детей нет, студентка университета. Аллергических и хронических заболеваний не отмечает, ежегодно проходит медицинскую диспансеризацию. Травм, операций, гемотрансфузий не было. Вредных привычек нет.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, нормального питания. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации. Органы дыхания: ЧДД 12 в минуту, хрипов в легких

- **Рисунок 2.** Пациентка С., 20 лет, диагноз «Простой раздражительный контактный дерматит L24.3»
- **Figure 2.** A 20-year-old female patient C., diagnosis: “L24.3 Irritant contact dermatitis”



А – до лечения; В – через 5 дней терапии

Метилпреднизолона ацепонат крем (Комфодерм К крем) один раз в день 5 дней и легкие эмоментные средства для очищения и увлажнения кожи два раза в день длительно

нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 60 уд/мин, АД 130/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме. Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный характер, локализуется на коже лица, представлен эритематозными очагами, сухими корками, чешуйками разной величины. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, ИФА сифилис и ВИЧ отрицательный. Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л; лейкоциты $5,5 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 28,0%, эозинофилы 3%, тромбоциты 280×10^9 /л; СОЭ 17 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 5,12 ммоль/л; креатинин 65 мкмоль/л, глюкоза крови 3,95 ммоль/л; общий билирубин 12,0 ммоль/л; АСТ 22 ЕД/л; АЛТ 28 ЕД/л; холестерин 12,6 г/л; общий белок 70 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1011, рН 5,25, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты не обнаружены. Кал на яйца глистов – отрицательно. УЗИ брюшной полости, флюорография легких и ЭКГ без патологии.

С учетом данных анамнеза, типичной клинической картины и данных обследования дерматовенерологом выставлен диагноз «Простой контактный раздражительный дерматит L24.3». Рекомендовано общее лечение лоратадином по 10 мг один раз в сутки перорально в течение 14 дней плюс местное: на очаги – крем метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К крем) один раз в день в течение пяти дней, а затем легкие эмоментные средства для очищения и увлажнения кожи 2 раза в день. При повторном визите через 10 дней на коже отмечается значительное улучшение в виде уменьшения интенсивности эритемы и зуда, явления шелушения и инфильтрации исчезли. Рекомендовано продолжить уход за кожей эмоментными средствами сроком до 2 нед. с повторным визитом к врачу. Также пациенту в категорической форме рекомендовано прекратить самостоятельное использование наружных средств сомнительного происхождения, при необходимости проведения косметологических процедур обращаться к врачу-дерматокосметологу.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

На приеме врача-дерматовенеролога городской поликлиники больная Ф. 57 лет, жительница Орла, с жалобами на эритематозные очаги вокруг обоих глаз, незначительный зуд кожи, чувство жжения (рис. 3).

Анамнез заболевания: считает себя больной около месяца, когда после приобретения нового косметического крема и его активного использования появилась гиперемия вокруг глаз. Несмотря на возникшие симптомы, пациентка продолжала использовать крем, симптоматика нарастала, зуд и жжение беспокоили все больше. Отмена крема моментального улучшения не принесла, пациентка обратилась к врачу.

Анамнез жизни: разведена, работает секретарем. Аллергических и хронических заболеваний не отмечает, ежегодно проходит медицинскую диспансеризацию. Травм, гемотрансфузий не было, операция «аппендэктомия» более двадцати лет назад. Вредных привычек нет. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, нормального питания. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации. Органы дыхания: ЧДД 15 в минуту, хрипов в легких нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 72 уд/мин. АД 135/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме. Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный характер, локализуется в периорбитальных областях с двух сторон, представлен эритематозными очагами с четкими границами, на поверхности мелкие чешуйки, анализ на клеща *demodex folliculorum* отрицательный. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, ИФА сифилис и ВИЧ отрицательный. Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л; лейкоциты $4,9 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 28,6%, эозинофилы 1%, тромбоциты 240×10^9 /л; СОЭ 17 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 7,33 ммоль/л; креатинин 80 мкмоль/л, глюкоза крови 6,5 ммоль/л; общий билирубин 18,7 ммоль/л; АСТ 25 ЕД/л; АЛТ 35 ЕД/л;

● **Рисунок 3.** Пациентка Ф., 57 лет, диагноз «Аллергический контактный дерматит L23.2»

● **Figure 3.** A 57-year-old female patient F., diagnosis: "L23.2 Allergic contact dermatitis"



А – до лечения; В – после лечения

Метилпреднизолона ацепонат крем (Комфодерм К крем) один раз в день 5 дней и легкие эмоментные средства для очищения и увлажнения кожи два раза в день длительно

холестерин 17,6 г/л; общий белок 60 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1013, pH 4,90, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты – 4–5 в поле зрения; слизь, эпителий – 3–4 в поле зрения. Кал на яйца глистов – отрицательно. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены единичные мелкие конкременты в желчном пузыре. Флюорография легких и ЭКГ без патологии. С учетом данных анамнеза, типичной клинической картины и данных обследования дерматовенерологом выставлен диагноз «Аллергический контактный дерматит L23.2».

Рекомендовано общее лечение лоратадином по 10 мг один раз в сутки перорально в течение 14 дней плюс местное: на очаги – крем метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К крем) один раз в день в течение пяти дней и легкие эмоментные средства 2 раза в день. При повторном визите через 10 дней на коже отмечается значительное улучшение в виде уменьшения интенсивности

эритемы и зуда, явления шелушения исчезли. Рекомендовано продолжить уход за кожей эмоментными средствами сроком до 2 нед. с повторными визитами к врачу. Также пациенту настоятельно рекомендовано прекратить применение этого косметического средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш опыт применения крема метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К крем) в терапии простого раздражительного и аллергического контактного дерматитов свидетельствует о его высокой эффективности. Нами отмечен быстрый положительный эффект после первых аппликаций препарата, проявляющийся регрессом объективной симптоматики и субъективных ощущений. 

Поступила / Received 10.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2024

Принята в печать / Accepted 30.01.2024

Список литературы / References

- 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.
- Белоусова ТА, Каиль МВ. Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(12):36–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>.
Belousova TA, Kail MV. Therapeutic possibilities of topical corticosteroids in modern clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(12):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>.
- Ерина ИА. Контактные аллергические дерматиты от воздействия химических факторов и растений. *Синергия наук*. 2018;(6):535–540. Режим доступа: <https://synergy-journal.ru/archive/article2825>.
Erina IA. Contact allergic dermatitis from exposure to chemical factors and plants. *Synergy of Sciences*. 2018;(6):535–540. (In Russ.) Available at: <https://synergy-journal.ru/archive/article2825>.
- Тлиш ММ, Шавилова МЕ. Контактный дерматит: этиопатогенетические аспекты формирования клинической картины и рациональный выбор наружной терапии. *Медицинский совет*. 2023;(14):37–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-263>.
Tlish MM, Shavilova ME. Contact dermatitis: etiopathogenetic aspects of clinical picture formation and rational choice of external therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(14):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-263>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Заславский ДВ, Свитич ОА, Кудрявцева АВ (ред.). *Атопический дерматит. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 288 с. Available at: <https://elibrary.ru/tngelx>.
- Устинов МВ, Чаплыгин АВ. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418–427. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>.
Ustinov MV, Chaplygin AV. Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(4):418–427. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>.
- Farage MA. The Prevalence of Sensitive Skin. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:98. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00098>.
- Карымов ОН, Калашникова СА, Соловьева ИО, Полякова ЛВ. Гистотопографические особенности строения кожи лица. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(1):29–32. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-1-29-32>.
Karymov ON, Kalashnikova SA, Solov'yeva IO, Polyakova LV. Histotopographic Features of Facial Skin Structure. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(1):29–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-1-29-32>.
- 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>.
- Ortonne J-P. Safety aspects of topical methylprednisolone aceponate (MPA) treatment. *J Dermatolog Treat*. 1992;3(Suppl. 2):21–25. <https://doi.org/10.3109/09546639209092769>.
- Матушевская ЕВ, Свирщевская ЕВ. Технологии микронизации лекарственных препаратов: новые возможности топических глюкокортикостероидов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(1):43–48. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716143-48>.
Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV. Drug micronization technique: new possibilities of topical corticosteroids in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(1):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716143-48>.

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:

Силина Лариса Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; si11ar@mail.ru

Information about the author:

Larisa V. Silina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; si11ar@mail.ru

Опыт применения ингибитора интерлейкина-23 гуселькумаба у пациентов с тяжелым псориазом и влияние заболевания на психоэмоциональный фон

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

С.Е. Жуфина¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

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

² Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание, не только приводящее к поражению кожи и ее придатков, но и ассоциированное с сопутствующими системными заболеваниями, включая поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые патологии, заболевания почек, метаболический синдром и изменения со стороны нервной системы. Не так давно был введен термин, объединяющий псориаз и сопутствующие коморбидные заболевания, – псориазная болезнь. В последнее время особое внимание уделяется оценке психоэмоционального состояния и качеству жизни больных псориазом, которые несут бремя хронического заболевания. Отмечено, что любое кожное заболевание существенно ухудшает качество и уровень жизни пациента и может привести к социальной и профессиональной стигматизации и дискриминации, ряду ограничений. Псориазная болезнь признается мультисистемным воспалительным заболеванием, рекомендуется целостный подход к лечению с упором на сопутствующие заболевания, включая психическое здоровье, психосоциальное благополучие и качество жизни. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – один из самых удобных, позволяющий оценить степень тяжести бремени хронических кожных заболеваний, в том числе псориаза, на повседневную деятельность человека. Выявлена корреляция между степенью тяжести псориаза, наличием сопутствующих заболеваний, особенно псориазной артрита, и уровнем DLQI. Индекс DLQI выше у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения; легкой степени тяжести (низкий индекс PASI), но с поражением социально значимых участков кожного покрова (лицо, кисти и стопы, волосистая часть головы, половые органы, ногтевые пластины); у имеющих активные проявления псориазной болезни в виде сопутствующих заболеваний, что усложняет выбор препарата для лечения. Доступность и эффективность схем лечения современными препаратами играют не последнюю роль в психоэмоциональном состоянии пациентов. Сегодня в лечении псориаза активно используются биологические препараты, которые обладают рядом преимуществ в сравнении с препаратами базисной противовоспалительной и фототерапии и, соответственно, имеют большую эффективность и представляют ценность для пациентов, которые в повседневной жизни испытывают эмоциональный дискомфорт от хронического заболевания кожи. Целью данной статьи было изучение распространенности и характера патологий психического и психиатрического характера у пациентов с псориазом, возможного улучшения DLQI у пациентов с псориазом, использующих биологический препарат из группы ингибиторов интерлейкина-23 гуселькумаб.

Ключевые слова: псориазная болезнь, системное воспаление, псориаз, гуселькумаб, качество жизни

Для цитирования: Свечникова ЕВ, Жуфина СЕ. Опыт применения ингибитора интерлейкина-23 гуселькумаба у пациентов с тяжелым псориазом и влияние заболевания на психоэмоциональный фон. *Медицинский совет.* 2024;18(2):68–74. <https://doi.org/10.21518/ms2024-051>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with interleukin-23 inhibitor guselkumab using in patients with severe psoriasis and the impact of the disease on the psycho-emotional background

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

Svetlana E. Zhufina¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

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

² Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease that leads not only to damage to the skin and its appendages, but is also associated with concomitant systemic diseases, including damage to the musculoskeletal system, cardiovascular pathologies, kidney disease, metabolic syndrome and changes in the nervous system. Not long ago, a term was introduced to unite psoriasis and concomitant comorbid diseases – psoriatic disease. Recently, special attention has been paid to assessing the psycho-emotional state and quality of life of patients with psoriasis who bear the burden of a chronic disease. It is no secret that any skin disease significantly worsens the quality and standard of life of the patient and can lead to social and professional stigma

and discrimination, and a number of restrictions. Psoriatic disease is recognized as a multisystem inflammatory disease and a holistic approach to treatment is recommended, focusing on comorbidities, including mental health, psychosocial well-being and quality of life. The Dermatological Life Quality Index (DLQI) is one of the most convenient indices that allows you to assess the severity of the burden of chronic skin diseases, including psoriasis, on a person's daily activities; a correlation was found between the severity of psoriasis, the presence of concomitant diseases, especially psoriatic arthritis and the DLQI level. DLQI is higher in patients with moderate to severe psoriasis, in patients with mild psoriasis (low PASI index), but with damage to socially significant areas of the skin (face, hands and feet, scalp, genitals, nail plates), in patients with active manifestations of psoriatic disease in the form of concomitant diseases, which complicates the choice of drug for treatment. The availability, effectiveness, and treatment regimens of modern drugs play an important role in the psycho-emotional state of patients. Today the biological drugs have been actively used in the treatment of psoriasis, which have a number of advantages compared to drugs of basic anti-inflammatory therapy and phototherapy, and, accordingly, are more effective and are of value for patients who experience emotional discomfort from a chronic skin disease in everyday life. The purpose of this article was to study the prevalence and nature of mental and psychiatric pathologies in patients with psoriasis, the possible improvement of DLQI in patients with psoriasis using a biological drug from the group of interleukin-23 inhibitors guselkumab.

Keywords: psoriatic disease, systemic inflammation, psoriasis, guselkumab, quality of life

For citation: Svechnikova EV, Zhufina SE. Experience with interleukin-23 inhibitor guselkumab using in patients with severe psoriasis and the impact of the disease on the psycho-emotional background. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-051>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, основными патологическими проявлениями которого являются воспаление, гиперпролиферация эпидермиса, нарушение его созревания и сосудистые изменения. Псориазная болезнь – это общий термин, используемый для описания многих проявлений псориаза, псориазного артрита (ПсА) и связанных с ним сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, почек, метаболический синдром. Распространенность этого заболевания среди всего населения планеты – около 2%, в разных странах она колеблется от 0,51 до 11,43%. Почти у 1/3 пациентов с псориазом развивается ПсА – наиболее часто встречающееся сопутствующее заболевание [1]. Псориазная болезнь оказывает большое влияние на качество жизни пациентов и легко приводит к социальным и психологическим расстройствам, таким как чувство неполноценности, депрессия и тревога, может стать причиной социальной и профессиональной стигматизации и дискриминации, инвалидности [2].

Псориазная болезнь как заболевание с хроническим течением часто требует длительного лечения, основными целями которого являются достижение клинической ремиссии и замедление прогрессирования заболевания. Кроме того, в рекомендациях по лечению псориаза признается мультисистемным воспалительным заболеванием, подчеркивается целостный подход к его лечению с упором на сопутствующие заболевания, включая психическое здоровье, психосоциальное благополучие и качество жизни. Однако, несмотря на недавние достижения в лечении псориаза и псориазной болезни (например, с помощью биологических агентов), остаются проблемы и недостатки в лечении, которые включают недостаточное лечение, своевременный доступ к специалистам и биологической терапии и раннее выявление коморбидных заболеваний [3–5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И РОЛЬ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Иммунопатогенез псориаза сложен и в первую очередь обусловлен аберрантным иммунным ответом, который дополнительно модифицируется взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. В развитии псориаза участвуют эпигенетические факторы, иммунные клетки и активация цитокинов [6]. Лежащие в основе патогенеза механизмы включают сложное взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системой. Т-клетки взаимодействуют с дендритными клетками, макрофагами и кератиноцитами, что может быть опосредовано секретируемыми ими цитокинами – фактором некроза опухоли α (TNF- α), интерфероном (IFN) γ , интерлейкином (IL) 17, IL-22, IL-23 и IL-1 β . Многие из этих цитокинов стимулируют гиперпролиферацию кератиноцитов, что поддерживает цикл хронического воспаления. Механизм развития воспаления при псориазе связан с активацией плазматоцитидных дендритных клеток, продуцирующих провоспалительный цитокин IFN- α , который активирует миелоидные дендритные клетки в сочетании с IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-6. Эти активированные миелоидные дендритные клетки продуцируют IL-12 и IL-6, которые соответственно активируют Т-хелперы (Th) 1 и Th17-клетки. После начала этот цикл воспаления продолжается хронически, так как активированные клетки Th1 продуцируют TNF- α , а клетки Th17 – IL-17A, IL-17F и IL-22. Эти цитокины дополнительно активируют кератиноциты, которые продуцируют различные цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, которые способствуют продолжающемуся провоспалительному ответу [7].

Метаболический синдром является наиболее частым сопутствующим заболеванием при псориазе и фактором

риска сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смерти пациентов с псориазом. Хотя точная причинно-следственная связь между этими двумя расстройствами полностью не установлена, основная патофизиология, связывающая псориаз и метаболический синдром, по-видимому, включает перекрытие генетической предрасположенности и воспалительных путей. Нарушение регуляции иммунного сигнального пути IL-23 – Th-17 занимает центральное место в обеих патологиях и может иметь ключевое значение для повышения предрасположенности к метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям у людей с псориазом и без него. Таким образом, биологические методы лечения псориаза, которые прерывают эти сигналы, могут не только уменьшить псориазическое воспалительное бремя, но и снизить риск развития атеросклероза и кардиометаболических заболеваний.

Ось IL-23 – Th17 является движущей силой воспаления кожи и сосудов. При псориазе воспалительный каскад инициируется в коже, где кератиноциты активируют дендритные клетки. Активация последних и экспрессия IL-23 в присутствии трансформирующего фактора роста- β , IL-6 и IL-1 β стимулируют дифференцировку Th17 и поддержание фенотипа. После этого активированные клетки Th17 секретируют IL-17A, IL-22 и TNF- α , что приводит к образованию псориазических бляшек и развитию провоспалительной петли обратной связи.

Также известно, что ось IL-23 – Th17 участвует в патогенезе атеросклероза. Уровни циркулирующих Th17 и IL-17 значительно выше у пациентов с атеросклерозом по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией. Более того, уровни IL-23 и IL-23R выше в атеросклеротических бляшках по сравнению с непораженными сосудами. Предполагается, что локально IL-17, продуцируемый эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, стимулирует выработку провоспалительных молекул в аутокринно-паракринной регуляторной петле IL-17, способствуя инициации и поддержанию воспалительного каскада, приводящего к развитию атеротромботических сосудистых поражений. Кроме того, в исследовании «случай – контроль» SNP в гене IL-23R был значимо связан с риском и тяжестью атеросклероза [8].

Совсем недавно в некоторых исследованиях была выдвинута гипотеза о том, что иммунная система и воспаление могут играть роль в развитии неврологических и психических расстройств, в том числе шизофрении. Кроме того, была высказана гипотеза о роли провоспалительных цитокинов и сигнального пути Th17 в патогенезе шизофрении. По некоторым данным, дофамин стимулирует секрецию IL-17 при некоторых психиатрических патологиях. Классически считается, что гипотеза дофамина объясняет психотические симптомы при шизофрении: положительные симптомы предположительно связаны с высокими уровнями дофамина в полосатом теле, а отрицательные – со снижением функции дофамина как в префронтальной коре, так и в мезокортикальном пути. Таким образом, дофаминергические ингибиторы представляют собой важную веху в лечении заболеваний.

Наличие этого общего иммунологического субстрата может привести к тому, что биологические агенты, нацеленные на иммунные молекулы, могут стать новыми терапевтическими альтернативами шизофрении. Интересно, что предполагалось наличие общей генетической предрасположенности между псориазом и шизофренией. В соответствии с хромосомой 6 имеются области основной восприимчивости как к псориазу, так и к шизофрении, на бр21.3 и бр22.1 соответственно. В недавнем метаанализе выявлено, что у пациентов с шизофренией на 45% выше вероятность появления псориаза по сравнению с группой людей без данного диагноза. N. Bernardini et al. приводят клинический случай лечения пациента с сопутствующим диагнозом псориаза тяжелой степени и шизофрении генно-инженерной биологической терапией (ГИБП) из группы ингибиторов IL-23 гуселькумабом. В данном случае PASI100 удалось достичь к 3-му месяцу лечения. Авторы пришли к выводу, что гуселькумаб эффективен и безопасен при лечении псориаза у больных шизофренией и требуется дальнейшее изучение применения ГИБТ у данной группы пациентов [9].

Изучение иммунопатогенеза псориаза послужило толчком к развитию новой эры системной терапии псориаза. Пациентам с псориазом от умеренной до тяжелой степени обычно требуется системная терапия, отдельно или в сочетании с местными препаратами и (или) фототерапией. Однако традиционная системная терапия имеет ряд проблем в отношении безопасности и ассоциирована с высокими рисками развития осложнений из-за токсического воздействия на печень и почки. С одобрением в 2003 г. первого биологического препарата возможности лечения псориаза средней и тяжелой степени значительно улучшились, поскольку длительное использование биологических препаратов показывает лучшую переносимость и безопасность по сравнению с другими системными методами лечения. Биологические препараты, обычно используемые для лечения псориаза средней и тяжелой степени, включают ингибитор TNF адалимумаб (утверждение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2008 г.); ингибиторы IL-17 секукинумаб (одобрен в 2015 г.) и иксекизумаб (одобрен в 2016 г.); ингибитор IL-12/23 устекинумаб (одобрен в 2009 г.); ингибиторы IL-23 гуселькумаб (одобрен в 2017 г.) и рисанкизумаб (одобрен в 2019 г.) [10].

При выборе препарата для лечения пациентов с псориазом и ПсА немаловажную роль играют такие факторы, как выживаемость препарата или устойчивость лечения, определяемая как время между началом и прекращением лечения, является мерой общей биологической эффективности и безопасности. В предыдущих исследованиях псориаза выживаемость при применении устекинумаба была в целом выше, чем у секукинумаба, адалимумаба и иксекизумаба. В эпоху гуселькумаба кумулятивная вероятность выживаемости препарата через 18 мес. составляла 91,1% для гуселькумаба, 82,0% для иксекизумаба и 79,9% для секукинумаба [11].

IL-23 представляет собой гетеродимерный цитокин, состоящий из субъединиц p19 и p40. Он является

важнейшим компонентом патогенеза псориаза [12]. Первым одобренным биологическим препаратом для ингибирования пути IL-23/Th17 был устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело против общей субъединицы p40 цитокинов IL-12 и IL-23, за которым последовало одобрение нескольких ингибиторов IL-17. Хотя эти методы лечения эффективны, последующее открытие IL-23 в качестве главного регулятора клеток Th17 привело к разработке нескольких антагонистов субъединицы p19 IL-23, которые избирательно ингибируют IL-23, не нарушая его функцию [13]. На данный момент FDA и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) одобрены три ингибитора субъединицы p19 IL-23 – гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб. Еще один препарат, мирикизумаб, находится на стадии 3 разработки.

Гуселькумаб (Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA, USA) – первый препарат своего класса, одобренный FDA и EMA в 2017 г. для лечения взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная или фототерапия. Он представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против субъединицы IL-23/p19 IL-23, которое вводится в виде подкожной инъекции в дозе 100 мг на 0-й, 4-й неделе, а затем каждые 8 нед. Субъединица p19 является общей для цитокинов IL-23 и IL-39. Ее блокада теоретически может нейтрализовать как IL-23, так и IL-39 – еще один провоспалительный цитокин. Клиническая эффективность гуселькумаба при лечении псориаза средней и тяжелой степени была установлена в 8 клинических исследованиях 3-й и 4-й фазы: VOYAGE 1 (837 пациентов), VOYAGE 2 (993 пациента), NAVIGATE (872 пациента), ECLIPSE (1048 пациентов), ORION (78 пациентов), IXORA-R (1027 пациентов), POLARIS (119 пациентов) и NCT02325219 (192 пациента) [14], на основании которых были получены положительные результаты в отношении эффективности гуселькумаба по сравнению с плацебо, ингибиторами TNF- α , IL-12/23, IL-17, эфирами фумаровой кислоты, высокий профиль безопасности, особенно в районах, эндемичных по туберкулезу. Также препарат оказался эффективен в отношении среднетяжелого и тяжелого псориаза и ПсА.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ИХ ПРОЯВЛЕНИЯ

Псориаз связан не только с болезненными, изнурительными, очевидными физическими симптомами, но и с психическими нарушениями и увеличением распространенности депрессии среди пациентов, страдающих псориазом различной степени тяжести. Бремя псориаза, снижающее качество жизни пациента, связанное со здоровьем, почти эквивалентно бремени пациентов с онкологическими заболеваниями. Выбор препарата и его эффективность в отношении клинических проявлений псориаза значительно влияют на сопутствующие состояния.

Клиническая практика и клинические испытания часто оценивают тяжесть псориаза по степени и интенсивности (эритема, шелушение и инфильтрация) поражения кожи, что определяется индексом PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Тяжесть псориаза также можно измерить путем оценки качества жизни и бремени псориаза с точки зрения пациентов. Согласно современным представлениям по ведению и лечению псориаза, требуется оценка PASI и DLQI (Dermatological Life Quality Index). Иногда у пациентов с низкими значениями индекса PASI довольно высокий балл опросника DLQI. В соответствии с этим пробелом исследование, проведенное Национальным фондом псориаза, показало, что 30% пациентов с умеренным псориазом получали исключительно местное лечение, в то время как 24–36% из них считали, что их не лечили [15].

В Китае в одноцентровом ретроспективном исследовании у 4125 пациентов с хроническим бляшечным псориазом (1523 из них – женщины) тяжесть заболевания оценивали с помощью PASI, который определялся врачом, и DLQI – анкеты для самостоятельного заполнения для оценки качества жизни пациентов, страдающих кожными заболеваниями. Анкета состояла из 10 вопросов, охватывающих 6 аспектов жизни: повседневная деятельность, досуг, симптомы и чувства, личные отношения, работа и учеба, лечение заболевания. Средний возраст всех участников составил $40,16 \pm 15,71$ года, средняя длительность заболевания – $8,50 \pm 8,67$ года, средний показатель PASI – $8,86 \pm 8,14$. Примерно 50% пациентов сообщили об ухудшении качества жизни от умеренной до тяжелой степени ($DLQI > 5$). Для оценки результатов были проведены два корреляционных анализа для обнаружения соответствия между PASI и DLQI. У части пациентов корреляция между DLQI и PASI варьировала от умеренной до низкой ($r = 0,37$, $P < 0,001$), однако практически не имела значения у субъектов с серьезными нарушениями качества жизни ($DLQI > 10$, $r = 0,16$, $P < 0,001$). Кроме того, было обнаружено, что 7,7% пациентов с легкой формой заболевания ($PASI < 3$) и 14,1% пациентов со средней степенью тяжести ($PASI 3–10$) сообщили о $DLQI > 10$. В целом эти результаты показывают, что согласованность между PASI и DLQI была плохой и PASI может не полностью отражать тяжесть заболевания. Это говорит о том, что следует обратить внимание на пациентов с более низким PASI. Согласно современным рекомендациям, пациенты с более низким PASI скорее всего будут чаще получать только местное лечение, даже если DLQI указывает на тяжелое заболевание. Следовательно, PASI не может полностью оценить влияние тяжести заболевания, что приводит к недостаточному лечению [16].

Также немаловажным моментом является выбор инструмента, с помощью которого будет проводиться оценка интенсивности влияния кожного заболевания на жизнь пациента. В проведенном в Великобритании исследовании, в котором приняли участие 28 взрослых, страдающих хронической экземой и псориазом, сравнили мнения пациентов о DLQI и Skindex-29. Участники в целом были удовлетворены объемом и структурой обеих анкет,

однако большинство предпочли Skindex-29 из-за простоты понимания и включения предметов, связанных с различными эмоциями. Участники сообщили, что обе анкеты не отражали важные аспекты их жизни, например, влияние на профессиональные отношения. Участники отметили ограничения обоих показателей, но в целом почувствовали, что Skindex-29 лучше отражает их жизненный опыт.

Недавний систематический обзор показал, что качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), у людей с псориазом значительно ухудшается, особенно у молодых людей и женщин. Другие исследования документально подтвердили влияние псориаза на профессию (выбор карьеры и решения), семью (отношения, время, близость и т. д.), сексуальную жизнь и образование [17].

Осведомленность пациентов о своем заболевании, особенностях течения, методах лечения и возможных осложнениях, комплаенс, совместное обсуждение возможных перспектив в терапии может положительно отразиться на психоэмоциональном состоянии пациентов с псориазом, снизить тревожность и установить доверительные отношения между пациентом и лечащим врачом.

В онлайн-опросе Psoriasis and Beyond («Псориаз и не только») приняли участие 4978 респондентов с псориазом и ПсА (30% от общего количества) умеренной и тяжелой степени из 20 стран: Австралии, Азии, Европы и Америки. В целом 69% опрошенных пациентов с псориазом слышали, что их заболевание является частью системного заболевания, а 60% – о термине «псориатическое заболевание». Несмотря на это, распознавание общих проявлений и сопутствующих заболеваний, связанных с псориатической болезнью, было низким. Среди пациентов, страдающих только псориазом ($n = 3490$), 38% дали положительный результат скрининга с использованием инструмента эпидемиологического скрининга псориаза (PEST), что указывает на потенциальный ПсА; 48% пациентов сообщили, что их заболевание оказало очень большое или чрезвычайно большое влияние на качество жизни (DLQI 11–30), только 13% пациентов сообщили об отсутствии влияния заболевания на качество жизни (DLQI 0–1). Большинство пациентов в своей жизни сталкивались со стигмой и дискриминацией (82%), а также с негативным влиянием на отношения (81%), 59% пациентов не участвовали в определении целей лечения совместно с лечащим врачом: 58% всех пролеченных пациентов ($n = 4757$) и 64% пролеченных пациентов с сопутствующим ПсА ($n = 1409$) были удовлетворены своим текущим лечением.

Эффект от современных методов лечения псориаза и ПсА зависит от его типа: 52% пациентов достигли чистой кожи с помощью текущего режима лечения, в то время как 67% считали, что достижение чистой кожи возможно. Самая высокая доля чистой кожи была зарегистрирована у пациентов с псориазом, которые в настоящее время получают биологические препараты (67%), за ними следуют другие системные препараты (57%) и фототерапия (52%), а также пациенты с псориазом и ПсА, в настоящее время получающие иммунодепрессанты (77%) или биологические препараты (72%), 75% пациентов всегда следовали

советам своего медицинского работника, 65% считали, что могут связаться со своим медицинским работником, если это необходимо, и 65% чувствовали, что медицинский работник их слушает.

A.W. Armstrong et al. в недавнем систематическом обзоре описали диапазон и глубину взглядов и переживаний пациентов с псориазом и ПсА: страдают от неконтролируемых и продолжающихся потрясений,отягощены психической нагрузкой, испытывают стыд и осуждение, деморализованы неадекватностью и бременем терапии, обретают контроль и принимают уверенные решения о лечении [18].

Согласно исследованиям VOYAGE 1 и 2, при оценке эффективности гуселькумаба отмечается значительное улучшение DLQI в группе гуселькумаба уже к 16-й неделе (среднее изменение – 11,2 против 0,6) по сравнению с группой плацебо, как и доля пациентов, достигших показателя DLQI 0–1 (отсутствие влияния псориаза на качество жизни), – оба $P < 0,001$. На 24-й и 48-й неделе улучшение значения индекса DLQI по сравнению с исходным уровнем, также как и доля пациентов, достигших DLQI 0–1, были значительно выше для гуселькумаба по сравнению с адалимумабом ($P < 0,001$) [19]. В исследовании NAVIGATE показатель DLQI 0–1 (38,8 против 19,0%) был достигнут на 52-й неделе. Это исследование выявило, что гуселькумаб является выгодным вариантом лечения пациентов с псориазом, которые не ответили на устекинумаб к 16-й неделе.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В отделении дерматовенерологии и косметологии Поликлиники №1 Управления делами Президента Российской Федерации пациенты проходят лечение средне-тяжелого и тяжелого псориаза с применением ГИБП из различных групп. С 2020 г. под нашим наблюдением находились 4 пациента с диагнозом «распространенный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения», у 3 из них диагностирован ПсА. Все пациенты мужского пола в возрасте 31 года, 50, 54 и 64 лет, с длительным анамнезом псориаза (более 10 лет), опытом системной терапии метотрексатом и (или) фототерапии. Один пациент получал ингибитор IL-17, со временем было отмечено ускользание эффекта и развитие осложнения в виде кандидоза складок. Важно отметить, что все пациенты имели сопутствующие заболевания, поражающие сердечно-сосудистую систему: гипертоническая болезнь (у 3 пациентов), ишемическая болезнь сердца (1 пациент), хроническая сердечная недостаточность (1 пациент), нарушение сердечного ритма (1 пациент); метаболические нарушения в виде гиперхолестеринемии (4 пациента), гиперурикемии (4 пациента), атеросклеротического поражения сосудов (3 пациента), инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений 2-го типа (1 пациент).

На момент обращения к врачу-дерматовенерологу все пациенты имели высокий уровень DLQI – от 12 до 25 баллов, что соответствует очень сильному или чрезвычайно сильному влиянию заболевания на жизнь пациента.

Степень тяжести заболевания определялась несколькими индексами: PASI, BSA (Body Surface Area), NAPS (Nail Psoriasis Severity Index), sPGA (static Physician Global Assessment), которые говорили о среднетяжелом или тяжелом течении заболевания. У всех пациентов поражения кожи локализовались на социально значимых участках тела, таких как лицо, волосистая часть головы, у двух пациентов – в области половых органов, крупных складок кожи, псориазическая ониходистрофия. Плохо купирующийся болевой синдром ПсА ухудшал и поддерживал низкий уровень психоэмоционального состояния, снижал качество жизни у всех пациентов с данным диагнозом.

В определенный момент наблюдения было принято решение о назначении ГИБТ ингибитором IL-23 гуселькумабом. Перед началом лечения все пациенты прошли обследование. В первую очередь определяли степень тяжести поражения кожи, ее придатков и суставов (определение дерматологических индексов). Собирая медицинский анамнез, было важно уточнить наличие ранее выявленных злокачественных новообразований, инфекций (туберкулез и другие очаги хронических инфекций), болезни Крона, аллергических реакций и прием медицинских препаратов. Проводился тщательный осмотр всех новообразований кожи и слизистых оболочек с целью исключения злокачественных опухолей, проверялась необходимая вакцинация, исключался туберкулез легких: рентгенография органов грудной клетки, диаскинтест, при

необходимости – консультация фтизиатра. Лабораторные обследования включали клинический анализ крови, обследование на гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, биохимический анализ крови: С-реактивный белок, печеночные ферменты (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий холестерин и липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевины и мочевая кислота), клинический анализ мочи.

Режим дозирования гуселькумаба: 1-я подкожная инъекция в дозировке 100 мг, 2-я подкожная инъекция осуществляется через 4 нед. после 1-й, последующие введения – 1 раз каждые 8 нед. Серьезных осложнений у пациентов на фоне лечения за период наблюдения отмечено не было, переносимость лечения хорошая. В стационарную стадию перевести псориаз удалось спустя 4 нед. от начала лечения, а стойкий эффект PASI90 – PASI100 мы отметили к 12-й неделе. На рис. 1–3 представлены результаты терапии ингибитором IL-23 гуселькумабом.

К 4-й неделе лечения значение индекса DLQI у всех пациентов снизилось в 2 раза и составляло менее 10 баллов, что говорит о том, что заболевание стало незначительно влиять на жизнь пациентов, повысился уровень комфорта. Купирование или уменьшение болевого синдрома на фоне лечения принесло немаловажные изменения в образе жизни пациентов.

● **Рисунок 1.** Пациент Т. до лечения и через 12 недель лечения гуселькумабом

● **Figure 1.** Patient T. before and after 12-week therapy with guselkumab



● **Рисунок 2.** Пациент Л. до лечения и через 4 недели лечения гуселькумабом

● **Figure 2.** Patient L. before and after 4-week therapy with guselkumab



● **Рисунок 3.** Пациент С. до лечения и через 4 недели лечения гуселькумабом

● **Figure 3.** Patient S. before and after 4-week therapy with guselkumab



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориазическая болезнь признается мультисистемным воспалительным заболеванием, что делает необходимым комплексный подход к лечению псориаза с вниманием на сопутствующие заболевания, включая психическое здоровье, психосоциальное благополучие и качество жизни. Современные препараты ГИБТ и их своевременное назначение позволяют достигать

стабильной ремиссии псориаза, компенсации сопутствующих заболеваний, тем самым повышая уровень жизни пациента, предотвращая развитие необратимых последствий, например ПСА, снижая уровень системного воспаления, и уменьшают вероятность прогрессирования коморбидных заболеваний.



Поступила / Received 19.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2024
Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

- Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2019;2546161. <https://doi.org/10.1155/2019/2546161>.
- Armstrong AW, Bohannon B, Mburu S, Coates LC, Ogdie A, Alarcon I et al. Patient Perspectives on Psoriatic Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey. *Dermatology*. 2023;239(4):621–634. <https://doi.org/10.1159/000528945>.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700–712. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
- Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161–201. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049>.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461–2498. <https://doi.org/10.1111/jdv.16915>.
- De Ruiter CC, Rustemeyer T. Biologics Can Significantly Improve Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Psoriatic Patients: A Systematic Review. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:99–112. <https://doi.org/10.2147/PTT.S356568>.
- Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
- Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):797–806. <https://doi.org/10.1111/jdv.18044>.
- Bernardini N, Skroza N, Prevete E, Marraffa F, Proietti I, Tolino E et al. Guselkumab for the treatment of severe plaque psoriasis in a schizoprenia patient. *Dermatol Reports*. 2022;14(4):9476. <https://doi.org/10.4081/dr.2022.9476>.
- Blake T, Gullick NJ, Hutchinson CE, Barber TM. Psoriatic disease and body composition: A systematic review and narrative synthesis. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0237598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237598>.
- Van de Kerkhof PC. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(7):1778–1785. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.014>.
- Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–119. <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>.
- Yang EJ, Smith MP, Ly K, Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1993–2000. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137588>.
- Light JG, Su JJ, Feldman SR. Clinical Utility of Guselkumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:55–63. <https://doi.org/10.2147/CCID.S235242>.
- Yang J, Hu K, Li X, Hu J, Tan M, Zhang M et al. Psoriatic Foot Involvement is the Most Significant Contributor to the Inconsistency Between PASI and DLQI: A Retrospective Study from China. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:443–451. <https://doi.org/10.2147/CCID.S396997>.
- Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A. 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>.
- Paudyal P, Apfelbacher C, Jones C, Siddiqui S, El-Turki A, DeGiovanni C, Smith H. "DLQI Seems to be 'Action', and Skindex-29 Seems to be 'Emotion'": Qualitative Study of the Perceptions of Patients with Psoriasis or Eczema on Two Common Dermatology-specific Quality of Life Measures. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):adv00105. <https://doi.org/10.2340/00015555-3417>.
- Armstrong AW, Bohannon B, Mburu S, Coates LC, Ogdie A, Alarcon I et al. Patient Perspectives on Psoriatic Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey. *Dermatology*. 2023;239(4):621–634. <https://doi.org/10.1159/000528945>.
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.

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.

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru
Жуфина Светлана Евгеньевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; svetlanagufina@gmail.com

Information about the authors:

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

Методы терапии розацеа для достижения стойкой ремиссии в условиях мегаполиса

А.Д. Вилочкина^{1✉}, nastya.brandt00@mail.ru, В.С. Линдовер¹, Е.А. Галухина¹, Я.О. Муртазина¹, У.А. Гаранова¹, А.Р. Чеканова², К.П. Раевский³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Обзорная статья посвящена аспектам терапии розацеа в условиях мегаполиса, где широко развита дерматологическая служба и есть возможность оказания современных диагностических, лечебных и профилактических мероприятий. Розацеа негативно влияет на эмоциональное состояние пациентов, а низкая осведомленность о хронических дерматозах нередко приводит к самолечению и ухудшению состояния кожи. Патогенетические механизмы заболевания до конца не изучены. Возникновению розацеа способствуют как генетическая предрасположенность, так и факторы окружающей среды. Ряд исследований подтверждает, что триггерами могут выступать ультрафиолетовое излучение, стресс, интенсивные физические нагрузки, перепады температуры, особенности рациона, дисбаланс кишечной микробиоты, употребление алкоголя. Ежедневно жители мегаполисов сталкиваются с совокупностью этих факторов, что в сочетании с генетически обусловленными особенностями эпидермального барьера и иммунной функции делает их более восприимчивыми к розацеа и другим заболеваниям кожи. Многофакторность розацеа обуславливает множество методов лечения, которые должны быть индивидуализированы в соответствии с клинической картиной заболевания. При легкой и умеренной степени розацеа эффективна монотерапия наружными лекарственными средствами – азелаиновой кислотой, бримонидина тартратом, ивермектином, метронидазолом. Для лечения тяжелых форм розацеа целесообразно назначение системной терапии из групп ретиноидов и антибиотиков. Приведены результаты многочисленных исследований, указывающих, что физиотерапевтические методы, доступные в крупных городах, повышают эффективность лечения, уменьшая эритему и телеангиэктазии, усиливая репарацию и микроциркуляцию в эпидермисе. Накопленный опыт российских дерматологов и зарубежных коллег позволяет определить наиболее действенные комбинации методов лечения для достижения стойкой ремиссии у пациентов.

Ключевые слова: ремиссия, азелаиновая кислота, бримонидина тартрат, ивермектин, тетрациклины, изотретиноин, лазеротерапия

Для цитирования: Вилочкина АД, Линдовер ВС, Галухина ЕА, Муртазина ЯО, Гаранова УА, Чеканова АР, Раевский КП. Методы терапии розацеа для достижения стойкой ремиссии в условиях мегаполиса. *Медицинский совет*. 2024;18(2):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2024-013>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Methods of rosacea treatment to achieve stable remission in a megalopolis

Anastasia D. Vilochkina^{1✉}, nastya.brandt00@mail.ru, Veronika S. Lindover¹, Elizaveta A. Galukhina¹, Yana O. Murtazina¹, Uliana A. Garanova¹, Alina R. Chekanova², Kirill P. Raevskiy³

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The review article is devoted to the aspects of rosacea therapy in a megalopolis, where a dermatological service is widely developed and it is possible to provide modern diagnostic, therapeutic and preventive measures. Rosacea negatively affects the emotional state of patients, and low awareness of chronic dermatoses often leads to self-medication and skin deterioration. The pathogenetic mechanisms of the disease have not been fully studied. Both genetic predisposition and environmental factors contribute to the occurrence of rosacea. A number of studies confirm that the triggers can be ultraviolet radiation, stress, intense physical activity, temperature changes, dietary characteristics, imbalance of the intestinal microbiota, alcohol consumption. Every day, residents of megalopolises face a combination of these factors, which combined with genetically determined features of the epidermal barrier and immune function, makes them more susceptible to rosacea and other skin diseases. The multifactorial nature of rosacea causes a variety of treatment methods that must be individualized in accordance

with the clinical picture of the disease. With mild to moderate rosacea, monotherapy with external drugs is effective – azelaic acid, brimonidine tartrate, ivermectin, metronidazole. For the treatment of severe forms of rosacea, it is advisable to prescribe systemic therapy from groups of retinoids and antibiotics. The results of numerous studies are presented that physiotherapy methods which are available in large cities increase the effectiveness of treatment by reducing erythema and telangiectasia, enhancing repair and microcirculation in the epidermis. The accumulated experience of Russian dermatologists and foreign colleagues allows to determine the most effective combinations of treatment methods to achieve stable remission in patients.

Keywords: remission, azelaic acid, brimonidine tartrate, ivermectin, tetracycline, isotretinoin, laser therapy

For citation: Vilochkina AD, Lindover VS, Galukhina EA, Murtazina YaO, Garanova UA, Chekanova AR, Raevskiy KP. Methods of rosacea treatment to achieve stable remission in a megalopolis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-013>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Один из наиболее часто встречающихся хронических дерматозов – розацеа, характеризующаяся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов. Наиболее распространена розацеа у людей с 1-м и 2-м фототипами кожи по шкале Фитцпатрика [1].

Жители мегаполисов ежедневно сталкиваются с психоэмоциональным стрессом, нерациональным питанием, различными инфекционными агентами. Сочетание этих факторов и наследственная предрасположенность влияют на иммунный ответ и нервно-сосудистую регуляцию, лежащие в основе розацеа [1].

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ

В современном мире лечение розацеа ориентировано непосредственно на улучшение качества жизни, предотвращение прогрессирования и поддержание стойкой ремиссии у пациентов посредством ликвидации многочисленных симптомов заболевания.

В свою очередь топическая терапия розацеа нацелена на контроль обострений с помощью терапевтических тактик, а при наличии легкой и умеренной степени местные методы лечения могут быть использованы и в качестве самостоятельной терапии [2].

Ориентируясь на применяемую в США терапию, одобренную FDA (Food and Drug Administration), рекомендуется отдать предпочтение следующим методам местной терапии: азелаиновой кислоте 15–20% в лекарственной форме геля, пены или крема, 0,75%, метронидазолу в виде крема, геля или лосьона 0,75 и 1% [3]. Кроме того, в современных литературных источниках обращают внимание на применение агонистов α 1-адренорецепторов (0,5% гель бримонидина тартрата) и 1% крема с ивермектином [2].

Азелаиновая кислота

Ключевым средством топической терапии, входящим в российские и зарубежные рекомендации по ведению пациентов с розацеа, является азелаиновая кислота. Ввиду своей противовоспалительной активности за счет ингибирования функций нейтрофилов и образования активных форм кислорода, она является эффективным средством с высокой проникающей способностью при нанесении на кожу [2].

Воздействуя на главные патогенетические звенья, азелаиновая кислота ингибирует пролиферацию кератиноцитов, уменьшает выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), продукцию кателицидинов и калликреина-5, тем самым подтверждает высокую эффективность в терапии розацеа, в частности папулопустулезной формы [4].

Препаратом выбора для лечения является азелаиновая кислота в виде 15% геля. Заметное уменьшение симптомов розацеа отмечается при применении азелаиновой кислоты в виде 15% геля 1 раз в день ежедневно на протяжении 4–8 нед. Такие преходящие побочные реакции, как сухость, раздражение и жжение хорошо переносятся пациентами и легко купируются эмолентами [4].

Бримонидина тартрат

Не менее значимым современным средством топической терапии является бримонидина тартрат – агонист вазоконстриктивных α -адренергических рецепторов, одобренный FDA в качестве лечения преходящей и стойкой эритемы лица у пациентов с розацеа [3]. Средство является мощным вазоконстриктором [5], которое селективно действует на α -2-адренергические рецепторы гладкомышечных клеток кожи, приводя к вазоконстрикции расширенных (<200 мкм) поверхностных сосудов [3].

Использование бримонидина тартрата 1 раз в день при 12-месячном наблюдении доказало свою эффективность в снижении исходного уровня клинической картины обострения эритемы (CEA) и удовлетворенность пациентов результатом лечения (PSA) [3]. Более того, гель, рекомендованный к применению преимущественно в дневное время, может безопасно использоваться и в комбинации с другими топическими средствами при лечении розацеа, например с такими как крем ивермектин 1% [3].

Пациентам со стойкой эритемой рекомендовано использование 0,5% геля бримонидина тартрата. В проведенном исследовании в США и Канаде в 2011 г. с выборкой 500 пациентов, в клинической картине которых отмечалось наличие умеренной и стойкой эритемы лица, была подтверждена эффективность бримонидина тартрата. Терапевтический эффект в виде снижения эритемы наблюдался через 30 мин. после нанесения на лицо. Положительная динамика от применения 0,5% геля отмечалась в 1-й, 15-й, 29-й дни лечения [6].

Наблюдалось сохранение эффекта при ежедневном использовании 0,5% геля в течение 1 года у пациентов с эритемой лица средней и тяжелой степени тяжести [7].

Ивермектин

Ивермектин, одобренный FDA в виде крема 1% с декабря 2014 г. для лечения розацеа [3], широко применялся и в прошлом благодаря высокой антипаразитарной активности и противовоспалительным свойствам. Механизм противовоспалительного эффекта связан с подавлением фагоцитарной активности и хемотаксиса нейтрофилов, снижением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и повышением противовоспалительных (IL-10) [3]. H. Husein-El Ahmed et al. в своем исследовании продемонстрировали эффективность топического ивермектина при папулопустулезной форме розацеа [6]. Ежедневное однократное применение крема оказалось более эффективным и безопасным, чем другие рекомендованные топические средства [3].

Метронидазол

Топическим средством для лечения розацеа является метронидазол (0,75 и 1% крем), который обладает противовоспалительным эффектом, а также препятствует образованию активных форм кислорода, индуцирующих выработку провоспалительных цитокинов. Положительный эффект отмечается при применении 1 раз в сут. для лечения телеангиэктатического и папулопустулезного подтипов розацеа. Длительность использования составляет 3–4 мес., возможно пролонгирование терапии под контролем врача.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

Противовоспалительный эффект антибиотиков тетрациклинового ряда является наиболее значимым в терапии розацеа [8]. Препараты данной группы ингибируют хемотаксис и миграцию нейтрофилов, ингибируют выработку провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-17, ФНО- α), снижают уровень матриксных металлопротеаз, снижают активность фосфолипазы A2, уменьшают содержание активных форм кислорода, регулируют каскад кателицидинов [9, 10].

Тетрациклин первого поколения

B. M. Clanner-Engelshofen et al. приводят данные, что прием 250 мг дважды в день в течение 4 нед. приводит к значительному улучшению у 78% пациентов с папулопустулезной формой розацеа, однако достичь стойкой ремиссии не удается [11].

Второе поколение тетрациклинов

Данные препараты обладают лучшей биодоступностью и более длительным периодом полувыведения по сравнению с тетрациклином первого поколения. При лечении розацеа используются доксициклин и миноциклин [11, 12].

В 2017 г. M. M. D. Van der Linden et al. провели слепое рандомизированное исследование, в котором оценивалась эффективность перорального приема миноциклина 100 мг в сут. и доксициклина 40 мг в сут. в течение 16 нед. у пациентов с папулопустулезной формой розацеа

с последующим 12-недельным периодом наблюдения. Исследование показало, что в течение 16-недельного периода лечения миноциклин не уступал доксициклину в эффективности и безопасности. В период исследования пациентам проводили оценку качества жизни с использованием опросника RosaQoL. Показатели RosaQoL в группах миноциклина и доксициклина существенно не различались к концу лечения, однако при последующем наблюдении течение розацеа в группе миноциклина оказывало меньшее влияние на качество жизни пациентов, чем в группе доксициклина. Также в группе миноциклина было зарегистрировано меньше рецидивов, чем в группе доксициклина (7 против 48%) [13]. Несмотря на это, использование миноциклина по-прежнему не рекомендовано в качестве первой линии терапии тяжелых форм розацеа из-за выраженных побочных реакций. Риск от системного назначения миноциклина выше, чем потенциальная польза [11].

В клинических рекомендациях Российской Федерации общества дерматовенерологов и косметологов для лечения эритемато-телеангиэктатической, папулопустулезной, глазной форм и гранулематозной розацеа одобрено применение доксициклина (препарат выбора) 100–200 мг в сут. перорально в течение 14–21 дня, поддерживающая доза – 100 мг в сут. в течение до 12 нед. [14].

Доксициклин с модифицированным высвобождением 40 мг 1 раз в сут. в настоящее время является наиболее предпочтительным для системного лечения папулопустулезной формы в США (одобрен FDA) [9, 15]. Препарат состоит из 2 типов гранул с немедленным высвобождением 30 мг и с отсроченным высвобождением 10 мг, что приводит к разной биодоступности и, следовательно, к терапевтически значимым различиям [11, 12]. Субпротивомикробная доза доксициклина обеспечивает противовоспалительную активность, включая деактивацию метаболического пути кателицидинов, обходя развитие устойчивости к антибиотику [8, 12]. Доксициклин модифицированного высвобождения в дозе 40 мг столь же эффективен, как и 100 мг доксициклина, но обладает менее выраженными побочными эффектами [11, 12].

Системные ретиноиды

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) – биологически активная форма витамина А.

Системные ретиноиды обладают противовоспалительным, антифибротическим, антиангиогенным и антиоксидантным действием. Изотретиноин снижает экспрессию патоген-ассоциированных Toll-подобных рецепторов 2-го типа, что способствует подавлению воспаления и уменьшает приток крови к лицу [10, 16–18]. Он способствует уменьшению размеров сальных желез, регулирует пролиферацию себоцитов, подавляет выработку кожного сала, изменяет микробиом кожи и снижает число *Demodex spp.* [17].

В клинических рекомендациях глобального консенсуса розацеа (ROSCO) изотретиноин является препаратом первой линии для лечения тяжелых форм папулопустулезной и фиматозной розацеа [19]. Своевременное начало терапии снижает риск образования рубцов [10].

Изотретиноин является высоколипофильным веществом, поэтому всасывается лучше при приеме с пищей, богатой жирными кислотами. Предпочтение отдается инновационной технологии Lidose, которая позволила увеличить биодоступность изотретиноина на 20% за счет увеличения растворенной фракции на 13,5%. Это позволяет снизить суточные и курсовые дозы на 20% с полным сохранением терапевтической эффективности, уменьшает зависимость усвоения изотретиноина с пищей и потенциально снижает побочные эффекты [10, 18, 20].

В клинических рекомендациях Российской Федерации общества дерматовенерологов и косметологов для лечения эритемато-телеангиэктатической, папулопустулезной, глазной форм и гранулематозной розацеа и при начальных проявлениях фиматозного подтипа одобрено применение изотретиноина в дозировке 0,1–0,3 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сут. после еды в течение 4–6 мес. [14]. Низкие дозы (0,1–0,3 мг/кг/сут) ежедневного лечения изотретиноином, в отличие от обычных доз 0,5–1 мг/кг/сут, обеспечивают более низкий риск побочных эффектов и лучшую переносимость терапии [11, 21].

В 15 исследованиях с участием 991 пациента с розацеа наиболее эффективной дозировкой изотретиноина для достижения ремиссии после 12 нед. терапии оказались 0,3 мг/кг/сут (диапазон назначаемых в исследовании доз составлял от 0,22 до 1 мг/кг/сут) [22].

В ретроспективном обзоре, проведенном M. Rademaker, пациентов с папулопустулезной розацеа легкой и средней степени тяжести лечили очень низкой дозой изотретиноина в течение 57 нед. (10–20 мг от 1 до 5 раз в нед.; 29% получали $\leq 0,1$ мг/кг/сут, 46% получали 0,11–0,25 мг/кг/сут, 10% получали $>0,5$ мг/кг/сут). К концу исследования симптомы розацеа исчезли у 91% пациентов (42 из 46 человек) [23].

В ретроспективное сравнительное исследование A. Shemer et al. вошли 24 пациента с тяжелым течением папулопустулезной формой розацеа. Установлено, что однократное еженедельное применение низких доз изотретиноина (40 мг/нед) было более эффективно, чем прием Миноциклина (100 мг/день). После 4–7 мес. лечения положительный результат был достигнут у 62,5% пациентов [21].

В мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование E. Sbidian et al. были включены 156 пациентов с резистентной к тетрациклинам папулопустулезной формой розацеа. Ежедневно в течение 4 мес. пациенты перорально получали низкие дозы изотретиноина (0,25 мг/кг/сут). Уменьшение розацеа более чем на 90% было отмечено у 57,4% участников исследования [24].

В ряде исследований сообщается о высокой частоте рецидивов розацеа (45–58,3%) в течение 11 мес. после терапии изотретиноином [17, 24]. Возможно для предотвращения рецидива розацеа необходим длительный поддерживающий курс лечения, поэтому желательным является назначение наименьшей эффективной дозы [21].

Изотретиноин обладает различными побочными эффектами со стороны кожи и слизистых оболочек, но они

являются обратимыми после прекращения курса терапии. Важно, что пациенты должны быть информированы о тератогенном действии препарата. Необходимо использование контрацептивных средств женщинами репродуктивного возраста за месяц до лечения, в течение всего периода терапии и в течение месяца после завершения [11, 16, 20]. Одновременное лечение системными ретиноидами и тетрациклинами строго противопоказано [11]. Рекомендуется бережный уход за кожей с использованием увлажняющих средств, адаптированных для чувствительной кожи [14, 25]. В связи с повышенной чувствительностью эпидермиса вследствие усиления эпидермопоза, приводящего к истончению рогового слоя, необходимо использовать изотретиноин в сочетании с наружными средствами с высоким фактором защиты от ультрафиолетовых лучей (SPF 40–60) [16].

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Помимо наружной и системной терапии в лечении розацеа активно используется физиотерапия. Применяют такие процедуры, как криотерапия, электрофорез, электрокоагуляция, дермабразия, микротоковая терапия и озонотерапия [26].

С помощью электрокоагуляции происходит нагревание ткани и коагуляция крови. Эффект дермабразии основан на удалении эпидермиса до сосочкового слоя [27]. Однако в связи с большим количеством побочных эффектов данные методы применяются редко [26].

Электрофорез выполняется 10–30% раствором ихтиола. Его действие направлено на снижение воспаления и отека [26].

Механизм действия криотерапии заключается в воздействии жидкого азота низкой температуры ($-100...-120$ °C), тем самым достигается противовоспалительный эффект за счет снижения активности медиаторов воспаления, а также происходит нарушение кровоснабжения на микросудистом уровне из-за повреждения стенки сосуда в результате образования льда в эндотелии. После оттаивания поврежденный эндотелий вступает в контакт с тромбоцитами, что приводит к образованию тромбоза и, следовательно, локальной ишемии, которая приводит к уменьшению гиперемии. Кроме того, повышенная проницаемость капилляров, возникающая в результате повреждения сосудов, и локальное образование отека с последующим набуханием ткани также способствуют ишемии [28]. После первичного сужения сосуда происходит его вазодилатация, что приводит к усилению притока крови к тканям и улучшает их трофику [29].

Микротоковая терапия стимулирует метаболизм, улучшает лимфодренаж и микроциркуляцию, а также регенеративную способность организма. Проводится от 3 до 5 раз в неделю. Курс состоит из 3–10 сеансов в зависимости от степени и течения заболевания [26].

Озонотерапия разделяется на малую аутогеомоозонотерапию, внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора, мезоозонотерапию, метод озонных камер, аппликацию озонированного оливкового масла

и озонид-содержащих наружных препаратов. Данный метод физиотерапии требует дальнейших исследований [29].

Наиболее эффективным и продолжительным эффектом обладает лазерное лечение [26].

Лазер работает в 3 направлениях:

1) Общее воздействие, заключающееся в стимуляции собственных адаптивных и резервных возможностей организма.

2) Местное воздействие, которое заключается в усилении метаболизма, репаративных процессов и микроциркуляции.

3) Рефлекторно-сегментарное воздействие, проявляющееся в активации различных систем организма, приводящее к нормализации состава крови и улучшению микроциркуляции [26].

Для лечения телеангиэктазий используют длинноволновые лучи и импульсный лазер на красителях (PDL) с низкой плотностью энергии 1,5 или 3,0 Дж/см² [26]. Его механизм заключается в воздействии на гемоглобин, который нагревается и инициирует свертываемость крови, что приводит к обструкции кровеносных сосудов. Этот способ считается безопасным и эффективным в лечении эритемы и телеангиэктазий при розацеа.

Считается, что при телеангиэктазийной форме розацеа показан метод лазерной бесконтактной коагуляции с помощью неодимового лазера, а также интенсивная импульсная светотерапия (IPL) с длиной волны 500–1200 нм [26, 30].

Лазер на алюмоиттриевом гранате с неодимом (Nd:YAG 1064 нм) применяется для лечения эритемы, телеангиэктазий, фиолетовых и синих сосудов [31]. Данный лазер является относительно безопасным для людей с высоким фототипом кожи благодаря минимальному поглощению меланина, а также менее болезненным, чем PDL [31, 32]. Механизм действия основан на гомогенном фототермолизе [32], т. е. энергия излучения в определенной пропорции распределяется между тканями-мишенями (преимущественно гемоглобином и дезоксигемоглобином) [33]. Количество процедур зависит от многих факторов, в числе которых фототип, степень розацеа, распространенность воспалительного процесса и т. д. Как правило, применяется от 2 до 7 процедур с интервалом 3 нед.

Несмотря на большое разнообразие лазерной терапии, предпочтение отдается интенсивной импульсной светотерапии (IPL). Ее преимуществом является то, что нагревание поверхностных и глубоких сосудов происходит равномерно и практически без потери энергии [29]. Механизм действия основан на принципе селективного фототермолиза, т. е. электромагнитное излучение определенной длины волны действует на мишени и оказывает деструктивное воздействие.

Поскольку устройство излучает различные длины волн, оно способно воздействовать на различные хромофоры, включая гемоглобин, оксигемоглобин, меланин и воду с помощью специальных фильтров [30]. Хромофоры поглощают световую энергию лазера, преобразуя ее в тепловую, что в конечном итоге приводит к фотокоагуляции и тромбированию сосудов [29]. Необходимо

с осторожностью использовать IPL у загорелых пациентов и пациентов с темным цветом кожи [30].

В одном из исследований было доказано, что через 5 мес. после процедуры наблюдалось уменьшение эритемы, приливов и телеангиэктазий. Такой же эффект был отмечен после 3 и 5 процедур. О существенных побочных эффектах не сообщалось [34]. Как правило, для достижения результата требуется от 1 до 4 сеансов в зависимости от степени заболевания.

К общим побочным эффектам от действия лазеров относятся стойкая эритема, поствоспалительная гиперпигментация, отек, кровянистые выделения и образование корки после лечения [35].

Из менее распространенных методов физиотерапии используют калий-титанил-фосфатный лазер, длинноимпульсные лазеры на александрите (755 нм), диодные лазеры (800, 810, 930 нм) [26].

Таким образом, считается, что для лечения розацеа предпочтительно использовать IPL, PDL или лазер на алюмоиттриевом гранате с неодимом. Сочетание лазерной и местной терапии показывает более выраженные результаты, нежели монотерапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно мнению ведущих экспертов-дерматологов на глобальном консенсусе по диагностике и лечению розацеа (ROSCO, 2016 г.) необходимо подбирать терапию пациенту, опираясь на яркость клинической картины [19].

Если в клинической картине преобладают воспалительные элементы, рекомендуется начать с местного применения азелаиновой кислоты, ивермектина, метронидазола. При отсутствии клинического эффекта от наружной терапии и при тяжелых формах розацеа назначается системная терапия с использованием изотретиноина или доксициклина. После того как обострение нивелируется, отдельные элементы комплексной терапии могут быть назначены в качестве поддерживающей терапии врачом-дерматологом.

Для купирования транзиторной или стойкой эритемы целесообразно назначать пациенту бримонидина тартрат, в качестве физиотерапевтических процедур – широкополосный свет IPL (аппарат M22 с фильтрами 515, 560, 590, 615 нм), для удаления телеангиэктазий – лазер ND:YAG.

Для достижения стойкой ремиссии, особенно у пациентов с тяжелой формой розацеа, необходима комбинированная терапия [36].

Стоит отметить важность ежедневного ухода за кожей. Пациентам с розацеа следует отказаться от использования косметических средств со спиртом в составе, пенящихся и отшелушивающих средств, которые могут нарушить функционирование чувствительного эпидермального барьера [37–39]. В качестве фотопroteкции рекомендуется использовать средства с минеральными фильтрами, которые не раздражают кожу [40].



Поступила / Received 28.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2024
Принята в печать / Accepted 25.01.2024

Список литературы / References

- Chudek E, Urtnowska-Joppek K. Rosacea as a disease of modern times – epidemiology, recognition. *J Educ Health Sport*. 2018;8(9):1139–1150. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1421785>.
- Ковалева ЮС, Решетова СВ, Николаева МГ. Акцент на азелаиновую кислоту в топической терапии розacea. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(5):103–108. <https://doi.org/10.17116/klinderma202120051103>. Kovaleva JuS, Reshetova SV, Nikolaeva MG. Focus on azelaic acid in topical rosacea therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(5):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202120051103>.
- Engin B, Özkoca D, Kutlubay Z, Serdaroglu S. Conventional and Novel Treatment Modalities in Rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13(13):179–186. <https://doi.org/10.2147/CCID.S194074>.
- Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):722–732. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1800579>.
- Dall'Oglio F, Nasca MR, Micali G. Emerging topical drugs for the treatment of rosacea. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(1):27–38. <https://doi.org/10.1080/14728214.2021.1887138>.
- Husein-El Ahmed H, Steinhoff M. Efficacy of topical ivermectin and impact on quality of life in patients with papulopustular rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020;33(1):e13203. <https://doi.org/10.1111/dth.13203>.
- Олисова ОЮ, Кочергин НГ, Смирнова ЕА. Инновации в наружной терапии розacea. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(5):270–274. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-270-274>. Olisova OYu, Kochergin NG, Smirnova EA. Innovations to topical therapy of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(5):270–274. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-270-274>.
- Дел Россо ДЮ. Розacea кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(2):21–31. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-2-21-31>. Del Rosso JQ. Cutaneous rosacea: a thorough overview of pathogenesis, clinical presentations, and current recommendations on management. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016;92(2):21–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-2-21-31>.
- Del Rosso JQ, Webster G, Weiss JS, Bhatia ND, Gold LS, Kircik L. Nonantibiotic Properties of Tetracyclines in Rosacea and Their Clinical Implications. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(8):14–21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570659/>.
- Дрожжина МБ, Бобро ВА. Механизмы патогенеза розacea. Фенотипический подход к терапевтической тактике. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(5):90–97. <https://doi.org/10.25208/vdv1310>. Drozhzhina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):90–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1310>.
- Clanner-Engelshofen BM, Bernhard D, Dargatz S, Flaig MJ, Gieler U, Kinberger M et al. S2k guideline: Rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(8):1147–1165. <https://doi.org/10.1111/ddg.14849>.
- Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):e175–e182. <https://doi.org/10.1111/ijd.14757>.
- van der Linden MMD, van Rattengen AR, van Rappard DC, Nieuwenburg SA, Spuls PI. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1465–1474. <https://doi.org/10.1111/bjd.1515>.
- Кубанов АА, Аравийская ЕР, Самцов АВ, Кондрахина ИН, Махакова ЮБ, Ласеев ДИ. Розacea: клинические рекомендации. 2020. 39 с. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>.
- Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):13–24. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00461-0>.
- Рахматуллина НМ, Гарифуллина ГЗ, Сибгатуллина НА, Ахмедзянова ДГ, Закирова ГН, Трофимова ОР. Розacea. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12(5):138–144. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/175>. Rakhmatullina NM, Garifullina GZ, Sibgatullina NA, Akhmedzyanova DG, Zakirova GN, Trofimova OR. Rosacea. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(5):138–144. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/175>.
- Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review. *Drug Des Devel Ther*. 2023;(17):2573–2591. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S427530>.
- Кондратьева ЮС, Кокина ОА, Ерошенко НВ, Титкова КВ. Опыт применения изотретиноина при rosacea fulminans (клинический случай). *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(5):91–97. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514591-96>. Kondrat'eva YuS, Kokina OA, Eroshenko NV, Titkova KV. Experience in the use of isotretinoin in patients with rosacea fulminans (clinical case). *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(5):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201514591-96>.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465–471. <https://doi.org/10.1111/bjd.15173>.
- Матушевская ЕВ, Свирищевская ЕВ. Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы). *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):18–23. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705118>. Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature). *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(5):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705118>.
- Shemer A, Gupta AK, Kassem R, Sharon N, Quinlan EM, Galili E. Low-dose isotretinoin versus minocycline in the treatment of rosacea. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e14986. <https://doi.org/10.1111/dth.14986>.
- Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(6):391–430. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02152-4>.
- Rademaker M. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea: a retrospective review of 52 patients. *Australas J Dermatol*. 2018;59(1):26–30. <https://doi.org/10.1111/ajd.12522>.
- Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, Chosidow O. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.025>.
- Рябова ВВ, Евсеева АЛ, Бобро ВА, Кошкин СВ. Розacea в практике дерматовенеролога. *Вятский медицинский вестник*. 2022;75(3):103–107. <https://cyberleninka.ru/article/n/rozatsea-v-praktike-dermatovenerologa>. Ryabova VV, Evseeva AL, Bobro VA, Koskin SV. Rosacea. Clinical practice of a dermatovenerologist. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik*. 2022;75(3):103–107. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/rozatsea-v-praktike-dermatovenerologa>.
- Егорова ОА. Физиотерапевтические факторы в лечении больных розacea (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(4):145–154. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16299>. Egorova OA. Physiotherapy factors for rosacea. *Journal of New Medical Technologies*. 2018;25(4):145–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16299>.
- Батчаев А-ДА. Проблема гипертрофированных рубцов. Их профилактика и лечение. *Символ науки*. 2023;(2-2):56–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-gipertrofirovannyh-rubtsov-ih-profilaktika-i-lechenie>. Batchayev A-DA. The problem of hypertrophied scars. Prevention and treatment. *Symbol of Science*. 2023;(2-2):56–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-gipertrofirovannyh-rubtsov-ih-profilaktika-i-lechenie>.
- Mahnken A, König A, Figiel J. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofa*. 2018;190(9):836–846. <https://doi.org/10.1055/a-0598-5134>.
- Биткина ОА, Першина КС, Конторщикова КН, Дмитриева АА, Thiele R. Методы активной физиотерапии в лечении розacea (обзор). *Медицинский альманах*. 2023;(1):14–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-aktivnoy-fizioterapii-v-lechenii-rozatsea-obzor>. Bitkina OA, Pershina KS, Kontorshchikova KN, Dmitrieva AA, Thiele R. Methods of active physical therapy bypassing rosacea (review). *Medical Almanac*. 2023;(1):14–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-aktivnoy-fizioterapii-v-lechenii-rozatsea-obzor>.
- Loyal J, Carr E, Almkhatar R, Goldman MP. Updates and Best Practices in the Management of Facial Erythema. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14(4):601–614. <https://doi.org/10.2147/CCID.S267203>.
- Sobkowska D, Szałapska A, Pawlaczyk M, Urbańska M, Micek I, Wróblewska-Kończalik K. The Role of Cosmetics in an Effective Treatment of Rosacea: A Narrative Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;(16):1419–1430. <https://doi.org/10.2147/CCID.S412800>.
- Пономаренко ГН. Высокоинтенсивная лазеротерапия в клинической медицине: наукометрический анализ доказательств эффективности. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2023;100(1):18–26. <https://doi.org/10.17116/curort20231000118>. Ponomarenko GN. High-intensity laser therapy in clinical medicine: scientometric analysis of evidence of effectiveness. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2023;100(1):18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/curort20231000118>.
- Asiran Serdar Z, Fisek Izci N. The evaluation of long-pulsed Nd: YAG laser efficacy and side effects in the treatment of cutaneous vessels on the face and legs. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(7):1656–1661. <https://doi.org/10.1111/jocd.13208>.

34. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1775–1791. <https://doi.org/10.1111/jdv.14349>.
35. Sadick NS, Cardona A. Laser treatment for facial acne scars: A review. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(7–8):424–435. <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1461230>.
36. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1269–1276. <https://doi.org/10.1111/bjd.18420>.
37. Huang YX, Li J, Zhao ZX, Zheng BL, Deng YX, Shi W et al. Effects of skin care habits on the development of rosacea: A multi-center retrospective case-control survey in Chinese population. *PLoS ONE.* 2020;15(4):e0231078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231078>.
38. Li G, Wang B, Zhao Z, Shi W, Jian D, Xie H et al. Excessive cleansing: an underestimating risk factor of rosacea in Chinese population. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(4):225–234. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02095-w>.
39. Gold LS, Kwong P, Draelos Z, Arekapudi KL, Levy-Hacham O, Erlich M, Desai SR. Impact of Topical Vehicles and Cutaneous Delivery Technologies on Patient Adherence and Treatment Outcomes in Acne and Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2023;16(5):26–34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10243731>.
40. Nowicka D, Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szygula R. Skincare in Rosacea from the Cosmetologist's Perspective: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;12(1):115. <https://doi.org/10.3390/jcm12010115>.

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:

Вилочкина Анастасия Дмитриевна, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0002-3771-1327>; nastya.brandt00@mail.ru

Линдвер Вероника Станиславовна, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0009-0687-1302>; nika.lindover@yandex.ru

Галукина Елизавета Андреевна, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0003-7242-3424>; eelizabethgal@mail.ru

Муртазина Яна Олеговна, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0003-5533-9159>; murtazinayanot@mail.ru

Гаранова Ульяна Александровна, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0008-9291-5334>; ulyagaranova@mail.ru

Чеканова Алина Руслановна, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0009-0005-3923-7587>; alina_worlds@hotmail.com

Раевский Кирилл Павлович, ординатор второго года обучения по специальности «Кардиология», Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>; sicarius001@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia D. Vilochkina, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-3771-1327>; nastya.brandt00@mail.ru

Veronika S. Lindover, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-0687-1302>; nika.lindover@yandex.ru

Elizaveta A. Galukhina, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7242-3424>; eelizabethgal@mail.ru

Yana O. Murtazina, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-5533-9159>; murtazinayanot@mail.ru

Uliana A. Garanova, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-9291-5334>; ulyagaranova@mail.ru

Alina R. Chekanova, Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3923-7587>; alina_worlds@hotmail.com

Kirill P. Raevskiy, Resident in the specialty "Cardiology", Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>; sicarius001@gmail.com

Современные подходы к лечению поверхностных пиодермий в практике дерматолога

О.Ю. Олисова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>, olisovaolga@mail.ru

Е.В. Грекова, <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>, grekova_kate@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Кожу как орган в совокупности с большим количеством бактерий-комменсалов, колонизировавших ее поверхность и волосяные фолликулы, следует рассматривать как полноценную и сложноустроенную экосистему. Нарушение баланса микробиома может привести к кожным заболеваниям. Доля пиодермий среди всей патологии кожи составляет от 17 до 36% среди населения Российской Федерации. Большинство инфекций кожи возникают de novo, но нередко пиодермии возникают при воздействии предрасполагающих факторов (например, нарушение кожного барьера, наличие мацерации, пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, периферическая артериовенозная недостаточность, лечение кортикостероидами или химиотерапия, дисглобулинемия, заболевания крови, кахексия, врожденный или приобретенный иммунодефицит). *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.* являются причиной большинства пиодермий. У пациентов, длительно находящихся на лечении в условиях стационара, часто возбудителями кожных инфекций являются *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli*. При локализованной, неосложненной поверхностной пиодермии чаще всего применяется местная терапия. Диоксидин® – производное ди-N-окси хиноксалина, синтетический бактерицидный препарат широкого спектра действия, который активно применяется отоларингологами и хирургами с 1976 г. для борьбы с различными бактериальными инфекциями. Препарат производится в виде водного раствора для внутривенного и внутримышечного введения, а также в виде новых лекарственных форм для наружного местного применения. Диоксидин характеризуется высокой бактерицидной активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая анаэробные, а также действует в отношении *Candida albicans*. Данный препарат способен полностью подавлять микроорганизмы с приобретенной резистентностью к противомикробным препаратам других классов, включая мультирезистентные штаммы. Диоксидин® в новой лекарственной форме (0,25 мг/мл раствор для местного и наружного применения) показал высокую эффективность при местном применении для поверхностных пиодермий.

Ключевые слова: пиодермия, стафилококк, стрептококк, резистентность, мультирезистентные штаммы, Диоксидин

Для цитирования: Олисова ОЮ, Грекова ЕВ. Современные подходы к лечению поверхностных пиодермий в практике дерматолога. *Медицинский совет.* 2024;18(2):84–89. <https://doi.org/10.21518/ms2024-059>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the treatment of superficial pyoderma in the practice of a dermatologist

Olga Yu. Olisova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>, olisovaolga@mail.ru

Ekaterina V. Grekova, <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>, grekova_kate@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The skin, as an organ in combination with a large number of commensal bacteria that colonized its surface and hair follicles, should be considered as a full-fledged and complex ecosystem. The imbalance of the skin microbiome can lead to skin diseases. The proportion of pyoderma among all skin pathology ranges from 17 to 36% among the population of the Russian Federation. Most skin infections occur de novo, but pyoderma often occurs when exposed to predisposing factors (for example, a violation of the skin barrier, the presence of maceration, old age, diabetes mellitus, obesity, peripheral arteriovenous insufficiency, corticosteroid treatment or chemotherapy, dysglobulinemia, blood diseases, cachexia, congenital or acquired immunodeficiency). *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus spp.* they are the cause of most pyoderma. In patients undergoing long-term hospital treatment, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.* and *Escherichia coli* are often the causative agents of skin infections. In localized, uncomplicated superficial pyoderma, local therapy is most often used. Dioxidin® is a derivative of di-N-oxy quinoxaline, a synetic broad-spectrum bactericidal drug that has been actively used by otolaryngologists and surgeons since 1976 to combat various bacterial infections. The drug is produced in the form of an aqueous solution for intravenous and intracavitary administration, as well as in the form of new dosage forms for topical and external use. Dioxidin is characterized by high bactericidal activity against a wide range of microorganisms, including anaerobic ones, and also acts against *Candida albicans*. This drug is able to completely suppress microorganisms with acquired resistance to antimicrobial drugs of other classes, including multi-resistant strains. Dioxidine® in a new dosage form (0.25 mg/ml solution for topical and external use) has shown high efficacy when applied cutaneous to superficial pyoderma.

Keywords: pyoderma, staphylococcus, streptococcus, resistance, multi-resistant strains, Dioxydine

For citation: Olisova OYu, Grekova EV. Modern approaches to the treatment of superficial pyoderma in the practice of a dermatologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-059>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Пиодермии относятся к обширной группе различных по клиническим формам, течению и прогнозу дерматозов, которые характеризуются инфекционным воспалением кожи, ее придатков, подкожной жировой клетчатки, вызываемых преимущественно гноеродными бактериями [1, 2]. Данные заболевания являются широко распространенной междисциплинарной проблемой. Сочетание снижения резистентности макроорганизма (например, вследствие наличия хронических заболеваний), изменения характеристик микробиоты кожи и достаточно массивного и продолжительного воздействия внешних неблагоприятных факторов способствует активации микроорганизмов, нередко являющихся патобионтными или условно-патогенными комменсалами, обладающих комплексом факторов вирулентности [3].

ЭТИОЛОГИЯ

Все микроорганизмы, населяющие кожный покров, можно разделить на следующие группы: комменсалы (нормобиоты), условно-патогенная и патогенная флора. К представителям нормального компартмента микробиоты относят в основном аэробные бактерии (*Corynebacterium spp.*), анаэробные бактерии (*Propionibacterium spp.*) и коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*) – их число может варьироваться от нескольких сотен до многих тысяч на квадратный сантиметр. Нарушения баланса микробных форм жизни могут привести к кожным заболеваниям или инфекциям (пиодермия) [4].

Представители *Firmicutes* – аэробные грамположительные кокки, особенно *Staphylococcus aureus*, а также факультативные анаэробы – пиогенные стрептококки наиболее часто способны поражать даже практически здоровую кожу, выступая в качестве возбудителей поверхностных пиодермий [5]. По данным исследователей из Европы, США и стран Латинской Америки, бета-гемолитические стрептококки вызывают почти три четверти случаев целлюлита, в то время как фолликулиты, остеофолликулиты и более глубокие поражения вызывают штаммы *S. aureus*, в 22–36% случаев обладающие устойчивостью к метициллину [5]. В последнее время часто при посеве выявляется рост микст-флоры (*Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и пр.) в основном в ассоциации со стафилококками и стрептококками [6].

Доля пиодермий среди всей патологии кожи составляет от 17 до 36% среди населения Российской Федерации в целом, в то время как среди категории трудоспособного населения доля данной патологии стабильно сохраняется на уровне 30–40% (еще более высокий уровень отмечается у детей и военнослужащих – до 60%) [6].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Лечение поверхностных пиодермий обычно проводится в амбулаторных условиях. В качестве этиотропной терапии гнойничковых дерматозов назначают наружные и системные антибактериальные средства, при этом в подавляющем большинстве случаев выбор препаратов производится эмпирически [7]. Преимуществом назначения антибактериальных средств эмпирическим путем является возможность быстрого начала лечения и снижение финансовых затрат на выполнение дополнительных исследований [8]. Вместе с тем значительная заболеваемость, а также распространенность среди представителей взрослого населения практики самолечения обуславливают имеющийся в последнее время рост частоты случаев устойчивости к противомикробным средствам и, как следствие этого, склонность данных инфекций к рецидивам [6, 9, 10].

В настоящее время стратегически важной задачей является контроль рисков распространения антибиотикорезистентности. В рамках решения этой задачи требуется усовершенствование подходов к терапии пиодермий с использованием комбинированных схем лечения и активным включением препаратов с низким потенциалом формирования микробной устойчивости.

Лекарственный препарат Диоксидин® – оригинальный антибактериальный препарат широкого спектра действия, предназначенный для местного и наружного применения с целью терапии гнойных инфекций. За счет трехступенчатого механизма бактерицидного действия Диоксидин обладает низким риском развития резистентности [11, 12]. Микробиологическая эффективность препарата Диоксидин в условиях *in vitro* составляет 93% исследованных штаммов бактерий, в т. ч. устойчивых к антибиотикам и антисептикам. Доклинические исследования *in vivo* на различных экспериментальных моделях (септицемия, менингоэнцефалит, пиелонефрит, раны, ожоги, гнойное воспаление мягких тканей, инфекции глаз) подтверждают высокий уровень антибактериальной активности препарата [13–16].

С 1976 г. накоплен разноплановый опыт практического использования Диоксида не только при системном, но и при местном и наружном применении в различных лекарственных формах (раствор, мази, импрегнированные перевязочные материалы). В частности, описаны успешные результаты его применения у больных при инфекциях кожи и мягких тканей [8, 13, 14]. В 2023 г. для врачей стала доступна новая лекарственная форма препарата Диоксидин® – раствор 0,25 мг/мл для местного и наружного применения¹.

¹ Номер регистрации ЛП-№(000404)-(PF-RU).

В серии доклинических исследований проводилось изучение антимикробной активности препарата Диоксидина в отношении *Staphylococcus aureus* (включая MRSA) – штаммы ATCC 29213, NRS1, NRS70, NRS71NRS100, NRS112, NRS123, NRS382, NRS384, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter werkmanii*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*. Изучение антимикробной активности исследуемых объектов проводили методом микроразведений в планшетах с определением основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность антибактериальных препаратов – величины минимальной подавляющей концентрации (МПК)².

Результаты проведенных исследований продемонстрировали высокую антимикробную активность Диоксида. МПК Диоксида в отношении грамположительных патогенных микроорганизмов составляет 64–256 мкг/мл. В отношении грамотрицательных бактерий МПК препарата находилась в диапазоне от 16 до 62 мкг/мл [15].

В рамках изучения рутинного применения топических противомикробных и антисептических препаратов в дерматологической практике, проведенной участниками студенческого научного кружка кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, были проанализированы данные пациентов в возрасте 18–65 лет, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью по поводу поверхностной пиодермии различной локализации с площадью поражения, не превышающей 5% от площади поверхности тела. В зависимости от рутинного назначения топической терапии данные пациентов были распределены в 3 группы. В группе 1 обработка пораженных участков кожи осуществлялась фуорцином (комбинация борной кислоты, резорцина, фенола и фуксина) путем нанесения ватными тампонами. В группе 2 пораженные участки орошали 0,25 мг/мл раствором Диоксида[®]. В группе 3 обработку осуществляли 0,01% раствором бензилдиметил-миристоиламино-припиламмония. В каждой группе обработку препаратами осуществляли три раза в день курсом 10 дней.

Оценку жалоб и объективных клинических признаков пиодермии проводили проспективно по данным записей в медицинской документации, отражающей результат очного осмотра исходно (визит 1), а также на фоне проводимой терапии: визит 2 – 4 ± 1 день; визит 3 – 7 ± 1 день; визит 4 – 10 ± 1 день (завершение терапии). Оценивались выраженные по традиционной 4-балльной шкале (0 баллов – полное отсутствие, 3 балла – максимальная выраженность жалобы/симптома) жалобы (болезненность/жжение и зуд), а также местные признаки воспаления (эритема, отечность, мокнутие, наличие

фликтен/пустул), а также вычислялось среднее значение суммарного показателя (минимальное значение – 0 баллов, максимально – 18 баллов).

На визите 4 производилась оценка эффективности терапии на основании записей в документации, позволяющей соотнести изменения в жалобах, симптомах и состоянии пациента с 5 вариантами оценки. В качестве основной меры эффективности использовали долю пациентов, у которых к моменту окончания терапии удавалось идентифицировать полное излечение заболевания (значение суммарного показателя выраженности жалоб и симптомов равно нулю). Дополнительно оценивали доли пациентов, у которых суммарный показатель выраженности жалоб и симптомов сократился не менее чем на 50% от исходного (трактовали как значительное улучшение), умеренное улучшение (уменьшение выраженности, но не превышающее 50%), а также два неблагоприятных варианта результатов («без изменений» – показатели без динамики или уменьшение не превышает 10% и «ухудшение состояния»).

Описательную статистику в ходе анализа представляли в виде абсолютных и относительных частот (долей). Оцениваемые критерии были проанализированы с использованием методов непараметрической статистики (точный критерий Фишера, критерий χ^2 с поправкой на непрерывность). Проводили расчет 95% доверительного интервала для разности долей пациентов с достигнутыми результатами. За критический уровень значимости при тестировании нулевой гипотезы принимали 0,05.

Всего удалось проанализировать данные 52 пациентов: 17 пациентам врачи в ходе рутинного приема назначили применение фуорцина, 20 пациентам – обработку препаратом Диоксидин[®] и 15 – мирамистин. Сравниваемые группы не различались по демографическим данным и исходно выраженным жалобам (табл. 1).

Оценка эффективности терапии, проведенной на 10-й день применения препаратов, свидетельствует о появлении лечебного эффекта во всех группах (рис.).

При межгрупповом сравнении интегральных результатов следует, что доля пациентов, у которых к завершению применения препарата отмечался максимально выраженный терапевтический эффект (полное выздоровление или значительное улучшение), составила: 47% (n = 8), 80% (n = 16) и 67% (n = 10) для групп 1, 2 и 3 соответственно (табл. 2).

Доля пациентов, которые на фоне применения препарата Диоксидин[®] достигали максимального результата, статистически значимо отличалась от таковой в группе фуорцина (p = 0,036). Отношение шансов (ОШ) составило 4,5 (95% ДИ 1,05–19,2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложившаяся практика широкого и нередко необоснованного применения различных антисептических препаратов и косметических средств, обладающих антимикробной активностью, значительно усугубившаяся на фоне пандемии COVID-19, не может не отражаться на

² ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200083430>; Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021-01». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clcrecdsma2021.pdf>.

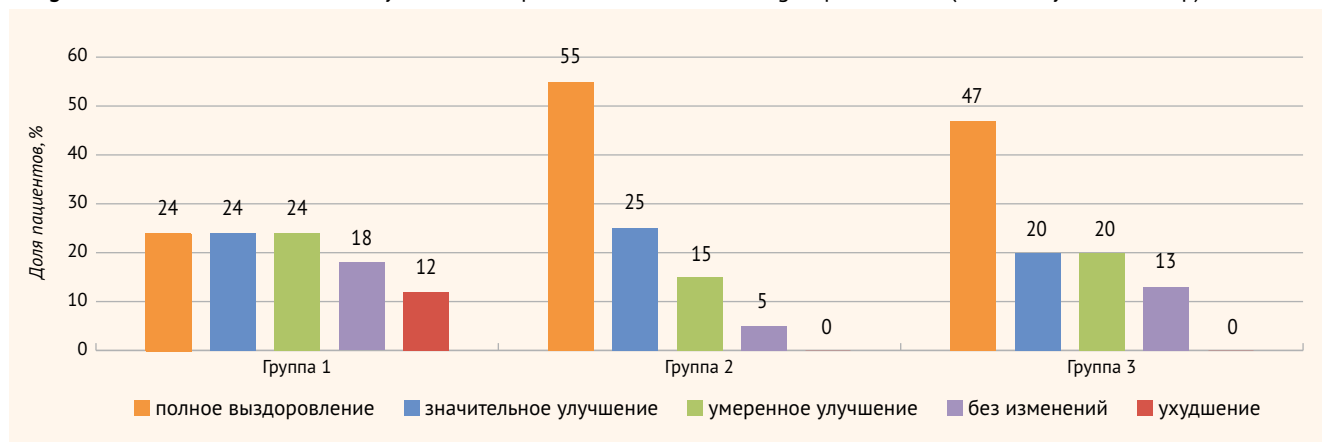
● **Таблица 1.** Демографические характеристики и показатели выраженности проявлений заболевания в группах участников исследования

● **Table 1.** Demographic characteristics and disease severity scores in the study groups of subjects

Параметр/показатель		Группа 1 (n = 17)	Группа 2 (n = 20)	Группа 3 (n = 15)
Средний возраст, М ± SD, лет		37,4 ± 10,87	38,3 ± 10,57	36,6 ± 11,66
Пол	Мужчины, % (абс.) [±95% ДИ доли]	41% (5) [19–67%]	45% (9) [24–68%]	40% (6) [18–67%]
	Женщины, % (абс.) [±95% ДИ доли]	59% (7) [33–80%]	55% (11) [32–76%]	60% (9) [33–83%]
Среднее значение суммарного показателя выраженности жалоб и симптомов поверхностной пиодермии, М ± SD, балл		12,6 ± 2,73	13,2 ± 2,45	12,1 ± 2,12

● **Рисунок.** Структура выраженности лечебного эффекта, оцениваемого в группах на визите 4 (10 ± 1 день наблюдения)

● **Figure.** The structure of the severity of the therapeutic effect assessed in groups at Visit 4 (10 ± 1 day of follow-up)



● **Таблица 2.** Статистика выраженности лечебного эффекта в группах

● **Table 2.** Statistics of therapeutic effect intensity in the groups

Значение параметра	Группа 1 (n = 17)	Группа 2 (n = 20)	Группа 3 (n = 15)
Максимальный результат (полное выздоровление + значительное улучшение), % (абс.) [±95% ДИ доли]	47% (8) [24–71%]	80% (16) [56–93%]	67% (10) [39–87%]
	$\Delta(2-1) = 33\% [-1-60\%]^*$ $\Delta(2-3) = 13\% [-18-44\%]$ $\Delta(3-1) = 20\% [-17-50\%]$		
Минимальный эффект (без изменений + ухудшение), % (абс.) [±95% ДИ доли]	29% (5) [11–56%]	5% (1) [0,3–27%]	13% (2) [2–42%]
	$\Delta(2-1) = -24\% [-51-4\%]**$ $\Delta(2-3) = -8\% [-37-16\%]$ $\Delta(3-1) = -16\% [-45-17\%]$		

Примечание. $\Delta(2-1)$ – разница долей в группах 2 и 1; $\Delta(2-3)$ – разница долей в группах 2 и 3; $\Delta(3-1)$ – разница долей в группах 3 и 1.

* Межгрупповые различия значимы (группы 1 и 2): $\chi^2 = 4,38$ (df = 1, n = 37), p = 0,036.

** Межгрупповые различия находятся в пограничной зоне (группы 1 и 2): критерий Фишера, p = 0,075.

состоянии микробиоты как организма в целом, так и отдельных его биотопов, в особенности кожи. Измененный состав сообщества микроорганизмов в сочетании с распространением устойчивости микроорганизмов к противомикробным средствам приводит к изменению роли различных возбудителей, нередко участвующих в инфицировании в виде ассоциаций. Это в свою очередь приводит к увеличению сроков лечения, повышению финансовых затрат.

На этом фоне особое внимание привлекают препараты, которые, с одной стороны, пригодны к топическому применению, с другой стороны, способны подавлять активность патогенов, обладающих выраженной, нередко множественной лекарственной устойчивостью, например

MRSA. Одним из таких препаратов является раствор гидрокси-метилхиноксалиндиоксида (Диоксидин®). В нашем исследовании препарат в виде новой лекарственной формы (0,25 мг/мл раствор для местного и наружного применения) продемонстрировал свою эффективность в терапии поверхностных пиодермий, превосходящую один из комплексных препаратов на основе антисептиков и анилиновых красителей (фукорцин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные подтверждают эффективность Диоксидина в лечении инфекций кожи и мягких тканей, сохраняющуюся на протяжении нескольких

десятков лет [17–19]. Вместе с тем могут расцениваться как перспективные для успешной терапии пиодермий дополнительные фармакологические свойства препарата. Так, согласно исследованиям А. Самцова, Диоксидин способен избирательно действовать на патогенную микрофлору кожи, не причиняя вреда полезной защитной микрофлоре [20]. В исследовании, посвященном применению той же лекарственной формы Диоксидаина в терапии инфекционного воспаления слизистой оболочки ротоглотки, была показана способность препарата

ограничивать альтерацию эпителия в разгар воспаления и ускорять репаративную регенерацию к моменту выздоровления [21].

Таким образом, можно оценить целесообразное и перспективное внедрение новой лекарственной формы препарата Диоксидин® в схемы лечения поверхностных пиодермий у взрослых пациентов.



Поступила / Received 18.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2024

Принята в печать / Accepted 15.02.2024

Список литературы / References

- Кубанов АА, Самцов АВ, Дубенский ВВ, Дубенский ВЛВ, Чикин ВВ, Мерцалова ИБ. *Пиодермии: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://www.diagnoz.ru/my/files/kr_piodermyi_2020.pdf?ysclid=lt2vbb12f7601241108.
- Теплюк НП, Шнахова ЛМ, Колесова ЮВ. Фотогалерея. Пиодермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022;25(5):255–259. <https://doi.org/10.17816/dv109307>.
- Terplyuk NP, Shakhova LM, Kolesova IV. Photogallery. Pyoderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2022;25(3):255–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv109307>.
- Ghimire RB, Pokharel K, Shrestha S. Prevalence of Community-Acquired Pyoderma in Dermatological Outpatient Department of a Tertiary Care Hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2019;57(217):159–163. <https://doi.org/10.31729/jnma.4430>.
- Орлова ЕВ, Зыбарева АС, Смирнова ЛМ, Каюмова ЛН, Мартыненко ДМ. Современное представление о структуре микробиоты кожи при различных дерматозах. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019;22(3-4):97–103. <https://doi.org/10.17816/dv42944>.
- Orlova EV, Zybareva AS, Smirnova LM, Kayumova LN, Martynenko DM. Modern understanding of the structure of skin microbiota in various dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2019;22(3-4):97–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv42944>.
- Silverberg B. A Structured Approach to Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs) in an Ambulatory Setting. *Clin Pract*. 2021;11(1):65–74. <https://doi.org/10.3390/clinpract11010011>.
- Олисова ОЮ, Плиева ЛР. Терапия пиодермий. *РМЖ*. 2014;22(8):610–612. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Terapiya_piodermyi/?ysclid=lsxoparjow97738158#.
- Olisova OYu, Plieva LR. Therapy of pyoderma. *RMJ*. 2014;22(8):610–612. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Terapiya_piodermyi/?ysclid=lsxoparjow97738158#.
- Вашкевич АА, Резцова ПА. Применение топических антибиотиков в дерматологической практике. *Consilium Medicum. Дерматология (Прим.)*. 2019;(1):15–22. <https://doi.org/10.26442/24143537.2019.1.190206>.
- Vashkevich AA, Reztsova PA. Topical antibiotics in dermatology. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2019;(1):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/24143537.2019.1.190206>.
- Tognetti L, Martinelli C, Berti S, Hercogova J, Lotti T, Leoncini F, Moretti S. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectivologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):931–941. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04416.x>.
- Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(1):57–66. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11044>.
- Заславский ДВ, Искра АС, Искра ЕЛ, Манылова ЕС, Шандер ЭЗ. Сравнительное исследование эффективности синтетических танинов с эффективностью анилиновых красителей у пациентов с первичными или вторичными поверхностными пиодермиями. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021;(2):80–92. <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.2.80>.
- Zaslavsky DV, Iskra AS, Iskra EL, Manylova ES, Shander EZ. Comparative study of the effectiveness of synthetic tannins and aniline dyes in patients with primary or secondary superficial pyoderma. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2021;(2):80–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.2.80>.
- Падейская ЕН. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2001;(5):150–155.
- Padeyskaya EN. Antibacterial drug dioxidine: features of biological action and significance in the treatment of various forms of purulent infection. *Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya*. 2001;(5):150–155. (In Russ.)
- Еремеева КВ, Наговская ВВ, Морозова СВ. Гидроксиэтилхлоридоксид оксид – точки приложения в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2023;17(7):72–78. <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.
- Eremeeva KV, Nagovskaya VV, Morozova SV. Hydroxymethylchloride oxide as leverage points for otorhinolaryngology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.
- Полов ДА, Анухина НМ, Терентьев АА, Костюк ГВ, Блатун ЛА, Русанова ЕВ и др. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;(3-4):37–42. Режим доступа: <https://www.antibioticschemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
- Popov DA, Anuchina NM, Terentyev AA, Kostyuk GV, Blatun LA, Rusanova EV et al. Antimicrobial Activity and Prospects of Its Clinical Use at Present. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(3-4):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
- Федянин СД, Шилин ВЕ. Определение минимальной подавляющей концентрации диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015;(5):73–77. Режим доступа: https://vestnik.vsmu.by/downloads/2015/5/2015_14_5_73-77.pdf.
- Fedyanin SD, Shilin VE. The determination of the minimum inhibitory concentration of dioxidin for the leading causative agents of surgical infections. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2015;(5):73–77. (In Russ.) Available at: https://vestnik.vsmu.by/downloads/2015/5/2015_14_5_73-77.pdf.
- Гуськова ТА, Дурнев АД, Рейхарт ДВ, Чернявцева АП. Антимикробная активность диоксида в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):35–39. Режим доступа: <https://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580/2545>.
- Guskova TA, Durnev AD, Reichart DV, Chernyavtseva AP. Antimicrobial activity of dioxidin against strains of potential pathogens of otorhinolaryngological infections. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;(7):35–39. (In Russ.) Available at: <https://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580/2545>.
- Детушева ЕВ, Фурсова НК, Коровкин СА. Антимикробная активность диоксида и диоксидин-содержащего препарата «Носолин-ультра, капли назальные». *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;(4):244–250. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-244-250>.
- Detusheva EV, Fursova NK, Korovin SA. Antimicrobial activity of dioxidin and dioxidine-containing drug “Nosolin-ultra, nasal drops”. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020;(4):244–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-244-250>.
- Срабионов ВО, Липин АН, Хохлова ИМ, Корнаухова ЛА, Петров СВ. Сравнительная эффективность диоксида и хлоргексидина при местном лечении флегмон различной локализации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(11):53–57. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/11/030023-1207201311011?clear_cache=Y.
- Srabionov VO, Lyapin AN, Khokhlova IM, Karnaukhova LA, Petrov SV. Comparative effectiveness of dioxidine and chlorhexidine in the local treatment of phlegmon of various localization. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;(11):53–57. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/11/030023-1207201311011?clear_cache=Y.
- Федянин СД, Шилин ВЕ. Определение минимальной подавляющей концентрации диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015;(5):73–77. Режим доступа: https://elb.vsmu.by/bitstream/123/6916/1/vVGMu_2015_5_73-77.pdf?ysclid=lsysy6osf6p90416249.
- Fedyanin SD, Shilin VE. The determination of the minimum inhibitory concentration of dioxidin for the leading causative agents of surgical infections. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2015;(5):73–77. (In Russ.)

- Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/6916/1/vVGUMU_2015_5_73-77.pdf?ysclid=lsysy6osfp690416249.
19. Галимзянов ФВ, Прудков МИ, Богомякова ТМ. Местное лечение обширных некротических флегмон мягких тканей (раневой инфекции) антимикробным препаратом Диоксидин. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2013;4(46):41–45. Режим доступа: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/4-2013-dekabr/?ysclid=lsyt1k5c8u516777097>. Galimzyanov FV, Prudkov MI, Bogomyagkova TM. Local treatment of extensive necrotic phlegmon of soft tissues (wound infection) with the antimicrobial drug Dioxidin. *Extreme Medicine*. 2013;4(46):41–45. (In Russ.) Available at: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/4-2013-dekabr/?ysclid=lsyt1k5c8u516777097>.
 20. Самцов АВ, Барбинов ВВ, Литвишко АА. Эффективность современных средств индивидуальной профилактики гнойничковых заболеваний кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(1):37–41. <https://doi.org/10.17816/dv36839>. Samtsov AV, Barbinov VV, Litvishko AA. Effectiveness of modern means of individual prevention of pustular skin diseases. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(1):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv36839>.
 21. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Акопян ЛВ, Рябинин ВА. Сравнительная характеристика эффективности местной терапии при остром тонзиллофарингите. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(2):17–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Akopyan LV, Ryabinin VA. Comparative characteristics of the effectiveness of local therapy in acute tonsillopharyngitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(2):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>.

Информация об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, чл.- корр. РАН, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; olisovaolga@mail.ru

Грекова Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; grekova_kate@mail.ru

Information about the authors:

Olga Yu. Olishova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases n.a. V.A. Rakhmanov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olisovaolga@mail.ru

Ekaterina V. Grekova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases n.a. V.A. Rakhmanov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; grekova_kate@mail.ru

Поствоспалительная гиперпигментация, вызванная акне: возможности наружной терапии

О.В. Жукова^{1,2}, М.Н. Острецова^{1✉}, ostretsova-mn@rudn.ru, А.В. Костецкая¹, А.Л. Савастенко¹, С.С. Исмагуллаева^{1,2}, Ю.А. Соколовская³

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

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

³ ООО «Байерсдорф»; 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9

Резюме

Поствоспалительная гиперпигментация (ПВГ) – одна из наиболее актуальных проблем при лечении пациентов с акне. Распространенность ПВГ среди пациентов с акне варьирует от 45 до 87%, при этом чем темнее фототип кожи, тем выше риск развития ПВГ. Постакне, в том числе и ПВГ, крайне негативно сказывается на качестве жизни и психологическом благополучии пациентов, т. к. часто бывает устойчиво к терапии и может сохраняться от нескольких месяцев до нескольких лет. Даже успешная терапия основного заболевания не гарантирует полного устранения ПВГ и других симптомов постакне. В развитии ПВГ ключевую роль играет механизм, связанный с производством и распределением меланина в коже, который активируется на фоне воспаления и высвобождения цитокинов, способствующих повышению уровня иммунореактивной тирозиназы, стимулирующей меланоциты, активацию меланогенеза и дальнейший перенос меланосом в окружающие кератиноциты. Специалистам важно осознавать психосоциальное воздействие ПВГ и бороться с воспалением, а также активно воздействовать на остаточную ПВГ с помощью соответствующего лечения. Таким образом, профилактика и коррекция ПВГ должны быть одной из целей терапии акне. Топическая терапия ПВГ при акне считается наиболее приемлемой и может быть назначена как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных методов. Тирозиназа является привлекательной мишенью для топических средств от пигментации, среди которых гидрохинон, койевая кислота, производные резорцин-нилтиазола. К представителям последних относится изобутиламидотиазолил резорцин – тиамидол. В статье приводится краткий обзор данных об эпидемиологии ПВГ, ее патогенезе, влиянии на качество жизни пациентов и восприятие их образа окружающими. Представлен клинический опыт применения наружного средства от гиперпигментации с тиамидолом, ликохалконом А и гиалуронатом натрия, который подтверждает эффективность, безопасность и целесообразность назначения средств с тиамидолом для лечения ПВГ, вызванной акне.

Ключевые слова: постакне, поствоспалительная пигментация, качество жизни, наружная терапия, тиамидол

Для цитирования: Жукова ОВ, Острецова МН, Костецкая АВ, Савастенко АЛ, Исмагуллаева СС, Соколовская ЮА. Поствоспалительная гиперпигментация, вызванная акне: возможности наружной терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(2):90–96. <https://doi.org/10.21518/ms2024-034>.

Конфликт интересов: Соколовская Ю.А. – сотрудник ООО «Байерсдорф». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-inflammatory hyperpigmentation post-acne: possibilities of topical therapy

Olga V. Zhukova^{1,2}, Maria N. Ostretsova^{1✉}, ostretsova-mn@rudn.ru, Anita V. Kostetskaia¹, Aleksey L. Savastenko¹, Svetlana S. Ismatullaeva^{1,2}, Yulia A. Sokolovskaya³

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

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

³ Beiersdorf LLC; 9, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

Post-inflammatory hyperpigmentation (PIH) is one of the most significant problems in patients with acne. The prevalence of PIH among patients with acne varies from 45 to 87%. Post-acne, including PIH, has an extremely negative impact on the quality of life and psychological well-being of patients, as it is often resistant to therapy and can persist for even several years. Successful acne treatment does not guarantee complete elimination of PIH and other post-acne symptoms. In the development of PIH, a key role is played by the mechanism associated with the production and distribution of melanin, which is activated by inflammation and the release of cytokines that promote an increase in the level of immunoreactive tyrosinase, which stimulates melanocytes, activation of melanogenesis and further transfer of melanosomes to surrounding keratinocytes. It is important for clinicians to recognize the psychosocial impact of PIH and manage inflammation, as well as proactively address residual PIH with appropriate treatment. Thus, prevention and correction of PIH should be one of the goals of acne treatment. Topical therapy for PIH in acne is considered the most acceptable and can be prescribed both as monotherapy and as part of combined methods. Tyrosinase is a target for topical anti-pigmentation agents, including hydroquinone, kojic acid, and resorcinyl thiazole derivatives. The latter includes isobutylamidothiazolyl resorcinol – thiamidol. The article provides a brief overview of data on the epidemiology of PIH, its pathogenesis, impact on the quality of life of patients and the perception of their image by people

around them. Clinical experience with the use of anti-hyperpigmentation serum with thiamidol, licochalcone A and sodium hyaluronate is presented, which confirms the effectiveness, safety and feasibility of prescribing products with thiamidol for the treatment of PIH caused by acne.

Keywords: post-acne, post-inflammatory pigmentation, quality of life, topical therapy, thiamidol

For citation: Zhukova OV, Ostretsova MN, Kostetskaia AV, Savastenko AL, Ismatullaeva SS, Sokolovskaya YuA. Post-inflammatory hyperpigmentation post-acne: possibilities of topical therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-034>.

Conflict of interests. Sokolovskaya Yu.A. – employee of LLC Beiersdorf. The other authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эффективного лечения акне и профилактики и коррекции его последствий, проявляющихся как симптомокомплекс постакне, остается одним из важных направлений современной дерматологии и косметологии. Заболевание не является жизнеугрожающим, но, ввиду формирования устойчивых косметических дефектов на лице и открытых участках кожного покрова, у значительной части пациентов акне и постакне могут существенно влиять на социальную и психологическую функции, способствовать снижению самооценки, развитию психопатологических и тревожно-депрессивных расстройств [1, 2]. Среди врачей-дерматовенерологов ошибочно принято считать успешно завершенным случаем лечения акне стойкое исчезновение воспалительных элементов без учета проявлений постакне, для коррекции которых пациент, как правило, перенаправляется к врачу-косметологу.

К наиболее тяжелым последствиям акне в первую очередь относят процессы патологического рубцевания, завершающиеся формированием атрофических, гипертрофических или келоидных рубцов [3]. Кроме того, в понятие «симптомокомплекс постакне» входят атеромы и милиумы, поствоспалительные эритема (ПВЭ) и гиперпигментация (ПВГ), которые часто игнорируются специалистами, но являются значимой проблемой для пациентов, существенно влияя на показатели качества их жизни [4, 5].

ПВГ – это приобретенный реактивный гипермеланоз, развивающийся вторично на фоне воспалительных заболеваний кожи или травм, для которого характерно увеличение количества или аномальное распределение меланина в эпидермисе или дерме [6, 7].

ПВЭ и ПВГ могут быть следствием разрешения воспалительных элементов, самоповреждения (экскориированные акне) и агрессивного косметологического лечения акне [8, 9]. К процедурам с высоким риском развития ПВГ относятся лазерные методы, срединный и глубокий химический пилинги, микронидлинг, дермабразия, криотерапия, т. е. методы, сопровождающиеся механическим травмированием или ожогом кожи [9, 10].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ, СВЯЗАННОЙ С АКНЕ

ПВГ и ПВЭ, связанные с акне, одинаково часто развиваются как у мужчин, так и у женщин [11, 12]. Однако ПВГ более характерна для пациентов с более темными фототипами кожи (III–VI) по классификации Т. Фитцпатрика [12].

Так, согласно данным ряда зарубежных исследований, ПВГ является одним из самых частых нарушений пигментации у афроамериканцев и латиноамериканцев, выходцев из стран Ближнего Востока, островов Тихого океана, коренных американцев и азиатов [13–15]. Данную ситуацию можно объяснить тем, что у пациентов с темной кожей физиологически наблюдается более высокая эпидермальная концентрация меланина и повышенная реактивность меланоцитов, ввиду чего данный гипермеланоз у них протекает более выраженно и продолжительно [16]. Кроме того, воздействие ультрафиолета может усугубить течение ПВГ у пациентов, проживающих в географических зонах с повышенной инсоляцией и/или не использующих фотозащитные средства [17].

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ АКНЕ

Поствоспалительная пигментация – физиологическая реакция кожи на патологический процесс. В развитии ПВГ ключевую роль играет механизм, связанный с производством и распределением меланина в коже [12]. В начале воспалительной реакции в эпидермисе арахидоновая кислота, являющаяся частью клеточной мембраны, подвергается окислительным процессам. Это приводит к образованию простагландинов (E2, D2) и лейкотриенов (C4, D4) и высвобождению других медиаторов воспаления: интерлейкина-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α), активных форм кислорода и азота, тромбосана В2, которые, в свою очередь, повышают уровень иммунореактивной тирозиназы, стимулирующей меланоциты, активацию меланогенеза и дальнейший перенос меланосом в окружающие кератиноциты [14, 18, 19].

При повреждении базальной мембраны и базальных кератиноцитов меланин, который в них содержится, попадает в верхние слои дермы, где поглощается макрофагами, в дальнейшем мигрирующими в очаги воспаления [20].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ АКНЕ

Клинически связанная с акне ПВГ проявляется неравномерно окрашенными пятнами неправильной формы с нечеткими границами в местах предшествующего воспаления или травмы. Наиболее часто высыпания наблюдаются на открытых участках кожи, подверженных инсоляции. Цвет пятен обусловлен глубиной развития воспаления и залегания пигмента и может варьировать от различных оттенков

коричневого до серовато-синего [21]. Визуально выделяются 3 типа ПВГ – эпидермальный, дермальный и смешанный [22]. При эпидермальном типе ПВГ «пятна имеют коричневый оттенок и склонны к самостоятельному разрешению»; при дермальном типе – «серый или темно-коричневый оттенок и без лечения могут сохраняться длительное время» [22]. При смешанном типе присутствуют признаки как эпидермального, так и дермального вариантов ПВГ.

При осмотре кожи в лучах лампы Вуда очаги эпидермальной пигментации становятся четко очерченными, более яркими и контрастными. При локализации пигмента на уровне дермы под лучами лампы Вуда очаги не контрастируют с окружающей непораженной кожей. Исследование менее информативно у пациентов с IV–VI фототипом кожи по классификации Т. Фитцпатрика¹.

Как было упомянуто выше, симптомы ПВГ могут пройти без дополнительного лечения, однако этот процесс, как правило, занимает длительное время. Так, эпидермальная пигментация может сохраняться в течение 12 мес., дермальная – в течение нескольких лет [16, 23, 24].

При необходимости дополнительной количественной оценки площади поражения и тяжести ПВГ, вызванной акне, можно использовать индекс РАНПИ (postacne hyperpigmentation index). РАНПИ является интегральным показателем, включающим балльную оценку 3 объективных симптомов: размер (S), количество (N) элементов и интенсивность окраски в сравнении с окружающей кожей (I) [25].

ВЛИЯНИЕ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ АКНЕ, НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

В исследовании К. Darjic et al. было обнаружено, что пациенты, у которых акне сочетались с ПВГ, имели более значительное снижение качества жизни по сравнению

с пациентами с акне без ПВГ. Кроме того, основное заболевание больше беспокоило пациентов с I–III фототипами кожи по классификации Т. Фитцпатрика, в то время как у пациентов с более темной кожей выраженное волнение вызывало осложнение акне – ПВГ [5].

Влияние ПВГ, связанной с акне, на качество жизни пациентов и восприятие их образа окружающими людьми подтвердили результаты немецкого исследования, опубликованные В. Schuster et al. в 2023 г. [26]. Целью этого исследования было оценить, влияет ли ПВГ после акне на восприятие пациентов социумом, и оценить, являются ли пигментные пятна причиной стигматизации при отсутствии воспалительных элементов акне.

В популяционном исследовании приняли участие 1000 человек (средний возраст $40,5 \pm 11,9$ года; 50% женщин, 50% мужчин). Респонденты были случайным образом распределены на 4 группы: 2 группам была представлена фотография молодого мужчины или молодой женщины с кожей без высыпаний, в то время как 2 другим группам была представлена фотография того же молодого мужчины или молодой женщины, но со следами постакне (ПВГ и ПВЭ), без воспалительных элементов или рубцов (рис. 1).

Участников попросили назвать первые ассоциации при взгляде на соответствующие фотографии. При описании людей с чистой кожей чаще упоминались слова «приятный», «милый», в отличие от фотографий людей с ПВГ и ПВЭ, в отношении которых чаще звучали «акне / несовершенства» и «что-то с кожей» (рис. 1).

На вопрос «Что вы заметили на фото первым?» участники, оценивающие фото людей без высыпаний, чаще упоминали глаза (52 против 16%, $p < 0,005$), чем кожу, рот, волосы и нос. При оценке фото людей с постакне большинство участников в первую очередь обращали внимание на кожу (65 против 3%, $p < 0,005$). Кроме того, лица с ПВГ и ПВЭ чаще описывались как смущенные, неуверенные, больные, грустные, а лица с чистой кожей как приятные, уверенные, умные, здоровые, счастливые и успешные (рис. 2).

¹ Постлевопалительная гиперпигментация: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://rodv.ru/upload/iblock/b64/b6471bac3b480f7672ce7d87ada1c675.docx?ysclid=15eaaccs2m371704763>.

● **Рисунок 1.** Фотографии для опроса (лицензия Shutterstock.com) и наиболее часто упоминаемые слова при оценке восприятия (размер шрифта пропорционален частоте упоминания респондентами) [26]

● **Figure 1.** Survey photos (Shutterstock.com) and most mentioned terms used by participants to describe what came to their minds when seeing these photos (font sizes are proportional to frequency) [26]



- **Рисунок 2.** Прилагательные, которыми респонденты описывали людей на фото ($p < 0,005$) [26]
 ● **Figure 2.** Adjectives that were attributed to faces with and without post-acne marks by the participants (all $p < 0.05$) [26]



Таким образом, результаты данного исследования подтверждают, что люди с ПВГ, вызванной акне, подвергаются стигматизации – окружающие воспринимают их менее благоприятно, чем людей с чистой кожей. Этот вывод частично перекликается с выводами исследования В. Dréno et al. о том, что рубцы постакне оказывают негативное влияние на восприятие обществом их обладателей, и согласуются с выводами других исследователей, подчеркивающими, что психологическое бремя акне выходит за рамки активных воспалительных высыпаний, а ПВГ усугубляет и продлевает страдание пациентов [5, 16, 27, 28]. Так, термин «акне» обычно упоминался при описании пациентов с ПВГ даже без активных воспалительных элементов, что позволяет предположить, что для общей популяции, по-видимому, трудно провести различие между акне и гиперпигментацией, вызванной от акне [5, 16]. Следовательно, потенциал стигматизации акне и ПВГ может быть сопоставим.

ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ АКНЕ

Специалистам важно осознавать психосоциальное воздействие ПВГ и бороться с воспалением, которое ее вызывает, на ранних стадиях заболевания, а также активно воздействовать на остаточную ПВГ с помощью соответствующего лечения. Таким образом, профилактика и коррекция ПВГ должны быть одной из целей терапии акне.

К актуальным методам терапии ПВГ, вызванной акне, относятся использование топических, в том числе солнцезащитных, средств, лекарственный ультрафонофорез

препаратами, влияющими на меланогенез, химические пилинги, мезотерапевтические и лазерные методы².

Топическая терапия ПВГ при акне является наиболее приемлемой и может быть назначена как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных методов. Привлекательной мишенью для топических средств от пигментации является фермент тирозиназа, влияющий на скорость производства меланина. Наиболее известными веществами с антитирозиназной активностью, применяемыми в дерматологической и косметологической практике, являются гидрохинон и его производное арбутин, койевая и аскорбиновая кислоты, производные резорцинилтаизола.

К представителям последних относится изобутиламидо-тиазолил резорцин – тиамидол (Beiersdorf AG, Гамбург, Германия). Практически все части молекулы тиамидола взаимодействуют с аминокислотными остатками в связующем участке и, следовательно, блокируют активность тирозиназы. Сравнительно с другими широко известными средствами против гиперпигментации тиамидол является самым мощным соединением, так, *in vitro* в моделях кожи его ингибирующая тирозиназу активность превосходила таковую у руцинола, койевой кислоты, гидрохинона и арбутина [13, 29–31]. При этом действие его было сильным, но обратимым, и меланоциты оставались способными к дальнейшему продолжению своего функционирования [29]. Клинически тиамидол также показал свою эффективность: у женщин с легкой и умеренной степенью выраженности мелазмы уже через 4 нед. применения препарата, содержащего тиамидол, отмечалось уменьшение выраженности пигментации, а к 12-й нед. практически полное ее исчезновение [31]. В сравнительном исследовании, проведенном D. Roggenkamp et al., при лечении ПВГ, вызванной эпидермальным повреждением, уже на 2-й нед. наблюдения участки кожи, обработанные препаратом с тиамидолом, были значительно светлее, чем контрольные [13]. При лечении ПВГ, вызванной акне, у пациентов с фототипами IV–V тиамидол также доказал свою эффективность, при этом следует отметить, что в результате терапии кожа, окружающая пораженные участки, не побледнела [13].

Запатентованный компонент тиамидол входит в состав дерматокосметических средств Eucerin (Beiersdorf AG, Гамбург, Германия), разработанных для лечения акне и профилактики и коррекции гиперпигментации как его следствия.

На завершающем этапе терапии акне в схемы лечения целесообразно включать сыворотку против пигментации Eucerin «Anti-Pigment», в состав активных ингредиентов которой, помимо тиамидола, входят ликохалкон А – хальконоид, полученный из солодки и обладающий противовоспалительным и антиоксидантным свойствами [32–34], и гиалуронат натрия, способствующий удержанию влаги в коже.

В качестве демонстрации собственного опыта применения против пигментации Eucerin «Anti-Pigment» приведем два клинических случая.

² Послевоспалительная гиперпигментация: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://rodv.ru/upload/iblock/b64/b6471bac3b480f7672ce7d87ada1c675.docx?ysclid=lseaaaccs2m371704763>.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент К. 20 лет обратился к дерматологу с жалобами на высыпания на коже лица. Болеет с 16 лет, когда впервые появились единичные высыпания в области щек. Со слов пациента, за медицинской помощью ранее не обращался, использовал в домашних условиях цинковую пасту и «различные лосьоны для проблемной кожи, которые давали временное улучшение». В связи с отсутствием эффекта от применяемых средств обратился к врачу-дерматологу.

Объективно кожный патологический процесс носил хронический воспалительный характер, локализовался преимущественно на коже лица в области щек. Высыпания представлены комедонами, папулами, пустулами, участками поствоспалительных эритемы и гиперпигментации, фототип II по классификации Т. Фитцпатрика (рис. 3А). На основании данных анамнеза и объективного осмотра был выставлен диагноз «L 70.0 акне, папулопустулезная форма, постакне». Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) составлял 11 баллов; индекс гиперпигментации постакне (РАНПИ) – 19 баллов, показатель мексаметрии – 24 МЕ. В качестве наружной терапии были назначены бензоилпероксид 2,5% в режиме 1 раз в день вечером, дерматокосметические средства для бережного очищения, увлажнения и защиты от солнца. При повторном визите через 3 мес.

- **Рисунок 3.** Пациент К.: этапы лечения
- **Figure 3.** Patient K.: stages of treatment



Примечание. А – пациент К. до лечения; В – спустя 12 нед. применения сыворотки против пигментации с тиамидолом, ликохалконом А и гиалуронатом натрия (пояснения в тексте).
Note. A – patient K. before treatment; B – after 12 weeks of using anti-pigmentation serum with thiamidol, licochalcone A and sodium hyaluronate (explanations in the text)

- **Рисунок 4.** Пациентка Т.: этапы лечения
- **Figure 4.** Female-patient T.: stages of treatment



Примечание. А – до назначения системного изотретиноина; В – через 2 мес. после начала лечения системным изотретиноином (тогда же к терапии добавлена сыворотка против пигментации с тиамидолом, ликохалконом А и гиалуронатом натрия); С – через 3 мес. после начала использования антипигментной сыворотки (пояснения в тексте).
Note. A – before treatment with systemic isotretinoin; B – 2 months after the prescription of systemic isotretinoin (at the same time serum with thiamidol, licochalcone A and sodium hyaluronate was added to therapy); C – 3 months of using anti-pigment serum (explanations in the text)

Eucerin Oil Control для проблемной кожи SPF 50+. При контрольном визите через 12 нед. отмечалось клиническое выздоровление. ДИКЖ – 1 балл; индекс РАНПИ – 0 баллов; показатель мексаметрии – до 1 МЕ (рис. 3В).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка Т. 23 лет обратилась к дерматологу с жалобами на воспалительные высыпания, рубцы и пигментные пятна на лице, преимущественно на коже щек и подбородка. Из анамнеза известно, что первые единичные высыпания, локализованные в указанных областях, появились в 14 лет. Ранее обращалась к врачу-дерматологу, было назначено наружное лечение, дававшее временный эффект. *Status localis*. Хронический процесс воспалительного характера, локализован на коже лица, преимущественно на коже щек и подбородка. Представлен комедонами, папулами, пустулами, постакне (участки поствоспалительной эритемы и гиперпигментации). Фототип III по классификации Т. Фитцпатрика (рис. 4А). На основании данных анамнеза и объективного осмотра был поставлен диагноз «L 70.0 акне, папулопустулезная форма, постакне». ДИКЖ – 18 баллов; индекс РАНПИ – 18 баллов, показатель мексаметрии – 24 МЕ. В связи с длительным, упорным течением акне и неэффективностью ранее проведенной терапии

было принято решение о назначении системных ретиноидов (изотретиноин в суточной дозе 0,5 мг/кг), также рекомендованы дерматокосметические средства для бережного очищения, увлажнения и защиты от солнца. При повторном визите через 2 мес. (рис. 4В) отмечена положительная динамика кожного процесса в виде практически полного исчезновения воспалительных элементов, но явления постакне сохранялись. ДИКЖ уменьшился до 11 баллов; индекс РАНР – до 12 баллов; показатель мексаметрии – до 16 МЕ. В дополнение к уже проводимой терапии с целью коррекции поствоспалительной гиперпигментации назначена сыворотка Eucerin Anti-Pigment в режиме 2 раза в день (утром и вечером). При контрольном визите через 3 мес. воспалительные элементы отсутствовали, выраженность рубцов постакне незначительно уменьшилась, значительно уменьшились проявления поствоспалительных эритемы и гиперпигментации. ДИКЖ – 1 балл; индекс РАНР – 2 балла; показатель мексаметрии – 3 МЕ (рис. 4С).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследований и подтверждают эффективность, безопасность и целесообразность назначения средств с тиамидолом для лечения поствоспалительной гиперпигментации, вызванной акне. Сыворотка Eucerin Anti-Pigment с тиамидолом, гиалуронатом натрия может быть использована в качестве монотерапии на этапе коррекции явлений постакне после завершения лечения основного заболевания, но более оправданным с точки зрения влияния постакне на качество жизни и психологическое состояние пациентов представляется назначение препарата в схемах комплексной терапии акне.



Поступила / Received 29.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.12.2023

Принята в печать / Accepted 21.12.2023

Список литературы / References

- Sood S, Jafferany M, Vinaya Kumar S. Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(12):3177–3182. <https://doi.org/10.1111/jocd.13753>.
- Tan J, Beissert S, Cook-Bolden F, Chavda R, Harper J, Hebert A et al. Impact of Facial Atrophic Acne Scars on Quality of Life: A Multi-country Population-Based Survey. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(1):115–123. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00628-1>.
- Острецова МН. Современный взгляд на проблему этиопатогенеза и классификации рубцовых проявлений симптомокомплекса постакне. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(3):167–173. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-167-173>. Ostreteva MN. Modern view of the etiopathogenesis and classification of acne scarring. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2017;20(3):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-167-173>.
- Akinboro AO, Ezejirofo OI, Olanrewaju FO, Oripelaye MM, Olabode OP, Ayodele OE, Onayemi EO. The impact of acne and facial post-inflammatory hyperpigmentation on quality of life and self-esteem of newly admitted Nigerian undergraduates. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;(11):245–252. <https://doi.org/10.2147/CCID.S158129>.
- Darji K, Varade R, West D, Armbrecht ES, Guo MA. Psychosocial Impact of Postinflammatory Hyperpigmentation in Patients with Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(5):18–23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479473/>.
- Shenoy A, Madan R. Post-Inflammatory Hyperpigmentation: A Review of Treatment Strategies. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(8):763–768. <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.4887>.
- Alexis AF, Harper JC, Stein Gold LF, Tan JKL. Treating acne in patients with skin of color. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(35):S71–S73. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.027>.
- Львов АН, Бондаренко ВВ, Игошина АВ, Сидоренко ЕЕ, Соколовская ЮА. Экскорированные акне как основа для постэруптивных гиперпигментаций: аналитический обзор и серия клинических наблюдений. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023;22(4):468–476. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2023/4/1199728492023041468>.
- Lvov AN, Bondarenko VV, Igoshina AV, Sidorenko EE, Sokolovskaya YuA. Excoriated acne as the basis for post-eruptive hyperpigmentation: analytical review and clinical observation series. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2023;22(4):468–476. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2023/4/1199728492023041468>.
- Maghfour J, Olayinka J, Hamzavi IH, Mohammad TF. A Focused review on the pathophysiology of post-inflammatory hyperpigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2022;35(3):320–327. <https://doi.org/10.1111/pcmr.13038>.
- Amici JM, Cogrel O, Jourdan M, Raimbault C, Canchy L, Kerob et al. Expert recommendations on supportive skin care for non-surgical and surgical procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(Suppl 3):16–33. <https://doi.org/10.1111/jdv.18855>.
- Chaowattanapanit S, Silpa-Archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: a comprehensive overview: treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):607–621. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.036>.
- Elbuluk N, Grimes P, Chien A, Hamzavi I, Alexis A, Taylor S et al. The Pathogenesis and Management of Acne-Induced Post-inflammatory Hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):829–836. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00633-4>.
- Roggenkamp D, Dlova N, Mann T, Batzer J, Riedel J, Kausch M et al. Effective reduction of post-inflammatory hyperpigmentation with the tyrosinase inhibitor isobutylamido-thiazolyl-resorcinol (Thiamidol). *Int J Cosmet Sci.* 2021;43(3):292–301. <https://doi.org/10.1111/ics.12694>.
- Taylor S, Grimes P, Lim J, Im S, Lui H. Postinflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(4):183–191. <https://doi.org/10.2310/7750.2009.08077>.
- Markiewicz E, Karaman-Jurukovska N, Mammone T, Idowu OC. Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Dark Skin: Molecular Mechanism and Skincare Implications. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;(15):2555–2565. <https://doi.org/10.2147/CCID.S385162>.
- Abad-Casintahan F, Chow SK, Goh CL, Kubba R, Hayashi N, Noppakun N et al. Frequency and characteristics of acne-related post-inflammatory hyperpigmentation. *J Dermatol.* 2016;43(7):826–828. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13263>.
- Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Rozas-Muñoz E, Mir-Bonafé JF, Trullàs C, Jourdan E et al. Sun exposure, a relevant exposome factor in acne patients and how photoprotection can improve outcomes. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(6):1919–1928. <https://doi.org/10.1111/jocd.15726>.
- Fu C, Chen J, Lu J, Yi L, Tong X, Kang L et al. Roles of inflammation factors in melanogenesis (Review). *Mol Med Rep.* 2020;21(3):1421–1430. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10950>.
- Lacz NL, Vafaie J, Kihiczak NI, Schwartz RA. Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *Int J Dermatol.* 2004;43(5):362–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02267.x>.
- Callender VD, St Surin-Lord S, Davis EC, MacLain M. Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(2):87–99. <https://doi.org/10.2165/11536930-000000000-00000>.
- Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(7):20–31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921758>.
- Грязева НВ, Тамразова АВ. Поствоспалительная гиперпигментация у пациентов с акне. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(31):68–73. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/postvospalitel'naya_giperpigmentatsiya_u_patsientov_s_akne.html.
- Gryazeva NV, Tamrazova AV. Post-inflammatory hyperpigmentation in acne patients. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(31):68–73. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/postvospalitel'naya_giperpigmentatsiya_u_patsientov_s_akne.html.
- Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(4):489–503. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0333-6>.
- Abanmi A, Al-Enezi M, Al Hammadi A, Galadari I, Kibbi AG, Zimmo S. Survey of acne-related post-inflammatory hyperpigmentation in the Middle East. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(6):578–581. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1542807>.
- Savory SA, Agim NG, Mao R, Peter S, Wang C, Maldonado G et al. Reliability assessment and validation of the postacne hyperpigmentation index (PAHI), a new instrument to measure postinflammatory hyperpigmentation from acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):108–114. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.017>.

26. Schuster B, Gallinger J, Philipp-Dormston WG, Vasek M, Layton AM. Less confident, successful and happy: patients with post-acne hyperpigmentation are stigmatized. *Br J Dermatol*. 2023;188(5):682–684. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad026>.
27. Dréno B, Tan J, Kang S, Rueda MJ, Lozada TV, Bettoli V, Layton AM. How People with Facial Acne Scars are Perceived in Society: an Online Survey. *Dermatol Ther*. 2016;6(2):207–218. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0113-x>.
28. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol*. 2021;184(2):219–225. <https://doi.org/10.1111/bjd.19477>.
29. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H et al. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601–1608. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.019>.
30. Mann T, Scherner C, Röhm KH, Kolbe L. Structure-Activity Relationships of Thiaryl Resorcinols, Potent and Selective Inhibitors of Human Tyrosinase. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):690. <https://doi.org/10.3390/ijms19030690>.
31. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691–1698.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.013>.
32. Simmler C, Lankin DC, Nikolić D, van Breemen RB, Pauli GF. Isolation and structural characterization of dihydrobenzofuran congeners of licochalcone A. *Fitoterapia*. 2017;121:6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.06.017>.
33. Sulzberger M, Worthmann AC, Holtzmann U, Buck B, Jung KA, Schoelermann AM et al. Effective treatment for sensitive skin: 4-t-butylcyclohexanol and licochalcone A. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(Suppl 1):9–17. <https://doi.org/10.1111/jdv.13529>.
34. Круглова ЛС, Грязева НВ. Вопросы терапии поствоспалительной гиперпигментации постакне. *Медицинский совет*. 2022;16(13):11–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-11-16>.
Kruglova LS, Gryazeva NV. Issues of therapy for post-acne post-inflammatory hyperpigmentation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(13):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-11-16>.

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

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

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:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Костецкая Анита Владимировна, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3899-9844>; kostetskaya.anita@gmail.com

Савастенко Алексей Леонидович, старший преподаватель кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>; savastenko-al@rudn.ru

Исмагуллаева Светлана Сергеевна, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>; morgunova85ss@gmail.com

Соколовская Юлия Андреевна, руководитель направления медицинского продвижения отдела дерматокосметики, ООО «Байерсдорф»; 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-3403-0841>; Julia.Sokolovskaya@Beiersdorf.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 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; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Anita V. Kostetskaya, Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3899-9844>; kostetskaya.anita@gmail.com

Aleksey L. Savastenko, Senior Lecturer, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>; savastenko-al@rudn.ru

Svetlana S. Ismatullaeva, Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>; morgunova85ss@gmail.com

Yulia A. Sokolovskaya, Head of Medical Department Eucerin Russia, Beiersdorf LLC; 9, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105064, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3403-0841>; Julia.Sokolovskaya@Beiersdorf.com

Экзема кистей – частый диагноз в повседневной практике

З.А. Невозинская¹, <https://orcid.org/0000-0002-5913-9635>, nezosia@mail.ru

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

И.М. Корсунская², <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

Одним из часто встречаемых дерматозов на приеме специалиста является экзема кистей. По некоторым данным, распространенность достигает почти 15% в популяции. Данное заболевание сильно сказывается на качестве жизни пациентов, их трудовой деятельности и прочих областях жизни. Патогенез экземы достаточно сложен и складывается из генетических факторов, влияния окружающей среды и различных раздражающих агентов, а также значимую роль в развитии заболевания играет нарушение эпидермального барьера. Например, часто от экземы рук страдают пациенты с atopическим дерматитом. Излишняя гигиена рук (частое мытье и использование спиртовых средств) также повышает риск развития этого неприятного дерматоза. Клинически различается острая и хроническая экзема. Первая проявляется эритемой, отеком, везикулезными высыпаниями. При хроническом течении кожа утолщается, появляется шелушение, эрозии и трещины. Обострения случаются несколько раз в год. Экзему кистей можно разделить на ирритантную, возникающую в ответ на контакт с физическими, механическими, химическими раздражителями, и аллергическую, спровоцированную контактом с аллергеном, вызывающим иммунологический ответ по типу IV. Также принято выделять белковый контактный дерматит, который относится к подтипу аллергической экземы. Традиционно для терапии экземы рук используются увлажняющие средства и топические глюкокортикостероиды. Среди последних особенно стоит отметить метилпреднизолона ацепонат (Адвантан®). Помимо выраженного терапевтического эффекта, его несомненное преимущество перед многими другими препаратами – возможность однократного применения в сутки. Этот факт положительно влияет на приверженность терапии. Данный ТГКС обладает хорошей переносимостью и высокой эффективностью в терапии экзематозных дерматозов, что подтверждено многолетним опытом его использования.

Ключевые слова: экзема рук, профессиональные дерматозы, метилпреднизолона ацепонат, клинические примеры, сенсibilизатор

Для цитирования: Невозинская ЗА, Сакания ЛР, Корсунская ИМ. Экзема кистей – частый диагноз в повседневной практике. *Медицинский совет*. 2024;18(2):98–102. <https://doi.org/10.21518/ms2024-033>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hand eczema: a common diagnosis in everyday practice

Zofia A. Nevozinskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-5913-9635>, nezosia@mail.ru

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

Irina M. Korsunskaya², <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

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

Abstract

Hand eczema is one of the most common dermatoses at the doctor's office during visits. There is some evidence that the prevalence rates reach almost 15% of the population. This disease greatly affects patients' quality of life, work activities and other areas of life. The eczema pathogenesis is quite complex and is built up of genetic factors, environmental effects and various irritating agents. Disturbances of skin barrier also plays a significant role in the development of the disease. For example, patients with atopic dermatitis often suffer from hand eczema. Excessive hand hygiene (frequent washing and use of alcohol-based products) also increases the risk of developing this unpleasant dermatosis. Clinical features distinguish acute from chronic eczema. Acute eczema manifests as erythema, oedema, and vesicular rashes. The chronic course is characterized by skin thickening, peeling, erosion and cracks. Exacerbations occur 2 or more times per year. Hand eczema can be divided into irritant, which develops in response to contact with physical, mechanical, and chemical irritants, and allergic, which is provoked by contact with an allergen that induces type IV immune response. It is also common to distinguish protein contact dermatitis, which

refers to a subtype of allergic eczema. Traditionally, moisturizers and topical corticosteroids are used for the treatment of hand eczema. Among topical corticosteroids, methylprednisolone aceponate (Advantan®) is especially worth noting. In addition to the pronounced therapeutic effect, the option to use it once a day is an undoubted advantage over many other drugs. This fact has a positive effect on therapy adherence. This topical corticosteroid is well tolerated and highly effective for the treatment of eczematous dermatitis, which is confirmed by many-year experience in using it.

Keywords: hand eczema, occupational dermatoses, methylprednisolone aceponate, clinical case reports, sensitizer

For citation: Nevozinskaya ZA, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. Hand eczema: a common diagnosis in everyday practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-033>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Экзема рук – это воспалительное заболевание, ограниченное кожей кистей и/или запястий. Распространенность экземы достигает 14,5% среди населения в целом [1]. Состояние часто является изнурительным и вызывает заметное ухудшение качества жизни пациентов [2].

Этиология экземы рук многофакторна, включает сложное взаимодействие генетики, окружающей среды и воздействия сенсibilizаторов. Дисфункция эпидермального барьера играет важную роль в развитии экземы рук, приводя к нарушению удержания влаги, повышению чувствительности и раздражению кожи [3].

Факторы риска экземы рук были тщательно изучены, при этом известно, что играют роль как эндогенные, так и экзогенные факторы [4]. Было обнаружено, что наиболее значимым эндогенным фактором риска является атопический дерматит [5–7], тогда как экзогенные факторы включают контактную аллергию [8, 9] и воздействие раздражителей [10]. Влажная работа и частое мытье рук также считаются факторами риска развития экземы рук [11]. В условиях пандемии COVID-19 для снижения распространения вируса рекомендовалось соблюдать гигиену рук, которая включает в себя мытье рук с мылом и использование спиртосодержащих средств для обработки рук. По данным метаанализа, мытье рук не менее 8–10 раз в день значительно повышало риск экземы рук по сравнению с мытьем рук меньшее количество раз; риск был еще выше, когда частота мытья рук была увеличена как минимум до 15–20 раз в день. Связь между соблюдением гигиены рук и риском экземы рук была постоянной независимо от географического региона или профессии [12].

Считается, что экзема рук связана с работой, если причиной расстройства является профессиональное воздействие, полностью или частично. Экзему рук, связанную с работой, следует подозревать, когда пациент сообщает о начале/обострении на работе и улучшении во время праздников и/или выходных [13]. Норвежское популяционное исследование показало, что распространенность экземы рук составляет 11,3%, из которых чуть более трети связано с работой [14].

РАЗНОВИДНОСТИ ПАТОЛОГИИ

Клинически полезно различать острую и хроническую экзему.

Острая экзема рук обычно проявляется в виде эритемы, отека, везикул и папул. Сыпь обычно начинается

с зудящих пузырьков размером в миллиметр, часто расположенных на ладонях и по бокам пальцев.

Хроническая экзема рук характеризуется эритемой, отеком, утолщением кожи, шелушением, трещинами и эрозиями. Случаи обычно имеют продолжительность более трех месяцев, с тремя или более обострениями в предыдущем году, при отсутствии какого-либо другого основного заболевания или инфекции и при отсутствии ответа на местную стероидную терапию [15].

Также можно классифицировать экзему рук по триггерному фактору.

Ирритантная экзема рук является результатом воспалительной реакции после воздействия химических, физических и/или механических раздражителей. Наиболее распространенной причиной является влажная работа. К профессиональным группам, которые особенно подвержены такому виду работ, относятся парикмахеры, медицинский персонал, уборщики, работники кухни/столовой, механики, строители и фермеры [16]. Чаще всего ирритантная экзема поражает женщин и молодых работников. Ирритантная экзема рук является диагнозом исключения, и пациентов необходимо обследовать на предмет возможных причин экземы, связанных с аллергией.

Аллергическая экзема рук возникает в результате контакта кожи с веществом, вызывающим иммунологический ответ, чаще всего клеточно-опосредованный (тип IV). Частыми профессиональными аллергенами являются краски для волос, консерванты, металлы, каучук, формальдегид, эпоксидная смола, акрилаты и изоцианаты [16]. К наиболее уязвимым профессиональным группам относятся парикмахеры, механики, сварщики и стоматологи [16].

Белковый контактный дерматит является подтипом аллергической контактной экземы. Он запускается при контакте кожи с белком, который инициирует IgE-опосредованный иммунологический ответ (тип I) с последующим развитием экземы. Точный патофизиологический механизм неизвестен. Пациент будет сообщать о зуде и жжении через несколько секунд или минут после воздействия соответствующего белка. Белковый контактный дерматит возникает у работников, чья профессия связана с влажной работой и частым контактом кожи с белками пищи, животных и/или растений. К уязвимым профессиональным группам относятся повара, рыбаки, пекари, ветеринары [16].

В течение многих лет стандарт лечения экземы рук включает в себя местные увлажняющие кремы и топические стероиды. Увлажнение кожи и использование

смягчающих средств остаются основой любого лечения экземы рук, поскольку нарушение эпидермального барьера играет ключевую роль в развитии заболевания. Кроме того, избегание аллергенов и раздражителей имеет первостепенное значение для предотвращения обострения заболевания. Все это обеспечивает основу для успешного лечения экземы рук с помощью фармакотерапевтических методов лечения [17]. Среди топических глюкокортикоидов для лечения экземы рук стоит выделить метилпреднизолона ацепонат (Адвантан®).

Метилпреднизолона ацепонат представляет собой негалогенированный диэфир 6 α -метилпреднизолона. Введение двух сложноэфирных групп приводит к образованию молекулы с повышенной липофильностью и улучшенным проникновением в кожу. По своей противовоспалительной активности он относится к сильным глюкокортикоидам (III класс по Европейской классификации). У людей его атрофогенный потенциал, оцениваемый по истончению кожи и телеангиэктазиям, оказывается ниже, чем у ряда других препаратов, принадлежащих к этому классу, таких как бетаметазона валерат 0,1% и мометазона фуроат 0,1% [18]. Было показано, что метилпреднизолона ацепонат (МПА) обеспечивает быстрое и высокоэффективное лечение экзематозных заболеваний. Он также имеет отличную местную и системную безопасность [19]. По сравнению с некоторыми другими топическими ГКС МПА имеет значительно улучшенный терапевтический индекс, т. е. повышение эффективности без пропорционального увеличения побочных эффектов. Еще одним несомненным преимуществом МПА является то, что препарат достаточно наносить 1 раз в день [20]. Данный факт повышает удобство терапии для пациентов и, следовательно, приверженность лечению. Также стоит отметить, что на российском рынке МПА (Адвантан®) представлен в нескольких формах: крем, эмульсия, мазь и жирная мазь, что позволяет индивидуализировать подход к пациенту и подобрать оптимальную форму препарата в зависимости от клинических проявлений экземы.

В нашей практике Адвантан® демонстрирует быстрое достижение выраженных клинических результатов и хорошую переносимость в терапии экземы рук

- **Рисунок 1.** Пациентка Г. до начала терапии
- **Figure 1.** A female patient prior to the treatment



и других дерматозов уже длительное время [21–23]. В качестве примеров эффективности различных форм МПА (Адвантан®) приводим несколько клинических примеров.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Г. 40 лет, обратилась по поводу зудящих высыпаний в области кистей и запястий. Связывает реакцию с применением нового моющего средства, использующегося в работе (клининговая компания).

Объективно: на коже кистей яркая гиперемия, везикулезные высыпания, единичные эрозивные элементы (*рис. 1*).

Пациентке выставлен диагноз «острая экзема кистей». Назначен крем метилпреднизолона ацепонат 0,1% (Адвантан®) 1 раз в сутки утром, для восстановления кожного барьера на ночь применять увлажняющие средства.

Через 7 дней пациентка отмечает отсутствие зуда, кожные покровы без гиперемии и высыпаний, остается небольшое шелушение (*рис. 2*). Рекомендовано продолжить использование увлажняющего средства.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент М. 59 лет, страдает экземой кистей в течение последних 5 лет. Текущее обострение возникло после работ на садоводческом участке. Предъявляет жалобы на интенсивный зуд.

Объективно: на кожных покровах кистей крупнопластинчатое шелушение, трещины, единичные эрозивные высыпания, гиперемия, выраженная инфильтрация (*рис. 3*).

Пациенту выставлен диагноз «хроническая экзема кистей в стадии обострения». Назначена мазь метилпреднизолона ацепонат 0,1% (Адвантан®) 1 раз в сутки утром, увлажняющее средство 1 раз в сутки на ночь для восстановления кожного барьера.

Через 10 дней пациент отмечает снижение интенсивности зуда, на коже остается легкая гиперемия, отсутствует инфильтрация, остается шелушение (*рис. 4*). Рекомендовано продолжить применение мази до 14 дней и дальнейшее использование увлажняющего средства.

- **Рисунок 2.** Пациентка Г. через 7 дней применения метилпреднизолона ацепоната
- **Figure 2.** A female patient after 15 days of using methylprednisolone aceponate



● **Рисунок 3.** Пациент М. до начала терапии
 ● **Figure 3.** A female patient prior to the treatment



● **Рисунок 4.** Пациент М. через 10 дней применения метил-преднизолона ацепоната
 ● **Figure 4.** A female patient after 10 days of using methylprednisolone aceponate



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экзема рук является одним из самых распространенных кожных заболеваний, встречающихся на приеме у специалистов. Данное заболевание имеет серьезные последствия для качества жизни и часто приводит к потере производительности и нарушениям трудовой деятельности. Иногда для определения провоцирующего фактора

требуется активное сотрудничество между врачами общей практики, дерматологами и другими специалистами. Профилактика, ранняя диагностика и вмешательство важны для предотвращения перехода заболевания в хроническую форму.



Поступила / Received 29.12.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2024
 Принята в печать / Accepted 16.01.2024

Список литературы / References

1. Quaaade AS, Simonsen AB, Halling A-S, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population – a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2021;84(6):361–374. <https://doi.org/10.1111/cod.13804>.
2. Charan U, Peter CV, Pulimood S. Impact of hand eczema severity on quality of life. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(2):102–105. 10.4103/2229-5178.110629.
3. Molin S. Pathogenesis of hand eczema. *Hautarzt*. 2019;70(10):755–759. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04474-5>.
4. Diepgen TL, Weisshaar E. Risk factors in hand eczema. In: Alikhan A, Lachapelle J-M, Maibach HI (eds.). *Textbook of Hand Eczema*. Springer Berlin Heidelberg; 2014, pp. 85–97. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-39546-8>.
5. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2010;62(2):75–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01669.x>.
6. Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Hand eczema in the Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS): prevalence, incidence and risk factors from adolescence to adulthood. *Brit J Dermatol*. 2014;171(2):313–323. <https://doi.org/10.1111/bjd.12963>.
7. Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T. Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Brit J Dermatol*. 2003;149(6):1214–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.05678.x>.
8. Meding B, Liden C, Berglind N. Self-diagnosed dermatitis in adults: results from a population survey in Stockholm. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):341–345. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450604.x>.
9. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(5):359–364. <https://doi.org/10.1080/000155502320624096>.
10. Karagounis TK, Cohen DE. Occupational Hand Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(4):201–212. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01070-5>.
11. Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menné T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Brit J Dermatol*. 2007;157(3):552–557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08088.x>.
12. Loh EW, Yew YW. Hand hygiene and hand eczema: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2022;87(4):303–314. <https://doi.org/10.1111/cod.14133>.
13. Alfonso JH, Bauer A, Bensefa-Colas L, Boman A, Bubas M, Constandt L et al. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe – position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl. 4):31–43. <https://doi.org/10.1111/jdv.14319>.
14. Vindenes HK, Svanes C, Lygre SHL, Hollund BE, Langhammer A, Bertelsen RJ. Prevalence of, and work-related risk factors for, hand eczema in a Norwegian general population (The HUNT Study). *Contact Dermatitis*. 2017;77(4):214–223. <https://doi.org/10.1111/cod.12800>.
15. Apfelbacher CJ, Akst W, Molin S, Schmitt J, Bauer A, Weisshaar E et al. CARPE: a registry project of the German Dermatological Society (DDG) for the characterization and care of chronic hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(9):682–688. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07694.x>.
16. European Agency for Safety and Health at Work. *Occupational skin diseases and dermal exposure in the European Union (EU-25): policy and practice overview*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. 107 p. Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6223a874-f907-402f-bf5a-f6f54f537f80>.
17. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2007;57(4):203–210. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01179.x>.
18. Haria M, Balfour JA. Methylprednisolone Aceponate. *Clin Immunother*. 1995;3(2):241–253. <https://doi.org/10.1007/BF03259059>.
19. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update. *Int J Clin Pract*. 2006;60(1):85–92. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x>.
20. García Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl. 6):9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04711.x>.
21. Маргиева АВ, Хайлов ПМ, Крысанов ИС, Корсунская ИМ, Авксентьева МВ. Фармакоэкономический анализ применения метилпреднизолона ацепоната (Авантан) при лечении атопического дерматита и экземы. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;(1):14–21. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2011/1>.

- Margieva AV, Hajlov PM, Krysanov IS, Korsunskaja IM, Avxentyeva MV. Pharmacoeconomic analysis of Methylprednisolone aceponate (Advantan) for treatment of atopic dermatitis and eczema. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2011;(1):14–21. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2011/1>.
22. Корсунская ИМ, Дворянкова ЕВ. Роль формы топического глюкокортико-стероида в достижении оптимального эффекта терапии стероидчув-ствительных дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(4):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2012/4/031997-28492012416>.
- Korsunskaja IM, Dvoriankova EV. Role of topical corticosteroid formulation in achieving the optimal effect of therapy for steroid-responsive dermato-
ses. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(4):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2012/4/031997-28492012416>.
23. Корсунская ИМ, Лукашова НА, Невозинская ЗА, Агафонова ЕЕ. Результаты исследования эффективности негалогенизированных корти-костероидов в терапии хронической экземы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008;6(4):101–105. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=jwfdl&ysclid=lsap24brd0914539762>.
- Korsunskaya IM, Lukashova NA, Nevozhinskaya ZA, Agafonova EE. Results of investigating the efficacy of non-halogenated cor-ticosteroids in thera-
py for chronic eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2008;6(4):101–105. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=jwfdl&ysclid=lsap24brd0914539762>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад в 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:

Невозинская Зофия Анатольевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косме-
тологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; nezosia@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 теоретиче-
ских проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; sakania.luiz@yandex.ru

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

Information about the authors:

Zofia A. Nevozhinskaya, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology;
20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; nezosia@mail.ru

Luiza R. Sakaniya, Dermatovenerologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cos-
metology; 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 M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology
of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Околораневые поражения кожи аллергической природы

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

Г.А. Шевченко³, <https://orcid.org/0000-0002-2572-2312>, gqeef@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 Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Околораневые дерматозы – достаточно распространенное явление в клинической практике. Как правило, все они имеют аллергическую природу и развиваются на коже вокруг раневой поверхности как первичных ран, так и послеоперационных. Околораневые поражения кожи могут быть представлены паратравматической экземой, простым контактным или аллергическим дерматитом. Все эти дерматозы могут осложняться присоединением вторичной инфекции, бактериальной или микотической, как экзогенной, так и эндогенной, что существенно осложняет течение самого дерматита и заживление раны. В процессе оказания хирургической помощи на всех ее этапах: как в пред- и послеоперационном периоде, так и в ходе проведения оперативного вмешательства пациент подвергается воздействию достаточно большого количества потенциальных аллергенов. Среди них могут быть лекарственные и антисептические средства, шовный материал, имплантаты и даже в некоторых случаях латексные перчатки медицинских работников. Отдельно в плане потенциальных аллергенов следует выделить очаги хронической инфекции в организме пациента, а также вторичной раневой инфекции. Наличие околораневых дерматозов часто является причиной отсроченного хирургического лечения ран, а также может стать препятствием для проведения хирургического лечения и заживления раневой поверхности. Кроме этого, развившаяся паратравматическая экзема может приобрести хроническое течение и способствовать дальнейшему распространению воспалительного процесса. Таким образом, околораневые дерматозы являются актуальной междисциплинарной проблемой. Пациенты с околораневыми дерматозами требуют индивидуального подбора комплексной терапии и дополнительной консультативной помощи узких специалистов. Фиксированные комбинации топических глюкокортикоидов с антибиотиками и антимикотиками могут быть препаратами выбора для пациентов с околораневым экзематозным процессом с учетом комплексного патогенетического воздействия и удобства применения. В статье приведены клинические случаи развития дерматозов у пациентов хирургического профиля.

Ключевые слова: околораневые дерматозы, паратравматическая экзема, аллергический контактный дерматит, инфекции, воспаление, раны, язвенный дефект

Для цитирования: Дворянкова ЕВ, Шевченко ГА. Околораневые поражения кожи аллергической природы. *Медицинский совет*. 2024;18(2):105–110. <https://doi.org/10.21518/ms2024-065>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peri-wound skin lesions of allergic nature

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

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

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

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

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

Abstract

Peri-wound dermatoses are a fairly common occurrence in clinical practice. In general, they are all allergic in nature and occur on the skin around the surface area of both primary and postoperative wounds. Peri-wound skin lesions can develop as paratraumatic eczema, simple contact or allergic dermatitis. All these dermatoses can be complicated by a secondary bacterial or mycotic infection, both exogenous and endogenous, which significantly complicates the course of the dermatitis itself and wound healing. The patient is exposed to a fairly large number of potential allergens in the course of surgical care provided at all stages: both in the pre- and postoperative period, and during the surgical intervention. Among them may be drugs and antiseptics, surgical sutures, implants, and even latex gloves of healthcare practitioners in some cases. When it comes to potential allergens, foci of chronic infection in the patient's body, as well as secondary wound infections should be noted as a separate matter. The presence of peri-wound dermatoses is the most common cause of delayed surgical debridement, and can also become an obstacle to surgical treatment and healing of the wound surface. In addition, pre-existing paratraumatic eczema can progress to a chronic course and contribute to the further spread of the inflammatory process.

Thus, peri-wound dermatoses are a pressing interdisciplinary issue. Patients with peri-wound dermatoses require a personalized selection of combination therapy and additional consultative assistance from highly specialized doctors. Fixed-dose topical glucocorticoids combined with antibiotics and antimycotics may be the drugs of choice for patients with peri-wound eczematous process, with due account for complex pathogenetic effects and ease of use. The article describes clinical cases of dermatoses developed in surgical patients.

Keywords: peri-wound dermatoses, paratraumatic eczema, allergic contact dermatitis, infections, inflammation, wounds, ulcerous defect

For citation: Dvoriankova EV, Shevchenko GA. Peri-wound skin lesions of allergic nature. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):105–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-065>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих веков человечество использовало и постоянно совершенствовало хирургические методы оказания медицинской помощи. За последнее столетие были усовершенствованы прежние методы и открыто большое количество новых материалов, используемых в хирургической практике. Но вместе с тем стали возрастать проблемы околораневых дерматозов, так как ряд медицинских средств (лекарственные, антисептические средства, шовный, перевязочный материал и пр.) могут вызывать сенсibilизацию и становиться причиной развития аллергического контактного дерматита, экземы. Кроме первичного поражения кожи, возможно возникновение вторичных дерматитов: контактного аллергического дерматита и паратравматической экземы на коже вокруг раневой поверхности при присоединении вторичной инфекции. Развитие околораневых дерматозов часто существенно затрудняет выполнение хирургического лечения травмы, заживление раневой поверхности и требует комплексного подхода с участием врачей разных специальностей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Паратравматическая (околораневая) экзема, согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, представляет островоспалительный дерматоз, характеризующийся эритемой, экссудативными папулами и (или) пустулами, корками, которые возникают в области послеоперационных рубцов, при переломах костей, остеосинтезе, местах наложения повязок [1]. При этом возможно поверхностное склерозирование кожи и отложение гемосидерина в тканях. Этот тип экземы развивается в результате комплексного воздействия эндогенных и экзогенных факторов. С точки зрения современной отечественной классификации экзем паратравматическая экзема является подтипом микробной. Поэтому достаточно часто этот вид экземы бывает ассоциирован не столько с присоединением вторичной инфекции, сколько с наличием очагов хронической бактериальной или микотической инфекции. Тем не менее не стоит полностью исключать сенсibilизирующее влияние присоединившейся патогенной кожной флоры, которая будет не только сама вызывать

сенсibilизацию макроорганизма, но и усугублять аллергические реакции, возникшие в силу других причин, а также препятствовать заживлению ран.

Клинически околораневую экзему бывает сложно дифференцировать от контактного дерматита, развивающегося на фоне проведения хирургического воздействия, который характеризуется зудом, появлением эритемы, папуловезикулярных высыпаний спустя 48–96 ч после проведения операции непосредственно в месте воздействия на кожу аллергена, и являющегося проявлением реакции гиперчувствительности замедленного типа. Кроме этого, возможно развитие простого контактного дерматита как результата прямого раздражающего воздействия на кожу различных аллергенов. В любом случае возникновение на коже локального аллергического воспаления может привести к плохому заживлению раны и в некоторых случаях – к расхождению ее краев [2]. Возникшая проблема еще будет усугубляться тем, что клинические проявления аллергических дерматозов могут сохраняться в течение нескольких недель после прекращения воздействия раздражающих факторов. При этом воспаление вокруг раны иногда схоже с целлюлитом, что приводит к ошибке в диагностике и задержке в проведении адекватного лечения, а также к ненужному приему антибиотиков. Кроме этого, даже при своевременной постановке правильного диагноза в случае аллергического дерматита бывает трудно точно определить его причину. Поскольку пациенты хирургического профиля подвержены предоперационному применению антисептиков и анестетиков, самому оперативному вмешательству с использованием стерильных металлических инструментов, использованию шовного материала, а также последующему послеоперационному уходу, то бывает практически невозможно определить аллерген, вызвавший дерматоз в каждом конкретном случае. Тем не менее на разных этапах оказания хирургической помощи возможно выделение некоторых потенциальных аллергенов.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Наиболее частыми аллергенами, вызывающими кожные аллергические реакции, на этапе подготовки к операции являются антисептики, анестетики и перманентные медицинские маркеры.

Антисептики, которыми обрабатывается участок кожного покрова в пределах планируемого хирургического поля, часто содержат от 7,5 до 10% повидон-йода, отличающегося самой высокой концентрацией свободного йода в жидкой форме [3]. При применении такого рода препаратов имеется высокий риск развития простого контактного дерматита [4]. Но несмотря на то что простой контактный дерматит на фоне применения повидон-йода в клинической практике встречается наиболее часто, это вещество может вызывать аллергический контактный дерматит [5].

Другим широко используемым антисептиком является хлоргексидин, который применяется в медицине с 1970-х гг. В хирургии используют средства, содержащие от 2 до 4% хлоргексидина, которые становятся все более популярными и обладают высоким антимикробным потенциалом [6]. Хлоргексидин обладает низким аллергенным потенциалом, но в некоторых случаях также может вызывать простой контактный и аллергический дерматит [7].

Еще одним часто используемым в хирургической практике антисептиком является изопропиловый спирт. Исторически изопропиловый спирт считался слабым раздражителем кожи и глаз с низким аллергенным потенциалом. Однако было обнаружено, что достаточно большое количество пациентов с различными экзема-тозными поражениями кожи и контактом с этим веществом в анамнезе имеет к нему сенсibilизацию, подтвержденную в ходе проведения патч-тестирования [8]. Поэтому, несмотря на то что имеется мало сообщений о развитии аллергических реакций на изопропиловый спирт, аллергический контактный дерматит на фоне применения этого вещества может встречаться чаще, чем считалось ранее.

Местные анестетики, которые применяются на кожу и (или) вводятся в мягкие ткани, также могут привести к аллергическому контактному дерматиту у сенсibilизированных пациентов. При этом на фоне использования этих средств очень редко могут развиваться IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа [9].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ В ХОДЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Защитные перчатки из латекса являются достаточно частой причиной развития аллергического контактного дерматита не только у медицинских работников, но и у пациентов. Кроме этого, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа может быть обусловлено сенсibilизацией к меркаптосоединениям, тиурамам, тиомочевине, карбаматам, которые улучшают эластичность резиновых изделий и содержатся в нитриловых перчатках [10].

Металлы, входящие в состав ортопедических имплантатов – пластин, спиц, винтов, могут стать причиной не-состоятельности этих конструкций в результате развития аллергических реакций. Чаще всего такие явления

вызывают никель, кобальт, хром [11]. Однако были описаны и случаи развития дерматита в месте проекции имплантата с исчезновением симптомов поражения кожи после эксплантации, что подразумевает причинно-следственную связь между этими событиями [12]. Поэтому в настоящее время считается целесообразным проведение патч-тестирования перед установкой металлических ортопедических имплантатов у пациентов с признаками аллергии на металлы в анамнезе. Несмотря на то что причинно-следственная связь между сенсibilизацией к металлу и развитием не-состоятельности имплантата часто неясна, представляется целесообразным избегать имплантации медицинских изделий из тех соединений, к которым пациент был явно чувствителен до операции [13].

Развитие аллергии на металлы при других хирургических манипуляциях в научной литературе описано не-достаточно хорошо, возможно, из-за отсутствия достоверных доказательств, а также в связи с чрезвычайной редкостью возникновения такого явления в результате кратковременного контакта инструмента с тканями пациента. Тем не менее металлические хирургические инструменты, которые обычно изготавливаются из нержавеющей стали, также предположительно могут привести к аллергическому контактному дерматиту у пациента, гиперчувствительного к какому-либо металлу.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОСТОПЕРАЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Послеоперационные медицинские воздействия, на фоне проведения которых могут развиваться высыпания на коже аллергического генеза, включают контакт с материалами для закрытия операционной раны и последующего ухода за ней.

Шовные материалы чрезвычайно редко вызывают аллергические реакции. Поэтому они чаще становятся причиной простого контактного дерматита, но не аллергического. Тем не менее кетгутый шовный материал с хромым покрытием был назван важной причиной аллергического контактного дерматита еще в 1986 г. [14]. Такие хирургические нити содержат сразу два материала с высоким аллергенным потенциалом – коллаген и соли хрома, что у сенсibilизированных пациентов может способствовать развитию не-состоятельности швов, присоединению вторичной инфекции, формированию послеоперационных спаек. Кроме этого, были опубликованы сообщения о развитии перекрестных IgE-опосредованных реакций на коллаген кетгута у пациентов с переменной перекрестной реактивностью с пищевым коллагеном, таким как желатин [15].

Еще одной причиной развития аллергических реакций на коже в хирургической практике может быть шовный материал, покрытый антибактериальными веществами, например, триклозаном [16].

Медицинские клеи, содержащие цианоакрилат, не-редко могут приводить к развитию аллергического контактного дерматита и обострению экземы [2].

Метакрилаты содержатся в костных и зубных цементах и имеют структурное сходство с цианоакрилатами, поэтому имеется предположение о наличии возможной перекрестной реактивности этих продуктов, однако единого мнения в этом вопросе сформировано не было.

Скобы для сведения краев раны, содержащие никель и хром, могут становиться причиной развития околораневых аллергических дерматитов, так же как и другие металлосодержащие имплантаты и инструменты на этапе проведения операции.

Антибиотики для местного применения являются печально известными сенсибилизаторами кожи, приводящими к развитию различных локальных кожных аллергических заболеваний, а также генерализованных экзематозных реакций у пациентов, гиперчувствительных к местным антибиотикам, при повторном введении этих препаратов парентерально.

И, наконец, перевязочные материалы, в том числе самклеящиеся повязки, бинты и салфетки, которые также могут быть пропитаны лекарственными препаратами, включая антибиотики, могут вызывать сенсибилизацию с последующим развитием аллергических заболеваний кожи. Но следует учитывать, что перевязочные материалы, помимо аллергического дерматита, могут вызывать и простой контактный дерматит.

ТЕРАПИЯ

При лечении дерматозов аллергического генеза у пациентов хирургического профиля в первую очередь стараются элиминировать этиологические факторы, что в ряде случаев бывает невозможно по объективным причинам. Поэтому терапия в большинстве случаев симптоматическая. При выраженном зуде назначают антигистаминные препараты для приема внутрь. Для наружной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями назначают топические глюкокортикоиды, которые обладают противовоспалительным и противоаллергическим действием. Учитывая, что паратравматическая экзема рассматривается как подвид микробной, а пациенты, нуждающиеся в хирургической помощи в результате получения травмы, часто имеют инфицированные раны, в соответствии с клиническими рекомендациями таким пациентам оправдано назначение фиксированных комбинаций топических глюкокортикоидов с антибиотиками и антимикотиками, которые оказывают комплексное действие. Примером такого средства является Акридерм ГК, представляющий собой комбинацию бетаметазона, гентамицина и клотримазола и выпускаемый в виде крема и мази.

В качестве примеров приведем собственные клинические наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент М., 73 года, обратился в поликлинику с жалобами на появление язвенного дефекта на коже левой подошвы в пяточной области. Был направлен хирургом на консультацию к дерматологу. Из анамнеза известно, что

у пациента в 2010 г. был диагностирован сахарный диабет 2-го типа, назначенную сахароснижающую терапию принимает эпизодически, диету не соблюдает. На момент осмотра на коже левой подошвы в пяточной области локализован язвенно-некротический очаг диаметром 7 см с подрытыми краями, некротической коркой и гнойным отделяемым на поверхности. По периферии очага визуализируется ишемический ореол. Левая голень с плотным отеком, кожа гиперемирована, покрыта желтыми серозно-гнойными корками, на ее поверхности отмечается экссудация, трещины в области естественных складок (рис. 1). На момент осмотра при проведении общего анализа крови отмечается лейкоцитоз, смещение лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов до 36 мм/ч, сывороточный уровень глюкозы – 12,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 10,7%. Пациенту поставлен диагноз «сахарный диабет 2-го типа; нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы; микробная экзема». Пациент был направлен на консультацию и коррекцию сахароснижающей терапии к эндокринологу. Для устранения островоспалительных проявлений экзематозного процесса был назначен крем Акридерм ГК 2 раза в сутки в течение 14 дней. После положительной динамики и разрешения экзематозного процесса хирургом запланирована хирургическая реваскуляризация с последующим решением вопроса о возможности закрытия язвенного дефекта.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Г., 56 лет, обратился с жалобами на болезненную укушенную рану пальца левой руки, интенсивный зуд. Из анамнеза известно, что 5 дней назад пациента Г. укусила собака. Он находился на даче, за медицинской помощью не обращался, самостоятельно наружно для обработки раны применял 40%-й спирт (протирали рану водкой). При осмотре на пальце I правой кисти локализована укушенная рана с неровными рваными краями, наслоениями фибрина на дне. По

● **Рисунок 1.** Пациент М., нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы

● **Figure 1.** Patient M.: neuroischemic diabetic foot syndrome



периферии раны наблюдаются отдельные участки грануляции. Кожные покровы вокруг раны гиперемированы, отечны, с участками отслоившегося эпителия, папулезными и геморрагическими элементами (рис. 2). Хирургом проведена первичная хирургическая обработка раны, введен столбнячный анатоксин. Для купирования проявлений простого контактного дерматита с присоединением вторичной инфекции вокруг раны дерматологом было рекомендовано нанесение крема Акридерм ГК 2 раза в сутки в течение 10 дней, уже на 2-е сутки наблюдалось уменьшение отечности и гиперемии, полное разрешение воспалительного процесса – на 10-й день терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка А., 48 лет, обратилась к дерматологу после проведения хирургической реваскуляризации для закрытия язвенного дефекта на правой голени. Однако, несмотря на полное восстановление кровоснабжения нижней конечности, отмечалась отечность правой голени, эритематозно-сквамозные высыпания вокруг язвенного дефекта 5,0 × 3,0, покрытого некротическим струпом, гиперкератоз, шелушение на коже подошвы. Пациентка предъявляла жалобы на зуд кожи, ощущение тяжести в области пораженной конечности (рис. 3). Эритематозно-сквамозные высыпания на коже голени были расценены как проявления паратравматической экземы. Пациентке был назначен крем Акридерм ГК 2 раза в сутки в течение 10 дней, ношение компрессионного белья. После разрешения воспалительных проявлений на коже голени пациентке была проведена аутодерматотрансплантация кожного лоскута на сосудистой ножке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Околораневые дерматозы являются актуальной междисциплинарной проблемой. В хирургической практике нередко встречаются клинические случаи развития околораневых дерматозов, сопровождающихся остро-воспалительной реакцией на коже. Данные изменения кожного покрова в ряде случаев существенно затрудняют проведение хирургического лечения и становятся причиной отказов от оперативного вмешательства. Пациенты с околораневыми дерматозами требуют индивидуального подбора комплексной терапии и дополнительной консультативной помощи узких специалистов.

- **Рисунок 2.** Пациент Г., укушенная рана, вторичный дерматит
● **Figure 2.** Patient G.: bite wound, secondary dermatitis



- **Рисунок 3.** Пациентка А., язвенный дефект на правой голени
● **Figure 3.** Patient A.: ulcerous defect on the right lower leg



Фиксированные комбинации топических глюкокортикоидов с антибиотиками и антимикотиками могут быть препаратами выбора для пациентов с околораневым экзematозным процессом с учетом комплексного патогенетического воздействия и удобства применения.

Поступила / Received 12.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2024
Принята в печать / Accepted 10.02.2024

Список литературы / References

1. Кубанов АА, Хардинова СА, Заславский ДВ, Новиков ЮА, Радул ЕВ, Правдина ОВ и др. Экзема: клинические рекомендации. М.; 2021. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/246_2.
2. Bowen C, Bidinger J, Hivnor C, Hoover A, Henning JS. Allergic contact dermatitis to 2-octyl cyanoacrylate. *Cutis*. 2014;94(4):183–186. Available at: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/CT094100183.pdf>.
3. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg*. 2017;44:260–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.073>.
4. Kaur M, Karadia P, Singh S. Povidone-iodine-induced disseminated irritant contact dermatitis. *BMJ Case Rep*. 2022;15(11):e251926. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-251926>.
5. Velázquez D, Zamberk P, Suárez R, Lázaro P. Allergic contact dermatitis to povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. 2009;60(6):348–349. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01559.x>.
6. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med*. 2010;362(1):18–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810988>.
7. Toholka R, Nixon R. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine. *Australas J Dermatol*. 2013;54(4):303–306. <https://doi.org/10.1111/ajd.12087>.
8. García-Gavín J, Lissens R, Timmermans A, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by isopropyl alcohol: a missed allergen? *Contact Dermatitis*. 2011;65(2):101–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01936.x>.

9. Haugen RN, Brown CW. Case reports: type I hypersensitivity to lidocaine. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(12):1222–1223. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18189063/>.
10. Pontén A, Hamnerius N, Bruze M, Hansson C, Persson C, Svedman C et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by sterile non-latex protective gloves: clinical investigation and chemical analyses. *Contact Dermatitis.* 2013;68(2):103–110. <https://doi.org/10.1111/cod.12010>.
11. Middleton S, Toms A. Allergy in total knee arthroplasty: a review of the facts. *Bone Joint J.* 2016;98-B(4):437–441. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B4.36767>.
12. Atanaskova Mesinkovska N, Tellez A, Molina L, Honari G, Sood A, Barsoum W, Taylor JS. The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch Dermatol.* 2012;148(6):687–693. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.2561>.
13. Schallock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants – diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis.* 2012;66(1):4–19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01971.x>.
14. Engler RJ, Weber CB, Turnicky R. Hypersensitivity to chromated catgut sutures: a case report and review of the literature. *Ann Allergy.* 1986;56(4):317–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3963524/>.
15. Mullins RJ, Richards C, Walker T. Allergic reactions to oral, surgical and topical bovine collagen. Anaphylactic risk for surgeons. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1996;24(3):257–260. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1996.tb01589.x>.
16. Sprowson AP, Jensen CD, Parsons N, Partington P, Emmerson K, Carlisle I et al. The effect of triclosan coated sutures on rate of surgical site infection after hip and knee replacement: a protocol for a double-blind randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:237. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-237>.

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.

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 Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; edvoriankova@gmail.com

Шевченко Григорий Алексеевич, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gqeef@mail.ru

Information about the authors:

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

Grigory A. Shevchenko, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gqeef@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: механизмы коморбидности и подходы к терапии

М.А. Ливзан, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

О.В. Гаус✉, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

И.Н. Екимов, <https://orcid.org/0000-0001-6233-3482>, ekimov_ilia@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частым вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата. Хотя точная этиология псориаза не установлена, было выявлено несколько факторов риска, включая семейный анамнез, курение и ожирение. Высокая распространенность у пациентов с псориазом ожирения, различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения позволяет рассматривать его в качестве индикатора имеющихся у пациента метаболических расстройств. В структуре коморбидности больных с псориазом особое внимание привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени среди взрослого населения во многих странах мира, в том числе в России. Появившиеся в последние годы сведения демонстрируют, что у пациентов с псориазом чаще диагностируется НАЖБП независимо от наличия метаболического синдрома и других традиционных факторов риска, при этом наличие НАЖБП ассоциировано с более тяжелым течением и худшими исходами псориаза. С другой стороны, отмечено негативное влияние псориаза на течение патологии печени. В этой связи особо актуальным представляется изучение этиологических факторов и патогенетических звеньев, лежащих в основе данной коморбидности, как потенциальных мишеней для таргетной терапии, позволяющей повысить эффективность лечения данной когорты больных. Целью настоящей обзорной публикации является обобщение и систематизация имеющихся данных о распространенности в популяции коморбидности псориаза и НАЖБП, механизмах ее формирования и подходах к ведению пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, псориаз, коморбидность, провоспалительные цитокины, адипокины, повышенная кишечная проницаемость, эссенциальные фосфолипиды, глицеризиновая кислота

Для цитирования: Ливзан МА, Гаус ОВ, Екимов ИН. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: механизмы коморбидности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(2):113–120. <https://doi.org/10.21518/ms2024-045>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: mechanisms of comorbidity and approaches to therapy

Maria A. Livzan, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Olga V. Gaus✉, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

Ilya N. Ekimov, <https://orcid.org/0000-0001-6233-3482>, ekimov_ilia@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic immune-mediated skin disease of a multifactorial nature, characterized by accelerated proliferation of keratinocytes and impaired differentiation, an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, with frequent involvement of the musculoskeletal system in the pathological process. The etiology of psoriasis is unknown, but several risk factors have been identified, including family history, smoking and obesity. The high prevalence of obesity, diseases of the cardiovascular system and digestive organs in patients with psoriasis allows us to consider it as an indicator of the patient's metabolic disorders. In the structure of comorbidity of patients with psoriasis, special attention is drawn to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which occupies a leading position in the structure of the incidence of chronic diffuse liver diseases among the adult population in many countries of the world, including Russia. Patients with psoriasis are more often diagnosed with NAFLD, regardless of the presence of metabolic syndrome and other traditional risk factors. The presence of NAFLD is associated with more severe psoriasis and worse outcomes. On the other hand, a negative effect of psoriasis on the course of liver pathology has been noted. In this regard, it seems particularly relevant to study the etiological factors and pathogenetic links underlying this comorbidity, as potential targets for targeted therapy, which can improve the effectiveness of treatment for this cohort of patients. The purpose of this review publication is to summarize and systematize the available data on the prevalence of comorbidity of psoriasis and NAFLD in the population, the mechanisms of its formation and approaches to patient management.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, psoriasis, comorbidity, proinflammatory cytokines, adipokines, increased intestinal permeability, essential phospholipids, glycyrrhizic acid

For citation: Livzan MA, Gaus OV, Ekimov IN. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: mechanisms of comorbidity and approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-045>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное генетически детерминированное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частым вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата. Патоморфологически псориаз характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, развитием иммунных реакций, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. Распространенность псориаза в мире, по различным оценкам, составляет 2–4% взрослого населения [1]. При этом отмечается значительная вариабельность в зависимости от географического положения и этнической принадлежности, что, скорее всего, объясняется воздействием различных генетических и средовых факторов. В некоторых африканских и азиатских сообществах псориаз встречается реже, тогда как в скандинавских популяциях его распространенность может достигать 11% [2]. Псориаз редко диагностируется у японцев [3] и почти не встречается среди австралийских аборигенов [4]. Хотя точная этиология псориаза не установлена, было выявлено несколько факторов риска, включая семейный анамнез, курение и ожирение [5].

Накопленные к настоящему времени данные о широкой распространенности у пациентов с псориазом различных заболеваний органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы позволяют рассматривать его в качестве индикатора имеющихся у пациента метаболических расстройств. В структуре коморбидности больных с псориазом особое внимание привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая занимает одну из лидирующих позиций среди патологии гепатобилиарной системы. В Российской Федерации распространенность НАЖБП среди взрослого населения составляет 37% [6]. Появившиеся в последние годы сведения о том, что НАЖБП может негативно влиять на течение псориаза [7–10], подчеркивают актуальность изучения данной коморбидности, выявления общих этиологических и патогенетических факторов как потенциальных мишеней для таргетной терапии, позволяющей повысить эффективность лечения данной когорты больных.

Целью настоящей публикации является систематизация современных данных о коморбидности псориаза и НАЖБП, механизмах ее формирования и подходах к ведению пациентов.

КОМОРБИДНОСТЬ ПСОРИАЗА И НАЖБП: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ

В 2001 г. A. Lonardo et al. первыми описали 3 случая диагностированного по результатам биопсии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов, страдающих вульгарным псориазом [11]. Аналогичным образом, T. Matsumoto et al. описали наблюдение молодого мужчины с ожирением, псориазом и НАСГ, состояние которого улучшилось после соблюдения гипокалорийной диеты [12].

После появления этих сообщений были проведены многочисленные наблюдательные исследования (перекрестные и типа случай-контроль) для оценки частоты распространенности коморбидного течения НАЖБП и псориаза.

В частности, в исследовании случай-контроль, включавшем 130 пациентов с хроническим бляшечным псориазом (ни один из которых не лечился метотрексатом или другими потенциально гепатотоксичными препаратами) и 260 здоровых лиц контрольной группы [13], подтверждено, что распространенность НАЖБП среди пациентов с псориазом почти в 2 раза выше, чем среди лиц контрольной группы (47 против 28%, $p < 0,001$). При этом пациенты с псориазом и НАЖБП имели более высокие уровни циркулирующего С-реактивного белка, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и более низкие уровни адипонектина, чем пациенты с псориазом без НАЖБП. Кроме того, наличие НАЖБП было ассоциировано с выраженностью клинических проявлений псориаза по шкале индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI), даже после поправки на многие кардиометаболические факторы риска.

В другом ретроспективном исследовании L. Miele et al. [14] сообщили о распространенности НАЖБП среди 142 взрослых с псориазом в 59,2%. Хотя в данном исследовании не было получено различий по индексу PASI между пациентами с псориазом с НАЖБП и без нее, у пациентов с коморбидным течением чаще наблюдался псориазический артрит и более тяжелое течение НАЖБП, что оценивалось по стадии фиброза печени с помощью неинвазивных методов.

В крупном популяционном когортном исследовании, объединившем данные 2292 человек 55 лет и старше, у 5,1% из которых был диагностирован псориаз, установлено, распространенность НАЖБП по характерным сонографическим признакам жировой дистрофии печени после исключения других вторичных причин хронического заболевания печени среди пациентов с псориазом составила 46,2% [15]. Примечательно, но вероятность выявления НАЖБП у пациентов с псориазом была на 70% выше,

чем у лиц контрольной группы без псориаза (отношение шансов (ОШ) 1,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,6, $p = 0,01$) независимо от наличия метаболического синдрома и других традиционных факторов риска НАЖБП. При последующем наблюдении той же когорты авторы сообщили о более высокой распространенности среди лиц с псориазом прогрессирующего фиброза печени, выявленного с помощью транзитной эластографии, (8,1 против 3,6% в контрольной группе, $p < 0,05$), скорректированное ОШ составило 2,57, 95% ДИ 1,0–6,6 [16]. В упомянутом ранее исследовании типа случай-контроль P. Gisondi et al. наличие псориаза в анамнезе оказалось независимым предиктором прогрессирующего фиброза печени при НАЖБП независимо от сопутствующих признаков метаболического синдрома и других потенциальных факторов [13].

В перекрестном исследовании K. K. Roberts et al. с участием 103 взрослых пациентов с псориазом или псориатическим артритом из США, 52 из которых была проведена биопсия печени, распространенность НАЖБП составила 47%, НАСГ – 22% [17]. Более того, как и в предыдущих исследованиях, авторы обнаружили, что пациенты с псориазом и НАЖБП имеют значительно более высокие показатели индекса PASI, чем пациенты без патологии печени.

Наконец, недавний систематический обзор и метаанализ исследований типа случай-контроль, отобранных из 6 баз данных (Medline, CINAHL, Scopus, LILACS, Cochrane Library и EMBASE), подтвердили, что у пациентов с псориазом частота распространенности НАЖБП оказывается в среднем в 2 раза выше, чем у лиц из контрольной группы, не страдающих псориазом (6 исследований, $n = 267\,761$, ОШ 2,15, 95% ДИ 1,57–2,94) [18]. Кроме того, этот риск был существенно выше среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза (3 исследования, $n = 505$, ОШ = 2,25, 95% ДИ 1,37–3,71) или наличием псориатического артрита (2 исследования, $n = 51\,930$, ОШ = 2,07, 95% ДИ 1,59–2,71). Интересно, что связь между псориазом и НАЖБП оставалась значимой даже тогда, когда анализировались только исследования высокого и умеренного качества (3 исследования, $n = 3345$, ОШ = 2,07, 95% ДИ 1,62–2,64). Вместе с тем важно подчеркнуть, что перекрестный характер вышеупомянутых исследований не позволяет установить временную и причинно-следственную связь между НАЖБП и псориазом. Необходимы дальнейшие хорошо спланированные проспективные исследования для улучшения нашего понимания частоты и направленности этой взаимосвязи.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ ПСОРИАЗА И НАЖБП

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе коморбидности НАЖБП и псориаза, сложны и до конца не изучены, при этом их идентификация имеет важное клиническое значение, поскольку может открыть перспективы для новых фармакологических подходов.

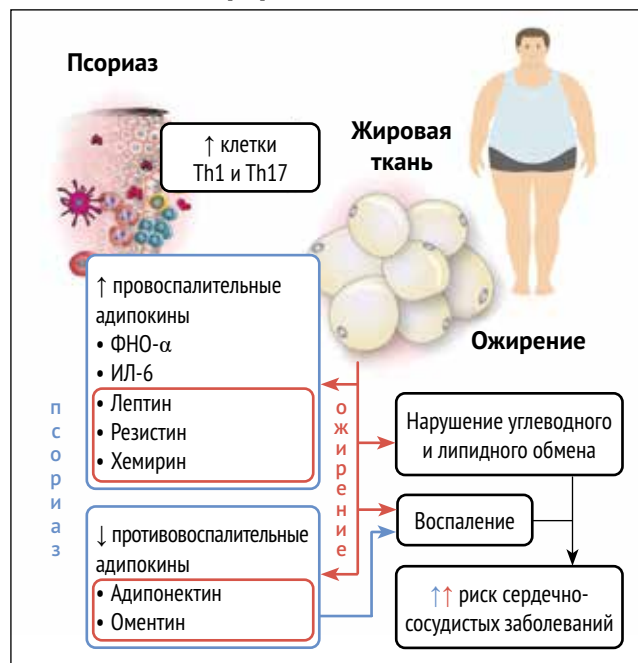
Поразительно, что те же метаболические нарушения, которые могут способствовать жировой дистрофии печени, связаны с псориазом (рисунк). Более того, псориаз и НАЖБП имеют общие воспалительные и цитокин-опосредованные механизмы развития, в основе которых лежат схожие генетические и эпигенетические факторы [19, 20].

Установлено, что некоторые провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины-6, -17, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), избыточно продуцируемые Т-лимфоцитами хелперами (Th1, Th17) и кератиноцитами в дерме у пациентов с псориазом, могут способствовать развитию инсулинорезистентности, которая, как известно, лежит в основе формирования и прогрессирования НАЖБП [19, 20, 22, 23]. С другой стороны, для НАЖБП характерно высвобождение большого количества провоспалительных, прокоагулянтных, прооксидантных и профибриногенных медиаторов (в том числе С-реактивного белка, ИЛ-6, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и др.), которые негативно влияют на тяжесть псориаза за счет усиления персистирующего воспаления и увеличения пролиферации кератиноцитов [24, 25].

Важное значение в условиях коморбидности псориаза и НАЖБП отводится увеличению объема висцеральной жировой ткани, продуцирующей физиологически активные белки, известные как адипокины (или адипоцитокينات) [19, 22]. Адипокины представляют собой функциональную категорию различных белков и пептидов, участвующих в передаче сигналов в клетках и регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета [26]. В организме человека синтезируются адипокины с разнообразными биологическими характеристиками. Согласно наиболее распространенной классификации, выделяют

● **Рисунок.** Патогенетические механизмы коморбидности псориаза и НАЖБП [21]

● **Figure.** Pathogenetic mechanisms of comorbidity between psoriasis and NAFLD [21]



провоспалительные (лептин, резистин, хемирин) и противовоспалительные (адипонектин, оментин) адипокины. Увеличение соотношения в сторону адипокинов с провоспалительными свойствами способствует метаболической дисфункции, формированию и прогрессированию дислипидемии, инсулинорезистентности, НАЖБП, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [27, 28].

В последние годы активно изучается участие адипокинов в развитии кожных заболеваний, в том числе псориаза. В частности, уровни лептина и резистина были более значимо повышены у пациентов с ожирением и псориазом по сравнению с пациентами с ожирением, но без псориаза [29]. В своем докладе S. Gerdes et al., исследовав с помощью иммуногистохимии образцы биопсии кожи больных псориазом, обнаружили повышенную тканевую экспрессию лептина и его рецепторов при тяжелом течении заболевания. Более того, была продемонстрирована значительная связь длительности заболевания с уровнями лептина в сыворотке крови и непосредственно в коже, что позволило авторам сделать вывод о лептине как о потенциальном маркере для оценки тяжести и риска развития рецидивов псориаза [30]. Согласно другому исследованию, пациенты с псориазом, страдающие ожирением, имеют меньшее количество циркулирующего адипонектина, при этом наблюдалась сильная отрицательная связь между уровнем адипонектина и провоспалительного цитокина ИЛ-6 [31]. В целом подавляющее большинство работ демонстрируют, что адипонектин и оментин могут оказывать противовоспалительное действие при псориазе, замедляя прогрессирование заболевания, тогда как лептин, резистин и хемирин, напротив, усиливать воспаление, усугубляя симптомы [21, 30, 32, 33].

При рассмотрении вопроса коморбидности псориаза и НАЖБП в последние десятилетия активно изучается роль повышенной проницаемости эпителиального кишечного барьера в качестве одного из перспективных патогенетических факторов для таргетной терапии больных. Нарушение целостности кишечного барьера способствует транслокации в подлежащие ткани, а затем в системный кровоток внутрипросветного содержимого просвета, включая пищевые антигены, токсины, бактериальные липополисахариды, которые являются мощными провоспалительными триггерами и приводят к местному и (или) системному иммунному ответу [34–36]. Данные свидетельствуют, что такое хроническое воспаление является отличительной чертой и псориаза, и связанных с ним сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, инсулинорезистентность, атеросклероз, НАЖБП [37, 38]. Вместе с тем, если функциональная ось «кишечник–печень» представляет собой довольно хорошо изученный механизм при НАЖБП, с точки зрения развития и прогрессирования как печеночных осложнений, так и сердечно-сосудистых рисков [39, 40], то взаимодействие по оси «кишечник–кожа» стало объектом пристального внимания исследователей относительно недавно. В нескольких исследованиях описано повышение кишечной проницаемости среди больных с псориазом, однако клиническое

значение этого явления остается по-прежнему не до конца понятным [41, 42]. В исследовании M. Sikora et al. с участием 114 пациентов с псориазом установлено, что пациенты с повышенной кишечной проницаемостью, оцениваемой по уровням клаудина-3 и маркера повреждения энтероцитов – белка, связывающего жирные кислоты кишечника, в сыворотке крови демонстрируют значительно более высокие баллы по шкале оценки выраженности гастроинтестинальных симптомов GSRS (3,20 против 1,46, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с псориазом и нарушением целостности кишечного барьера наблюдалась более высокая активность заболевания (индекс PASI 19,7 против 10,3, $p < 0,001$) и содержание маркера бактериальной транслокации триметиламин-N-оксида (ТМАО) в сыворотке крови ($375,7 \pm 51,9$ против $119,4 \pm 27,5$ нг/мл, $p < 0,05$) [43].

ТМАО относится к числу самых изучаемых в последние годы кишечных метаболитов [44]. Пищевые L-карнитин, холин и лецитин метаболизируются кишечным микробиомом до триметиламина (ТМА), который впоследствии всасывается и превращается в печени в ТМАО под действием флавиносодержащей монооксигеназы 3 [45]. Было продемонстрировано, что повышенная концентрация циркулирующего ТМАО активирует провоспалительные сигнальные пути и положительно коррелирует с сердечно-сосудистыми рисками у больных НАЖБП [46–48].

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ПСОРИАЗА И НАЖБП: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Подробное обсуждение схем лечения псориаза и НАЖБП выходит за рамки данного обзора и представлено в соответствующих клинических рекомендациях. Вместе с тем хотелось бы подчеркнуть важность в курации пациентов как с псориазом, так и с НАЖБП комплексных мер по изменению образа жизни, включая диетотерапию с постепенным снижением массы тела, увеличение уровня физической нагрузки и отказ от курения. Кроме того, с клинической точки зрения, понимание того, есть ли у пациента с псориазом в анамнезе НАЖБП, необходимо для обеспечения безопасности лечения [49, 50]. Известно, что некоторые лекарственные препараты, применяемые в качестве системной терапии у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, особенно при распространенной форме заболевания или при резистентности к местной терапии, могут приводить к значительным изменениям функциональных тестов печени или негативно влиять на течение НАЖБП [51].

В частности, метотрексат следует назначать с осторожностью при наличии НАЖБП из-за повышенного риска лекарственно-индуцированного поражения печени [52, 53]. Показано, что пациенты с псориазом и сопутствующими метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) подвергаются более высокому риску развития фиброза печени на фоне лечения метотрексатом по сравнению с пациентами без метаболических нарушений в анамнезе [51]. Повреждение печени, вызванное метотрексатом, имеет схожую с НАЖБП

гистологическую картину. Таким образом, у пациентов со стеатозом печени, ранее получавших метотрексат, всегда следует учитывать лекарственное повреждение печени, даже при наличии традиционных факторов риска НАЖБП [52, 53]. Интересной с этой позиции представляется обновление номенклатуры жировой болезни печени (steatotic liver disease) с целью адаптации ее в клинической практике, где учитываются как особенности изолированного течения НАЖБП, так и стеатозной болезни печени другой этиологии, в том числе связанной с лекарственным повреждением [54].

Еще один препарат из группы цитостатиков циклоспорин может усугублять течение сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и предрасполагать к развитию атерогенной дислипидемии и гиперурикемии у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом [49, 55]. Более того, лекарственное взаимодействие циклоспорина и статинов, которые зачастую назначаются пациентам с НАЖБП для коррекции гиперлипидемий, также может увеличивать риск рабдомиолиза [56]. В некоторых случаях циклоспорин может вызывать повреждение печени в виде синдрома холестаза с повышением уровня билирубина и щелочной фосфатазы, реже – сывороточных аминотрансфераз [49, 55]. Ацитретин – производное витамина А, которое используется для лечения псориаза с начала 1980-х гг., однако в настоящее время его применение в клинической практике ограничено его потенциальными побочными эффектами, включая дислипидемию и гепатотоксичность. Эти эффекты можно уменьшить, используя более низкие дозы ацитретина или в сочетании с другими методами лечения [55, 57].

Биологические препараты представляют собой важное достижение в лечении псориаза [58]. В целом биологические агенты, по-видимому, не оказывают столь значимого негативного влияния на метаболические параметры и уровни ферментов печени в сыворотке крови в отличие от традиционных системных методов лечения. Клинически значимая дислипидемия регистрировалась у пациентов, получавших этанерцепт или другие антагонисты ФНО- α [59]. Значительная прибавка массы тела, главным образом за счет увеличения жировой массы, также документирована среди пациентов с псориазом, получающих антагонисты TNF- α [55, 57]. У некоторых пациентов, получающих антагонисты ФНО- α , прежде всего инфликсимаб, может наблюдаться легкое или умеренное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови [55, 57, 60].

В этой связи особый интерес для практикующего врача представляет выбор для пациента с коморбидным течением псориаза и НАЖБП гепатопротектора в составе комплексной терапии, который, с одной стороны, мог бы снижать выраженность повреждения печени, в том числе ассоциированного с приемом лекарственных препаратов по поводу псориаза, с другой стороны, оказывать благоприятное воздействие на течение дерматоза. Одним из таких препаратов с мультитаргетным действием является фиксированная комбинация эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) и глицирризиновой кислоты (ГК), известная под торговым названием Фосфоглив®. Как известно,

ЭФ обладают способностью восстанавливать целостность поврежденных клеточных мембран, оказывают благоприятное влияние на течение стеатоза печени, снижают риск развития фиброза и цирроза печени. Кроме того, ЭФ способствуют повышению биодоступности входящей в состав препарата ГК за счет улучшения ее липофильных свойств [61, 62]. В свою очередь, ГК является мощным антиоксидантом с противовоспалительным и антифибротическим эффектом (снижение синтеза коллагена). ГК связывает свободные кислородные радикалы, способна ингибировать фосфолипазу A2, поэтому имеет близкую к стероидам биологическую активность, в результате чего напрямую связывается с липоксигеназой и блокирует образование воспалительных цитокинов [63–66]. Кроме того, ГК увеличивает синтез адипонектина. Так, в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании под руководством В.Т. Ивашкина отмечена тенденция к положительной динамике повышения адипонектина через 12 нед. терапии комбинированным препаратом в составе ЭФ и ГК по сравнению с плацебо, особенно в подгруппе пациентов с НАЖБП с выраженным цитолитическим синдромом (активность АлАТ ≥ 3 норм). Частота положительной динамики уровня адипонектина у пациентов, принимавших препарат ЭФ и ГК, составила 57,9%, в то время как в группе плацебо только 10,0% ($p = 0,019$) [67].

Таким образом, фиксированная комбинация ЭФ и ГК (Фосфоглив®) оказывает благоприятное влияние на ключевые патогенетические факторы, лежащие в основе формирования коморбидности НАЖБП и псориаза, прежде всего за счет уникальных противовоспалительных свойств ГК и может использоваться в схемах терапии данной когорты больных.

Препарат Фосфоглив® представлен в форме капсул (ЭФ 65 мг, ГК 35 мг) и лиофилизата для внутривенного введения (ЭФ 500 мг, ГК 200 мг). Режим дозирования зависит от формы выпуска препарата. Для капсул – по 2 шт. 3 раза в день, курс от 3 до 6 мес. Для лиофилизата – по 1–2 ампулы 1–2 раза в сут. в течение 10 дней. Возможна ступенчатая терапия и переход с инъекционного введения препарата на пероральный прием. Отдельно следует отметить хорошую переносимость препарата и низкий риск межлекарственных взаимодействий. Описанный ранее риск развития псевдоальдостеронизма (ПсА), вызванного ГК, имеет дозозависимую тенденцию, разрешается самостоятельно и не требует дополнительного лечения. К факторам, ассоциированным с появлением ПсА, помимо дозы относят длительное применение, запор, гипоальбуминемию, пожилой возраст, применение сопутствующих лекарственных препаратов [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая встречаемость коморбидного течения псориаза и НАЖБП широко распространена в популяции и объясняется наличием общих факторов риска и схожих патогенетических механизмов. Основные патогенетические факторы, обуславливающие развитие коморбидности

псориаза и НАЖБП, включают системное воспаление, повышение метаболической активности жировой ткани и нарушение целостности эпителиального кишечного барьера. Пациенты с псориазом и НАЖБП нуждаются в коррекции схем терапии. Применение классических препаратов для лечения псориаза с доказанной гепатотоксичностью при наличии соответствующей патологии печени, в том числе НАЖБП, должно осуществляться под

динамическим контролем функциональных показателей печени. В качестве эффективного препарата с мультитаргетным воздействием в составе комплексной терапии пациентов с коморбидностью псориаза и НАЖБП может рассматриваться фиксированная комбинация ЭФ и ГК.



Поступила / Received 23.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2024

Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

1. Хайрутдинов ВР, Самцов АВ. Псориаз. Современные представления о дерматозе: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 260 с. <https://doi.org/10.33029/9704-6384-0-PSO-2021-1-260>.
2. Danielsen K, Olsen AO, Wilsaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1303–1310 <https://doi.org/10.1111/bjd.12230>.
3. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, Nakagawa H. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006450. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006450>.
4. Green AC. Australian Aborigines and psoriasis. *Australas J Dermatol*. 1984;25(1):18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1984.tb00618.x>.
5. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559–1565. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.12.1559>.
6. Драпкина ОМ, Ивашкин ВТ. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;24(4):32–38. Режим доступа: <https://old-gastro-j.ru/article/579-h2-epidemiologicheskie-osobennosti-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-v-rossii-br-h2-i-rezult/show/full/>.
7. Драпкина ОМ, Ивашкин ВТ. Epidemiological peculiarities of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multi-center prospective survey DIREGL 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.) Available at: <https://old-gastro-j.ru/article/579-h2-epidemiologicheskie-osobennosti-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-v-rossii-br-h2-i-rezult/show/full/>.
8. Хамаганова ИВ, Алмазова АА, Лебедева ГА, Ермаченко АВ. Проблемы эпидемиологии псориаза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(1):12–21. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015112-16>.
9. Khamaganova IV, Almazova AA, Lebedeva GA, Ermachenko AV. Psoriasis epidemiology issues. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(1):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2015112-16>.
10. Денисова Е, Дворянкова Е, Дениева М, Соболев В, Корсунская И. Обоснование применения гепатопротекторов при псориазе. *Врач*. 2018;29(9):85–88. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2018-09-20>.
11. Denisova E, Dvoryankova E, Denieva M, Sobolev V, Korsunskaya I. Rationale for the use of hepatoprotective agents in the treatment of psoriasis. *Vrach*. 2018;29(9):85–88. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2018-09-20>.
12. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Поражение печени при псориазе и псориазическом артрите: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):429–435. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-429-435>.
13. Korsakova YuL, Korotaeva TV. Liver damage in psoriasis and psoriatic arthritis: a literature review. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):429–435. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-429-435>.
14. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol*. 2015;7(3):315–326. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.315>.
15. Leonardo A, Loria P, Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI.STE.N.A. study. *Dig Liver Dis*. 2001;33(1):86–87. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80144-4](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80144-4).
16. Matsumoto T, Suzuki N, Watanabe H, Irie M, Iwata K, Anan A et al. Nonalcoholic steatohepatitis associated with psoriasis vulgaris. *J Gastroenterol*. 2004;39(11):1102–1105. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1451-5>.
17. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758–764. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.020>.
18. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):778–786. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.06.008>.
19. van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):517–524. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.044>.
20. van der Voort EA, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hofman A, Janssen HL et al. Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):213–217. <https://doi.org/10.2340/00015555-2161>.
21. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):293–300. <https://doi.org/10.1111/apt.13042>.
22. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):656–662. <https://doi.org/10.1111/jdv.12847>.
23. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47–S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
24. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713–723. <https://doi.org/10.1002/hep.26672>.
25. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1876–1885. <https://doi.org/10.1111/jdv.13701>.
26. Campanati A, Ganzetti G, Giuliadori K, Marra M, Bonfigli A, Testa R, Offidani A. Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor- α inhibitors: results of a retrospective analysis. *Int J Dermatol*. 2015;54(7):839–845. <https://doi.org/10.1111/ijd.12706>.
27. Гаус ОВ, Ахмедов ВА. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал*. 2015;1(124):132–137. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23137068>.
28. Gaus OV, Akhmedov VA. Effect of metabolic syndrome on the state of the liver parenchyma and biliary system in patients with cholelithiasis. *Ural Medical Journal*. 2015;1(124):132–137. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23137068>.
29. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(3):144–152. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.258>.
30. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448–457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>.
31. Kielbowski K, Bakinowska E, Ostrowski P, Pala B, Gromowska E, Gurazda K et al. The Role of Adipokines in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6390. <https://doi.org/10.3390/ijms24076390>.
32. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafzadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules*. 2020;25(21):5218. <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>.
33. Ливзан МА, Лаптева ИВ, Миллер ТС. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;108(8):27–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593043>.
34. Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Role leptin and leptinresistance to organization non-alcoholic fatty liver disease in persons with obesity and overweight. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;108(8):27–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593043>.
35. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Töröcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9048. <https://doi.org/10.3390/ijms21239048>.
36. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):81–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01210.x>.
37. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-

- weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1364–1367. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08759.x>.
32. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology*. 2017;233(5):378–389. <https://doi.org/10.1159/000481882>.
 33. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, Malara A, Tobin AM, O'Shea D, Kirby B. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol*. 2017;56(11):1103–1118. <https://doi.org/10.1111/ijd.13699>.
 34. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>.
 35. Gómez-Hurtado I, Gallego-Durán R, Zapater P, Ampuero J, Aller R, Crespo J et al. Bacterial antigen translocation and age as BMI-independent contributing factors on systemic inflammation in NAFLD patients. *Liver Int*. 2020;40(9):2182–2193. <https://doi.org/10.1111/liv.14571>.
 36. Ахмедов ВА, Гаус ОВ. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–148. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000051>. Akhmedov VA, Gaus OV. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):143–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000051>.
 37. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40–54. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>.
 38. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol*. 2018;179(1):16–29. <https://doi.org/10.1111/bjd.16239>.
 39. Екимов ИН, Правдина ОВ. Роль повреждения кишечного барьера в развитии псориаза. *Медицинский алфавит*. 2021;(35):34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-34-37>. Ekimov IN, Pravdina OV. Role of damage to intestinal barrier in development of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2021;(35):34–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-34-37>.
 40. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 41. Ricchetta AG, Grassi S, Moliterni E, Chello C, Calvieri C, Carnevale R et al. Increased intestinal barrier permeability in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatol*. 2020;47(10):e366–e368. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15361>.
 42. Sikora M, Chrabaszcz M, Maciejewski C, Zaremba M, Waśkiel A, Olszewski M, Rudnicka L. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45(12):1468–1470. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14647>.
 43. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Gieblutowicz J, Samborowska E, Jazwiec R et al. Clinical Implications of Intestinal Barrier Damage in Psoriasis. *J Inflamm Res*. 2021;14(2):237–243. <https://doi.org/10.2147/JIR.S292544>.
 44. Nowiński A, Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*. 2018;46(7):7–12. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001>.
 45. Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*. 2015;31(11–12):1317–1323. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.006>.
 46. Farhangi MA, Vajdi M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(16):2801–2823. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1770199>.
 47. Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(5):e12993. <https://doi.org/10.1111/obr.12993>.
 48. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Li XS, Shih DM, Hui ST, Ocampo-Medina E et al. Trimethylamine N-oxide levels are associated with NASH in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101183. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.010>.
 49. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277–2294. <https://doi.org/10.1111/jdv.13354>.
 50. Ливзан МА, Гаус ОВ, Николаев НА, Кролевец ТС. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):57–65. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>. Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevets TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>.
 51. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med (Lausanne)*. 2015;(2):1. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00001>.
 52. Hardwick RN, Clarke JD, Lake AD, Canet MJ, Anumol T, Street SM et al. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol Sci*. 2014;142(1):45–55. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu156>.
 53. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, Hultcrantz R. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111–1118. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.01.024>.
 54. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.
 55. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):e30–e41. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04450.x>.
 56. Neuvonen PJ, Nieminen M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(6):565–581. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>.
 57. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR. Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(7):772–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720660/>.
 58. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Hader E, Liao W, Bhutani T, Koo J. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics*. 2021;15(3):39–51. <https://doi.org/10.2147/BTT.S252578>.
 59. Lestre S, Diamantino F, Veloso L, Fidalgo A, Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):916–920. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1548>.
 60. Tobon GJ, Cañas C, Jaller JJ, Restrepo JC, Anaya JM. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):578–581. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0169-y>.
 61. Jingze Z, Wenyan G, Shufang B, Hong C, Qianqian Q, Zhen L. Glycyrhizic Acid-Phospholipid Complex: Preparation Process Optimization and Therapeutic and Pharmacokinetic Evaluation in Rats. *Lat Am J Pharm*. 2011;30(8):1621–1630. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285759098_Glycyrhizic_Acid-Phospholipid_Complex_Preparation_Process_Optimization_and_Therapeutic_and_Pharmacokinetic_Evaluation_in_Rats.
 62. Воскресенская АА, Медведева НВ, Прозоровский ВН, Москалева НЕ, Ипатова ОМ. Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата фосфоглив. *Биомедицинская химия*. 2012;58(5):564–572. <https://doi.org/10.18097/PBMC20125805564>. Voskresenskaya AA, Medvedeva NV, Prozorovskiy VN, Moskaleva NE, Ipatova OM. The absorption features of glycyrrhizic acid in composition of drug "phosphogliv". *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2012;58(5):564–572 (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20125805564>.
 63. Xiao-peng S, Ran-ran S, Xue-qiang Yu. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- α , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat. *Heilongjiang Med Pharm*. 2011;34(1). Available at: https://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTALKXJY201101015.htm.
 64. Crance JM, Lévêque F, Bizziagos E, van Cuyck-Gandrè H, Jouan A, Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res*. 1994;23(1):63–76. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(94\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0166-3542(94)90033-7).
 65. van Rossum TG, Vulto AG, de Man RA, Brouwer JT, Schalm SW. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(3):199–205. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00309.x>.
 66. Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, Saitoh S, Akashi-Takamura S, Hayashi H et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. *J Leukoc Biol*. 2012;91(6):967–976. <https://doi.org/10.1189/jlb.0112038>.
 67. Ивашкин ВТ, Бакулин ИГ, Богомолов ПО, Мацневич МВ, Гейвандова НИ, Корой ПВ и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02–12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):34–43. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.

Ivashkin VT, Bakulin IG, Bogomolov PO, Matsiyevich MV, Geyvandova NI, Koroy PV et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*.

2017;27(2):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.

68. Mantani N, Oka H, Sahashi Y, Suzuki A, Ayabe M, Suzuki M et al. Relationship between incidence of pseudoaldosteronism and daily dose of Glycyrrhiza: review of the literature. *Kampo Med*. 2015;(66):197–202. <https://doi.org/10.3937/kampomed.66.197>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Ливзан

Написание текста – О.В. Гаус, И.Н. Екимов

Обзор литературы – О.В. Гаус, И.Н. Екимов

Перевод на английский язык – И.Н. Екимов

Редактирование – О.В. Гаус

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria A. Livzan

Text development – Olga V. Gaus, Ilya N. Ekimov

Literature review – Olga V. Gaus, Ilya N. Ekimov

Translation into English – Ilya N. Ekimov

Editing – Olga V. Gaus

Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Информация об авторах:

Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gaus_olga@bk.ru

Екимов Илья Николаевич, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ekimov_ilia@mail.ru

Information about the authors:

Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mlivzan@yandex.ru

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; gaus_olga@bk.ru

Ilya N. Ekimov, Resident of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ekimov_ilia@mail.ru

Хейлиты: причины, терапия и профилактика

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

А.В. Павлова³, <https://orcid.org/0009-0005-5080-7181>, 2024@mail.ru

И.М. Корсунская^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

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

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

Резюме

Воспаление кожи губ, характеризующееся шелушением, эритемой и отеком, получило название хейлит. Данное состояние может присутствовать при ряде кожных и системных заболеваний. Воспалительный процесс обычно ограничивается красной каймой губ, но в некоторых случаях может распространиться и на окружающую кожу и даже слизистую полости рта. Основываясь на причине возникновения, хейлиты можно разделить на несколько видов. Ирритантный контактный хейлит возникает из-за частого воздействия горячего или сухого воздуха. Аллергический хейлит представляет собой реакцию замедленного типа на контакт с аллергенами. Атопический хейлит встречается у лиц, страдающих атопическим дерматитом. Для углового хейлита частой причиной служит инфекция, вызванная *Candida albicans* или *Staphylococcus aureus*; также нередко возникает в результате недостаточной гигиены ротовой полости или неправильно подобранных зубных протезов. Лекарственный хейлит появляется в результате приема некоторых лекарственных средств, чаще всего системных ретиноидов. Терапия хейлитов варьируется в зависимости от спровоцировавшего воспаления фактора и направлена на элиминацию неприятных симптомов. Учитывая разнообразие триггеров хейлита, для лечения данного заболевания может потребоваться привлечение различных специалистов: дерматологов, стоматологов, а в некоторых случаях и онкологов. Общим для терапии хейлита, вне зависимости от этиологического фактора, является назначение специализированных средств ухода, которые будут оказывать увлажняющее и смягчающее действие на кожу губ. В данной работе описаны несколько клинических случаев, демонстрирующих эффективность применения средств ухода для губ, чей состав обеспечивает противовоспалительный, увлажняющий и регенерирующий эффект.

Ключевые слова: хейлит, лекарственный хейлит, атопический хейлит, средства ухода, слизистая, воспалительный процесс, эритема

Для цитирования: Сакания ЛР, Павлова АВ, Корсунская ИМ. Хейлиты: причины, терапия и профилактика. *Медицинский совет.* 2024;18(2):122–126. <https://doi.org/10.21518/ms2024-048>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cheilitis: causes, therapy and prevention

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

Anna V. Pavlova³, <https://orcid.org/0009-0005-5080-7181>, 2024@mail.ru

Irina M. Korsunskaya^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

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

³ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

Inflammation of the lip skin that can be characterized by peeling, erythema and swelling is known as cheilitis. This condition may be present in a number of skin and systemic diseases. The inflammation process is usually limited to the vermillion border of the lips, but in some cases, it may spread to the skin surrounding the lips and even to the oral mucosa. Cheilitis can be divided into several types due to its causes. Irritant contact cheilitis is the result of frequent hot or dry air exposure. Allergic cheilitis is a delayed reaction following contact with allergens. Atopic cheilitis occurs in individuals suffering from atopic dermatitis. Infection with *Candida albicans* or *Staphylococcus aureus* is a common cause of angular cheilitis, which also often occurs as a result of insufficient oral hygiene or improperly selected dentures. Drug-induced cheilitis occurs as a result of intake of certain medications, mainly systemic retinoids. Therapy for cheilitis depends on the factor that triggered the inflammation and is aimed at eliminating unpleasant symptoms. Due to variety of triggers for cheilitis, treatment of this disease may need to consider the involvement of different specialists: dermatologists, dentists, and in some cases, oncologists. Common elements of

the treatment of cheilitis, regardless of its etiological factor, is the prescription of special-purpose care products that will have moisturizing and softening effects on the lip skin. This article describes several clinical cases demonstrating the effectiveness of lip care products, which composition provides anti-inflammatory, moisturizing and regenerating effects.

Keywords: cheilitis, medicinal cheilitis, atopic cheilitis, care products, mucosa, inflammatory process, erythema

For citation: Sakaniya LR, Pavlova AV, Korsunskaya IM. Cheilitis: causes, therapy and prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-048>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Губы – это уникальный тип ткани, имеющий общие черты как кожи, так и слизистой оболочки полости рта. Губы действуют как «барьер» для рта и подвергаются большому количеству внешних раздражений [1]. Губы также представляют собой область повышенного эстетического интереса. Широкий спектр местных и системных заболеваний может проявляться болезненным отшелушиванием на губах, отеком и эритемой [2].

Хейлит – это воспаление губ, которое может быть острым или хроническим. Воспаление преимущественно возникает в области красной каймы губ, но может распространяться на окружающую кожу и реже – на слизистую оболочку полости рта. Это может быть вызвано множеством факторов, включая контактные раздражители или аллергены, хроническое воздействие солнца и дефицит питательных веществ, а также различные кожные и системные заболевания [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХЕЙЛИТОВ

Хейлиты можно разделить на несколько видов по причине их возникновения.

Ирритантный контактный хейлит возникает в результате частого воздействия горячего или сухого ветра, что может привести к потере пластичности кератина и в дальнейшем – к появлению язв и сухости, шелушению губ. У пациента может появиться привычка постоянно облизывать губы, чтобы снять чешуйки, что еще больше усугубляет проблему [4].

Аллергический контактный хейлит. Реакция гиперчувствительности замедленного типа на аллергены, попадающие в контакт с губами, может вызвать воспаление губ. Это заболевание также известно как помадный хейлит, поскольку некоторые ингредиенты, содержащиеся в помаде, могут действовать как раздражители. Наиболее распространенные косметические сенсibilizatory, выявленные с помощью патч-тестов, включают ароматизаторы и никель. Однако некоторые ингредиенты, уникальные для помад, также могут вызывать дерматит губ, например касторовое масло, канифоль, красители, кунжутное масло, консерванты, озонированное оливковое масло, прополис и полимеры. Помимо помады, аллергический контактный хейлит может быть вызван множеством других веществ, попадающих на губы. Их можно найти в жидкости для полоскания рта, зубных пастах и даже в продуктах питания [5]. Аллергический хейлит может проявляться

как стойкое раздражение и шелушение, иногда связанное с отеком и васкуляризацией, ограниченное красной каймой губ, или в некоторых случаях выходящее за его пределы. Хейлит, вызванный пищей, может поражать кожу вокруг рта [6].

Атопический хейлит обычно наблюдается у пациентов с атопическим дерматитом в анамнезе. Проявляется сухостью, эритемой, шелушением и трещинами губ [7].

Угловой хейлит, также известный как угловой стоматит или перлеш, представляет собой острое или хроническое воспаление кожи и прилегающей слизистой оболочки губ в углах рта. Он проявляется в виде эритемы и отека в одном, а чаще в обоих углах рта [8]. Наиболее распространенной причиной углового хейлита у взрослых является грибковая инфекция *Candida albicans* и реже – *Staphylococcus aureus*. Плохая гигиена полости рта, плохо подогнанные зубные протезы или отсутствие зубов могут привести к чрезмерной влажности и мацерации слюны, что приводит к этим инфекциям. Реже связанный с ангулярным хейлитом дефицит питательных веществ, особенно дефицит рибофлавина (B2), ниацина (B3), пиридоксина (B6), фолиевой кислоты (B9), железа и общего дефицита белка, может привести к ухудшению состояния красной каймы губ, снижению их гладкости и блеска [9].

Лекарственный хейлит возникает как реакция на прием некоторых препаратов. Так, например системные ретиноиды вызывают сухость, эритему, шелушение и растрескивание губ (может включать уголки рта) почти у всех пациентов. Реже это может быть вызвано другими лекарственными средствами, вызывающими сухость рта и губ [4].

Терапевтическое лечение хейлита обычно симптоматическое и этиологическое.

При ирритантном контактном хейлите рекомендуется избегать сосания губ, бальзамов для губ или любых других раздражителей [10]. Для снятия клинических проявлений и неприятных симптомов применяются специализированные средства ухода или вазелин.

У пациентов с аллергическим и атопическим хейлитом исключается ответственный аллерген и применяются несильные топические глюкокортикоиды и смягчающие средства. Иногда может потребоваться применение сильнодействующих стероидов или местного применения ингибиторов кальциневрина off-label [6].

Лечение углового хейлита заключается в поддержании гигиены полости рта, использовании зубных протезов правильной посадки, защитных кремов (например, пасты

с оксидом цинка) или вазелина и лечении симптомов сухости. Витаминные добавки можно давать в случае дефицита питательных веществ [11]. При хейлите, вызванном зубными протезами, их необходимо снимать перед сном на ночь, интенсивно чистить щеткой, а затем замачивать в растворе глюконата хлоргексидина [12].

При лекарственном хейлите показано применение увлажняющих и смягчающих средств для губ, а также прекращение приема вызывающих раздражение лекарств [13].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Как видно из вышеописанного, в ведении пациентов с хейлитами, вне зависимости от причины возникновения этого неприятного состояния, есть общее звено – назначение средств ухода, обладающих увлажняющим, успокаивающим и смягчающим эффектами. Несколько таких средств, представленные на российском рынке, представляют несомненный интерес, среди них бальзам для сухой и чувствительной кожи губ ЛА-КРИ, который можно применять с рождения, и бальзам для губ восстанавливающий для пациентов в возрасте 3+.

В составе обоих средств присутствуют экстракт солодки, альфа-бисабол, масла ши, кастровое, миндальное, витамины А и Е. В бальзам для сухой и чувствительной кожи губ также входят пантенол, экстракт алоэ и аллантоин, а в бальзам для губ – восстанавливающий ментол.

Противовоспалительное действие экстракта солодки хорошо известно и обусловлено наличием глицирризированной кислоты, которая также регулирует иммунную функцию, демонстрирует выраженные противовоспалительные и противоаллергические эффекты [14]. Кроме того, экстракт солодки обладает противомикробными и противовирусными свойствами, что с учетом локализации хейлитов снизит риски присоединения вторичной инфекции [15].

Бисабол обладает противовоспалительными и увлажняющими свойствами [16]. Комбинация растительных масел за счет входящих в их состав линолевой и олеиновой кислот оказывает противовоспалительное, антимикробное и регенеративное действия на кожу. Также жирные кислоты в маслах структурно схожи с церамидами кожи, что положительно сказывается на восстановлении

целостности кожного покрова губ [17]. Витамин Е способен увеличивать синтез коллагена и предотвращать его деградацию [18].

Пантенол, производное провитамина В5, известен своими увлажняющими, успокаивающими и укрепляющими кожный барьер свойствами [19]. Аллантоин оказывает активную стимуляцию на клеточную пролиферацию и реконструкцию интактной грануляционной ткани [20]. Экстракт алоэ обладает множеством полезных свойств, в частности усиливает пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, что стимулирует регенеративный процесс, а также участвует в поддержании целостности мембран клеток [21].

Ментол, помимо влияния на холодовые рецепторы кожи, способен оказывать ранозаживляющее действие путем активации каналов TRPV3. Также этот компонент обладает противовоспалительной активностью и подавляет экспрессию рядом провоспалительных цитокинов [22].

В качестве подтверждения эффективности применения бальзамов ЛА-КРИ в терапии хейлитов различного происхождения приводим несколько клинических примеров.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Д. 29 лет проходит терапию по поводу акне, получает системные ретиноиды, на фоне чего отмечает чрезмерную сухость кожи губ. Объективно на коже губ обильное шелушение, мелкие трещины, сухость красной каймы губ (рис. 1). Пациенту рекомендовано применение бальзама для губ восстанавливающего ЛА-КРИ. Через 7 дней отмечено значительное улучшение: трещины эпителизовались, остается незначительное шелушение (рис. 2). Использование бальзама рекомендуется продолжить до окончания терапии системными ретиноидами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка П. 17 лет страдает atopическим дерматитом с периодическими обострениями в осенне-зимний период. Жалуется на сухость кожи губ, неприятные ощущения, появление трещин. Объективно отмечается сухость и умеренное шелушение (рис. 3). Через 10 дней применения

● **Рисунок 1.** Лекарственный хейлит до начала терапии

● **Figure 1.** Drug-induced cheilitis before initiation of therapy



● **Рисунок 2.** Лекарственный хейлит через 7 дней от начала терапии

● **Figure 2.** Drug-induced cheilitis 7 days after initiation of therapy



● **Рисунок 3.** Атопический хейлит до начала терапии
 ● **Figure 3.** Atopic cheilitis before initiation of therapy



бальзама для сухой и чувствительной кожи губ ЛА-КРИ шелушение полностью отсутствует, пациентка отмечает, что чувство стянутости и другие негативные ощущения исчезли (рис. 4). Рекомендовано постоянное применение бальзама в осенне-зимний период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из-за множества причин хейлита лечение лучше всего осуществлять с помощью межпрофессиональной команды. Главное – установить диагноз и причину развития неприятного состояния. В зависимости от типа хейлита пациенту

● **Рисунок 4.** Атопический хейлит через 10 дней от начала терапии
 ● **Figure 4.** Atopic cheilitis 10 days after initiation of therapy



может потребоваться помощь дерматолога, стоматолога, онколога или пластического хирурга. Соответственно, и подход к терапии варьируется от назначения простых уходовых средств до топических кортикостероидов, хирургического вмешательства или химиотерапии. Средства ухода могут помочь облегчить состояние пациентов с уже развившимся хейлитом вне зависимости от этиологического фактора, а также предотвратить нежелательные изменения кожи губ у лиц, подверженных этим симптомам.

Поступила / Received 15.01.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2024
 Принята в печать / Accepted 14.02.2024

Список литературы / References

- Malamos D, Scully C. Sore or Swollen Lips Part 1- Causes and Diagnosis. *Dent Update*. 2016;43(9):874–882. <https://doi.org/10.12968/denu.2016.43.9.874>.
- Hitz Lindenmüller I, Itin PH, Fistarol SK. Dermatology of the lips: inflammatory diseases. *Quintessence Int*. 2014;45(10):875–883. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a32638>.
- Litaïem N, Ben Slimane M, Bacha T, Rammeh S, Zeglaoui F. Cheilitis with hemorrhagic crusts of the vermillion lips. *Int J Dermatol*. 2020;59(7):e234–e236. <https://doi.org/10.1111/ijd.14814>.
- Lugović-Mihic L, Pilipovic K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential Diagnosis of Cheilitis – How to Classify Cheilitis? *Acta Clin Croat*. 2018;57(2):342–351. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.16>.
- Griggs J, Almohanna H, Ahmed A, Ren S, Tosti A. "Fresh Breath" on Toothpaste: Peppermint as Cause of Cheilitis. *Dermatitis*. 2019;30(1):74–75. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000433>.
- Nyman GSA, Tang M, Inerot A, Osmancevic A, Malmberg P, Hagvall L. Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2019;81(2):110–116. <https://doi.org/10.1111/cod.13306>.
- Farmer WS, Marathe KS. Atopic Dermatitis: Managing the Itch. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:161–177. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_13.
- Garbacz K, Kwapisz E, Wierzbowska M. Denture stomatitis associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*: a case report. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):219. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0910-6>.
- Freitas J, Bliven P, Case R. Combined zinc and vitamin B6 deficiency in a patient with diffuse red rash and angular cheilitis 6 years after Roux-en-Y gastric bypass. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e230605. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230605>.
- Collet E, Jeudy G, Dalac S. Cheilitis, perioral dermatitis and contact allergy. *Eur J Dermatol*. 2013;23(3):303–307. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.1932>.
- Cabras M, Gambino A, Broccolotti R, Lodi G, Arduino PG. Treatment of angular cheilitis: A narrative review and authors' clinical experience. *Oral Dis*. 2020;26(6):1107–1115. <https://doi.org/10.1111/odi.13183>.
- Martori E, Ayuso-Montero R, Martinez-Gomis J, Viñas M, Peraire M. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *J Prosthet Dent*. 2014;111(4):273–279. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2013.07.015>.
- Freedman J, Griggs J, De Padova MP, Tosti A. What's the "buzz" about propolis? Propolis-induced systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(1):65–67. <https://doi.org/10.1111/cod.13131>.
- Yu JJ, Zhang CS, Coyle ME, Du Y, Zhang AL, Guo X et al. Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):279–287. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1254605>.
- El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Prasad Devkota H. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020;10(3):352. <https://doi.org/10.3390/biom10030352>.
- Han GH, Kim SK, Yoon PK, Kang Y, Kim BS, Fu Y et al. Fermentative production and direct extraction of (-)-α-bisabolol in metabolically engineered *Escherichia coli*. *Microb Cell Fact*. 2016;15(1):185. <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0588-2>.
- Poljšak N, Kočevič Glavač N. Vegetable Butters and Oils as Therapeutically and Cosmetically Active Ingredients for Dermal Use: A Review of Clinical Studies. *Front Pharmacol*. 2022;13:868461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868461>.
- Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9961–9974. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.
- Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):427–433. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203060-00005>.
- Mostafa ES, Maher A, Mostafa DA, Gad SS, Nawwar MAM, Swilam N. A Unique Acylated Flavonol Glycoside from *Prunus persica* (L.) var. Florida Prince: A New Solid Lipid Nanoparticle Cosmeceutical Formulation for Skincare. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):436. <https://doi.org/10.3390/antiox10030436>.
- Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules*. 2020;25(6):1324. <https://doi.org/10.3390/molecules25061324>.
- Rozza AL, Beserra FP, Vieira AJ, Oliveira de Souza E, Hussni CA, Martinez ERM et al. The Use of Menthol in Skin Wound Healing-Anti-Inflammatory Potential, Antioxidant Defense System Stimulation and Increased Epithelialization. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1902. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111902>.

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:

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

Павлова Анна Викторовна, врач-стоматолог, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3; 2024@mail.ru

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

Information about the authors:

Luiza R. Sakaniya, Junior Researcher, Dermatovenerologist, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St, Moscow, 127473, Russia; sakania.luiz@yandex.ru

Anna V. Pavlova, Dentist, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; 2024@mail.ru

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

Преимущества ингибитора ИЛ-17 иксекизумаба в терапии тяжелых форм псориаза

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 имени Патриса Лумумбы; 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 – распространенное иммуноопосредованное заболевание, зачастую сопровождающееся воспалительными и метаболическими нарушениями. Около 20–30% пациентов страдают псориазом средней и тяжелой степени тяжести и нуждаются в применении системных методов лечения, которые включают традиционные, таргетные и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При подборе биологического агента необходимо учитывать ряд факторов, связанных с заболеванием, пациентом и терапией. Важна оценка тяжести и активности, площади пораженных участков кожи, частоты рецидивов, зуда и других симптомов, а также наличие сопутствующих заболеваний, особенно псориатического артрита (ПсА). Наличие сопутствующей патологии, которая может способствовать или препятствовать применению ГИБП, является основным фактором, определяющим индивидуальную терапию. Персонализированное лечение подразумевает максимальную эффективность и минимальный риск побочных эффектов. Кроме того, существует возможность модифицировать течение болезни, вызывая длительную ремиссию и предотвращая развитие ПсА, что возможно в случае своевременного назначения ГИБП. На сегодняшний день в арсенале дерматовенерологов представлены несколько классов ГИБП, среди которых наиболее высокой эффективностью и безопасностью обладают ингибиторы интерлейкинов (ИЛ). Препарат иксекизумаб является представителем группы ингибиторов ИЛ-17, моноклональным антителом класса IgG4, которое с высокой аффинностью и специфичностью связывается с ИЛ-17А. В рамках многочисленных клинических исследований и исследований реальной клинической практики препарат показал высокую эффективность и надежный профиль безопасности при лечении псориаза и ПсА, в т. ч. у пациентов с отягощенным коморбидным фоном, вовлечением тяжело поддающихся терапии локализаций. В представленной статье приведены ключевые данные исследований безопасности и эффективности терапии препаратом иксекизумаб, описан клинический случай успешного лечения пациента с псориазом и псориатической ониходистрофией. Своевременная инициация терапии способствовала остановке прогрессирования заболевания и существенно повысила качество жизни больного. Таким образом, представленные данные подтверждают преимущества применения препарата иксекизумаб в терапии псориаза.

Ключевые слова: псориаз, эффективность, иксекизумаб, ингибиторы интерлейкина-17, качество жизни

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Преимущества ингибитора ИЛ-17 иксекизумаба в терапии тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет*. 2024;18(2):128–135. <https://doi.org/10.21518/ms2024-047>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advantages of IL-17 inhibitor, ixekizumab, in the treatment of severe psoriasis

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 named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

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

Abstract

Psoriasis is a common immune-mediated disease, often accompanied by inflammatory and metabolic disorders. About 20–30% of patients have moderate to severe psoriasis and require systemic methods of treatment, which include conventional, targeted and genetically engineered biological drugs (GEBDs). When selecting a biological agent, a number of factors must be considered related to the disease, patient and therapy. Assessment of severity and activity, area of skin affected, frequency of relapses, pruritus and other symptoms, the presence of comorbidities, especially psoriatic arthritis (PsA), are important. The presence of comorbidities that may contribute to or interfere with the use of GEBD is the main factor determining personalised therapy. Personalised treatment implies maximum efficacy and minimum risk of side effects. In addition, it is possible to modify the course of the disease, inducing long-term remission and preventing the development of PsA, which is possible in case of timely prescription of GEBD. To date, several classes of GEBDs are available in the arsenal of dermatovenereologists, among which interleukin (IL) inhibitors have the highest efficacy and safety. The drug ixekizumab is a member of the IL-17 inhibitor group, a monoclonal antibody of the IgG4 class that binds to IL-17A with high affinity and specificity. The drug has shown high

efficacy and reliable safety profile in the treatment of psoriasis and PsA within the framework of numerous clinical trials and studies of real clinical practice, including in patients with an aggravated comorbid background and with involvement of hard-to-treat localisations. The presented article presents key data of safety and efficacy studies of ixekizumab therapy, describes a clinical case of successful treatment of a patient with psoriasis and psoriatic onychodystrophy. Timely initiation of therapy helped to stop the progression of the disease and significantly improved the quality of life of the patient. Thus, the presented data confirm the advantages of ixekizumab in psoriasis treatment.

Keywords: psoriasis, efficacy, ixekizumab, interleukin 17 inhibitors, quality of life

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. Advantages of IL-17 inhibitor, ixekizumab, in the treatment of severe psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):128–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-047>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание, поражающее кожу, ногтевые пластины, а также суставы. Распространенность бляшечного псориаза в среднем достигает 3% среди мировой популяции. В настоящее время отмечен рост числа коморбидных патологий при псориазе, таких как артериальная гипертензия, дислипидемические нарушения, сахарный диабет 2-го типа, ожирение и тревожно-депрессивные расстройства. Распространенность метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний значительно повышена у пациентов с псориазом, что в случае тяжелого течения дерматоза значительно затрудняет выбор системной терапии и должно учитываться при ведении больного [1].

Таким образом, заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, особенно тех, у кого болезнь протекает в средней и тяжелой степени [2–4]. Примерно 20–30% пациентов с псориазом также страдают псориазическим артритом (ПсА) – воспалительным заболеванием опорно-двигательного аппарата, которое сопровождается прогрессирующим поражением суставов и нарушением физического функционирования [5–8].

Бремя, связанное с псориазом и ПсА, выражается в низком качестве жизни, психологическом дистрессе, тревоге и депрессии, финансовом аспекте и зачастую влияет на выбор профессии и приносит определенные социальные ограничения [5, 7, 9, 10–12]. Влияние на качество жизни пациентов требует адекватного лечения псориазической болезни. До появления ГИБП возможности терапии ограничивались применением наружных средств, фототерапии и традиционных системных препаратов, к которым относятся метотрексат, циклоспорин и ацитретин. Расширение знаний патогенеза заболевания привело к разработке новых терапевтических подходов, направленных на подавление иммунновоспалительного патологического каскада. Современная терапия включает различные классы ГИБП. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) – первые ГИБП, используемые в терапии псориаза, их внедрение в клиническую практику позволило значительно улучшить терапевтические цели лечения, достижение улучшения индекса тяжести псориаза PASI75 стало реалистичной точкой

ответа для большинства пациентов. В 2009 г. в мировой практике появился ГИБП второго поколения, действие которого направлено на общую субъединицу интерлейкина-12/23 (ИЛ) устекинумаб. ГИБП третьего поколения направлены на семейство ИЛ-17 (ИЛ-17А – секукинумаб, натакинаб, иксекизумаб) или ИЛ-23 (p19-субъединица – гуселькумаб, рисанкизумаб).

Применение ГИБП-ингибиторов ИЛ на сегодняшний день показало существенные преимущества и повысило планку достижимых терапевтических целей, позволяя подавляющему большинству пациентов существенно повысить качество жизни и минимизировать риски прогрессирования заболевания.

ИКСЕКИЗУМАБ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Препарат иксекизумаб – гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулинов (Ig) G4, разработанное для селективного ингибирования ИЛ-17А [13]. Препарат с высокой аффинностью (<3 pM) и специфичностью связывается с ИЛ-17А, провоспалительным цитокином, и не связывается с ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е и ИЛ-17F [13]. Нейтрализация ИЛ-17А с помощью иксекизумаба снижает избыточную пролиферацию и активацию кератиноцитов, что приводит к нормализации состояния кожи у пациентов с бляшечным псориазом [14].

Показаниями к инициации терапии препаратом иксекизумаб на сегодняшний день являются среднетяжелая или тяжелая степень бляшечного псориаза у взрослых пациентов и детей и подростков от 12 лет с массой тела от 50 кг, а также лечение взрослых пациентов с активным ПсА, активным аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления.

В рамках клинических исследований и исследований реальной клинической практики (РКП) препарат показал высокую эффективность и надежный профиль безопасности при лечении псориаза и ПсА, в ряде работ показаны определенные преимущества препарата при сравнении с другими ГИБП.

Эффективность иксекизумаба при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести и улучшение качества жизни были продемонстрированы

в трех международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) 3-й фазы: UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3 [15, 16]. Показана большая эффективность при сравнении с препаратом этанерцепт [16, 17], превосходящая скорость наступления ответа на терапию при сопоставлении результатов с применением гуселькумаба в течение 12 (но не 24) нед. (IXORA-R) [18, 19], и лучшие показатели при сравнении с устекинумабом в течение 52 нед. (IXORA-S) в отношении купирования признаков и симптомов псориаза [20, 21].

В исследовании SPIRIT [22–24] иксекизумаб показал эффективность терапии активного ПсА и приводил к значительно большему одновременному улучшению суставных и кожных симптомов по сравнению с адалимумабом в течение 24 нед., при этом положительная динамика оказалась стойкой и сохранялась в течение 52 нед., преимущественно у бионаивных пациентов, которые не получали ГИБП согласно анамнестическим данным [24–26].

Данные РКП приобретают все большее значение при принятии решений выбора ГИБП. Полученные результаты дополняют имеющиеся данные клинических исследований и позволяют расширить базу знаний об изучаемых препаратах для применения у более широкой популяции пациентов. Пациенты в РКП имеют различие по демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям или предыдущей терапии [27].

Данные о применении иксекизумаба в РКП также подтверждают и дополняют результаты клинических исследований. Например, показано, что пациенты с псориазом из США и Канады, включенные в регистр Corrona, реже прекращали прием иксекизумаба, чем ингибиторов ФНО- α (риск на 64% ниже) и других ингибиторов ИЛ-17 (риск на 31% ниже) [28]. Данные того же регистра показали сопоставимую частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ) при лечении иксекизумабом в реальных условиях по сравнению с клиническими исследованиями [29].

В другом исследовании, проведенном в США, взрослые пациенты, получающие препарат иксекизумаб, имели значительно более высокий уровень продолжительности терапии, более низкий уровень прекращения лечения и большую вероятность приверженности к назначениям, чем те, кто получал ингибитор ИЛ-17 секукинумаб, при сходном риске перехода на другое лечение [30].

Продолжительность применения ГИБП является важным показателем успешности терапии, поскольку может быть интерпретирована как дополнительная информация об эффективности и безопасности препарата, а также об удовлетворенности пациентов. В сравнительных исследованиях доля пациентов с псориазом, достигших PASI75, PASI90 и/или PASI100 при применении иксекизумаба, в большинстве случаев была такой же или лучше, чем при применении препаратов сравнения. В итальянском исследовании, проведенном в двух центрах, иксекизумаб и секукинумаб были высокоэффективны при лечении пациентов с псориазом (19,2% с сопутствующим ПсА) в прямом сравнении, однако секукинумаб показал более быстрое начало действия, при этом его PASI-ответы

были значительно ($p < 0,001$) выше, чем у иксекизумаба в течение 12 нед., однако в течение 24 нед. PASI-ответы между двумя препаратами были одинаковыми [31]. Более крупное австрийское исследование, проведенное в 26 центрах, показало, что иксекизумаб превосходил другие биологические препараты (включая секукинумаб, устекинумаб и анти-ФНО- α) по улучшению PASI от исходного уровня до 3 мес. и имел самое высокое долгосрочное улучшение PASI (до 24 мес.) [32].

Результаты исследований также свидетельствуют о том, что отсутствие биологических препаратов в анамнезе может быть связано с лучшим ответом на иксекизумаб. В исследовании, в котором пациенты были стратифицированы согласно предыдущему применению анти-ИЛ-17А, были выявлены более высокие ответы по PASI у тех, кто не получал терапию [33]. Аналогичным образом в проспективном несравнительном когортном исследовании, проведенном в Испании, включавшем 68,5% пациентов с псориазом (15,3% с сопутствующим ПсА), ответ по PASI90 через 3 и 12 мес. был связан с отсутствием предшествующей биологической терапии [34]. В канадском исследовании пациенты с псориазом (60% с сопутствующим ПсА), у которых в анамнезе было меньше отмены ГИБТ, чаще достигали PASI100, чем те, у кого в анамнезе было 2 смены ГИБП (83% против 60%) [35]. Дополнительные доказательства в пользу этого включают два испанских исследования: в одном из них пациенты, не имеющие анамнеза применения ГИБП, имели значительно более высокий уровень ответа PASI75 на неделях 12–16 по сравнению с пациентами, имевшими опыт применения биологической терапии ($p = 0,037$) [36], в другом – ответы PASI75 и PASI90 на неделях 16 и 52 также были выше у бионаивных пациентов [37]. Кроме того, в итальянском исследовании также сообщалось о том, что принадлежность к группе «небионаивных» пациентов – единственная переменная, связанная со снижением абсолютного балла PASI [38].

Несравнительные исследования показывают, что иксекизумаб эффективен в условиях РКП: в большинстве исследований сообщается, что через 12, 24 и 52 нед. > 70% пациентов достигли PASI75, 50% пациентов достигли PASI90 и 38% достигли PASI100. Следует отметить результаты применения иксекизумаба в итальянском исследовании [39], в котором изучались реальные клинические данные, в сравнении с данными РКИ. Иксекизумаб показал лучшие результаты по показателям PASI90 и PASI100, чем в РКИ UNCOVER-3, через 12 нед. и такие же через 20 нед.

В нескольких исследованиях был выявлен клинический ответ внутригруппового переключения терапии (после перехода на иксекизумаб с препарата секукинумаб). Итальянское исследование, проведенное среди пациентов с псориазом (29% с сопутствующим ПсА), продемонстрировало выраженный ответ на иксекизумаб как через 12, так и через 24 нед. по показателям PASI75 (80%) и PASI90 (70%), ответ по PASI100 составил 39% [40]. В другом исследовании были продемонстрированы аналогичные результаты применения иксекизумаба

(PASI75, 90 и 100 через 12 и 24 нед.: 76,5, 73,3, 52,9 и 53,3, 29,4, 33,3%) [41].

Анализ, в котором пациентов стратифицировали по индексу PASI на исходном уровне и массе тела (<100 кг против 100 кг), показал, что у пациентов с более тяжелым течением заболевания абсолютное улучшение клинических показателей было выше, чем у пациентов с менее тяжелым течением заболевания, в то время как влияние веса не наблюдалось [42].

Помимо клинической эффективности важны показатели безопасности терапии. В целом в условиях РКП не было зарегистрировано неожиданных отрицательных сигналов безопасности у пациентов, получавших иксекизумаб. Распространенные НЯ в исследованиях включали реакцию в месте инъекции/эритему/боль (возникали у 2,2–36,8% пациентов) [34, 36, 38, 43], инфекции (0,4–15,1%), включая кандидоз (8,0–13,8%) [34, 43], респираторные инфекции (1,7–13,8%) [39, 43] и дерматит/экзему (1 и 5%) [38, 43]. Большинство инфекций, реакций в месте инъекции и явлений гиперчувствительности были легкой или умеренной степени тяжести. Частота СНЯ и случаев прекращения применения препарата вследствие НЯ была низкой и оставалась стабильной вплоть до 5 лет наблюдения во всех основных исследованиях иксекизумаба [34, 36, 43].

Влияние терапии на качество жизни пациента

Три несравнимых исследования пациентов с псориазом выявили улучшение КЖ при лечении иксекизумабом с помощью опросника DLQI [42, 44–46]. В одном из исследований, включавшем 114 пациентов, оценка DLQI 0/1 была отмечена у 19% пациентов на начальном этапе, у 57, 68 и 67% пациентов – через 1, 3 и 12 мес. [45, 46]. В исследовании с участием 136 пациентов сообщалось, что у 90% пациентов, получавших иксекизумаб и имевших при инициации оценку DLQI 5 баллов, она сохранилась или улучшилась в последующем, а у 70 и 71% пациентов с DLQI > 5 или DLQI > 10 баллов к моменту начала терапии оценка DLQI значительно снизилась [44]. Также было продемонстрировано уменьшение бремени, связанного с ограничением трудоспособности, измеренное с помощью шкалы WPAI, после 6 мес. лечения иксекизумабом пациенты сообщили об уменьшении количества пропущенных рабочих часов (на 1,6%), улучшении трудоспособности (на 10,3%) и повседневной деятельности (на 13,4%) [42]. Когда пациентов стратифицировали по тяжести заболевания на исходном уровне и весу (<100 кг против 100 кг), изменения в доменах WPAI были больше у пациентов с более тяжелой и менее тяжелой формой заболевания и незначительно больше у пациентов с весом менее 100 кг [42].

Приверженность терапии

Приверженность к лечению у пациентов с псориазом, получающих иксекизумаб, в реальных условиях более высока по сравнению с другими ГИБП. Исследование, в котором иксекизумаб сравнивался с объединенным набором других ГИБП (адалимумаб, этанерцепт, секукинумаб и устекинумаб) в течение 1–3 лет, показало, что пациенты, получавшие иксекизумаб, имели самые высокие

показатели приверженности к терапии (PDC: 0,532 против 0,457, $p < 0,001$) и более высокую частоту монотерапии (без присоединения дополнительных методов лечения) (PDC: 0,527 против 0,448, $p < 0,001$) в течение 3 лет [47]. Аналогичным образом приверженность терапии иксекизумабом по сравнению с гуселькумабом была выше в 1-летнем исследовании [47], также у получавших иксекизумаб была выше вероятность приверженности терапии по сравнению с секукинумабом [30]. В другом исследовании уровень приверженности к лечению через 12 мес. составил 54,1% для иксекизумаба, 46,5% для секукинумаба, 41,8% для адалимумаба, 30,1% для устекинумаба, 33,6% для этанерцепта и 34,0% для апремиласта [48]. Смена лечения у пациентов с псориазом, получавших иксекизумаб, происходила реже, чем при использовании других ГИБП [19, 30, 47].

В соответствии с полученными результатами в итоговом исследовании базы данных, в котором сравнивались схемы лечения иксекизумабом через 12 мес. и секукинумабом, адалимумабом, устекинумабом, этанерцептом и апремиластом через 12, 18 и 24 мес., было установлено, что пациенты, получавшие иксекизумаб или устекинумаб, реже всего меняли лечение во всех временных точках [48]. Данные Австрийского регистра псориаза о пациентах, получавших ГИБП в период с 2015 по 2019 г., показали значительное число внутрикласовых переключений, особенно переключение с секукинумаба на иксекизумаб (41,1%; только 6,9% переключились с иксекизумаба на секукинумаб). Кроме того, 19% пациентов прекращали, а затем возобновляли прием иксекизумаба, отвечая на терапию после реинициации [32]. Исследование применения сопутствующих препаратов у пациентов ($n = 1\,316$), получавших иксекизумаб, продемонстрировало значительное снижение использования топических глюкокортикостероидов, других наружных средств, небиологических системных препаратов и фототерапии при переходе на иксекизумаб [49].

Одним из наиболее показательных исследований на сегодняшний день является PSoHO – это продолжающееся 3-летнее проспективное неинтервенционное многоцентровое международное исследование, включавшее 1 981 взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести, в котором сравнивалась эффективность анти-ИЛ-17А ГИБП с другими препаратами, а также проводился анализ сравнения семи отдельных биопрепаратов с иксекизумабом. Первичный результат определялся как доля пациентов, у которых по крайней мере на 90% улучшилась оценка по индексу PASI и/или оценка 0 или 1 по sPGA. Сравнение вторичных точек включало долю пациентов, достигших показателей PASI90, PASI100, дерматологического индекса качества жизни (DLQI) 0 или 1, а также три различных показателя продолжительности ответа на лечение. Результаты исследования PSoHO показали, что пациенты в когорте, получавшей терапию анти-ИЛ-17А, включая иксекизумаб, имели значительно более высокие шансы достичь первичного результата PASI90 и/или оценки sPGA 0 или 1 через 6 и 12 мес. лечения по сравнению

с другой когортой ГИБП. Таким образом, показано, что биологические препараты, направленные на цитокин ИЛ-17, обеспечивают наиболее ранний клинический эффект, высокий уровень эффективности сохраняется на протяжении 12 мес. [50].

В заключении обзора исследований следует отметить, что данные по применению иксекизумаба в РКП при псориазе и ПСА способствуют расширению понимания профиля эффективности и безопасности, а также ключевых аспектов принятия решения о назначении терапии. С целью подтверждения литературных данных приводим клинический случай успешного лечения препаратом иксекизумаб пациента с псориазом и псориатической ониходистрофией, рисками прогрессирования заболевания, развития ПСА, когда наиболее важен своевременный подбор эффективной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 41 год. Находится под динамическим наблюдением в ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ».

Сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей; дислипидемия; сахарный диабет 2-го типа.

Болен псориазом в течение 7 лет, кожный процесс в течение последних 2 лет принял распространенное тяжелое течение. Субъективно боли в суставах не беспокоят. В течение 2 лет отмечает присоединение изменений ногтевых пластин. Ранее ГИБТ не получал, неоднократно проведены курсы фототерапии, в течение 3 мес. получал препарат метотрексат подкожно (п/к) в максимальной дозе 25 мг/нед, однако на фоне терапии достаточной динамики не отмечено.

При обращении в отдел оказания специализированной медицинской помощи ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» кожный процесс носил распространенный островоспалительный характер, локализовался на коже волосистой части головы, туловища, области гениталий и конечностей, отмечены изменения ногтевых пластин кистей (рис. 1). Индексы тяжести: PASI 41; NAPSИ 69. Субъективно больного беспокоил интенсивный зуд – VAS 8 баллов. Влияние на качество жизни – DLQI 26.

В связи с распространенностью, тяжестью кожного процесса, наличием псориатической ониходистрофии пациент был консультирован ревматологом с целью исключения патологии суставов. Проведена МРТ кистей: выявлены синовиты в пястно-фаланговых суставах обеих кистей.

По результатам дообследования на момент осмотра клинических признаков ПСА не выявлено, однако распространенный кожный процесс, поражение ногтей, выявленные методом МРТ синовиты кистей можно рассматривать как факторы высокого риска развития в дальнейшем клинических признаков псориатического артрита.

В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии препаратом метотрексат, необходимостью системного лечения пациенту инициирована терапия препаратом иксекизумаб по схеме. Инициальный курс: 160 мг п/к на 0 нед., далее по 80 мг п/к каждые две недели до 12 нед.

На фоне 12 нед. терапии отмечена существенная положительная динамика, достижение клинически значимых показателей (рис. 2). Индексы тяжести: PASI 2,3; NAPSИ 11 (рис. 2). Отмечено отсутствие зуда – VAS 0; общее улучшение качества жизни – DLQI 0.

В дальнейшем пациент продолжил поддерживающий режим дозирования: 80 мг п/к 1 раз в 4 нед. В настоящее время сохраняется положительная динамика, достижение PASI100; NAPSИ50; VAS0; DLQI0.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор ключевых исследований по применению анти-ИЛ-17А ГИБП иксекизумаба демонстрирует его высокую эффективность в лечении псориатической болезни. Результаты указывают на существенное улучшение клинических показателей, приверженности терапии у большинства пациентов, получающих иксекизумаб, в т. ч. при сравнении с плацебо, традиционными методами терапии и другими ГИБП. Особенно значимыми являются данные о долгосрочной эффективности терапии. Кроме того, профиль безопасности препарата показывает его хорошую переносимость. Необходимо подчеркнуть, что для

● **Рисунок 1.** Пациент К., 41 год. До инициации терапии препаратом иксекизумаб PASI 41

● **Figure 1.** Patient K., 41 years old. Before initiation of therapy with ixekizumab PASI 41



● **Рисунок 2.** Пациент К., 41 год. Динамика кожного патологического процесса через 12 нед. терапии PASI 2,3
 ● **Figure 2.** Patient K., 41 years old. Dynamics of the skin pathological process after 12 weeks of therapy PASI 2.3



определения оптимальных схем применения иксекизумаба, а также для более глубокого понимания редких, но потенциально серьезных побочных эффектов требуются дополнительные исследования. Также важно учитывать индивидуальные особенности пациентов при назначении терапии.

Псориаз представляет собой прогрессирующее заболевание, в связи с чем на сегодняшний день основополагающим является своевременное назначение эффективной терапии. Представленный в статье клинический случай подтверждает необходимость назначения

лечения ГИБП в случае наличия отягощающих факторов риска. Своевременная инициация терапии способствовала остановке прогрессирования заболевания и существенно повысила качество жизни больного. Таким образом, иксекизумаб представляет собой эффективный инструмент в арсенале средств для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.



Поступила / Received 15.01.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2024
 Принята в печать / Accepted 14.02.2024

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>.
2. Potekhaev 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>.
3. Kim WB, Jerome D, Yeung J. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278–285. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404701>.
4. Lima XT, Minnillo R, Spencer JM, Kimball AB. Psoriasis prevalence among the 2009 AAD National Melanoma/Skin Cancer Screening Program participants. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(6):680–685. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04531.x>.
5. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–385. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>.
6. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US Perspectives in the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Patient and Physician Results from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPPA) Survey. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(1):87–97. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0169-x>.
7. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>.
8. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016;22(8 Suppl):s216–s224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356193>.
9. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.027>.
10. Kwan Z, Bong YB, Tan LL, Lim SX, Yong ASW, Ch'ng CC, Tan MP, Ismail R. Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(5):443–451. <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1832-x>.
11. Puig L, Thom H, Mollon P, Tian H, Ramakrishna GS. Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):213–220. <https://doi.org/10.1111/jdv.14007>.
12. Bulat V, Situm M, Delaš Azdajić M, Lovrić I, Dediol I. Study on the Impact of Psoriasis on Quality of Life: Psychological, Social and Financial Implications. *Psychiatr Danub*. 2020;32(Suppl. 4):553–561. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212463>.
13. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):677–698. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.008>.
14. Liu L, Lu J, Allan BW, Tang Y, Tetreault J, Chow CK et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016;9:39–50. <https://doi.org/10.2147/JIR.S100940>.
15. Krueger JG, Fretzin S, Suarez-Farinas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):145–154.e9. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2012.04.024>.
16. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A et al.; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60125-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60125-8).
17. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M et al.; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345–356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512711>.
18. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*. 2018;178(3):674–681. <https://doi.org/10.1111/bjd.16050>.
19. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C et al.; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab

- in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1348–1358. <https://doi.org/10.1111/bjd.18851>.
19. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M et al.; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1047–1058. <https://doi.org/10.1111/bjd.19509>.
 20. Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Hennegues C et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):70–79.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.039>.
 21. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE et al.; IXORA-S investigators. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1014–1023. <https://doi.org/10.1111/bjd.15666>.
 22. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler C et al.; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79–87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209709>.
 23. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR et al.; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317–2327. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31429-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31429-0).
 24. Smolen JS, Mease P, Tahir H, Schulze-Koops H, de la Torre I, Li L et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1310–1319. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217372>.
 25. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):123–131. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215386>.
 26. Reich K, Kristensen LE, Smith SD, Rich P, Sapin C, Leage S et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Adalimumab in Biologic-naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis and Moderate-to-severe Psoriasis: 52-week Results From the Randomized SPIRIT-H2H Trial. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(2):e2022104. <https://doi.org/10.5826/dpc.1202a104>.
 27. Cinelli E, Fabbrocini G, Megna M. Real-world experience versus clinical trials: pros and cons in psoriasis therapy evaluation. *Int J Dermatol.* 2022; 61(3):e107–e108. <https://doi.org/10.1111/ijd.15644>.
 28. Lockshin B, Cronin A, Harrison RW, McLean RR, Anatale-Tardiff L, Burge R et al. Drug survival of ixekizumab, TNF inhibitors, and other IL-17 inhibitors in real-world patients with psoriasis: The Corona Psoriasis Registry. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14808. <https://doi.org/10.1111/dth.14808>.
 29. Grace E, Zhu B, Malley W, O'Brien J, Mangner R, Agada N et al. Safety events occurring among patients exposed to ixekizumab in the Corona Psoriasis Registry. In: 6th Congress of the Skin Inflammation and Psoriasis International Network; 25–27 April 2019; Paris, France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(Suppl. 3):P001. <https://doi.org/10.1111/jdv.15512>.
 30. Blauvelt A, Shi N, Burge R, Malatestinic WN, Lin CY, Lew CR et al. Comparison of real-world treatment patterns among patients with psoriasis prescribed ixekizumab or secukinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):927–935. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.015>.
 31. Caldarola G, Mariani M, Pirro F, Nicolotti N, Burlando M, Calabrese L et al. Comparison of short- and long-term effectiveness of ixekizumab and secukinumab in real-world practice. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(2):279–286. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1849133>.
 32. Graier T, Salmhofer W, Jonak C, Weger W, Kölli C, Gruber B et al. Biologic drug survival rates in the era of anti-interleukin-17 antibodies: a time-period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1094–1105. <https://doi.org/10.1111/bjd.19701>.
 33. Sherman S, Zloczower O, Noyman Y, Amitay-Laish I, Hodak E, Pavlovsky L. Ixekizumab Survival in Heavily Pretreated Patients with Psoriasis: A Two-year Single-centre Retrospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(19):adv00349. <https://doi.org/10.2340/00015555-3714>.
 34. Rivera R, Velasco M, Vidal D, Carrascosa JM, Daudén E, Vilarrasa E et al. The effectiveness and safety of ixekizumab in psoriasis patients under clinical practice conditions: A Spanish multicentre retrospective study. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14066. <https://doi.org/10.1111/dth.14066>.
 35. Gulliver W, Penney M, Power R, Gulliver S, Montmayeur S, Burge R. Moderate-to-severe plaque psoriasis patients treated with ixekizumab: early real-world outcomes and adverse events. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(1):354–360. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1755009>.
 36. Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Ferran M, Del Alcazar E et al. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):553–559. <https://doi.org/10.1111/jdv.15288>.
 37. Magdaleno-Tapia J, Carmona-Ramón R, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, Sabater-Abad J, Hernández-Bel P et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in a Real-Life Practice: A Retrospective Bicentric Study. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019;110(7):585–589. (In English, Spanish) <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.006>.
 38. Chiricozzi A, Burlando M, Caldarola G, Conti A, Damiani G, De Simone C et al. Ixekizumab Effectiveness and Safety in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Multicenter, Retrospective Observational Study. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:441–447. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00490-2>.
 39. Damiani G, Conic RRZ, Pigatto PDM, Bragazzi NL, Pacifico A, Malagoli P; Young Dermatologists Italian Network. From randomized clinical trials to real life data. An Italian clinical experience with ixekizumab and its management. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12886. <https://doi.org/10.1111/dth.12886>.
 40. Conti A, Peccerillo F, Amerio P, Balato A, Bardazzi F, Bianchi L et al. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponder patients with psoriasis: results from a multicentre experience. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1547–1548. <https://doi.org/10.1111/bjd.17580>.
 41. Sherman S, Solomon Cohen E, Amitay-Laish I, Hodak E, Pavlovsky L. IL-17A Inhibitor Switching – Efficacy of Ixekizumab Following Secukinumab Failure. A Single-center Experience. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(9):769–773. <https://doi.org/10.2340/00015555-3200>.
 42. Shahriari M, Harrison RW, Burge R, Lin CY, Malatestinic WN, Goldblum OM et al. Disease response and patient-reported outcomes among initiators of ixekizumab. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(3):1538–1546. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1853023>.
 43. Georgakopoulos JR, Lam K, Sandhu VK, Ighani A, Phung M, Piguet V, Yeung J. Comparative 12-week effectiveness and safety outcomes of biologic agents ustekinumab, secukinumab and ixekizumab for the treatment of plaque psoriasis: a real-world multicenter retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e416–e418. <https://doi.org/10.1111/jdv.16366>.
 44. Shahriari M, Crabtree M, Burge R, Lin C, Malatestinic W, Goldblum O et al. Patient-reported outcomes and response to treatment for patients initiating ixekizumab: Findings from the Corona Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4 Suppl.):AB252. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.1118>.
 45. Leonardi C, Gara A, Amato D, Setayeshgar S, Wang S, Murage M et al. Disease severity and quality of life among ixekizumab-treated psoriasis patients in the real-world setting: Results from a single US dermatology referral practice. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4 Suppl. 1):AB47. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.206>.
 46. Craig L, Tao R, Setayeshgar S, Wang S, McMullen S, Burge R et al. 14216 Long-term treatment effects of ixekizumab among psoriasis patients who achieved early high-level treatment outcomes in a real-world setting: Results from a single US dermatology referral practice. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6 Suppl.):AB133. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.621>.
 47. Andrew B, Zhu B, Murage M, Guo J, Ridenour T, Shan M et al. 26654 Ixekizumab demonstrates greater medication adherence, persistence, and longer monotherapy duration than secukinumab, adalimumab, ustekinumab, and etanercept up to 3 years in the treatment of psoriasis: Real-world results. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3 Suppl.):AB111. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.463>.
 48. Feldman SR, Zhang J, Martinez DJ, Lopez-Gonzalez L, Marchlewicz EH, Shady G et al. Real-world biologic and apremilast treatment patterns and healthcare costs in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatol Online J.* 2021;27(1):2. <https://doi.org/10.5070/D3271052018>.
 49. Wu JJ, Zhu B, Burge R, Goldblum O, Choong C, Edson-Heredia E, Amato D. Real world use of ixekizumab is associated with reductions in concomitant medications among biologic-experienced or biologic-naïve patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4 Suppl. 1):AB114. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.437>.
 50. Pinter A, Costanzo A, Khattry S, Smith SD, Carrascosa JM, Tada Y et al. Comparative Effectiveness and Durability of Biologics in Clinical Practice: Month 12 Outcomes from the International, Observational Psoriasis Study of Health Outcomes (PSOHO). *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01086-9>.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 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 named after Patrice Lumumba; 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 Dermatovenerologist Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

Аппликационная анестезия при выполнении инвазивных процедур в дерматологии и косметологии

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

С.Е. Жуфина¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

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

² Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

В настоящее время в дерматологии и косметологии расширяется спектр косметических процедур и малых инвазивных вмешательств, при проведении которых используются местные анестетики. Их применяют отдельно или в составе комплексного анестезиологического подхода. Такие процедуры, как мезотерапия, биоревитализация, контурная пластика, удаление новообразований кожи, лазерные процедуры требуют анестезиологического пособия в виде местной аппликационной анестезии. Местные анестетики давно известны и хорошо изучены, имеют много преимуществ, значительно повышая комфорт пациента при проведении инвазивных манипуляций, но имеют и некоторые недостатки, включая риск токсичности. Цель применения местного анестетика – повышение эффективности процедуры, удобства и комфорта для пациента, минимизация негативных эмоций, связанных с болевыми ощущениями, возможность достижения местной анестезии без анатомического искажения ткани (т. е. без применения инфильтрационной анестезии). Зачастую степень остроты испытываемой боли зависит от индивидуальной реакции пациента. Характеристики болевых ощущений являются субъективными и могут варьировать в зависимости от болевого порога, типа темперамента, предыдущего негативного опыта. Для некоторых пациентов иногда минимальные болевые ощущения становятся серьезным препятствием для проведения той или иной процедуры. Некоторые инвазивные, болезненные процедуры, которые проводятся у пациентов детского возраста, требуют особо тщательного подхода к выбору препарата для обезболивания и способа его применения. В этой статье мы разобрали механизмы патогенеза боли, методы местной анестезии, сосредоточились на роли местных анестетиков в косметологии и дерматологии, рассмотрели особенности применения крема для местного и наружного применения, содержащего комбинацию лидокаина 2,5% и прилокаина 2,5%, его терапевтическую эффективность, клинические рекомендации по применению при различных процедурах в дерматологии и косметологии. При выборе препарата для местной анестезии для врача важны безопасность, при правильном применении, низкий уровень побочных эффектов, своевременное обезболивание, его эффективность, удобство применения и доступность.

Ключевые слова: лидокаин, прилокаин, крем, топическая анестезия, боль

Для цитирования: Свечникова ЕВ, Жуфина СЕ. Аппликационная анестезия при выполнении инвазивных процедур в дерматологии и косметологии. *Медицинский совет.* 2024;18(2):136–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-032>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical anaesthesia for invasive procedures in dermatology and cosmetology

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

Svetlana E. Zhufina¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

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

² Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Currently, in dermatology and cosmetology, the range of cosmetic procedures and minor invasive interventions, which use local anesthetics, is expanding. They are used alone or as part of an integrated anesthetic approach. Procedures such as mesotherapy, biorevitalization, contour plastic surgery, removal of skin tumors, and laser procedures require anesthesia in the form of local topical anesthesia. Local anesthetics have long been known and well-studied; they have many advantages, significantly increasing patient comfort during invasive procedures, but they also have some disadvantages, including the risk of toxicity. The purpose of using a local anesthetic is to increase the effectiveness of the procedure, convenience and comfort for the patient, minimize negative emotions associated with pain, and the ability to achieve local anesthesia without anatomical distortion of the tissue (i.e., without the use of infiltration anesthesia). Often, the severity of the pain experienced depends on the individual response of the patient. The characteristics of pain are subjective and can vary depending on the “pain threshold”, type

of temperament, and previous negative experience. For some patients, sometimes minimal pain becomes a serious obstacle to performing a particular procedure. Some invasive, painful procedures that are performed on pediatric patients require a particularly careful approach to the choice of anesthesia drug and method of administration. In this article, we analyzed the mechanisms of pain pathogenesis, methods of local anesthesia, focused on the role of local anesthetics in cosmetology and dermatology, examined the features of using a cream for local and external use containing a combination of lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%, its therapeutic effectiveness, clinical recommendations for use in various procedures in dermatology and cosmetology. When choosing a drug for local anesthesia, safety is important for the doctor, when used correctly, a low level of side effects, timely pain relief, effectiveness, ease of use and accessibility.

Keywords: lidocaine, prilocaine, cream, topical anesthesia, pain

For citation: Svechnikova EV, Zhufina SE. Topical anaesthesia for invasive procedures in dermatology and cosmetology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-032>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время растет спектр косметологических процедур и манипуляций эстетической дерматологии и интерес пациентов к этим амбулаторным процедурам. Чаще всего в качестве обезболивания для этих процедур используются местные анестетики. Их применяют отдельно или в составе комплексного анестезиологического подхода. Очень важно, чтобы препарат отвечал определенным требованиям эффективности и безопасности [1]. Большим преимуществом обладает аппликационная анестезия, которая делает процедуры более комфортными и эффективными. Нанесение препарата (чаще в виде крема) не приносит дискомфорт пациенту, в отличие от инфильтрационной анестезии, которая достигается путем введения в ткани растворов анестетиков посредством инъекций. В случае дерматологических процедур речь идет о внутрикожном или подкожном введении. Таким образом, наступающая анестезия достигается через боль.

Как обезболивающий препарат анестезирующий крем должен отвечать ряду требований: обеспечивать утрату болевой чувствительности необходимой глубины и длительности, обладать минимальными токсическими свойствами и обратимостью действия (блокируемая функция должна восстанавливаться без какой-либо утраты), обладать минимальными побочными эффектами [2].

РЕЦЕПТОРНАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ. ПАТОГЕНЕЗ БОЛИ

Соматосенсорная система имеет 3 основных типа сенсорных рецепторов, которые обнаруживают различные типы внешних раздражителей. К ним относятся механорецепторы, которые обнаруживают легкое прикосновение, вибрацию, давление и текстуру; ноцицепторы, обнаруживающие боль; и терморецепторы, которые определяют температуру. Механорецепторы далее делятся на диски Меркеля, тельца Мейснера, окончания Руффини и тельца Пачини в зависимости от конкретного типа механических стимулов, которые они воспринимают [3].

Болевые рецепторы реагируют только на стимуляцию (термическую, механическую, химическую), степень которой превышает болевой порог. Стимуляция холодových

рецепторов происходит при воздействии температуры, на 1–20 °C ниже нормальной температуры кожи (34 °C); тепловых – при 32–35 °C. Температура >45 °C выходит за пределы болевого порога человека и поэтому воспринимается не тепловыми рецепторами, а ноцицепторами. Последние ответственны за восприятие боли и зуда; выделяют механические, температурные и полимодальные (т. е. воспринимающие несколько видов раздражителей) ноцицепторы [4].

Боль выступает как защитный механизм и является признаком повреждения тканей, воспалительных заболеваний, инвазии патогенов и нейропатии. Ноцицепторы сенсибилизируются медиаторами воспаления, вырабатываемыми иммунной системой, включая цитокины, липидные медиаторы и факторы роста, а также могут напрямую обнаруживать патогены и их секретируемые вещества, вызывая боль во время инфекции. При активации ноцицепторы высвобождают из своих окончаний нейропептиды, которые активируют функцию врожденных и адаптивных иммунных клеток.

Боль инициируется активацией соматосенсорных нейронов (ноцицепторов), которые иннервируют кожу, роговицу, мочеполовой тракт, желудочно-кишечный тракт, суставы, кости, мышцы и глубокие висцеральные ткани. Ноцицепторы экспрессируют молекулярные сенсоры на своих периферических нервных окончаниях, такие как каналы переходного рецепторного потенциала (TRP) и рецепторы, связанные с G-белком (GPCR). Эти датчики обнаруживают воспалительные стимулы, включая химические вещества, повреждающие температуры (жару или холод), механические повреждения, а также иммунные медиаторы, включая брадикинин, гистамин и цитокины. Недавние исследования показали, что ноцицепторы также обнаруживают бактериальные патогены и микробные продукты. При ощущении этих отрицательных стимулов в ноцицепторных окончаниях генерируются потенциалы действия, которые передаются в дорсальные рога спинного мозга и далее в головной мозг, где они обрабатываются и воспринимаются как боль [5].

В дерматологической практике нередко встречаются заболевания, которые сопровождаются болевыми ощущениями (например, псориаз, синдром Лайела, синдром Стивенса – Джонсона, пузырчатка, опоясывающий герпес и постгерпетическая невралгия и др.). Также инвазивные

процедуры в дерматологии и косметологии (удаление новообразований кожи, инъекционная косметология в виде мезотерапии, контурной пластики, биоревитализации, ботулинотерапии, аппаратной косметологии) оказывают выраженное стимулирующее действие на все типы ноцицепторов – химические, механические и термические [6].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

Местная анестезия – это обратимая утрата болевой чувствительности тканей на ограниченных участках тела. Достигается вследствие прекращения проведения импульсов по чувствительным нервным волокнам или блокады рецепторов.

Механизм действия местных анестетиков связан в основном с блоком потенциалзависимых натриевых каналов. Это препятствует как возникновению потенциала действия, так и его проведению: диффузия неионизированной формы анестетика через оболочку нерва и мембраны нейронов, проникновение катионов внутрь клетки и связывание их с рецепторами внутренней поверхности Na⁺-каналов, блокада Na⁺-каналов, подавление фазы деполяризации, невозможность достижения порогового потенциала, блокада проведения импульса по нервному волокну.

Гидрофобные (неионизированные) соединения проходят через мембрану аксона и блокируют натриевые каналы с внутренней стороны, гидрофильные соединения оказывают некоторый блокирующий эффект, проникая через открытые натриевые каналы. Поэтому активность анестетиков, которые являются слабыми основаниями, зависит от pH среды, определяющей ионизированной и неионизированной частей препарата. Поэтому при наличии воспаления (кислая среда, низкая pH) эффективность местных анестетиков снижена, т. к. снижена концентрация неионизированных соединений.

Местные анестетики должны обладать высокой избирательностью действия, не оказывая отрицательного (раздражающего) влияния ни на нервные элементы, ни на окружающие ткани. Короткий латентный период, высокая эффективность при разных видах местной анестезии, определенная продолжительность действия – основные требования к местным анестетикам.

По химической структуре местные анестетики разделяют на 2 группы: сложные эфиры и амиды. К сложным эфирам относят прокаин (новокаин), кокаин, тетракаин (дикаин), бензокаин (анестезин). Они нестабильны в растворе, быстро гидролизуются в организме эстеразами крови, имеют небольшой период полувыведения, действуют коротко, один из продуктов распада – парааминобензоат, который вызывает аллергические реакции. К группе амидов относятся тримекаин, лидокаин (ксилокаин, ксикаин), *прилокаин*, бумекаин (пиромекаин), мепивакаин (менивастезин, скандонест), артикаин (ультракаин, септонест), бупивакаин (маркаин). Амиды стабильны в растворе, метаболизируются микросомальными ферментами печени, лучше диффундируют в ткани, длительного действия, реакции гиперчувствительности крайне редки.

По длительности действия местные анестетики разделяют на 3 группы:

- короткого действия (до 30–50 мин) – новокаин,
- средней продолжительности действия (до 45–90 мин) – лидокаин, прилокаин, тримекаин, мепивакаин, ультракаин,
- длительного действия (до 90 мин и более) – бупивакаин.

Поверхностная, концевая, терминальная или аппликационная анестезия достигается нанесением местноанестезирующего средства (в виде раствора, крема) на кожу, слизистую оболочку. Для этого вида обезболивания следует применять препараты, хорошо проникающие в ткани и воздействующие на чувствительные нервные окончания. Для поверхностной анестезии используют тетракаин, бензокаин, пиромекаин, тримекаин, лидокаин в форме спрея и крем – 2,5% лидокаин + 2,5% прилокаин [7, 8].

Помимо основного анестезирующего действия современные терминальные средства блокируют выброс нейромедиаторов, синтез провоспалительных простагландинов, снижая тем самым выраженность сосудистых реакций в очаге, оксидативного стресса, т. е. обладают противовоспалительными свойствами, обеспечивая более короткий период реконвалесценции. Современные препараты для местной анестезии имеют низкий риск системного токсического действия в связи с клинически доказанным низким уровнем системной абсорбции [9, 10].

СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Помимо анестезирующего действия, описанного выше, местные анестетики обладают рядом системных эффектов:

- антиноцицептивным (за счет блокады Na⁺-каналов, K⁺-каналов, пресинаптических мускариновых рецепторов, допаминовых рецепторов),
- антиаритмическим (за счет блокады Na⁺-каналов проводящей системы сердца),
- антитромботическим (вызывая торможение агрегации тромбоцитов за счет ограничения входа Ca²⁺ в клетку или мобилизации Ca²⁺ из клеточных депо),
- противовоспалительным (уменьшая аккумуляцию нейтрофилов в тканях-мишенях, снижая концентрацию ФНО и интерлейкинов, снижая концентрацию свободных радикалов, увеличивая локальный синтез простагланцина),
- антибактериальным (за счет повреждения мембран бактериальных клеток),
- нейропротективным (за счет замедления гипоксической деполяризации и снижения ее амплитуды, устраняет гипоперфузию коры и посттравматического моторного дефицита, снижает потребности мозга в кислороде и глюкозе) [8].

Противовоспалительные свойства местных анестетиков ранее освещались во многих работах, которые стали базисными. Местные анестетики обладают широким спектром противовоспалительных свойств благодаря их воздействию на клетки иммунной системы, микроорганизмы, тромбоциты и эритроциты, влияя практически на все этапы воспалительного каскада. Противовоспалительное действие отчасти обуславливает и антиноцицептивный эффект (большинство медиаторов воспаления принимает участие в механизмах формирования острого

послеоперационного болевого синдрома), а также анти-тромботические и нейтропротективные свойства местных анестетиков.

Воспаление составляет важную часть патофизиологии различных заболеваний и состояний, независимо от того, связаны ли они с ишемией, травмой, иммунологическими нарушениями или другими механизмами. Хотя воспалительная реакция является необходимым условием выживания во враждебной среде, иногда она может быть преувеличена и может нанести дополнительный ущерб пораженным тканям, ставя под угрозу их восстановление, а в некоторых случаях и выживание человека.

Ингибирование воспалительного процесса не влияет на жизнеспособность клеток, снижая адгезию клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) к эндотелию, трансэндотелиальную миграцию, фагоцитоз и высвобождение медиаторов воспаления моноцитами (интерлейкинов-1 и -8, фактора некроза опухоли), нейтрофилами (простагландинов ПГЕ1 и ПГЕ2, тромбоксана, лейкотриенов, лизосомальных энзимов), тучными клетками (гистамина). Подавление высвобождения тромбоксанов (TXB2 и TXA2) является одним из механизмов снижения агрегации тромбоцитов. Ограничение синтеза лейкотриенов препятствует формированию отека тканей. Снижение высвобождения цитокинов (ИЛ-1 и -8, ФНО) уменьшает индуцированное ими повреждение клеток.

Серьезным типом повреждения являются ожоги, при которых повреждение вызывает каскад воспалительных механизмов, тромбоз и окклюзию кожных сосудов, боль, обезображивание и нарушение функций. Прогрессирующая ишемия, вторичная по отношению к снижению кровотока, может привести к поражению кожного покрова, непосредственно окружающего место первичного ожога.

Уменьшить болевые ощущения можно за счет снижения сенсibilизации ноцицептивных путей, вызванной повреждением тканей. Проблема обезболивания пациентов с ожогами остается актуальной и связана с ограничением в применении и побочными эффектами часто применяемых опиоидных анестетиков. Местные анестетики за счет противовоспалительных свойств ингибируют высвобождение медиаторов воспаления, которые активируют механизмы боли, образование отеков и послеожоговую ишемию. Было показано, что местные анестетики уменьшают отек и улучшают перфузию кожи. Применение лидокаин-прилокаинового крема в виде эвтектической смеси в лечении ожогов у пациентов старше 6 мес. не показало отрицательного влияния на заживление раны и значительно сократило использование анальгетиков [11, 12].

S. Lillieborg приводит результаты применения и оценивает системные эффекты лидокаин-прилокаинового крема у 8 пациентов с ожогами 2-й степени. Нанесение крема проводилось за 30 мин. до хирургической обработки раны, с окклюзией, на площадь не более 25 см². Результаты показали, что 6 пациентов не чувствовали боли, а 2 пациентов испытывали легкую боль. Средний балл по VAS составил 11. Наблюдались пиковые концентрации лидокаина в плазме (в среднем 205 нг/мл) и прилокаина (в среднем 97 нг/мл) через 15–60 мин. Что говорит о низкой

вероятности развития эффекта системной токсичности и быстрого развития обезболивающего действия [11].

Особую группу пациентов с ожогами составляют дети, т. к. купирование болевых ощущений является одним из важных этапов в лечении ожогов у педиатрических пациентов. Адекватное обезболивание ожоговой раны позволяет более качественно и полноценно провести хирургическую обработку раны и снизить вероятность осложнений, в первую очередь инфекционных. E. Kargi, B. Tekerekoğlu в статье приводят результаты применения лидокаин-прилокаинового 5% крема для лечения ожогов лица 1–2-й степени, с площадью поражения 1–5%, у 30 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет. Было зафиксировано, что крем, содержащий лидокаин и прилокаин, обеспечивает достаточную анестезию в первый и второй 8-часовой периоды и снижает потребность в анальгетиках. Заживление ран отмечалось в течение 2 нед. Инфекционных, аллергических и сердечно-сосудистых осложнений не наблюдалось. Концентрации лидокаина и прилокаина в сыворотке крови оставались ниже токсичного уровня, α-толуидин не был обнаружен. Осложнений в виде метгемоглобинемии не зафиксировано [12].

Экспериментальные исследования на крысах показали, что местные анестетики как при местном применении (крем лидокаин-прилокаин), так и в виде системных инфузий лидокаина, вызывают значительное подавление ожогового отека и улучшают кровоток в ожоговой травме. Эти результаты были подтверждены в последних исследованиях, показавших, что применение местного крема, содержащего лидокаин-прилокаин, и внутривенных инфузий лидокаина (40 мкг/кг/мин) при экспериментальных поверхностных ожогах частичной толщины кожи у добровольцев значительно снижает воспаление в течение 12 ч после ожога, что было измерено с помощью неинвазивного анализа цвета цифрового изображения. Поскольку высвобождение вызывающих боль медиаторов воспаления является основной причиной сильной боли, часто возникающей у ожоговых пациентов, приведенные выше данные могут служить объяснением мощного анальгетического эффекта, наблюдаемого у ожоговых пациентов, получающих непрерывные внутривенные инфузии лидокаина в терапевтических дозах. В недавнем отчете о случае пациента с обширной ожоговой травмой авторы показали, что в течение первых 48 ч после ожога, когда пациент получал инфузию лидокаина и после прекращения приема лидокаина, он не сообщал о боли и не нуждался в дополнительных анальгетиках [8, 13, 14].

Часто послеоперационный период сопровождается болевым симптомом, который усиливает вазоконстрикцию и ведет к гипоксии тканей. В результате замедляется течение репаративных процессов, а именно скорость пролиферации фибробластов, образования коллагена и капиллярного ангиогенеза. Гипоксия способствует росту анаэробных микроорганизмов в травмированных тканях. В условиях гипоксии ограничивается миграция клеток воспаления – нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, в зону повреждения.

Местные анестетики снижают риски послеоперационной инфекции за счет улучшения перфузии и оксигенации

тканей, которые достигаются путем симпатической блокады, при использовании разных вариантов анестезии. В результате ускоряются репаративные процессы, в том числе синтез коллагена и эластина, и нормализуются механизмы собственной антибактериальной защиты организма [15]. Также доказано, что местные анестетики непосредственно обладают антибактериальным, противогрибковым и противовирусным эффектами, в высоких концентрациях достигая бактерицидного / фунгицидного действия. Об антибактериальной и противогрибковой активности местных анестетиков (бупивакаина 0,25%, лидокаина 2%) упоминается в работах с 1976 г. в отношении *Escherichia coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* и *Candida albicans*. При этом на антимикробную эффективность местных анестетиков влияло несколько факторов: температура, время экспозиции и концентрация препарата, комбинация с другими анестетиками, анальгетиками. А именно эффективность увеличивается при повышении температуры и времени экспозиции. Механизм действия мало изучен, в некоторых исследованиях акцентируется на вазодилатирующие свойства анестетиков, бактериостатическим действием, который превосходит действие спиртосодержащих анестетиков [8].

Инфицирование населения земного шара вирусом простого герпеса 1-го, 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2) достигает 95–98%, элиминационного лечения в настоящее время нет. В слепом перекрестном исследовании у лиц с клинически манифестной рецидивирующей инфекцией ВПГ-1 и ВПГ-2 повторное местное применение лидокаин-прилокаинового крема на продромальных стадиях инфекции позволило предотвратить количество инфекционных эпизодов и значительно сократить продолжительность высыпаний и тяжесть течения обострений (до 50% сокращение объема высыпаний) [13].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО КРЕМА, СОДЕРЖАЩЕГО 2,5% ЛИДОКАИН И 2,5% ПРИЛОКАИН

На выбор препарата для местной анестезии влияет ряд факторов: возраст пациента, характер проводимой процедуры, наличие беременности, состояние здоровья, аллергический анамнез, прием лекарственных средств, сопутствующие заболевания, предпочтения пациента (боязнь иглы).

К препарату для местной анестезии существует ряд требований, обеспечивающих его эффективность и профиль безопасности. На эффективность препарата для местной анестезии влияют его физико-химические свойства: липофильные свободные основания, низкая температура плавления и эвтектические смеси обуславливают лучшее проникновение препарата через эпидермис, а чем выше концентрация действующего вещества, тем быстрее скорость проникновения.

Крем Акриол Про для местного и наружного применения (АО «Химико-фармацевтический комбинат Акрихин», Россия) по химическому строению представляет собой эвтектическую смесь – это 5% эмульсия «масло в воде»

с температурой плавления 18 °С, состоящая из 25 мг/мл лидокаина, 25 мг/мл прилокаина, загустителя, эмульгатора и дистиллированной воды, доведенной до уровня pH 9,4. Увеличенная концентрация позволяет большему количеству анестетика проникать в нервные окончания в более глубоких слоях кожи. Глубина анестезии зависит также от толщины рогового слоя и от времени контакта с кремом. Местные анестетики легче проникают через слизистую оболочку полости рта, половых органов и конъюнктивы из-за отсутствия рогового слоя. Показано, что анестезирующий эффект достигает глубины 3 мм после 60 мин, 4 мм – после 90 мин и 5 мм – после 120 мин применения. Крем Акриол Про следует наносить толстым слоем на неповрежденную кожу под окклюзионную повязку, эффект обезболивания усиливается в течение 3 ч и сохраняется в течение 1–2 ч после удаления крема. После нанесения на кожу крема лидокаина / прилокаина происходит двухфазный ответ: вазоконстрикция, сопровождающаяся побледнением кожи (с пиком после 90 мин аппликации), а затем возникает вазодилатация (после 2–3 ч аппликации), которая приводит к эритеме кожи. Соблюдая определенные меры предосторожности, используя крем с лидокаином / прилокаином, снижаются риски развития явлений системной токсичности: нанесение анестезирующего крема на неповрежденную, невоспаленную кожу, площадью не более 600 см², учитывая возраст пациента (старше 12 мес.), наличие сопутствующих заболеваний (врожденная идиопатическая метгемоглобинемия) и прием лекарственных препаратов (сульфаниламидные препараты, дапсон, ацетаминофен, нитраты, нитриты и фенобарбитал) [6, 16, 17].

В 2018 г. были опубликованы результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения препарата Акриол Про, крем для местного и наружного применения (АО «Химико-фармацевтический комбинат Акрихин», Россия) в сравнении с препаратами ЭМЛА, крем для местного и наружного применения («Ресифарм Карлскаго АБ», Швеция), лидокаин-виал, спрей для местного и наружного применения (ООО «ВИАЛ», Россия) для анестезии кожи при поверхностных хирургических вмешательствах. Основная цель исследования, в котором приняли участие 152 пациента в возрасте от 18 до 80 лет, – оценка и сравнение эффективности и безопасности применения препарата Акриол Про без окклюзионной повязки и препарата ЭМЛА с окклюзионной повязкой, оценить и сравнить эффективность, безопасность и удобство применения препаратов Акриол Про, ЭМЛА, лидокаин-виал.

Между отдельными группами не установлено значимых различий по эффективности. По результатам оценки витальных функций, биохимического анализа крови, клинического анализа крови и клинического анализа мочи не обнаружено отрицательной динамики. Выявленные отклонения лабораторных показателей от нормальных значений были расценены как клинически незначимые [18].

Процедуры в дерматологической и косметологической практике, при которых возможно применение

крема лидокаин / прилокаин, довольно обширны. Местная анестезия значительно расширяет возможности дерматологических процедур, снижая болевой дискомфорт во время кожной биопсии (бритвенной и скарификационной), кюретажа, лазерного и электрохирургического удаления доброкачественных новообразований кожи (акрохордоны, себорейные кератомы, кисты сальных желез), контактного моллюска и бородавок, остроконечных кондилом, лазерного лечения. Время аппликации анестезирующего крема зависит от строения образования, локализации элементов, их размера, площади поражения (например, при лазерных процедурах). Например, достаточное время аппликации крема Акриол Про перед удалением элементов контактного моллюска, бородавки, доброкачественных фиброэпителиальных образований кожи – 30–60 мин, остроконечных кондилом (слизистая оболочка, без окклюзии) – 5–10 мин, лазерное лечение – 30–60 мин.

Приводим пример из собственной практики, когда была использована аппликационная анестезия препаратом Акриол Про в течение 30 мин. перед проведением радиохирургической деструкции доброкачественных новообразований кожи (себорейных кератом, фиброэпителиальных образований) у пациента Н. Применение аппликационной анестезии способствовало комфортной процедуре, минимальным болевым ощущениям при удалении большого количества новообразований кожи (рис. 1–3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с широкой распространенностью многих дерматологических и косметологических инвазивных процедур актуален вопрос эффективной, комфортной местной анестезии. Особая структура крема Акриол Про в виде эвтектической смеси позволяет анестетикам лидокаину и прилокаину достичь глубины залегания нервных рецепторов через неповрежденную кожу как с применением окклюзии, так и без нее. Препарат показал низкую системную токсичность и минимальные риски побочных явлений и осложнений. Осуществление обезболивания без повреждения целостности кожного покрова значительно повышает комфорт пациента при подготовке к процедуре, снижает тревожность у пациента и повышает комплаенс пациента и врача, также процедура становится более эффективной и снижаются риски осложнений, например при сравнении с инфильтрационной анестезией. За счет противовоспалительного эффекта применение местных анестетиков помогает сокращать сроки реабилитации и повышает эффективность процедуры (за счет улучшения синтеза коллагена и эластина, которые подавляются в отсутствие анестетиков). Низкие концентрации входящих в состав препарата анестетиков (2,5%) позволяют значительно расширить площадь обезболиваемой поверхности, не рискуя вызвать токсический эффект. Препарат с успехом может

- **Рисунок 1.** Пациент Н. перед проведением радиохирургической деструкции доброкачественных новообразований кожи
- **Figure 1.** Patient N. before radiosurgical destruction of benign skin tumours



- **Рисунок 2.** Нанесение местноанестезирующего крема Акриол Про
- **Figure 2.** Application of Akriol Pro topical anaesthetic cream



- **Рисунок 3.** Сразу после радиохирургической деструкции образований
- **Figure 3.** Immediately after radiosurgical destruction of tumours



применяться на различных участках тела как у взрослых, так и у детей. Время аппликации препарата для достижения обезболивающего эффекта может варьироваться от 20 мин. до 1 ч и зависит от локализации нанесения (например, область наружных половых органов, лобка, внутренней поверхности бедер, век, красной каймы губ требует меньшего времени экспозиции). Устраняя основную психотравмирующий фактор – боль, крем Акриол Про позволяет добиться существенного снижения негативных моментов при проведении травматичных процедур в дерматологии и косметологии.

Системные эффекты местных анестетиков, такие как противовоспалительный, антимикробный, противоотечный, нейропротективный, расширяют нынешнее понимание о механизмах, ответственных за широкий спектр ингибирующих эффектов на воспалительные процессы. Также изучение дополнительных свойств данной группы препаратов может стать платформой для создания будущих лекарств или методов лечения воспаления.



Поступила / Received 30.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2024

Принята в печать / Accepted 15.01.2024

Список литературы / References

- Sutton E, Hanke CW. Topical Anesthetic Use in Cosmetic Dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(3):256–259. <https://doi.org/10.36849/JDD.6978>.
- Опарин РБ. Анастезиологическое сопровождение процедур в дерматологической практике. *РМЖ*. 2009;(6):404. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Anestezilogicheskoe_soprovoghenie_procedur_v_dermatologicheskoy_praktike/.
- Hamza B, Al Khalili Y. *Physiology, Vibratory Sense*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194428/>.
- Олисова ОЮ. *Кожные и венерические болезни*. М.: Практическая медицина; 2015. 288 с. Режим доступа: https://tvgru.ru/upload/iblock/a73/kozha_library_textbook.pdf.
- Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(7):433–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>.
- Шептий ОВ. Применение анестезирующего крема лидокаин/прилокаин для лазерных процедур в дерматологии и косметологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(1):113–120. <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901113>.
- Шептий ОВ. The use of lidocaine/prilocaine anesthetic cream for laser procedures in dermatology and cosmetology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(1):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901113>.
- Харкевич ДА. *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 760 с.
- Овечкин АМ. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2013;7(3):6–15. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1993-6508/article/view/36180>.
- Ovchkin AM. Clinical pharmacology of local anesthetics: classical concepts and new perspectives of applying in intensive therapy. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2013;7(3):6–15. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1993-6508/article/view/36180>.
- Aslaksen PM, Zwarg ML, Eilertsen HI, Gorecka MM, Bjorkedal E. Opposite effects of the same drug: reversal of topical analgesia by nocebo information. *Pain*. 2015;156(1):39–46. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000004>.
- Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(3):265–282. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00936.x>.
- Lillieborg S, Aanderud L. EMLA anaesthetic cream for debridement of burns: a study of plasma concentrations of lidocaine and prilocaine and a review of the literature. *Int J Burns Trauma*. 2017;7(6):88–97.
- Kargi E, Tekerekoğlu B. Usage of lidocaine-prilocaine cream in the treatment of postburn pain in pediatric patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010;16(3):229–232. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517748/>.
- Hillingso JG, Kjeldsen J, Schmidt PT, Rasmussen TN, Fisher-Hansen, Holst JJ et al. Effects of topical ropivacaine on eicosanoids and neurotransmitters in the rectum of patients with distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(3):325–329. <https://doi.org/10.1080/003655202317284237>.
- Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect*. 2008;9(2):205–214.
- Матушевская ЕВ, Свищевская ЕВ, Матушевская ЮИ, Коцарева ОД. Топические местные анестетики в косметологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;(3):83–88. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716389-96>.
- Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV, Matushevskaya Yul, Kotsareva OD. Topical local anesthetics in cosmetology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;(3):83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716389-96>.
- Zdybski J, Trznadel-Grodzka E. Topical anesthesia in cosmetic dermatological procedures. *Our Dermatol Online*. 2018;9(3):265–268. Available at: https://www.researchgate.net/publication/326184415_Topical_anesthesia_in_cosmetic_dermatological_procedures.
- Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J. Ganong's Review of Medical Physiology. 26th ed. McGraw-Hill Education; 2019. Available at: <https://zlib.pub/book/ganongs-review-of-medical-physiology-601mcn0g7320>.
- Зиганшин ОР. Сравнение эффективности и безопасности топических местных анестетиков при поверхностных хирургических вмешательствах в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(6):53–60. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181706153>.
- Ziganshin OR. Comparison of the efficacy and safety of topical local anesthetics used for surface surgery in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(6):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181706153>.

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

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

Svetlana E. Zhufina, Dermatovenereologist, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com

Терапия нетакимабом псориатической ониходистрофии

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 Акционерное общество «Медси 2»; 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3А

² Акционерное общество «Медси 2»; 123022, 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. Степень тяжести псориаза ногтей не всегда соответствует выраженности кожного процесса, но часто коррелирует с более тяжелым, длительным и агрессивным течением заболевания.

Цель. Изучить эффективность и безопасность монотерапии нетакимабом псориатической ониходистрофии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 48 взрослых пациентов с псориатическим поражением ногтей. Степень тяжести ониходистрофии определяли с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Оценку проводили до начала лечения, а затем каждые 4 нед. до 52-й нед. включительно. Все пациенты в амбулаторных условиях получали монотерапию ингибитором интерлейкина-17 (ИЛ-17) нетакимабом в дозе 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, каждую из которых вводили 1 раз в 7 дней на неделях 0, 1 и 2, затем – 1 раз каждые 4 нед. Общая продолжительность лечения одного пациента составила 52 нед. Безопасность нетакимаба оценивали на основании развития нежелательных явлений и местных реакций на введение препарата.

Результаты. Монотерапия нетакимабом псориатической ониходистрофии в течение 52 нед. доказала высокую клиническую эффективность препарата. На 12-й нед. терапии индекс NAPSI сократился в среднем по группе на 33,1% от исходного уровня, а к концу 52-й нед. – на 72,3%. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) за время лечения сократился в 5,7 раза, что свидетельствует о значительном улучшении качества жизни пациентов. Серьезных нежелательных явлений и досрочного выбывания участников из исследования по причине нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать нетакимаб больным псориатической ониходистрофией.

Ключевые слова: псориатическая ониходистрофия, генно-инженерная биологическая терапия, ингибитор ИЛ-17, нетакимаб

Для цитирования: Курдина МИ, Коленько НГ. Терапия нетакимабом псориатической ониходистрофии. *Медицинский совет.* 2024;18(2):144–152. <https://doi.org/10.21518/ms2024-054>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of netakimab in nail 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. The nail psoriasis severity does not always correspond to the skin process intensity, but often correlates with a more severe, prolonged and aggressive course of the disease.

Materials and methods. 48 adult patients (n = 48) with nail psoriasis were under observation. The severity of the psoriatic lesion of the nails was determined using the NAPSI index (Nail Psoriasis Severity 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 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 for 52 weeks showed high efficacy of netakimab. Average NAPSI score improved – 33.1% by the week 12 of treatment and – 72.3% by the week 52 compared to baseline, the quality of their 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 nail psoriasis.

Keywords: nail psoriasis, IL-17 inhibitor, biological therapies, netakimab

For citation: Kurдина MI, Kolenko NG. Therapy of netakimab in nail psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(2):144–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-054>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание, при котором страдает не только кожа, но и ее придатки. Поражение ногтей встречается у 80–90% больных псориазом [1, 2], а у 5–10% может быть единственным проявлением этого дерматоза [3, 4].

Течение и степень тяжести поражения кожи, суставов и ногтевых пластинок часто асинхронны [5], однако взаимосвязь поражения ногтей и суставов более значима, чем взаимосвязь поражения кожи и суставов [6, 7]. Псориазическую ониходистрофию многие авторы рассматривают как маркер / предиктор артропатического псориаза [8, 9]. Степень тяжести псориаза ногтей не всегда соответствует выраженности кожного процесса, но часто коррелирует с более тяжелым, длительным и агрессивным течением заболевания [10, 11]. При отсутствии лечения псориазической ониходистрофии выше вероятность прогрессирования и формирования необратимых повреждений суставов [12].

Вероятность поражения ногтей при псориазе в 2,43 раза выше у мужчин, чем у женщин [13].

Частота псориаза ногтей увеличивается с возрастом. A. Trettel et al. сообщают, что псориаз ногтей чаще возникает у пациентов среднего возраста – 35–64 лет (55,5%) [14]. По данным K.M. Klaassen et al., у 62% больных одновременно изменяются ногтевые пластинки стоп и кистей, у 25,3% – только кистей и у 11,2% – только стоп [15].

Частое сочетание поражения ногтей и дистальных межфаланговых суставов при псориазе имеет анатомо-физиологическое обоснование [16, 17], т. к. сухожилие разгибателя дистального межфалангового сустава прочно связано с проксимальным отделом дистальной фаланги и корнем ногтя. Коллатеральные связки образуют интегрированную сеть по боковым поверхностям сустава, помогая фиксировать края ногтевой пластинки.

Исследователи отмечают, что при псориазе чаще поражаются ногтевые пластинки первых пальцев кистей и стоп, что, возможно, связано с изоморфной реакцией на более частые механические травмы этих пальцев [18].

Клинические особенности псориаза ногтей во многом зависят от структуры ногтя, пораженного псориазом: ногтевого матрикса, ногтевого ложа, гипонихия и перионихия.

Поражение матрикса ногтя может проявляться точечными углублениями, лейконихией, онихорексисом, линиями Бо.

Наиболее распространенный признак – точечные углубления описаны у 65,4–86% пациентов [15, 19]. Изменение кератинизации при псориазе приводит к появлению агрегатов паракератотических клеток на поверхности ногтевой пластины, их последующему отторжению и формированию на этих местах точечных углублений, напоминающих наружную поверхность наперстка. Поэтому симптом получил название «наперстка». Ногтевые ямки различны по количеству, форме, глубине и размерам, распределение их по поверхности ногтя неравномерное, в произвольном порядке или группами, вдоль продольных линий или крест-накрест. По мере роста ногтя точечные углубления становятся все более заметными:

диаметр растет от нескольких десятых миллиметра до 1–1,5 мм, глубина – до 1 мм. Число углублений варьирует от 2–3 до нескольких десятков. Ногти с диффузно расположенными точечными углублениями растут быстрее неизмененных.

Аналогичные изменения ногтей зарегистрированы и при других кожных (экземе, красном плоском лишае, пузырчатке, очаговой алопеции) и общих (системной красной волчанке, дерматомиозите, саркоидозе, сифилисе) заболеваниях [20, р. 147–169], однако упорядоченное расположение ямок, большая глубина и выраженная болезненность при надавливании на дно ямки, а также более 10 углублений на одном ногте или более 60 на всех ногтевых пластинах в большей степени характерны для ониходистрофии псориазического генеза.

Истинная лейконихия при псориазе представляет собой поперечную белую полосу, параллельную лунуле, шириной 1–2 мм, от одного бокового валика до другого. Эта эфлоресценция формируется за счет паракератоза внутри матрикса. К другим причинам появления истинной лейконихии относят интоксикацию мышьяком, сурьмой, болезнью Ходжкина, лепру, туберкулез, малярию, почечную и сердечную недостаточность [21]. Мелкие белые точки обычно являются результатом травмы ногтя. У пациентов с болезнью Дарье описана продольная лейконихия [22].

Линия Бо, представляющая собой поперечную вдавленную полосу на ногте, может возникнуть в результате острого воспаления ногтевого валика. Рецидивы могут привести к образованию нескольких поперечных полос, ширина которых зависит от продолжительности заболевания. Линии Бо не включены в индекс NAPS1, т. к. большинство авторов относит их к наименее специфичным симптомам псориаза ногтей. Но H.M. van der Velden et al. [23] считают, что линии Бо встречаются у 10% пациентов, и этот признак должен быть добавлен в NAPS1.

О псориазическом поражении ногтевого ложа могут свидетельствовать осколочные кровоизлияния, онихолизис, «масляные пятна», гиперкератоз.

У 32–46% пациентов [19, 24, 25] под ногтевой пластинкой рядом с ногтевыми валиками или лунулой можно увидеть небольшое, несколько миллиметров в диаметре, красновато-желтое изменение цвета ногтевого ложа, напоминающее каплю масла. Этот симптом, получивший название «масляное пятно», или «лососевое пятно», по мнению E. Napeke, – один из наиболее частых при псориазе [26]. Желтый цвет является результатом паракератотических и акантозных процессов, происходящих под ногтем, а красноватые тона возникают из-за расширения капилляров.

Ногтевое ложе пронизано продольно расположенными кровеносными сосудами, очаговое кровотечение из которых может проявляться осколочным кровоизлиянием в виде красных или красно-коричневых линий, которые по мере роста ногтя смещаются дистально. Это аналог симптома Ауспитца. Такие проявления могут возникать и в результате травмы, но их одновременное присутствие более чем на одном ногте указывает на псориаз или системное

заболевание (инфекционный эндокардит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, врожденные пороки сердца).

Кератоз ногтевого ложа связан с увеличением толщины ногтевой пластины из-за гиперплазии ногтевого ложа или гипонихия, вызванной хроническим воспалением. В таких условиях клетки скапливаются под ногтевой пластинкой, а толщина ногтя увеличивается пропорционально степени псориагической активности. Ногти становятся обычно желтыми, реже серовато-белыми. Под ногтевой гиперкератоз описывают у 50,8–66,7% больных псориазом [27, 28]. А. Chauhan et al. наблюдали этот симптом у 52,8% пациентов при поражении ногтевых пластинок кистей и у 85,1% – при псориагической ониходистрофии стоп [29]. Наиболее часто дифференциальный диагноз при таком состоянии ногтей приходится проводить с онихомикозом.

Онихолизис – отслоение ногтевой пластины от ногтевого ложа – обнаруживают у 55,2–82% пациентов [19, 30]. При псориазе это происходит вдоль дистального края ногтя, который становится белым по мере отделения от ногтевого ложа. Пораженный участок обычно окружен эритематозной каймой. Онихолизис обычно прогрессирует проксимально, вызывая поднятие дистального участка ногтя, что увеличивает риск травм и вторичной микробной колонизации. К другим вероятным причинам онихолизиса относятся анемия, нарушения периферических сосудов.

Псориаз ногтевого ложа также может проявляться в виде выкрашивания, которое наблюдается после длительного периода активности заболевания, что приводит к полному разрушению ногтевого матрикса.

Псориаз околоногтевых тканей обычно ассоциируют с околоногтевыми пустулами, которые сначала появляются на дистальных конечностях фаланг, чаще на первом пальце руки. За этим может последовать вовлечение ногтевого ложа, приводящее к дистрофии ногтей и анонихии.

Поскольку клинические особенности псориаза ногтей не патогномоничны, изолированный псориаз ногтей крайне трудно диагностировать. Дифференциация этого заболевания от других состояний, особенно онихомикоза, подчас представляет серьезную проблему. Следует отметить, что почти половина больных псориазом, преимущественно старших возрастных групп, страдает сопутствующим онихомикозом [9, 31, 32]. Постановке диагноза способствуют выявление высыпаний, вовлечение в патологический процесс суставов и результаты микроскопического исследования пораженных ногтевых пластин.

Псориаз ногтей по сравнению с другими локализациями оказывает более выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов [33, 34], которое сами больные оценивают, как очень сильное – 55,9% и чрезвычайно сильное – 32,3% [35]. 93,3% больных в связи с псориагическим поражением ногтевых пластинок испытывали косметические проблемы, 58,9% отмечали затруднения в повседневной деятельности, 56,1% – в ведении домашнего хозяйства, 47,9% – в профессиональной сфере, 51,8% предъявляли жалобы на болезненность [36].

Лечение псориагической ониходистрофии основано на следующих принципах: если поражено менее трех ногтевых пластинок, менее чем на 1/3, возможна традиционная наружная терапия (препаратами кортикостероидов, кальципотриола, циклоспорина и пр.) и внутриочаговые инъекции стероидных препаратов и метотрексата. Однако достижение оптимальных терапевгических концентраций местных средств затруднено, поскольку ногтевые пластинки относятся к трудно проникаемому физическому барьеру. Внутриочаговые инъекции стероидов и метотрексата чрезвычайно болезненны. При введении кортикостероидов возможна атрофия проксимального ногтевого валика. При псориагическом поражении трех и более ногтей, обширных высыпаниях на коже, вовлечении в патологический процесс суставов, а также при значительном влиянии заболевания на качество жизни возможно назначение системной терапии [37, 38]. Согласно Дельфийскому консенсусу по лечению тяжелых и умеренно тяжелых форм псориаза, целью лечения должно быть не только полное отсутствие высыпаний, но и восстановление ногтевых пластинок [39].

GRAPPA (международная группа по изучению псориаза и псориагического артрита) с 2016 г. в качестве первой линии терапии пациентов с псориазом ногтей рекомендует генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В обновленных рекомендациях 2021 г. GRAPPA уточняет, что терапию псориаза ногтей следует начинать с ингибиторов ФНО, ИЛ12/23, ИЛ-17, ИЛ-23 и ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа [40]. В случае исходной неудачи при лечении псориагической ониходистрофии ГИБП следует перейти на антиИЛ-17 [41].

При псориазе кожи и псориагическом артрите успешное себя зарекомендовало первое российское оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует активность ИЛ-17А, натакимаб. Результаты клинических исследований, данные врачебной практики и фармакоэкономические аспекты свидетельствуют о существенных преимуществах препарата для назначения больным псориазом.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности натакимаба у пациентов с псориагической ониходистрофией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения дерматовенерологии Клинико-диагностического центра «Медси» на Белорусской г. Москвы в течение 52 нед. проведено открытое одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование, в котором принимали участие 48 пациентов с псориагической ониходистрофией. Среди них было 33 мужчины (69%) и 15 женщин (31%) в возрасте от 26 до 67 лет. У 17 больных (35%) продолжительность заболевания составила более 15 лет, у 25 (52%) – от 10 до 15 лет, у 6 (13%) – менее 10 лет. Поражение только ногтевых пластинок кистей было у 14 пациентов (29,2%), только стоп – у 4 (8,3%), одновременно и кистей, и стоп – у 30 (62,5%). 26 (54,2%) больных псориазом ногтей имели сопутствующее поражение суставов кистей и/или стоп.

Предшествующее лечение включало в себя применение различных местных препаратов (кортикостероидов, кальципотриола, циклоспорина), фототерапию, однако результаты оказались неудовлетворительными у всех пациентов.

В течение 6 мес. до начала исследования пациентам не проводили системное лечение, в т.ч. моноклональными антителами и малыми молекулами. Все больные подписали информированное добровольное согласие и соответствовали критериям включения / исключения.

До начала исследования и каждые 3 мес. терапии пациентам проводили клинико-лабораторный скрининг в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК [42].

Среди клинических симптомов псориатической ониходистрофии наиболее часто встречали нерегулярную истыканность ногтевой пластинки – у 36 пациентов (75%), реже – подногтевой гиперкератоз – у 24 больных (50%), линейные геморрагии – у 22 (45,8%), «лососевые», или «масляные», пятна на ногтевом ложе – у 21 (43,8%), подногтевой онихолизис с эритематозным краем – у 20 (41,7%), выкрашивание (истончение и разрушение ногтя) – у 19 (39,6%). У единичных пациентов обнаружены паронихии – у 2 (4,2%), онихорексис рук – у 1 (2,1%), эритематозные пятна в лунуле – у 1 (2,1%) (рис. 1). У большинства больных – 46 (95,8%) – мы наблюдали клинические признаки псориатической ониходистрофии в различных сочетаниях.

Для определения степени тяжести поражения и мониторинга динамики состояния ногтевых пластинок использовали индекс тяжести псориаза ногтей – Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) [43]. При этом ногтевую пластинку условно делили на 4 квадранта, каждый из которых оценивали в зависимости от наличия или отсутствия поражения матрикса или ложа ногтя. Каждому ногтю присваивали сумму баллов от 0 до 4 для ногтевого ложа и от 0 до 4 – для матрицы, где 0 – отсутствие поражения, 1 – признак отмечается в одном квадранте, 2 – в двух, 3 – в трех, 4 – в четырех. Баллы подсчитывали отдельно для каждой ногтевой пластинки.

● **Рисунок 1.** Частота клинических признаков псориаза ногтей (n = 48)

● **Figure 1.** Frequency of clinical symptoms of nail psoriasis (n = 48)



При подсчете баллов для ногтевого матрикса определяли следующие признаки:

- 1) нерегулярную истыканность ногтевой пластинки,
- 2) лейконихию,
- 3) эритематозные пятна в лунуле,
- 4) выкрашивание ногтя.

При подсчете баллов для ногтевого ложа определяли:

- 1) онихолизис,
- 2) линейные геморрагии,
- 3) подногтевой гиперкератоз,
- 4) «масляные пятна».

Степень тяжести псориаза ногтей оценивали по полученной сумме баллов. Максимальное количество баллов для каждого ногтя составило 8 (4 балла за поражение матрикса и 4 балла за ногтевое ложе). Для ногтевых пластинок кистей максимальное значение NAPSI – 80, для всех ногтей рук и ног – 160. Ониходистрофию легкой степени устанавливали при значении индекса NAPSI до 20 баллов, средней – 20–40 баллов и тяжелой – более 40 баллов (по шкале 0–80).

Всем больным, включенным в исследование, перед началом терапии было проведено микроскопическое исследование пораженных ногтевых пластинок на патогенные грибы. Отрицательный результат получен у 35 пациентов (72,9%), сочетанная патология (псориатическая ониходистрофия + онихомикоз стоп) выявлена у 13 (27,1%). Пациенты с сочетанной патологией получали одновременно натакамаб и системную антимикотическую терапию продолжительностью 3–4 мес. под строгим клинико-лабораторным контролем.

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) – показатель качества жизни пациентов определяли по опросникам до начала лечения, на 12-й и 52-й нед. проводимой терапии. Результаты оценивали по шкале интерпретации ДИКЖ от 0 до 30 баллов:

- 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.

Интенсивность болевых ощущений в очагах поражения пациенты оценивали за последние 24 ч по Числовой рейтинговой шкале для боли (Numeric rating Scale for pain, NRS), которая является версией визуально-аналоговой шкалы (Visual Analog Scale for pain, VAS). Она представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см с расположенными на ней цифрами от 0 до 10. Во время тестирования больного просили выбрать число от 0 до 10, которое соответствует его болевым ощущениям, где:

- 0 – отсутствие боли,
- 1–3 – слабая боль,
- 4–7 – умеренная боль,
- 8–10 – интенсивная боль.

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

Все пациенты в амбулаторных условиях получали монотерапию натакамабом в дозе 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, которые вводили

исходно, через 1 и 2 нед., затем 1 раз каждые 4 нед. Наружные средства больным не назначали. Общая продолжительность лечения каждого пациента составила 52 нед.

Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по динамике NAPSI, улучшению показателя качества жизни (по ДИКЖ) и снижению болевых ощущений (по шкале NRS).

Безопасность нетакимаба оценивали на основании отсутствия или развития нежелательных явлений и местных реакций на введение препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения в среднем по группе значение NAPSИ (по шкале 0–160) составило 71,8 балла, среднее значение ДИКЖ (по шкале 0–30) – 22,3 балла, средняя интенсивность болевых ощущений NRS (по шкале 0–10) – 4,9 балла.

На фоне проводимого лечения нетакимабом отмечалось стабильное снижение показателя NAPSИ. На 4-й нед. терапии – на 15,2%, на 12-й – на 33,1%, на 24-й – на 56,5% и на 72,3% к концу исследования (рис. 2). У пациентов с сочетанной патологией, получавших одновременно нетакимаб и системную антимикотическую терапию, динамика NAPSИ соответствовала таковой в среднем по группе.

Перед началом терапии 23 пациента (47,9%) отмечали, что заболевание сильно влияет на их качество жизни (ДИКЖ = 11–20 баллов), 25 больных (52,1%) сообщали об очень сильном влиянии дерматоза (ДИКЖ > 20 баллов). Среднее значение ДИКЖ пациентов на момент начала исследования составило 20,8 балла. В среднем по группе к 12-й нед. терапии нетакимабом ДИКЖ снизился до 4,8 (на 76,9%), а к концу 52-й нед. до 2,6 баллов (на 87,5%) (рис. 3).

Перед началом исследования умеренную степень выраженности болевых ощущений (≥ 4 по NRS) отмечали 28 пациентов (58,3%), среднее значение показателя было 5,4. Слабые болевые ощущения беспокоили 10 пациентов (21%), среднее значение – 3. В среднем по группе до лечения NRS составил 4,9.

Через 1 мес. после начала терапии нетакимабом интенсивность болевых ощущений снизилась и только у 9 больных (18,8%) сохранялись умеренные жалобы в диапазоне от 1 до 5 баллов. Треть пациентов – 16 человек (33,3%) – отмечали слабые болевые ощущения. В среднем по группе – 3,3.

К 12-й нед. лечения тенденция по снижению этого показателя сохранялась у всех пациентов. Умеренных болей не испытывал ни один участник исследования, 15 пациентов (31,3%) беспокоили только слабые непостоянные боли. Средний показатель по группе – 2,1 балла.

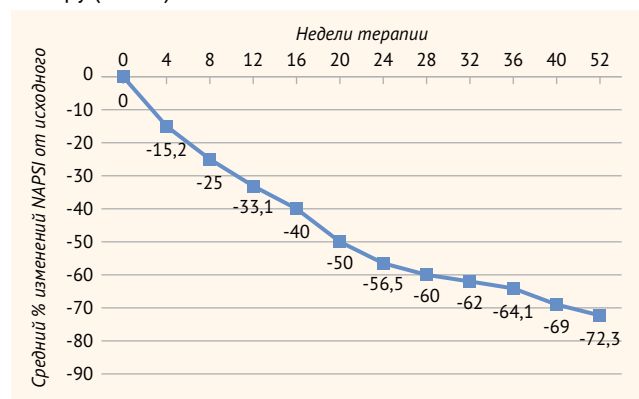
При дальнейшей терапии регресс болевых ощущений продолжился. На 52-й нед. 79% (38 пациентов) не предъявляли жалоб, а 21% (10 больных) оценивали боль как очень слабую. В среднем по группе – 0,8 балла (рис. 4).

На фоне применения нетакимаба не отмечались нежелательные явления, требующие отмены препарата. У 3 пациентов (6,25%) на фоне проводимой терапии было

выявлено повышение уровня глюкозы крови, у 2 (4,2%) – гипербилирубинемия и гипопропротеинемия, и еще у 3 (6,25%) – тромбоцитопения и нейтропения, не сопровождавшиеся клинической симптоматикой. Пациенты

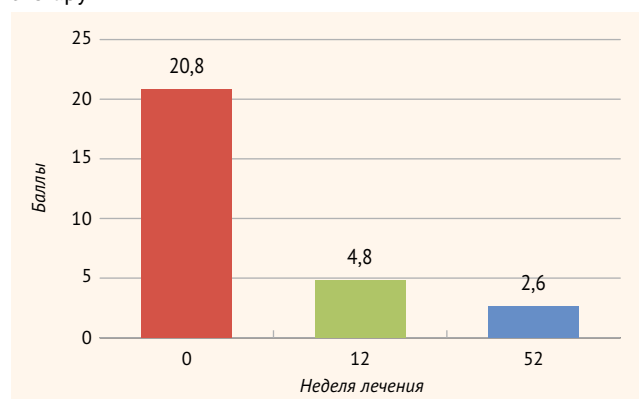
● **Рисунок 2.** Динамика состояния ногтей на фоне терапии нетакимабом (n = 48)

● **Figure 2.** Changes in nail condition while taking netakimab therapy (n = 48)



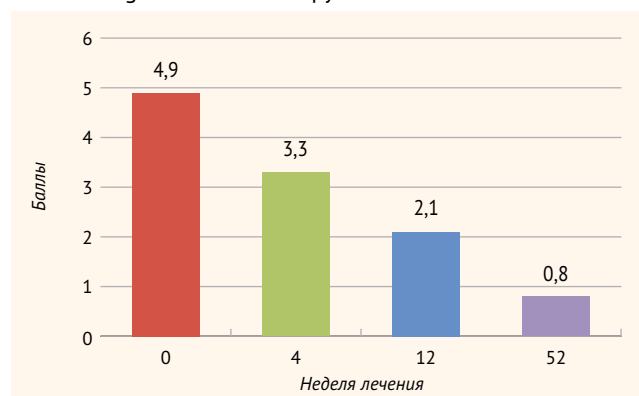
● **Рисунок 3.** Динамика дерматологического индекса качества жизни у больных псориазом ногтей (n = 48) на фоне терапии нетакимабом

● **Figure 3.** Changes in dermatology life quality index (DLQI) in patients with nail psoriasis (n = 48) while taking netakimab therapy



● **Рисунок 4.** Динамика интенсивности болевых ощущений по числовой аналоговой шкале для боли (NRS) у больных псориазом ногтей (n = 48) на фоне терапии нетакимабом

● **Figure 4.** Changes in pain intensity according to the Numerical Rating Scale (NRS) in patients with nail psoriasis (n = 48) while taking netakimab therapy



с сочетанной патологией (псориаз + онихомикоз), получавшие одновременно натакимаб и системную антимикотическую терапию, переносили лечение удовлетворительно. В нашем исследовании серьезных нежелательных явлений и досрочного выбывания участников по причине нежелательных явлений не зарегистрировано.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент П. 44 лет страдает распространенным бляшечным псориазом с юношеского возраста, поражение ногтей присоединилось 16 лет назад (рис. 5А). При первичном осмотре NAPSI = 64, ДИКЖ = 15, NRS = 7. Больной получал различное наружное лечение, фототерапию с нестойким эффектом в отношении высыпаний и без существенного эффекта в отношении ониходистрофии. В связи с длительным рефрактерным течением заболевания назначен натакимаб в дозе 120 мг по стандартной схеме. Через 8 нед. после начала лечения высыпания на коже полностью разрешились, проявления псориазической ониходистрофии сократились, начался рост здоровых ногтевых пластинок, уменьшились болевые ощущения: NAPSI = 33, ДИКЖ = 6, NRS = 2 (рис. 5В). В течение дальнейшего курса терапии на коже сохранялось состояние полной клинической ремиссии, продолжался рост визуально неизмененных ногтей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного в течение 52 нед. исследования по оценке эффективности и безопасности натакимаба при псориазе ногтей было установлено, что монотерапия приводит к быстрому и устойчивому регрессу псориазического поражения кожи и ногтевых пластинок. Ответ на терапию натакимабом формируется уже в первые недели лечения и сохраняется до 52-й нед. с выраженной положительной динамикой.

Представленные результаты сопоставимы с оценкой эффективности другого ингибитора ИЛ-17 – секукинумаба. В исследовании TRANSFIGURE пациенты с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени и псориазом ногтей были рандомизированы в группы, получавшие препарат в дозах 150 и 300 мг. На 16-й нед. терапии улучшение по шкале NAPSI составило 37,9 и 45,3%, на 32-й нед. 52,6 и 63,2% соответственно [44]. В нашем исследовании относительное улучшение NAPSI составило в среднем по группе 40,6% на 16-й нед. терапии натакимабом и 63,6% – на 32-й.

По данным M. Galluzzo et al. в 2022 г., при лечении ониходистрофии ингибитором ИЛ-23 тилдракизумабом показатель NAPSI снизился на 29,3% на 12-й нед. лечения и на 67,6% – на 28-й [45]. В нашем исследовании

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент Ф. 58 лет болен артропатическим псориазом в течение 24 лет, около 12 лет назад присоединились изменения ногтевых пластинок кистей и стоп (рис. 6А). При поступлении NAPSI = 86, ДИКЖ = 24, NRS = 7. Неоднократно в амбулаторных и стационарных условиях проводилось системное базисное противовоспалительное лечение, курсы ПУВА-терапии, в течение последних 5 лет курсовая терапия метотрексатом с временным эффектом. В течение последних 3 лет больной отмечал непрерывно рецидивирующее течение псориазического процесса. В связи с тяжестью заболевания, значительным снижением качества жизни и выраженным болевым синдромом назначен натакимаб в дозе 120 мг по стандартной схеме. Через 16 нед. после начала терапии высыпания регрессировали, улучшилось состояние ногтевых пластинок, значительно уменьшились болевые ощущения, повысилось качество жизни (рис. 6В): NAPSI = 57, ДИКЖ = 4, NRS = 3. В течение дальнейшего лечения положительная динамика сохранялась, продолжался рост визуально неизмененных ногтей.

● **Рисунок 5.** Пациент П.: А – до начала лечения, В – через 8 нед. после начала терапии натакимабом

● **Figure 5.** Patient P.: A – before initiation of therapy, B – 8 weeks after initiation of netakimab therapy



● **Рисунок 6.** Пациент Ф.: А – до начала лечения, В – через 16 нед. после начала терапии натакимабом

● **Figure 6.** Patient F.: A – before initiation of therapy, B – 16 weeks after initiation of netakimab therapy



снижение NPSI достигло 33,1% на 12-й нед. и 61,1% – на 28-й, т. е. эффективность терапии псориаза ногтей тилдракизумабом и наталимабом сопоставима.

D. Taçi et al. в 2015 г. на 16-й нед. лечения ингибитором TNF-альфа адалимумабом пациентов с псориатической ониходистрофией отмечали среднее снижение NPSI по сравнению с исходным уровнем на 39,5% [46]. B.E. Elewski et al. в 2019 г., оценивая эффективность адалимумаба у аналогичных больных, зарегистрировали на 16-й нед. улучшение NPSI в среднем на 44,8%, на 26-й – 57%, на 52-й – 65,5% [47]. По нашим данным, на 16-й нед. этот показатель составил 40,6%, на 52-й – 72,3% в среднем по группе. Следует отметить, что при длительном применении ингибиторов ФНОα возможно развитие вторичной неэффективности лечения (вторичные неотвечки – пациенты, потерявшие 50% первичного клинического ответа), которая главным образом связана с появлением нейтрализующих антител к препарату [48].

В некоторых отечественных публикациях показатели эффективности терапии наталимабом при псориазе ногтей превосходят полученные нами результаты. Так, например, в исследовании III фазы PLANETA показано снижение NPSI на 12-й нед. терапии на 51,4% (по нашим данным – 33,1%) [49]. Л.С. Круглова и др. в 2022 г. зарегистрировали снижение NPSI на 57,7, 74,1 и 88,7% через 12, 24 и 48 нед. терапии соответственно (по нашим результатам – 33,1, 56,6 и 72,3% на 12-й, 24-й и 52-й нед.) [50]. Возможно, это связано с менее выраженным поражением ногтевых пластинок в описываемых группах пациентов у вышеуказанных авторов. В исследовании А.А. Кубанова и др. исходное значение NPSI было менее 30, Л.С. Кругловой и др. – $43,7 \pm 5,4$, а наши пациенты имели среднее значение NPSI до начала терапии 71,8.

Снижение интенсивности болевых ощущений в процессе лечения адалимумабом пациентов с псориазом ногтей на 4-й нед. составило 37%, на 12-й – 62%, 52-й – 76% [47]. По нашим данным снижение показателя NRS в аналогичные периоды наблюдения составило 32,7, 57,1 и 83,7% соответственно, т. е. результаты лечения сопоставимы.

У наблюдаемых нами пациентов выраженное улучшение ДИКЖ отмечено в среднем по группе на 76,9% к 12-й нед. терапии наталимабом. Тенденция к снижению ДИКЖ продолжалась при продолжении лечения, составив к 52-й нед. 82,7%. Полученные данные сопоставимы

с исследованием О.В. Жуковой и др., которые сообщают, что даже после окончания инициального курса терапии наталимабом индекс ДИКЖ снизился в среднем на 83,4% [51]. Результаты, аналогичные нашим, получены D. Taçi et al. в 2015 г. при лечении адалимумабом больных псориазом ногтей: ДИКЖ через 12 нед. уменьшился на 73% [46]. Другие исследователи считают, что на фоне ГИБТ адалимумабом качество жизни пациентов с псориатической ониходистрофией меняется менее заметно [47].

Сочетанную патологию имели 27% наших пациентов (псориаз + онихомикоз) и получали одновременно наталимаб и системную антимикотическую терапию с эффектом. При сочетании псориатической ониходистрофии с грибковым поражением ногтевых пластинок расставить приоритеты в отношении системной терапии этих заболеваний можно только индивидуально. В первую очередь необходимо ориентироваться на клиническую картину псориаза. Если псориатический процесс ограничен, а ониходистрофия несущественно влияет на качество жизни, целесообразно начать системное противогрибковое лечение. В это время следует избегать местного применения стероидов на ногтевые пластинки, поскольку они могут усугубить грибковую инфекцию [52]. В случае псориаза средней тяжести или тяжелого, или серьезного влияния ониходистрофии на качество жизни пациента возможно лечение обоих заболеваний одновременно.

ВЫВОДЫ

Псориатическая ониходистрофия является маркером / предиктором длительно существующего, распространенного, агрессивно текущего псориаза.

Поражение ногтей предшествует артропатическому псориазу. Псориаз ногтей является частью диагностического критерия для постановки диагноза «псориатический артрит».

ГИБТ показана при псориатической ониходистрофии.

Наталимаб продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата при лечении псориаза ногтей, в т. ч. при длительном назначении, позволяя повысить качество жизни пациентов и избежать инвалидизации.



Поступила / Received 09.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2024

Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

- Samman PD, Fenton DA. *The nails in disease*. 5th ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd.; 1994. 238 p.
- Baran R, Sigurgeirsson B. Psoriatic nail disease, a predictor of psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):935–936. <https://doi.org/10.1111/bjd.13398>.
- Langley RG, Daudén E. Treatment and management of psoriasis with nail involvement: a focus on biologic therapy. *Dermatology*. 2010;221(Suppl 1):29–42. <https://doi.org/10.1159/000316179>.
- Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(4):317–321. <https://doi.org/10.1007/s10227-002-0143-0>.
- Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1999;26(8):1752–1756. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451073/>.
- Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US Perspectives in the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Patient and Physician Results from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(1):87–97. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0169-x>.
- Pala E, Melikoğlu M, Karaşahin Ö, Alkan Melikoğlu M. The Frequency of Association of Nail Involvement and Psoriatic Arthritis in Psoriasis Patients. *Eurasian J Med*. 2023;55(2):158–164. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2023.53>.
- Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1123–1128. <https://doi.org/10.1111/bjd.13272>.

9. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. Nail Psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2022;113(5):T481–T490. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.01.006>.
10. Mease PJ, Liu M, Rebello S, McLean RR, Dube B, Glynn M et al. Association of Nail Psoriasis With Disease Activity Measures and Impact in Psoriatic Arthritis: Data From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2021;48(4):520–526. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190923>.
11. Peng YT, Yu RT, Chen AJ, Wen ZY, Xu J, Huang K, Wang P. Predicting the Risk of Nail Involvement in Psoriasis Patients: Development and Assessment of a Predictive Nomogram. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):633. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040633>.
12. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):790–794. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh198>.
13. Asili P, Tootoonchi N, Nasimi M, Daneshpajoo M, Sedaghatzadeh M, Mirahmad M. Demographic aspects, clinical characteristics, and therapeutic approaches in geriatric psoriasis: A study from a tertiary center. *Dermatol Ther*. 2022;35(8):e15628. <https://doi.org/10.1111/dth.15628>.
14. Trettel A, Spehr C, Körber A, Augustin M. The impact of age on psoriasis health care in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):870–875. <https://doi.org/10.1111/jdv.14115>.
15. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):314–319. <https://doi.org/10.1111/bjd.12354>.
16. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis—a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):253–256. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel214>.
17. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage – implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*. 2009;218(2):97–102. <https://doi.org/10.1159/000182250>.
18. Choi JW, Kim BR, Seo E, Youn SW. Identification of nail features associated with psoriasis severity. *J Dermatol*. 2017;44(2):147–153. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13565>.
19. Mashat ZR, Elgamal EEA, Zaky MS, Elsaie ML. Dermoscopic Features of Psoriatic Nails and Their Correlation to Disease Severity. *Dermatol Res Pract*. 2023;2023:4653177. <https://doi.org/10.1155/2023/4653177>.
20. Lawry M, Daniel CR 3rd. Nails in systemic disease. In: Scher RK, Daniel CR (eds). *Nails: Diagnosis, Therapy, Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Science Limited; 2005. 352 p.
21. Gregoriou S, Argyriou G, Larios G, Rigopoulos D. Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us. *J Fam Pract*. 2008;57(8):509–514. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687226/>.
22. Schneider SL, Tosti A. Tips to diagnose uncommon nail disorders. *Dermatol Clin*. 2015;33(2):197–205. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.12.003>.
23. van der Velden HM, Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.009>.
24. Marina EM, Botar-Jid C, Bolboaca SD, Roman II, Senila CS, Mihu CM, Tataru DA. Patterns of clinical nail appearances in patients with cutaneous psoriasis. *Clujul Med*. 2017;90(1):22–27. <https://doi.org/10.15386/cjmed-679>.
25. Wanniang N, Navya A, Pai V, Ghodge R. Comparative Study of Clinical and Dermoscopic Features in Nail Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(1):35–40. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_51_19.
26. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7(7):51–63. <https://doi.org/10.2147/PTT.S126281>.
27. Arora S, Paul D, Kumar R, Bhatnagar A, Arora G, Mech S, Suhag DK. Study of Nail Psoriasis and Dermoscopic Correlation with Dermoscopic and Modified Dermoscopic Nail Psoriasis Severity Indexes (dNAPSI and dmNAPSI). *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(1):e2022010. <https://doi.org/10.5826/dpc.1201a10>.
28. Schons KR, Beber AA, Beck Mde O, Monticelo OA. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):314–319. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153736>.
29. Chauhan A, Singal A, Grover C, Sharma S. Dermoscopic Features of Nail Psoriasis: An Observational, Analytical Study. *Skin Appendage Disord*. 2020;6(4):207–215. <https://doi.org/10.1159/000508165>.
30. Yurilmaz A, Artuz F. A study of dermoscopic features of nail psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(1):28–35. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.65618>.
31. Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):535–541. <https://doi.org/10.1111/jdv.12239>.
32. Jendoubi F, Ben Lagha I, Rabhi F, Doss N, Mrabet A, Jaber K, Dhaoui MR. Nail Involvement in Psoriatic Patients and Association with Onychomycosis: Results from a Cross-Sectional Study Performed in a Military Hospital in Tunisia. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(5):299–303. <https://doi.org/10.1159/000497825>.
33. Lanna C, Zangrilli A, Bavetta M, Campione E, Bianchi L. Efficacy and safety of adalimumab in difficult-to-treat psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13374. <https://doi.org/10.1111/dth.13374>.
34. Lanna C, Galluzzi C, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Campione E. Psoriasis in difficult to treat areas: treatment role in improving health-related quality of life and perception of the disease stigma. *J Dermatol Treat*. 2022;33(1):531–534. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1770175>.
35. Ковалева ЮС, Ведлер АА, Субботин ЕА, Грибова ГВ. Псориатическая ониходистрофия как маркер тяжести псориаза и сопутствующей коморбидности. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;4(4):51–57. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-4-51-57>.
36. Kovalova YuS, Vedler AA, Subbotin EA, Gribova GV. Psoriatic onychodystrophy as a marker of psoriasis severity and concomitant comorbidity. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2020;4(4):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-4-51-57>.
37. de Jong EM, Seegers BA, Gulink MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*. 1996;193(4):300–303. <https://doi.org/10.1159/000246274>.
38. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR 3rd, Di Chiacchio N, Gregoriou S et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: A dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):228–240. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.072>.
39. Haderl E, Mosca M, Hong J, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):799–831. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00523-x>.
40. Langley RG, Saurat JH, Reich K. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):373–381. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04349.x>.
41. Laheru D, Antony A, Carneiro S, Di Lerna V, Garg A, Love TJ et al. Management of Nail Disease in Patients With Psoriatic Arthritis: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol*. 2023;50(3):433–437. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220313>.
42. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464–483. <https://doi.org/10.1111/jdv.15340>.
43. Кубанов АА, Карамова АЗ, Притуло 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/q6gxj2hn1mip4m1vaagq1vyv5y05u11y.pdf>.
44. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206–212. [https://doi.org/10.1067/s0190-9622\(03\)00910-1](https://doi.org/10.1067/s0190-9622(03)00910-1).
45. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954–966. <https://doi.org/10.1111/bjd.17351>.
46. Galluzzo M, Talamonti M, Cioni A, Maffei V, Shumak RG, Tofani L et al. Efficacy of Tildrakizumab for the Treatment of Difficult-to-Treat Areas: Scalp, Nail, Palmoplantar and Genital Psoriasis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2631. <https://doi.org/10.3390/jcm11092631>.
47. Thaçi D, Unnebrink K, Sundaram M, Sood S, Yamaguchi Y. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):353–360. <https://doi.org/10.1111/jdv.12553>.
48. Elewski BE, Baker CS, Crowley JJ, Poulin Y, Okun MM, Calimlim B et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety over 52 weeks from a phase-3, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2168–2178. <https://doi.org/10.1111/jdv.15793>.
49. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):179–188. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10583.x>.
50. Кубанов АА, Бакулев АЛ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Соколовский ЕВ, Кохан ММ и др. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):15–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>.
51. Kubanov AA, Bakulev AL, Samstov AV, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Kokhan MM et al. Netakimab – new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-

- tosevere plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):15–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>.
50. 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>.
Kruglova LS, Rudneva NS, Bakulev AL, Khotko AA. Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab. *Medical Alphabet*. 2022;1(27):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.
51. Жукова ОВ, Артемьева СИ, Аль-Хаватми АА-ХМ. Псориаз ногтей: динамика клинического течения на фоне терапии препаратами ИЛ-17. *Медицинский совет*. 2022;16(3):38–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-38-45>.
Zhukova OV, Artemyeva SI, Al-Hawatmi A. Nail psoriasis: dynamics of the clinical course during anti-IL-17 therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(3):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-38-45>.
52. Kyriakou A, Zagalioti SC, Trakatelli MG, Fotiadou C, Apalla Z, Lazaridou E, Patsatsi A. Fungal Infections and Nail Psoriasis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(2):154. <https://doi.org/10.3390/jof8020154>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.И. Курдина
Написание текста – М.И. Курдина, Н.Г. Коленько
Обзор литературы – М.И. Курдина, Н.Г. Коленько
Перевод на английский язык – М.И. Курдина, Н.Г. Коленько
Редактирование – М.И. Курдина
Утверждение окончательного варианта статьи – М.И. Курдина

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria I. Kurdina
Text development – Maria I. Kurdina, Natalia G. Kolenko
Literature review – Maria I. Kurdina, Natalia G. Kolenko
Translation into English – Maria I. Kurdina, Natalia G. Kolenko
Editing – Maria I. Kurdina
Approval of the final version of the article – Maria I. Kurdina

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

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

Информация об авторах:

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

Коленько Наталья Геннадьевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, Акционерное общество «Медси 2»; 123022, 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. Kurdina, 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