



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 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: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

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.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтических
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без разме-
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 марта 2025 г.

Тираж 6 500 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного



© Медицинский совет, 2025

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMEDIMUM 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: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

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

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

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. Repro-
duction 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 31, 2025.

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>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
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	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
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	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

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 Валентиновна, д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)
Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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

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

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

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

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

Валкова 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*)

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*)

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

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*отоларингология*)

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, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

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

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

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

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

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

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

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, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (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., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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 (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*)

Шляhto 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, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

A.A. Yalnikova, 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*)

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*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

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

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

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenereology*)

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

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

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

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

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

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

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

A.M. Mkrumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (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., 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.), Novosibirsk State Medical University; 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., 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*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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 (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

- Мезенцев А.В., Невозинская З.А., Соболев В.В., Соболева А.Г., Потекаев Н.Н., Корсунская И.М.**
Исследование профиля экспрессии секретируемых матриксных металлопротеиназ в коже, пораженной склеродермией 8
- Султанова Э.А., Дворянкова Е.В., Хисматуллина З.Р., Корешкова К.М., Туйгунов М.М.**
Исследование микробиоты кожи у пациентов с хроническим лихеноидным парapsoriasis 16
- Жильцова Е.Е., Шилин Р.Р., Сонин Д.Б., Баковецкая О.В., Фильчкова А.Е.**
Таргетная терапия псориаза: патогенетические аспекты и эффективность 24
- Касихина Е.И., Острцова М.Н., Нада А.Я.**
Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инсектной аллергии при кожном мастоцитозе 30
- Сакания Л.Р., Оленич И.В., Корсунская И.М.**
Влияние медикаментов на кожу: ксероз как побочный эффект 37
- Тамразова О.Б., Тамразова А.В., Новик Г.А., Жданова М.В., Стадникова А.С., Сухотина А.Г.**
Распознавание вторичной инфекции у пациентов с atopическим дерматитом лица и шеи (head and neck) 42
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е.**
Псориаз и онкология: опыт применения ингибитора ИЛ-17 у пациента с тяжелым псориазом и раком простаты в анамнезе 50
- Жукова О.В., Артемьева С.И.**
Ингибиторы интерлейкина-23 в лечении псориаза: современные перспективы и новые горизонты 59
- Денисова Е.В., Каткова К.В., Плиева К.Т., Жукова О.В., Корсунская И.М.**
Псориаз и его влияние на здоровье печени: что нужно знать дерматологу 66
- Шачнев А.С., Жукова О.В., Касихина Е.И.**
Клинико-анамнестические особенности дисгидротической экземы: одномоментное исследование 73
- Арсеньева А.А.**
Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно? 82
- Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Шавилова М.Е., Псавок Ф.А.**
Наружная терапия псориаза волосистой части головы: от купирования обострений к стойкой ремиссии 91
- Ковалева Ю.С., Николаева М.Г., Решетова С.В.**
Биомаркеры сосудистого благополучия как факторы риска розацеа у женщин перименопаузального возраста 98
- Жильцова Е.Е., Политов С.А., Канина И.В., Головина И.А., Баковецкая О.В., Михейкина С.В.**
Разноцветный лишай – механизм развития и подходы к терапии 106

Косметология

- Моржанаева М.А., Свечникова Е.В., Ржевская Е.В., Старкина О.В.**
Клинико-генетическое обоснование применения препарата коллагена для профилактики и коррекции атрофических рубцов 114
- Разумовская Е.А., Капулер О.М., Мураков С.В., Главнова А.М.**
Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при инволюционных изменениях кожи: клиническая, ультразвуковая и гистологическая оценка 125

Трихология

- Тамразова О.Б., Глухова Е.А.**
Диффузная телогеновая алопеция: этиология, патогенез, комплексный подход к лечению 136
- Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Гуменная Э.Р., Боткина А.С., Согомонян С.А., Гаджигороева А.Г.**
Актуальные возможности и стратегии лечения гнездной алопеции при коморбидности с atopическими заболеваниями 143

Content

Dermal diseases

Mezentsev A.V., Nevozhinskaya Z.A., Sobolev V.V., Soboleva A.G., Potekaev N.N., Korsunskaya I.M. Secreted matrix metalloproteinases: Study of the expression profiles in the skin affected by scleroderma	8
Sultanova E.A., Dvoriankova E.V., Khismatullina Z.R., Koreshkova K.M., Tuigunov M.M. Study of skin microbiota in patients with chronic lichenoid parapsoriasis	16
Zhiltsova E.E., Shilin R.R., Sonin D.B., Bakovetskaya O.V., Filchkova A.E. Targeted therapy for psoriasis: pathogenetic aspects and effectiveness	24
Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Nada A.Ya. Clinical, epidemiological and laboratory features of insect allergy in cutaneous mastocytosis	30
Sakaniya L.R., Olenich I.V., Korsunskaya I.M. Drug effects on skin: Xerosis as a side effect	37
Tamrazova O.B., Tamrazova A.V., Novik G.A., Zhdanova M.V., Stadnikova A.S., Sukhotina A.G. Recognizing secondary infection in patients with atopic dermatitis: Head & neck atopic dermatitis	42
Svechnikova E.V., Zhufina S.E. Psoriasis and cancer: experience of using IL-17 inhibitor in a patient with severe psoriasis and a history of prostate cancer	50
Zhukova O.V., Artemyeva S.I. IL-23 Inhibitors in psoriasis treatment: Current perspectives and emerging horizons	59
Denisova E.V., Katkova K.V., Plieva K.T., Zhukova O.V., Korsunskaya I.M. Psoriasis and its impact on liver health: What a dermatologist needs to know	66
Shachnev A.S., Zhukova O.V., Kasikhina E.I. Clinical and anamnestic features of dyshidrotic eczema: A cross-sectional study	73
Arsenyeva A.A. Psoriasis – complex mechanisms of pathogenesis and comorbidity: Do we know everything?	82
Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Shavilova M.E., Psavok F.A. External therapy of scalp psoriasis: from relieving exacerbations to persistent remission	91
Kovaleva Ju.S., Nikolaeva M.G., Reshetova S.V. Biomarkers of vascular well-being as risk factors for rosacea in perimenopausal women	98
Zhiltsova E.E., Polotov S.A., Kanina I.V., Golovina N.A., Bakovetskaya O.V., Mikheikina S.V. Pityriasis versicolor – mechanism of development and approaches to therapy	106

Cosmetology

Morzhanaeva M.A., Svechnikova E.V., Rzhetskaya E.V., Starkina O.V. Clinical and genetic rationale for the use of collagen preparation in the prevention and correction of atrophic scars	114
Razumovskaya E.A., Kapuler O.M., Murakov S.V., Glavnova A.M. Hybrid one session treatment with poly-L-lactic acid and high-molecular weight hyaluronic acid for skin rejuvenation: Clinical, ultrasound and histological assessment	125

Trichology

Tamrazova O.B., Glukhova E.A. Diffuse telogen effluvium: Etiology, pathogenesis, and a comprehensive approach to treatment	136
Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Gumennaia E.R., Botkina A.S., Soghomonyan S.A., Gadzhigorieva A.G. Current options and treatment strategies for alopecia areata in comorbidity with atopic diseases	143

Исследование профиля экспрессии секреторируемых матриксных металлопротеиназ в коже, пораженной склеродермией

А.В. Мезенцев¹, З.А. Невозинская², В.В. Соболев¹, А.Г. Соболева^{1,3}, Н.Н. Потеев^{2,4}, И.М. Корсунская^{1✉}, 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; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

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

Резюме

Введение. Локализованная склеродермия – редкое аутоиммунное заболевание, при котором происходит уплотнение отдельных участков кожи вследствие локального накопления белков дермального межклеточного матрикса, главным образом коллагена. Матриксные металлопротеиназы (протеолитические ферменты) – основные участники катаболизма коллагена, отвечающие за поддержание постоянства белкового состава дермиса. Изменения в активности и нарушения в экспрессии матриксных металлопротеиназ могут стать причиной развития болезни.

Цель. Оценить изменения в экспрессии секреторируемых матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9) в пораженной склеродермией коже с перспективой разработки таргетных препаратов, используя метод количественной полимеразной цепной реакции.

Материалы и методы. В работе исследовали биоптаты больных склеродермией, которые были получены из пораженной и непораженной болезнью кожи. Для оценки изменений генной экспрессии использовали метод полимеразной цепной реакции.

Результаты. При анализе экспериментальных данных установлено увеличение экспрессии ММП-2 ($3,379 \pm 1,177$) и ММП-9 ($4,471 \pm 1,836$), а также снижение экспрессии ММП-1 ($0,169 \pm 0,036$) и ММП-3 ($0,240 \pm 0,086$). Показана строгая отрицательная корреляция ($r = -0,93$) между уровнем экспрессии ММП-1 и площадью поражения кожи. При проведении компьютерного анализа установлена взаимосвязь между изменениями в экспрессии ММП и особенностями поражения кожи.

Выводы. Результаты работы подтверждают возможность использования ММП в качестве биомаркеров для оценки степени тяжести склеродермии и перспективного объекта (молекулярной мишени) для терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: бляшечная склеродермия, матриксные металлопротеиназы, коллаген, протеолиз, ПЦР, воспаление

Для цитирования: Мезенцев АВ, Невозинская ЗА, Соболев ВВ, Соболева АГ, Потеев НН, Корсунская ИМ.

Исследование профиля экспрессии секреторируемых матриксных металлопротеиназ в коже, пораженной склеродермией. *Медицинский совет.* 2025;19(2):8–15. <https://doi.org/10.21518/ms2025-007>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Secreted matrix metalloproteinases: Study of the expression profiles in the skin affected by scleroderma

Alexandre V. Mezentsev¹, Zofia A. Nevozinskaya², Vladimir V. Sobolev¹, Anna G. Soboleva^{1,3}, Nikolay N. Potekaev^{2,4}, Irina M. Korsunskaya^{1✉}, 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; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

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

Abstract

Introduction. Localized scleroderma is a rare autoimmune disorder characterized by a thickening of the skin due to the over-deposition of collagens and other proteins in the dermal extracellular matrix. Matrix metalloproteinases (MMPs) is a family of proteolytic enzymes, playing a crucial role in the catabolism of collagens, maintaining the protein composition of the dermis. Alterations in MMPs activity and expression contribute to the development of the disease.

Aim. To investigate changes in the expression of secreted matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3, and MMP-9) in scleroderma lesional skin using quantitative polymerase chain reaction to identify potential therapeutic targets.

Materials and methods. Biopsies of lesional and unaffected skin were obtained from patients with scleroderma. PCR was used to assess changes in the expression of MMPs.

Results. The analysis of experimental data revealed significant changes in the expression of MMPs: the increased levels of MMP-2 (3.379 ± 1.177) and MMP-9 (4.471 ± 1.836), and the decreased levels of MMP-1 (0.169 ± 0.036) and MMP-3 (0.240 ± 0.086). The correlation analysis revealed a strong negative correlation ($r = -0.93$) between the expression of MMP-1 and the area of scleroderma lesional skin. The computer analysis suggested that changes in the expression of MMPs may contribute to the development of skin lesions as a factor.

Conclusions. The results of this study suggest that some MMPs may serve as biomarkers for assessing the severity of localized scleroderma and as potential molecular targets for therapeutic intervention.

Keywords: localized scleroderma, matrix metalloproteinases, collagen, proteolysis, PCR, inflammation

For citation: Mezentsev AV, Nevozinskaya ZA, Sobolev VV, Soboleva AG, Potekaev NN, Korsunskaya IM. Secreted matrix metalloproteinases: Study of the expression profiles in the skin affected by scleroderma. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-007>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Локализованную склеродермию относят к аутоиммунным заболеваниям [1, 2]. К числу видимых проявлений болезни относится появление бляшек, участков более плотной кожи с изменениями в пигментации (от темно-красной и пурпурной по краям до бесцветной в центре очага поражения). В затронутой болезнью области дермы происходит накопление коллагеновых волокон [3], нарушается нормальная работа капилляров [4], а также уменьшается количество клеток соединительной ткани [5]. У ~90% больных в крови появляются аутоантитела, специфичные к белкам-резидентам клеточного ядра – иммуноглобулины G – прежде всего к топоизомеразе I, а также к гистонам, нуклеосомам и др. [6, 7].

Баланс между накоплением и расщеплением белков межклеточного матрикса (МКМ) играет важную роль в развитии склеродермии [8]. У больных склеродермией этот баланс нарушен – в дермисе пораженной болезнью кожи происходит накопление белков МКМ: коллагена I, III, V и VII, фибронектина, декорина и др. В расщеплении этих белков участвуют протеолитические ферменты, в первую очередь матриксные металлопротеиназы (ММП, группа из 23 эндопептидаз с широкой и перекрывающейся субстратной специфичностью) [9]. Согласно опубликованным данным [9, 10], спектр расщепляемых ММП белков практически включает все белковые компоненты МКМ [11]. Иными словами, для каждого такого белка можно подобрать соответствующий протеолитический фермент.

Данные, полученные в исследованиях на экспериментальных моделях склеродермии [12, 13], позволяют рассматривать увеличение экспрессии ММП в качестве возможного инструмента для восстановления обмена веществ в пораженной болезнью коже, а также здорового облика кожных покровов. При этом необходимо принимать во внимание, что физиологическая роль ММП затрагивает другие жизненно важные процессы организма [14, 15], включая развитие воспалительного ответа,

участие в нем активированных иммунных клеток, контроль над экспрессией и активацией других протеолитических ферментов, а также провоспалительных цитокинов и хемокинов [16, 17]. По этой причине возможные манипуляции экспрессией или активностью ММП, если они будут иметь длительный или системный характер, способны привести к серьезным побочным эффектам [18]. **Целью** данного исследования было оценить изменения в экспрессии секретируемых ММП в пораженной склеродермией коже, используя метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), с перспективой разработки таргетных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Забор биопсийного материала проводили у пациентов Клиники имени В.Г. Короленко, филиала Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, с диагнозом «ограниченная склеродермия». Для постановки и подтверждения диагноза проводили патоморфологическое изучение биоптатов кожи. В исследовании участвовали 12 больных. Участники исследования представляли разные возрастные группы населения (25–71 год). Размер высыпных элементов варьировал от 2,0 см до 22,5 см, занимая обширные участки тела (*табл. 1*).

Забор биопсийного материала осуществлялся непосредственно из очагов поражения с использованием дерматологического пробойника (4 мм) под местной анестезией. В качестве контрольного образца использовали участок непораженной кожи того же самого пациента. Материал из непораженных участков кожи брали на удалении 3 см от ближайшего высыпания [19]. Исследование было одобрено комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН. Проведенное исследование соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (принята на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в июне 1964 г.).

● **Таблица 1.** Клинические показатели больных склеродермией
● **Table 1.** Clinical data of patients with scleroderma

№	Пол	Возраст	Количество очагов	Локализация повреждений	Состояние бляшки (бляшек)	Диаметр, см
1	М	47	1	спина	склероз	2
2	Ж	52	4	живот	эритематозный очаг, локальный отек	18,8
3	М	51	1	живот, поясница, половой член	эритематозные очаги, локальный отек	15; 5; 1
4	Ж	63	3	живот	эритематозные очаги, локальный отек	3
5	М	28	1	спина	склероз	2
6	Ж	26	3	живот	эритематозные очаги, локальный отек	3
7	Ж	61	1	живот	эритематозные очаги, локальный отек	22,5
8	Ж	59	2	живот	эритематозные очаги, локальный отек	5,5
9	Ж	67	>4	живот, верхние конечности	эритематозные очаги, локальный отек, склероз, индукция	20
10	М	68	4	паховая область, ягодицы, бедра	индукция	5
11	Ж	65	>4	живот	эритематозные очаги, локальный отек	17,5
12	Ж	57	>4	живот	эритематозные очаги, локальный отек	20

Анализ полученных образцов кожи проводили методом количественной ПЦР. Для этого образцы кожи промывали забуференным раствором хлористого натрия (ФБС, рН = 7,4) и замораживали в жидком азоте. Замороженную ткань растирали в фарфоровой ступке и лизировали в реагенте ExtractRNA (Евроген, Россия). РНКовую фракцию выделяли при помощи экстракции с хлороформом, после чего отобранную водную фазу осаждали равным объемом изопропанола и промывали 70%-ным этиловым спиртом. Для проведения ПЦР выделенную РНК конвертировали в комплементарную ДНК (кДНК) при помощи коммерческого набора реагентов для обратной транскрипции MMLV RT (Евроген). Искользованные в работе праймеры подбирали при помощи приложения Primer blast (NCBI, США) [20]. Полученные результаты обрабатывали статистически при помощи методов параметрического и непараметрического анализа (t-критерий и критерий Манна – Уитни соответственно) [21]. Проверку полученных данных на соответствие нормальному распределению проводили при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для установления взаимосвязей между анализируемыми параметрами использовали метод главных компонент, кластерный и корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение экспрессии ММП в пораженной и неповрежденной болезнью коже (табл. 2) показало статистически значимые изменения в экспрессии ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9 (t-тест, $p < 0,01$). При этом экспрессия ММП-1 и ММП-3 была понижена, а экспрессия ММП-2 и ММП-9 увеличена. Средние значения в выборке больных составили: $0,169 \pm 0,036$ – для ММП-1; $3,379 \pm 1,177$ – для ММП-2; $0,240 \pm 0,086$ – для ММП-3 и $4,471 \pm 1,836$ – для ММП-9.

Для выявления неявных взаимосвязей между анализируемыми параметрами, к числу которых мы отнесли полученные данные о генной экспрессии ММП (табл. 2), а также данные о возрасте больных (табл. 1) и площади пораженной кожи (посчитана на основании известных данных о размере и количестве высыпаний – 7-я колонка табл. 1), нами был проведен анализ главных компонент (рис. 1). Результаты анализа свидетельствуют о гетерогенности рассматриваемых образцов и возможности их разделения на две группы: 1-я группа – 7 пациентов (больные 1, 3–6, 8, 10 – незакрашенные точки слева от оси ординат) и 2-я группа – 5 пациентов (больные 2, 7, 9, 11 и 12 – закрашенные черным точки справа от оси ординат).

Для того чтобы оценить роль отдельных параметров в разделении образцов на группы, мы построили тепловую карту и провели кластерный анализ упомянутых выше данных (рис. 2). Результаты проведенного анализа подтверждают правомерность разделения образцов на две группы, которые обозначены на рисунке в виде двух отдельных кластеров.

С использованием статистического критерия Манна – Уитни мы оценили достоверность различий между 1-й и 2-й группами больных. Полученные результаты (рис. 3) показывают, что уровни экспрессии ММП-1 и ММП-3 различаются достоверно ($p = 0,023$ и $0,015$ соответственно), тогда как для ММП-2 и ММП-9 достоверных отличий нами установлено не было ($p = 0,750$ в обоих случаях). Анализ данных, представленных в табл. 1 и 2, также показал достоверность различий между группами по площади поражения ($p = 0,006$), но не выявил таковых в возрасте представителей обеих групп ($p = 0,254$).

Для проверки взаимосвязи между анализируемыми параметрами мы получили корреляционный матрикс (рис. 4А). Согласно полученным данным, наибольшее значение коэффициента корреляции ($r = -0,93$; $p < 0,01$)

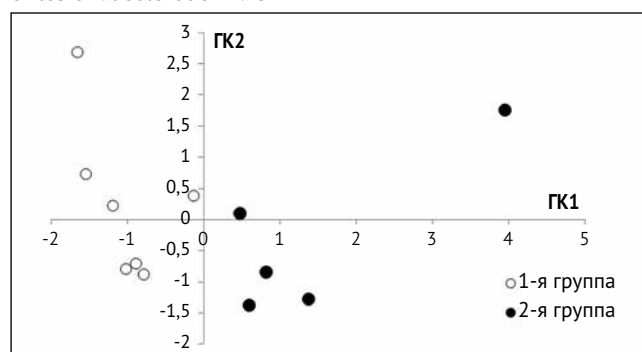
● **Таблица 2.** Экспрессия матричных металлопротеиназ в пораженной склеродермией коже относительно визуально нормальной кожи

● **Table 2.** The expression of matrix metalloproteinases in scleroderma lesional skin

№ участника	ММП-1	ММП-2	ММП-3	ММП-9
1	0,182 ± 0,057	3,617 ± 0,113	0,471 ± 0,004	3,32 ± 0,095
2	0,098 ± 0,012	1,226 ± 0,034	0,064 ± 0,003	3,983 ± 0,08
3	0,177 ± 0,028	1,377 ± 0,247	0,486 ± 0,039	2,142 ± 0,082
4	0,208 ± 0,029	3,78 ± 0,136	0,264 ± 0,018	8,525 ± 0,291
5	0,225 ± 0,015	3,462 ± 0,114	0,111 ± 0,004	3,314 ± 0,121
6	0,24 ± 0,039	7,972 ± 0,275	0,195 ± 0,013	4,836 ± 0,096
7	0,005 ± 0,006	5,561 ± 0,2	0,283 ± 0,016	12,886 ± 0,346
8	0,23 ± 0,047	1,715 ± 0,058	0,38 ± 0,013	4,294 ± 0,169
9	0,145 ± 0,02	1,941 ± 0,034	0,069 ± 0,001	2,083 ± 0,079
10	0,233 ± 0,037	3,453 ± 0,098	0,273 ± 0,024	2,857 ± 0,085
11	0,127 ± 0,019	1,467 ± 0,1	0,082 ± 0,005	3,399 ± 0,123
12	0,112 ± 0,013	4,95 ± 0,115	0,199 ± 0,013	2,007 ± 0,075

● **Рисунок 1.** Анализ главных компонент экспериментальных данных об экспрессии матричных металлопротеиназ, возрасте участников исследования и общей площади пораженной склеродермией кожи

● **Figure 1.** Principle component of analysis of the experimental data on the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin



По оси абсцисс: ГК1 – главная компонента 1. По оси ординат: ГК2 – главная компонента 2.

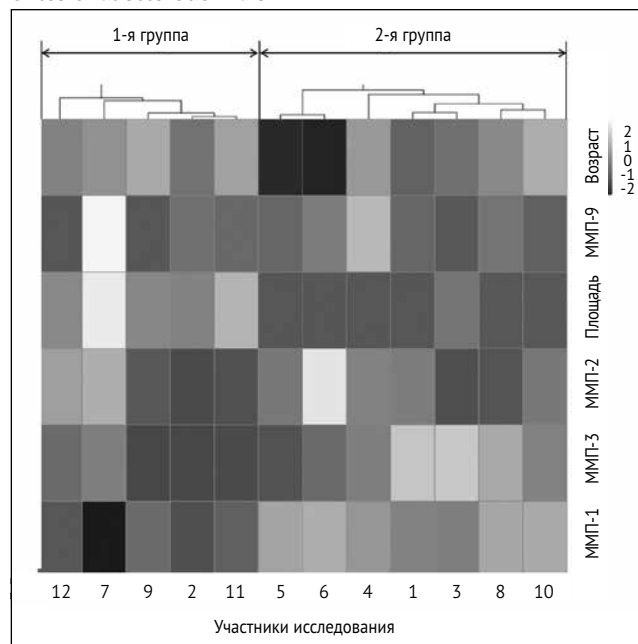
наблюдалось между уровнем экспрессии ММП-1 и площадью пораженной болезнью кожи (рис. 4В). В других случаях полученные значения r не были статистически достоверными ($p > 0,05$, рис. 4А).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании мы, используя метод количественной ПЦР, проанализировали изменения экспрессии ММП в пораженной склеродермией коже и сравнили полученные результаты с визуально непораженной кожей больных (табл. 2). С использованием t-критерия нами было показано, что экспрессия ММП-2 и ММП-9 достоверно увеличена, а экспрессия ММП-1 и ММП-3 достоверно снижена в местах высыпаний. Полученный результат соответствует ранее сделанным наблюдениям

● **Рисунок 2.** Тепловая карта и кластерный анализ экспериментальных данных об экспрессии матричных металлопротеиназ, возрасте пациентов и площади пораженной склеродермией кожи

● **Figure 2.** Heat map and cluster analysis of experimental data on the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin

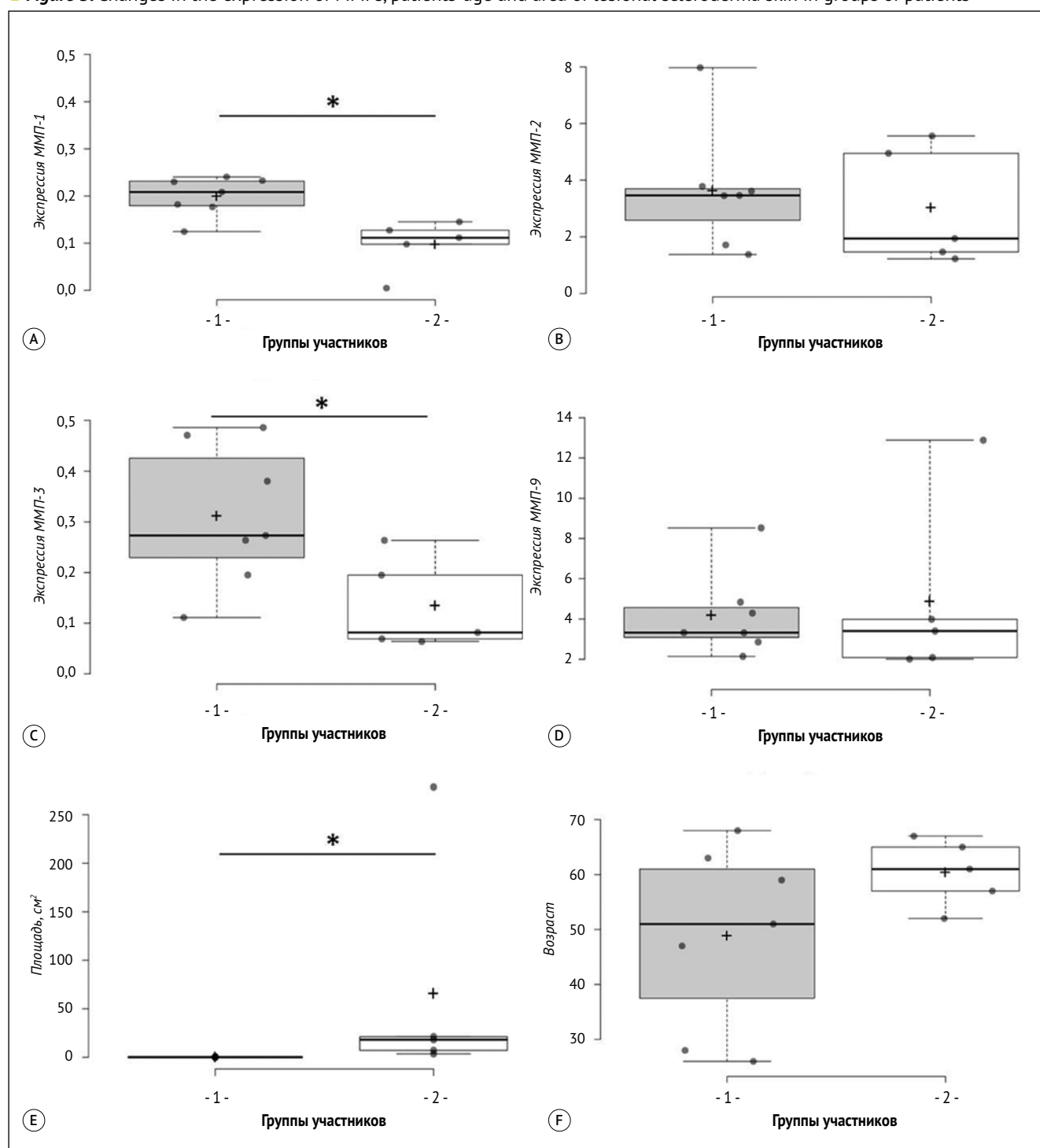


По вертикали: исследуемые параметры. По горизонтали: номера участников исследования. Черно-белая шкала (сверху справа) характеризует изменения параметра в выборке образцов. 1-я и 2-я группы (сверху) – группы больных, идентифицированные анализом главных компонент (рис. 1).

о накоплении коллагеновых волокон в очагах поражения [22, 23]. Согласно данным многочисленных источников, упомянутые изменения вызваны нарушениями в экспрессии протеолитических ферментов, в первую очередь ММП [12]. Анализируя данные об экспрессии ММП

● **Рисунок 3.** Групповые различия в экспрессии матричных металлопротеиназ, по площади поражения и возрасту участников исследования

● **Figure 3.** Changes in the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin in groups of patients



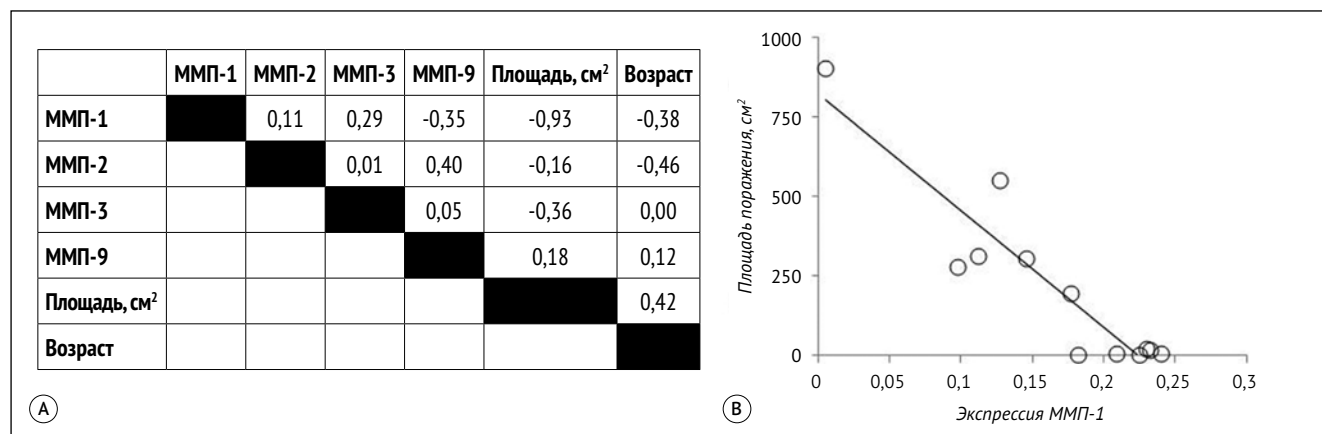
1-я и 2-я группы – группы больных, идентифицированные анализом главных компонент (рис. 2). Знаком креста обозначены средние значения соответствующих параметров в группах. Знак звездочки указывает на достоверность статистических различий ($p < 0,05$).

(табл. 2) и данные осмотра участников исследования (площадь поражения и возраст – табл. 1), мы установили, что выборка больных склеродермией гетерогенна. Проведя анализ основных компонентов (рис. 1), мы разделили образцы на две группы: 1-я группа – 7 пациентов (больные 1, 3–6, 8, 10) и 2-я группа – 5 пациентов (больные 2, 7, 9, 11 и 12). Ввиду четкого разделения образцов на две

группы мы провели кластерный анализ образцов (рис. 2), который подтвердил гетерогенность выборки и правильность подразделения образцов на группы. Последующий сравнительный анализ групп пациентов показал статистически достоверные отличия по следующим параметрам: экспрессия ММП-1 и ММП-3 и площадь пораженной болезнью кожи (рис. 3А, С и D соответственно). Полученный

● **Рисунок 4.** Корреляционный анализ экспериментальных данных об экспрессии матриксных металлопротеиназ, возрасте пациентов и площади пораженной склеродермией кожи

● **Figure 4.** Correlation analysis of the experimental data on the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin



А – корреляционный матрикс исследуемых параметров; В – корреляция экспрессии ММП-1 с площадью пораженной болезнью кожи.

нами результат подтверждает активное участие секретируемых ММП в патогенезе склеродермии, поскольку изменения в экспрессии ММП-1 и ММП-3 и площадь пораженной болезнью кожи, согласно нашим экспериментальным данным, позволяют четко идентифицировать представителей обеих групп. Выбор статистического критерия для анализа данных (критерий Манна – Уитни) мы объясняем небольшими размерами анализируемых групп (7 и 5 образцов соответственно). В таких условиях становится трудно отличить нормально распределенные первичные данные от несимметричного распределения. Дальнейший анализ данных, уже безотносительно к делению больных на группы (рис. 4), показал строгую отрицательную корреляцию экспрессии ММП-1 и площади поражения кожи, что свидетельствует о существенном вкладе ММП-1 в патогенез склеродермии. Иными словами, чем больше размер пораженного участка, тем меньше на нем экспрессия ММП-1. На основании этого будет логичным предположить, что восстановление экспрессии ММП-1 должно быть частью эффективной стратегии по лечению склеродермии.

Между тем нам не удалось установить строгой корреляции уровня экспрессии других ММП с тяжестью поражения кожи (рис. 4А). Вероятно, изменения в их экспрессии являются частью компенсаторного механизма и вызваны дефицитом ММП-1. В свою очередь, отсутствие достоверных корреляций может также быть следствием сравнительно небольшого количества исходных образцов.

Помимо этого, есть по меньшей мере два других момента, которые необходимо затронуть при обсуждении полученных нами результатов. Во-первых, это субстратная специфичность анализируемых ферментов. Как известно, МКМ дермы почти на 80% состоит из коллагеновых волокон [24]. При этом на коллаген I типа приходится 80% от общего состава коллагеновых волокон, а на коллагены III и V – 10–20% и 5–10% соответственно [25]. Согласно данным литературы, ММП-1 является основным ферментом, который расщепляет коллаген I и III [26]. В свою очередь, ММП-3, экспрессия которой

также снижена в пораженной склеродермией коже (табл. 2), хотя и не принимает непосредственного участия в расщеплении коллагенов I и III, входящих в состав дермы [27], протеолитически активирует ряд других ММП, включая ММП-1 [28]. Субстратная специфичность ММП-2 и ММП-9 в основном ограничена денатурированными молекулами коллагена и эластина, а также неколлагеновыми белками МКМ [29, 30].

Во-вторых, согласно данным табл. 1, во 2-й группе – поражения кожи у больных (количество – две и более, наличие более трех бляшек диаметром не менее 3 см) качественно отличаются от таковых у представителей 1-й группы (единственная пораженная анатомическая область при небольшом количестве и размере высыпаний), что позволяет говорить нам о том, что в выборке представлены более тяжелая (распространенная) и более легкая (ограниченная) формы бляшечной склеродермии, а уровень экспрессии ММП-1 может оказаться, в свою очередь, подходящим маркером, который позволяет различить эти две формы болезни (рис. 4В). Чтобы подтвердить это, необходимы дополнительные исследования.

ВЫВОДЫ

Установление характерных особенностей в профиле экспрессии ММП пораженной склеродермией кожи показывает принципиальную возможность их использования в качестве биомаркеров для оценки степени тяжести локализованной склеродермии и прогноза ее развития. Помимо этого, также возможно использование ММП, в первую очередь ММП-1, в качестве перспективных объектов терапевтического вмешательства – молекулярных мишеней – при разработке новых терапевтических подходов для лечения склеродермии. При этом для оценки терапевтического потенциала ММП требуются дополнительные исследования.



Поступила / Received 09.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2024
Принята в печать / Accepted 16.12.2024

Список литературы / References

1. Wenzel D, Haddadi NS, Afshari K, Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1101–1145. <https://doi.org/10.1002/iid3.475>.
2. Pradhan V, Rajadhyaksha A, Nadkar M, Pandit P, Surve P, Lecerf M et al. Clinical and autoimmune profile of scleroderma patients from Western India. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:983781. <https://doi.org/10.1155/2014/983781>.
3. Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2010;37(1):11–25. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00738.x>.
4. Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6A):1241–1254. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01027.x>.
5. Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q. Clinical treatment options in scleroderma: recommendations and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(2):273–291. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08831-4>.
6. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):306–336. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8625-4>.
7. Mecoli CA, Casciola-Rosen L. An update on autoantibodies in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):548–553. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000550>.
8. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:31–47. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_3.
9. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>.
10. Pittayapruek P, Meehansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):868. <https://doi.org/10.3390/ijms17060868>.
11. Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(11 Pt A):1952–1963. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.03.010>.
12. Leong E, Bezuhly M, Marshall JS. Distinct Metalloproteinase Expression and Functions In Systemic Sclerosis and Fibrosis: What We Know and the Potential for Intervention. *Front Physiol*. 2021;12:727451. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.727451>.
13. Vliagoftis H, Madala SK. Searching for an Animal Model with Clinical Features of Scleroderma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023;69(4):373–375. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2023-0158ED>.
14. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Dis Model Mech*. 2014;7(2):193–203. <https://doi.org/10.1242/dmm.012062>.
15. Rodríguez D, Morrison CJ, Overall CM. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):39–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.09.015>.
16. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562–573. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>.
17. Gaffney J, Solomonov I, Zehorai E, Sagi I. Multilevel regulation of matrix metalloproteinases in tissue homeostasis indicates their molecular specificity in vivo. *Matrix Biol*. 2015;44–46:191–199. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.012>.
18. Fingleton B. MMPs as therapeutic targets – still a viable option? *Semin Cell Dev Biol*. 2008;19(1):61–68. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2007.06.006>.
19. Penmetsa GK, Sapra A. Morphea. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559010/>.
20. Sayers EW, Beck J, Bolton EE, Bourexis D, Brister JR, Canese K et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D10–D17. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa892>.
21. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. *Biostatistics: A Guide to Design, Analysis and Discovery*. 2nd Edition. Academic Press; 2007. 502 p. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-03861-6>.
22. Juhl P, Bay-Jensen AC, Hesselstrand R, Siebuhr AS, Wuttge DM. Type III, IV, and VI Collagens Turnover in Systemic Sclerosis – a Longitudinal Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7145. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64233-8>.
23. Dobrota R, Jordan S, Juhl P, Del Papa N, Maurer B, Becker M et al. Dysregulation of circulating collagen turnover markers in very early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2024;10(2):e003306. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003306>.
24. Oikarinen A. Aging of the skin connective tissue: how to measure the biochemical and mechanical properties of aging dermis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994;10(2):47–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8043384/>.
25. Reilly DM, Lozano J. Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. *Plast Aesthet Res*. 2021;8:2. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.153>.
26. Chung L, Dinakarpanian D, Yoshida N, Lauer-Fields JL, Fields GB, Visse R, Nagase H. Collagenase unwinds triple-helical collagen prior to peptide bond hydrolysis. *EMBO J*. 2004;23(15):3020–3030. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600318>.
27. Manka SW, Bihan D, Farndale RW. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling. *Sci Rep*. 2019;9(1):18785. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55266-9>.
28. Аль-Нуайми ВА, Саллум ДФ. Уровень матричной металлопротеиназы-3 (MMP-3) в сыворотке и генетический полиморфизм, связанный с ревматоидным артритом. *Инфекция и иммунитет*. 2024;14(2):365–370. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MMM-17572>.
29. Al-Nuaimy W, Salloom D. Matrix metalloproteinases-3 (MMP-3) serum level and genetic polymorphisms associated with rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2024;14(2):365–370. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MMM-17572>.
30. Skjot-Arkil H, Clausen RE, Nguyen QH, Wang Y, Zheng Q, Martinez FJ et al. Measurement of MMP-9 and -12 degraded elastin (ELM) provides unique information on lung tissue degradation. *BMC Pulm Med*. 2012;12:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-34>.
31. Heinz A. Elastases and elastokines: elastin degradation and its significance in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2020;55(3):252–273. <https://doi.org/10.1080/10409238.2020.1768208>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, Н.Н. Потекаев

Написание текста – А.В. Мезенцев

Сбор и обработка материала – З.А. Невозинская, В.В. Соболев, А.Г. Соболева

Обзор литературы – А.В. Мезенцев, З.А. Невозинская

Анализ материала – А.В. Мезенцев, З.А. Невозинская

Редактирование – И.М. Корсунская, В.В. Соболев

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Мезенцев, И.М. Корсунская, Н.Н. Потекаев

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Nikolay N. Potekaev

Text development – Alexandre V. Mezentssev

Collection and processing of material – Zofia A. Nevozinakaya, Vladimir V. Sobolev, Anna G. Soboleva

Literature review – Alexandre V. Mezentssev, Zofia A. Nevozinakaya

Material analysis – Alexandre V. Mezentssev, Zofia A. Nevozinakaya

Editing – Irina M. Korsunskaya, Vladimir V. Sobolev

Approval of the final version of the article – Alexandre V. Mezentssev, Irina M. Korsunskaya, Nikolay N. Potekaev

Информация об авторах:

Мезентцев Александр Викторович, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>; mesentsev@yahoo.com

Невозинская Зофия Анатольевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-5913-9635>; nezosia@mail.ru

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; vlsobolew@gmail.com

Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; annasobo@mail.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Alexandre V. Mezentssev, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>; mesentsev@yahoo.com

Zofia A. Nevozinskaya, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5913-9635>; nezosia@mail.ru

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

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

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems in Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; marykor@bk.ru

Исследование микробиоты кожи у пациентов с хроническим лихеноидным параспориозом

Э.А. Султанова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3708-1145>, elv.sultanowa2017@yandex.ru

Е.В. Дворянкова², <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

З.Р. Хисматуллина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

К.М. Корешкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>, saitik16@yandex.ru

М.М. Туйгунов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5473-2034>, tuygunov@mail.ru

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

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

Резюме

Введение. В статье приводятся результаты исследования различий микробиоты кожи пациентов с хроническим лихеноидным пситириазом (ХЛП) по сравнению с относительно здоровыми лицами.

Цель. Изучить состав микробиоты кожи пациентов с ХЛП по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы. Объектами исследования явились 30 пациентов с ХЛП, находящихся под наблюдением ГБУЗ РКВД г.Уфа. Группу сравнения составили 30 относительно здоровых лиц. Всем участникам исследования были проведены общий осмотр и клиническое обследование врачом-дерматовенерологом с выяснением анамнестических данных, определением формы ЛП.

Результаты. В исследовании приняли участие 30 пациентов с ХЛП (1-я группа) и 30 здоровых лиц (2-я группа). Результаты проведенного исследования показали, что несанированные очаги инфекции (кариес, тонзиллит, синусит и т.д.) чаще выявлялись в 1-й группе – у 28 (93,3%) против 10 (33,3%) лиц 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$). Концентрация ЦИК в 1-й группе была достоверно выше, чем в группе контроля (112,2 против 54,9 МЕ/мл соответственно, $p < 0,05$), а также CD8+ лимфоцитов (27,6 и 14,0% соответственно, $p = 0,042$). Наиболее часто встречающимися представителями микрофлоры у больных ХЛП являлись *Staph. epidermidis* (в 26,6% случаев), *Corynebacterium* (в 23,3%) и *Candida albicans* (в 26,6%), в контрольной группе – *Staph. epidermidis*, *Staph. hominis* и *Corynebacterium* выявлялись в 70,0, 30,0, 13,3% случаев соответственно.

Заключение. У пациентов с лихеноидным пситириазом наблюдается многообразие основных представителей микробиоты кожи, которое имеет некоторые отличия по сравнению с микробиотой относительно здоровых лиц. Кроме этого, имеются различия по обсемененности кожи различными представителями микробиома на пораженных и визуально не измененных участках кожного покрова. Эти данные могут указывать на возможную связь изменений микробиоты кожи при ХЛП с прогрессированием заболевания и экспрессией определенных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: хронический лихеноидный пситириаз, Т-лимфоциты, микробиота кожи, кандидоз, *Staph. epidermidis*

Для цитирования: Султанова ЭА, Дворянкова ЕВ, Хисматуллина ЗР, Корешкова КМ, Туйгунов ММ. Исследование микробиоты кожи у пациентов с хроническим лихеноидным параспориозом. *Медицинский совет*. 2025;19(2):16–22. <https://doi.org/10.21518/ms2025-014>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of skin microbiota in patients with chronic lichenoid parapsoriasis

Elvira A. Sultanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3708-1145>, elv.sultanowa2017@yandex.ru

Evgeniya V. Dvoriankova², <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Zarema R. Khismatullina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

Ksenia M. Koreshkova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>, saitik16@yandex.ru

Marsel M. Tuigunov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5473-2034>, tuygunov@mail.ru

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

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

Abstract

Introduction. The article presents the results of a study of differences in the skin microbiota of patients with PLC compared with healthy individuals.

Aim. To study the composition of the skin microbiota in patients with chronic lichenoid pityriasis compared with healthy individuals.

Materials and methods. The objects of the study were 30 patients with PLC and 30 patients with PLEVA, who were under observation in the dermatological hospital department of the State Budgetary Institution of Healthcare in Ufa (comparison group –

30 healthy individuals). All participants were examined and clinically examined by a dermatovenereologist with the clarification of anamnestic data, determination of the form of the PL.

Results. Were examined 30 patients with CLP (group 1) and 30 healthy people (group 2). Un sanitized foci of infection (caries, tonsillitis, sinusitis, etc.) were more often detected in group 1 – in 28 (93.3%) vs. 10 (33.3%) individuals in groups 1 and 2 ($p < 0.05$). The concentration of CIC in group 1 was significantly higher than in the control group (112.2 vs. 54.9 IU/mL, $p < 0.05$), as well as CD8+ lymphocytes (27.6 vs. 14.0%, $p = 0.042$). The most common manifestations of the microflora of patients with CLP are *Staph. epidermidis* (26.6%), *Corynebacterium* (23.3%) and *Candida albicans* (26.6%), in the control group – *Staph. epidermidis* (70.0% of cases), *Staph. hominis* (30.0%) and *Corynebacterium* (13.3%).

Conclusion. In patients with lichenoid pityriasis, there is a diversity of the main representatives of the skin microbiota, which has some differences from the microbiota of healthy individuals. There are differences in contamination by various representatives of the microbiome in the affected and intact areas. These data may indicate an association of changes in the skin microbiota in PLC with the progression of the disease and the expression of certain subpopulations of T-lymphocytes.

Keywords: pityriasis lichenoides chronica, T-lymphocytes, skin microbiota, candidiasis, *Staph. epidermidis*

For citation: Sultanova EA, Dvoriankova EV, Khismatullina ZR, Koreshkova KM, Tuigunov MM. Study of skin microbiota in patients with chronic lichenoid parapsoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-014>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время определение «парапсориаза» объединяет группу хронических дерматозов воспалительного характера, проявляющихся шелушащейся пятнистой и/или папулезной сыпью [1]. Клиническая гетерогенность, различия в гистологической и клинической картине различных видов парапсориаза представляют значительное препятствие к составлению четкой классификации, определению подходов к диагностике и рациональной терапии. Еще более затруднена первичная профилактика данной патологии. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям РФ, в настоящее время выделяют бляшечный парапсориаз (мелко- и крупнобляшечная формы), лимфоматоидный папулез и лихеноидный петириаз (ЛП) (хронический, острый, а также фебрильная язвенно-некротическая болезнь) [2, 3].

В настоящее время наибольшее число исследований и их результатов, опубликованных в научной литературе, посвящены бляшечному парапсориазу в связи с риском трансформации в лимфому кожи, а также язвенно-некротическому парапсориазу ввиду его тяжелого течения и резко негативного влияния на общее состояние больных. Однако информация о ЛП, особенностях его этиологии и патогенеза в специальной литературе представлена недостаточно. Тем не менее, несмотря на то, что этиология данного заболевания остается неизвестной, предполагаемые механизмы его развития, согласно современным представлениям, включают иммуноопосредованный васкулит, развитие воспалительной реакции на фоне Т-клеточной дискразии, связанной с наличием инфекции или приемом лекарственных препаратов. Кроме этого, предполагается, что в патогенезе ЛП большую роль играют изменения в составе микробиоты кожи, в частности, влияние стафилококковых энтеротоксинов, вирусных инфекций, несанированных очагов стрептококковой инфекции. В статье приводятся результаты собственного исследования микробиоты кожи больных хроническим лихеноидным петириазом (ХЛП), который может развиваться как первично, так и после острого оспенно-видного лихеноидного парапсориаза (PLEVA, далее – ОЛП).

Этиопатогенез хронического лихеноидного петириаза

Как указывалось выше, ХЛП относится к воспалительным заболеваниям кожи с не до конца установленной этиологией, при котором отмечена значительная роль перенесенной инфекции и инфекционных агентов (герпесвирусы, парвовирусы, бета-гемолитические стрептококки группы А, золотистый стафилококк, токсоплазмы и т.д.) в развитии реакции гиперчувствительности с нарушением деятельности клональных Т-лимфоцитов [4]. При этом предполагается, что данные механизмы реализуются на фоне нарушений функционального барьера кожи и изменения состава ее резидентной флоры с увеличением в нем присутствия патогенных микроорганизмов [5].

Клиническая картина хронического лихеноидного петириаза

Хронический лихеноидный парапсориаз может развиваться у лиц любого пола и возраста, однако наиболее часто он встречается у мужчин (1,5–3,0 : 1,0), с пиком заболеваемости в возрасте от 15 до 30 лет [6]. Данная форма заболевания характеризуется медленным началом, чередованием периодов обострений и ремиссий и протекает длительно, в течение нескольких месяцев и даже лет. На коже возникают округлые четко очерченные папулы 5–10 мм в диаметре с эволюцией окраски от розово-красного цвета до желто-коричневого, с центральной покрывкой-чешуйкой. Высыпания на коже диссеминированные, с преимущественной локализацией на туловище, ягодицах, проксимальных отделах конечностей, внутренних поверхностях плеч, но возможно поражение ладоней и подошв [7]. На свежих высыпаниях чешуйка в центре папулы напоминает слюду (симптом «коллоидной пленки»), затем она постепенно отделяется, оставаясь прикрепленной в центре. Субъективно иногда больных беспокоит зуд [8, 9].

Диагностика хронического лихеноидного петириаза

Дифференциальная диагностика ХЛП представляет определенные трудности и проводится с каплевидным псориазом, кератомикозами, папулезным сифилидом, распространенной токсидермией, красным плоским лишаем [3]. Для подтверждения диагноза проводится определение триады феноменов (выявление «скрытого

шелушения» на поверхности чешуйки, отделение чешуйки от папулы целиком (феномен «облатки») и точечное кровоизлияние при дальнейшем поскабливании (феномен «пурпуры»), а также гистологическое исследование биоптатов, при котором в коже определяется Т-клеточно-опосредованное воспаление, частичная потеря маркера CD7+ (что характерно для лимфом кожи), клеточная инфильтрация клиновидными клетками, спонгиоз, отек дермы, васкулит (отложение иммунных комплексов, С3-компонента комплемента, IgM, фибрина) [2].

Цель – определение состава микробиоты кожи больных хроническим лихеноидным питириазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Для достижения поставленной цели нами было проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Гипотеза исследования: у больных ХЛП изменен состав микробиоты кожи, вероятно связанный с хронической пролиферацией Т-клеток, что может быть полезно для дальнейшего изучения патогенеза заболевания и его предикторов. Проверка гипотезы проводилась посредством сравнительного анализа результатов.

Ограничения исследования. У исследования было ограничение – исследование субпопуляций лимфоцитов только в сыворотке крови.

Объектами исследования явились 30 пациентов с ХЛП (группа 1), установленным дерматовенерологом на основании анамнеза, клинической картины и гистологического исследования (биопсии кожи), находящиеся под наблюдением ГБУЗ РКВД г. Уфа. Группу контроля составили 30 относительно здоровых лиц. Всем пациентам были проведены общий осмотр, сбор анамнестических данных, лабораторный скрининг, бактериологическое исследование смывов с поверхности лихеноидных элементов (кожи в области бляшек). В группе сравнения проводилось бактериологическое исследование смывов с участков кожи аналогичной локализации.

Забор материала для бактериологического исследования проводился до начала лечения. Материал отбирали с поверхности бляшек стерильным тампоном, который предварительно обрабатывали буферным раствором (0,15 моль/л NaCl с 0,1% твин-20), затем им протирали в обоих направлениях нужный участок, помещали в стерильную пробирку эппендорф (1,5 мл) и отправляли в лабораторию в течение 2 ч.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в настоящем исследовании.
2. Возраст 18–70 лет включительно.
3. Отсутствие других заболеваний кожи.
4. Отсутствие острых / обострения хронических заболеваний, беременности / лактации, других заболеваний в стадии декомпенсации на период исследования.
5. Отсутствие фототерапии или антибактериальной терапии за последние 3 мес.

Условия проведения. Исследование проводилось в условиях ГБУЗ РКВД г. Уфа с сентября 2020 г. по июнь 2023 г.

Общая продолжительность исследования составила 2 года 9 мес.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №9 от 17.11.2021).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington). Категориальные переменные были выражены в виде процентов и проанализированы с помощью точного критерия Фишера. Непрерывные переменные с нормальным распределением были даны как среднее арифметическое (М) и стандартная ошибка (m), для определения статистической значимости различий средних величин использовался t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость определялась на уровне 5% (при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании приняли участие 30 пациентов с ХЛП, составившие основную группу, и 30 относительно здоровых лиц из группы сравнения. Статистически значимых различий по среднему возрасту (34,2 и 30,1 лет соответственно, $p > 0,05$), а также по средней массе тела (65,3 и 67,9 кг, $p > 0,05$) не было (табл. 1). Несанированные очаги инфекции (кариес, тонзиллит, синусит и т. д.) чаще выявлялись в 1-й группе – у 28 (93,3%) против 10 (33,3%) лиц 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Клинические особенности лихеноидного параспориоза у пациентов, включенных в исследование

У большинства пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, наблюдался диссеминированный характер сыпи – у 18 больных (60,0%). Шесть больных (20,0%) беспокоил зуд (табл. 2). Все пациенты получали сходную терапию согласно принятым стандартам [2, 3].

Исследование иммунологического статуса

В ходе проведенного исследования для определения особенностей иммунного ответа и выраженности

● **Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика участников

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of the subjects

Показатель, М + m	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	Критерий р
Возраст, годы	34,2 ± 3,9	30,1 ± 4,6*	$p > 0,05$
Масса тела, кг	65,3 ± 4,4	67,9 ± 3,6*	$p > 0,05$
Мужчины	24 (80,0%)	16 (53,3%)*	$p < 0,05$
Женщины	6 (20,0%)	14 (46,7%)*	$p < 0,05$
Несанированные очаги инфекции (кариес, тонзиллит, синусит и т.д.)	28 (93,3%)	10 (33,3%)	$p > 0,05$

Примечание. 1-я группа – пациенты с ХЛП, 2-я группа – группа сравнения (здоровые лица), М – среднее, m – средняя ошибка средней, * $p > 0,05$ при сравнении с 1-й и 2-й группами, ** $p > 0,05$ при сравнении со 2-й группой.

воспаления у больных нами было проведено определение некоторых иммунологических показателей (табл. 3). При этом было обнаружено, что концентрация ЦИК в 1-й группе была достоверно выше, чем в группе контроля (112,2 против 54,9 МЕ/мл соответственно, $p < 0,05$). Общая средняя концентрация лимфоцитов (кл/мкл) в 1-й группе оказалась выше, чем в группе сравнения (2245,4 против 1459,2 кл/мкл соответственно, $p = 0,012$). Количество CD8+ лимфоцитов в 1-й группе было достоверно выше, чем в группе контроля (27,6 и 14,0% соответственно, $p = 0,042$). При сравнении остальных показателей

статистически значимых различий в обеих группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

Состав микробиоты кожи. Результаты проведенного исследования показали, что состав микрофлоры кожи в обеих группах характеризовался большим многообразием. При этом обращало на себя внимание достоверное увеличение обсемененности кожи патогенными микроорганизмами у больных ХЛП. Наиболее часто определяемые микроорганизмы у пациентов обеих групп представлены в табл. 4.

● **Таблица 2.** Клинические особенности заболевания у пациентов

● **Table 2.** Clinical features of the disease in the patients

Показатель	М + m (среднее арифметическое и средняя ошибка)
Длительность болезни, мес.	6,2 ± 1,1
Количество обострений параспориоза в год, количество повлекших госпитализацию	1,3 ± 0,2
Средняя продолжительность госпитализации, дни	18,7 ± 2,4
Средняя продолжительность обострения, дни	67,3 ± 11,8
Диссеминированный характер сыпи, количество больных	18 (60,0%)
Зуд, количество больных	6 (20,0%)
Проведенная терапия	
Топическая (эмоленты, глюкокортикостероиды), количество больных	30 (100,0%)
Системная (глюкокортикостероиды, метотрексат, ацитретин и пр.), количество больных	0 (0,0%)

● **Таблица 4.** Состав микробиоты кожи у участников

● **Table 4.** Composition of the skin microbiota in the subjects

Вид микроорганизма	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	КОЕ/см ²	Пациенты, %	КОЕ/см ²	Пациенты, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	95,4 ± 12,2	16,6	42,1 ± 10,9 ($p = 0,001$)	6,6
<i>Staphylococcus epider.</i>	144,5 ± 35,4	26,6	87,9 ± 28,4 ($p = 0,217$)	70,0
<i>Staphylococcus hominis</i>	45,8 ± 15,6	13,3	12,2 ± 3,8 ($p = 0,042$)	30,0
Другие стафилококки*	22,2 ± 8,2	3,3	15,2 ± 3,3 ($p = 0,431$)	3,3
<i>Corynebacterium spp.</i>	122,5 ± 26,1	23,3	44,5 ± 9,9 ($p = 0,007$)	13,3
<i>Streptococcus spp.</i>	566,2 ± 111,8	16,6	76,6 ± 21,3 ($p < 0,001$)	6,6
<i>Proteus spp.</i>	151,2 ± 41,2	13,3	8,7 ± 2,3 ($p = 0,001$)	3,3
<i>Acinetobacter</i>	10,2 ± 3,1	6,6	0,0 ($p = 0,001$)	0,0
<i>Bacillus spp.</i>	108,7 ± 32,4	20,0	11,2 ± 5,4 ($p = 0,004$)	3,3
<i>Candida albicans</i>	21,0 ± 5,4	26,6	7,8 ± 3,4 ($p = 0,043$)	6,6
<i>Enterococcus</i>	342,2 ± 48,7	13,3	24,3 ± 15,4 ($p < 0,001$)	6,6
<i>Propionibacterium</i>	270,3 ± 87,6	3,3	46,2 ± 12,2 ($p = 0,014$)	3,3

Примечание. 1-я группа – пациенты с ХЛП, 2-я группа – контроль, * *Staph. saprophyticus, haemolyticus, capitis, intermedius* и др.

● **Таблица 3.** Лабораторные показатели в 1-й и 2-й группах

● **Table 3.** Lab test results in Group 1 and Group 2

Показатель	Референсные значения	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)
СОЭ (мм/ч)	< 20	17,2 ± 4,5	11,2 ± 3,9*
IgA (г/л)	1,5–3	1,2 ± 0,4	2,2 ± 1,0*
IgM (г/л)	0,5–3,5	2,31 ± 1,2	1,8 ± 1,1*
IgG (г/л)	5,5–16,0	11,2 ± 3,15	7,7 ± 2,9*
ЦИК (МЕ/мл)	30–120	112,2 ± 14,8	54,9 ± 5,2**
Лимфоциты (кл/мкл)	1180–3740	2245,4 ± 223,6	1459,2 ± 206,1**
CD3+ (%)	60,0–89,0	58,7 ± 11,2	61,2 ± 10,6*
CD3+CD4+ (%)	31,0–61,0	35,5 ± 8,7	32,3 ± 6,9*
CD8+ (%)	14,0–36,0	27,6 ± 6,1	14,0 ± 2,4**
CD19+ (%)	5,0–19,0	4,4 ± 1,2	6,5 ± 2,2*
ЕКК (%)	4,0–26,0	14,5 ± 3,4	15,4 ± 8,7*
Т-ЕК (%)	1,0–13,0	11,5 ± 4,4	3,6 ± 1,9*

Примечание. 1-я группа – больные ХЛП, 2-я группа – контроль, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; Ig A/M/G – фракции иммуноглобулинов; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ЕК – естественные киллеры, * $p > 0,05$ при сравнении с 1-й группой, ** $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой.

При проведении сравнительного анализа микробиоты кожи у пациентов с ХЛП в области высыпаний и на визуально неизменных участках было обнаружено, что на пораженной коже достоверно чаще обнаруживались *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus*, *Propionibacterium* (табл. 5).

Анализируя данные научной литературы, а также полученные результаты собственных исследований, можно констатировать, что важная роль в развитии лихеноидного параспориоза принадлежит не только наличию очагов хронической инфекции в организме больного, но и состоянию микробного состава его кожи. Учитывая достаточную обсемененность кожи больных лихеноидным параспориозом патогенной флорой, даже в отсутствии дополнительных признаков локального воспаления на коже, видится целесообразным применение топических антибактериальных средств в комплексной терапии заболевания. В то же время в связи с тем, что лихеноидный параспориоз часто имеет длительное, хроническое течение, а также обнаруживаются патогенные микроорганизмы не только в очагах поражения, но и на визуально неизменной коже, то есть на достаточно обширной площади кожного покрова, в условиях нарастающей во всем мире проблемы антибиотикорезистентности, выбор таких антибактериальных средств становится достаточно сложной задачей. Хорошей альтернативой в этом случае является применение для базового ухода за кожей эмолентов с антибактериальными свойствами или содержащие про- и пребиотики. Одним из таких средств является Силверио®ДЕРМ, который представляет собой пену-аэрозоль, сочетающую в себе свойства высокоэффективного эмолента, обеспечивающего

● **Таблица 5.** Микробиота кожи у пациентов с хроническим лихеноидным пситириазом на пораженной и интактной коже
● **Table 5.** Skin microbiota in the patients with pityriasis lichenoides chronica (PLC) on the lesional and intact skin

Вид микроорганизма	Пораженные участки (n = 30)	Интактные участки (n = 30)	Критерий р
	КОЕ/см ²	КОЕ/см ²	
<i>Staphylococcus aureus</i>	95,4 ± 12,2	51,5 ± 17,1	p = 0,041
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	144,5 ± 35,4	89,6 ± 34,8	p = 0,273
<i>Staphylococcus hominis</i>	45,8 ± 15,6	52,2 ± 9,8	p = 0,729
Другие стафилококки*	22,2 ± 8,2	18,5 ± 2,3	p = 0,665
<i>Corynebacterium spp.</i>	122,5 ± 26,1	89,2 ± 43,5	p = 0,514
<i>Streptococcus spp.</i>	566,2 ± 111,8	293,5 ± 67,9	p = 0,041
<i>Streptococcus spp.</i>	151,2 ± 41,2	59,6 ± 19,2	p = 0,048
<i>Acinetobacter</i>	10,2 ± 3,1	3,5 ± 0,7	p = 0,039
<i>Bacillus spp.</i>	108,7 ± 32,4	56,2 ± 13,8	p = 0,141
<i>Candida albicans</i>	21,0 ± 5,4	8,8 ± 1,2	p = 0,031
<i>Enterococcus</i>	342,2 ± 48,7	129,6 ± 35,7	p = 0,0008
<i>Propionibacterium</i>	270,3 ± 87,6	109,8 ± 35,6	p = 0,095

Примечание. * *Staph. saprophyticus*, *haemolyticus*, *capitis*, *intermedius* и др.

длительное увлажнение и восстановление поврежденной кожи и способствующее ее противомикробной защите и нормализации микробиома.

Особенностью Силверио®ДЕРМ является то, что этот продукт содержит MicroSilver BG™ – микрочастицы серебра, размер которых не превышает 10 микрон, с уникальной запатентованной пористой структурой. Микрочастицы серебра оказывают противомикробное действие на поверхности кожи, без влияния на ее естественную микрофлору, а также обладают противовоспалительным действием и способствуют регенерации. К ионам серебра не развивается толерантность патогенных микроорганизмов, что позволяет профилактировать присоединение вторичной инфекции при сколь угодно долгом длительном применении Силверио®ДЕРМ.

Являясь истинным эмоментом, Силверио®ДЕРМ также содержит керамиды-3 – один из основных липидных компонентов эпидермиса, которые, как известно, играют важнейшую роль в поддержании водно-липидного баланса и обеспечении барьерной функции кожи. Триглицерид каприловой кислоты и дикаприловый эфир – вещества растительного происхождения, еще одни компоненты Силверио®ДЕРМ, получаемые из кокосового масла, эффективно увлажняют и смягчают кожу, препятствуют избыточной трансэпидермальной потере воды, что также поддерживается и глицерином, также содержащимся в данной пене.

Молочная кислота в низкой концентрации оказывает увлажняющее действие, препятствует трансдермальной потере воды, нейтрализует действие свободных радикалов, ускоряет процесс клеточного обновления, стимулируя процесс образования фибробластов.

Лактат натрия, в норме вырабатываемый потовыми железами кожи, обеспечивает поддержание кислотной среды, что способствует подавлению роста патогенных микроорганизмов.

Кроме сбалансированного состава Силверио®ДЕРМ не содержит красителей, ароматизаторов и консервантов и является гипоаллергенным средством. Этот эмомент обеспечивает оптимальное увлажнение сухой, воспаленной, поврежденной кожи и является оптимальным средством для базового ухода за кожей у тех больных с хроническими дерматозами, которые находятся в группе риска по присоединению вторичной инфекции. Что касается больных лихеноидным параспориозом, то, учитывая клиническое бессимптомное изменение у них микробиоты кожи, которое играет важную роль в патогенезе этого заболевания, применение Силверио®ДЕРМ у них будет иметь важное значение не только для базового ухода за кожей, но и профилактики развития обострений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам современных исследований, предполагается, что одним из предполагающих к возникновению лихеноидного пситириза факторов является развитие реакции гиперчувствительности, развивающейся на антигены *Staphylococcus aureus*, b-гемолитического стрептококка группы А и ряда других представителей

микрофлоры, обитающей на коже человека [3]. Однако нет достоверных данных о том, связана ли микробиота кожи с экспрессией Т-лимфоцитов при данном заболевании, а также о том, существуют ли иные предикторы развития лихеноидного параспориоза на фоне такой ассоциации. Возможно, тот факт, что ХЛП характеризуется низкой вероятностью трансформации в Т-клеточную лимфому, может объясняться именно этим фактом [10]. Кроме этого, о роли микробиоты в патогенезе и течении заболевания косвенно могут свидетельствовать многочисленные наблюдения эффективности антибиотикотерапии при данном заболевании [11].

В проведенном нами исследовании в очагах поражения было обнаружено обилие основных представителей микробиома кожи, что в целом согласуется с литературными данными [12, 13]. При этом отмечались различия в обсемененности различными представителями микробиоты в зависимости от обследованного участка кожи – пораженного или интактного, что также согласуется с литературными данными [1, 14]. Вместе с этим, данные о влиянии микробиоты на патогенез параспориоза различны – например, A. Salava et al. в 2017 г. в своем исследовании микробиоты кожи при параспориозе в сравнении со здоровой кожей отмечают преобладание некоторых представителей микрофлоры у больных параспориозом, но без различий по обсемененности со здоровыми лицами и без влияния на Т-клеточную инфильтрацию кожи [1, 13]. Авторы связывают это с тем, что последняя при параспориозе происходит в дерме, а эпидермис содержит лишь единичные атипичные Т-лимфоциты, вследствие чего микробиота при параспориозе может оставаться без изменений.

Напротив, T. Krejsgaard et al. в 2014 г., а также A. Ogrum et al. в 2018 г. отмечают влияние стафилококкового энтеротоксина на патогенез иммунопролиферативных заболеваний [15, 16]. Авторы исследования роли стрептококковой инфекции в патогенезе ХЛП (определяли наличие очагов стрептококковой инфекции с помощью выявления антител к стрептолизину О, дезоксирибонуклеазе В, посев из горла) также утверждают, что ХЛП может быть постстрептококковым иммуноопосредованным заболеванием (признаки недавно перенесенной стрептококковой инфекции наблюдались в 79% случаев) [17]. Также было выдвинуто предположение, что

гипопигментированные участки кожи после разрешения высыпаний ХЛП могут иметь признаки активного воспалительного процесса, что также требуют дополнительного лечения больных. В то же время результаты иммуногистологических исследований W. Kempf et al. в 2012 г. свидетельствуют о наличии эпидермального инфильтрата CD30+ и CD8+ Т-лимфоцитов, что может свидетельствовать о влиянии микробиоты кожи на Т-клеточную пролиферацию [18]. В нашем исследовании у больных ХЛП также наблюдалась более высокая экспрессия Т-киллеров по сравнению со здоровыми лицами. По данным V. Clacaterra et al. в 2022 г. изучение роли инфекционных агентов как триггерного потенциала лимфопролиферативных кожных заболеваний может быть важным для понимания патогенеза данной патологии [19]. В связи с вышеизложенным, становится очевидным необходимость поиска методов воздействия на кожу, профилирующих размножение патогенной флоры и повышающих барьерные свойства кожного покрова.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение микробиоты кожи при хроническом лихеноидном пситириазе остается актуальной темой исследований данного заболевания. У больных было отмечено увеличение обсемененности определенными представителями микрофлоры, что может стать потенциальной мишенью неинвазивных диагностических исследований и терапии лихеноидного пситириза. Несмотря на то что роль микробиоты при ХЛП определена не до конца, увеличение выборок в будущих исследованиях может способствовать определению того, как меняется этот показатель во время прогрессирования ХЛП, и помочь более глубоко понять различные звенья патогенеза данного дерматоза, что приведет к новым терапевтическим возможностям. Применение пены-аэрозоля Силверию®ДЕРМ для базового ухода за кожей больных ХЛП является одним из методов, направленных на нормализацию не только барьерной функции кожи, но и развития на ней оппортунистических микроорганизмов и снижения риска развития рецидивов заболевания.



Поступила / Received 16.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2025

Принята в печать / Accepted 18.01.2025

Список литературы / References

- Salava A, Pereira P, Aho V, Väkevä L, Paulin L, Auvinen P et al. Skin Microbiome in Small- and Large-plaque Parapsoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):685–691. <https://doi.org/10.2340/00015555-2631>.
- Знаменская ЛФ, Чикин ВВ, Бакулев АЛ, Хойбеш ММ, Олисова ОЮ, Жилова МБ. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом*. М.; 2015. Режим доступа: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriasis.pdf>.
- Самцов АВ, Белоусова ИЭ, Хайрутдинов ВР. *Параспориозы: клинические рекомендации*. 2015. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/параспориозы-рекомендации-пф/15242/>.
- Hapa A, Ersoy-Vans S, Karaduman A. Childhood pityriasis lichenoides and/or erythromycin. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(6):719–724. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01765.x>.
- Cerf-Bensussan N, Eberl G. The dialog between microbiota and the immune system: shaping the partners through development and evolution. *Semin Immunol.* 2012;24(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.11.007>.
- Markus JR, Carvalho VO, Lima MN, Abagge KT, Nascimento A, Werner B. The relevance of recognizing clinical and morphologic features of pityriasis lichenoides: clinicopathological study of 29 cases. *Dermatol Pract Concept.* 2013;3(4):7–10. <https://doi.org/10.5826/dpc.0304a02>.
- Avshalumova L, Richardson B, Miller R. Pityriasis lichenoides chronica presenting with bilateral palmoplantar involvement. *Cutis.* 2016;97(5):345;347;358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274548/>.
- Zang JB, Coates SJ, Huang J, Vonderheid EC, Cohen BA. Pityriasis lichenoides: Long-term follow-up study. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):213–219. <https://doi.org/10.1111/pde.13396>.
- Jiao L, Liu Y, Xiang X, Xu J, Ma L, Xu ZG. A case of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta pemphigoides successfully treated with methotrexate and corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12833. <https://doi.org/10.1111/dth.12833>.
- Geller L, Antonov NK, Lauren CT, Morel KD, Garzon MC. Pityriasis Lichenoides in Childhood: Review of Clinical Presentation and Treatment Options. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):579–592. <https://doi.org/10.1111/pde.12581>.

11. Chen Y, Zhao M, Xiang X, Wang Z, Xu Z, Ma L. Oral erythromycin in pityriasis lichenoides chronica and pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13311. <https://doi.org/10.1111/dth.13311>.
12. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Program NCS, Kong H, Serge JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. <https://doi.org/10.1038/nature13786>.
13. Egert M, Simmering R. The microbiota of the human skin. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:61–81. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_5.
14. Nelson KE, Weinstocks GM, Highlander SK, Worley KC, Creasy HH et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science.* 2010;328(5981):994–999. <https://doi.org/10.1126/science.1183605>.
15. Krejsgaard T, Willerslev-Olsen A, Lindahl LM, Bonefeld CM, Korolov SB, Geisler C et al. Staphylococcal enterotoxins sti-mulate lymphoma-associated immune dysregulation. *Blood.* 2014;124(5):761–770. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-551184>.
16. Ogrum A, Takci Z, Seckin HY, Cetin E. A case of pityriasis lichenoides: Rapid resolution with azithromycin monotherapy in 3 weeks. *Dermatol Ther.* 2018;31(5):e12681. <https://doi.org/10.1111/dth.12681>.
17. Elbendary A, Youssef R, Abdel-Halim MRE, Halim DA, Sharkawy DAE, Alfshawy M et al. Role of streptococcal infection in the etiopathogenesis of pityriasis lichenoides chronica and the therapeutic efficacy of azithromycin: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(3):521–530. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02398-0>.
18. Kempf W, Kazakov DV, Palmedo G, Freitag S, Schaerer L, Kutzner H. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta with numerous CD30(+) cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):1021–1029. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31824f4f66>.
19. Calcaterra V, Cavalli R, Croci GA, Fiori L, Fabiano A, Lunardon L et al. Type D lymphomatoid papulosis with pityriasis lichenoides et varioliformis acuta-like features in a child with parvovirus infection: a controversial diagnosis in the spectrum of lymphoid proliferations: case report and literature review. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):183. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01371-x>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Дворянкова, З.Р. Хисматуллина**

Написание текста – **К.М. Корешкова, Э.А. Султанова**

Сбор и обработка материала – **Э.А. Султанова, М.М. Туйгунов**

Редактирование – **З.Р. Хисматуллина**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Дворянкова**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Evgeniya V. Dvoriankova, Zarema R. Khismatullina**

Text development – **Ksenia M. Koresheva, Elvira A. Sultanova**

Collection and processing of material – **Elvira A. Sultanova, Marsel M. Tuigunov**

Editing – **Zarema R. Khismatullina**

Approval of the final version of the article – **Evgeniya V. Dvoriankova**

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:

Султанова Эльвира Азатовна, врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры дерматовенерологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; elv.sultanowa2017@yandex.ru

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., главный научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; edvoriankova@gmail.com

Хисматуллина Зарема Римовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; hxr07@mail.ru

Корешкова Ксения Михайловна, врач-дерматовенеролог, доцент кафедры дерматовенерологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; saitik16@yandex.ru

Туйгунов Марсель Маратович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; tuigunov@mail.ru

Information about the authors:

Elvira A. Sultanova, Dermatovenerologist, Assistant at the Department of Dermatovenereology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; elv.sultanowa2017@yandex.ru

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; edvoriankova@gmail.com

Zarema R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Dermatovenereology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; hxr07@mail.ru

Ksenia M. Koresheva, Dermatovenerologist, Associate Professor at the Department of Dermatovenereology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; saitik16@yandex.ru

Marsel M. Tuigunov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; tuigunov@mail.ru

Таргетная терапия псориаза: патогенетические аспекты и эффективность

Е.Е. Жильцова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>, elen_egorovna@mail.ru

Р.Р. Шилин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8969-806X>, roman-shilin88@mail.ru

Д.Б. Сонин², <https://orcid.org/0000-0002-4002-4133>, sonin63@mail.ru

О.В. Баковецкая¹, <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>, bakov.olga@mail.ru

А.Е. Фильчкова¹, <https://orcid.org/0009-0001-9395-5572>, nastya.filchkova@gmail.com

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

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

Резюме

Основные вопросы этиопатогенеза и подходы к терапии псориаза представлены в данной статье. Отражены наиболее современные актуальные данные патогенетической составляющей псориаза. Определены возможности лечебных мероприятий с применением средств таргетной терапии. Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи. Распространенность псориаза составляет 0,4–4%, встречается заболевание главным образом у взрослых в возрасте от 20 до 60 лет и не имеет значимой гендерной разницы. В настоящее время ведущая этиопатогенетическая роль при псориазе определена наследственно обусловленными иммунными нарушениями. Многие иммунные клетки, участвующие в воспалительном процессе, вносят свой вклад в патогенез и развитие псориаза. Наиболее важным в данном аспекте являются Th17, которые способствуют образованию повышенного количества интерлейкинов (IL) 17, имеющих важное значение в поддержании хронического воспаления, связанного с индукцией и выраженным синергическим действием других провоспалительных цитокинов. С учетом имеющихся данных необходимо отметить, что IL-17 (преимущественно IL-17A и IL-17F) – это ключевые цитокины патогенетической составляющей псориаза, а эпидермальные кератиноциты человека являются доминантной популяцией кожных клеток, экспрессирующих рецепторы к IL-17. Предполагается также, что путь IL-17 модулирует воспалительные реакции, связывающие коморбидные системные заболевания с псориазом. Новейшие приоритетные исследования этиопатогенеза псориаза явились триггером создания группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а понимание ключевой роли IL-17 легло в основу разработок препаратов с целевым действием на данную мишень. Применение принципиально нового таргетного препарата – блокатора интерлейкина IL-17A – натакамаба у больных псориазом является важным и значимым в плане лечения торпидных к терапии цитостатиками и фототерапии случаев и достижения пролонгации клинической ремиссии.

Ключевые слова: псориаз, интерлейкины-17, эпидермальные кератиноциты, таргетная терапия, натакамаб

Для цитирования: Жильцова ЕЕ, Шилин РР, Сонин ДБ, Баковецкая ОВ, Фильчкова АЕ. Таргетная терапия псориаза: патогенетические аспекты и эффективность. *Медицинский совет*. 2025;19(2):24–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy for psoriasis: Pathogenetic aspects and effectiveness

Elena E. Zhiltsova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>, elen_egorovna@mail.ru

Roman R. Shilin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8969-806X>, roman-shilin88@mail.ru

Dmitriy B. Sonin², <https://orcid.org/0000-0002-4002-4133>, sonin63@mail.ru

Olga V. Bakovetskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>, bakov.olga@mail.ru

Anastasia E. Filchkova¹, <https://orcid.org/0009-0001-9395-5572>, nastya.filchkova@gmail.com

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

² Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia

Abstract

The main issues of etiopathogenesis and approaches to the treatment of psoriasis are presented in this article. The most modern current data on the pathogenetic component of psoriasis are reflected. The possibilities of therapeutic measures using targeted therapy have been determined. Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory disease primarily affecting the skin. The prevalence of psoriasis is 0.4–4%, occurs mainly in adults aged 20 to 60 years, and there is no significant gender difference. Currently, the leading etiopathogenetic role in psoriasis is determined by hereditary immune disorders. Many immune cells involved in the inflammatory process contribute to the pathogenesis and development of psoriasis. The most important in this aspect are Th17, which contribute to the formation of increased amounts of interleukins (IL) 17, which are important in maintaining chronic inflammation associated with the induction and pronounced synergistic effect of other proinflammatory cytokines. Taking into account the available data, it should be noted that IL-17 (mainly IL-17A and IL-17F) are the key cytokines of the pathogenetic component of psoriasis, and human epidermal keratinocytes are the dominant population of skin cells

expressing receptors for IL-17. The IL-17 pathway has also been suggested to modulate inflammatory responses linking comorbid systemic diseases to psoriasis. The latest priority research into the etiopathogenesis of psoriasis was the trigger for the creation of a group of fundamentally new genetically engineered biological drugs (GEBPs), and understanding the key role of IL-17 formed the basis for the development of drugs with a targeted effect on this target. The use of a fundamentally new targeted drug – the interleukin IL-17A blocker – netakimab in patients with psoriasis is important and significant in terms of treating cases that are torpid to therapy with cytostatics and phototherapy and achieving prolongation of clinical remission.

Keywords: psoriasis, interleukins 17, epidermal keratinocytes, targeted therapy, netakimab

For citation: Zhiltsova EE, Shilin RR, Sonin DB, Bakovetskaya OV, Filchikova AE. Targeted therapy for psoriasis: Pathogenetic aspects and effectiveness. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-100>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи. Распространенность псориаза составляет от 0,4–0,7% у жителей азиатского или африканского происхождения до 2–4% у европейцев [1–4]. Встречается заболевание главным образом у взрослых, наиболее трудоспособных лиц в возрасте от 20 до 60 лет, и не существует значимой гендерной разницы в распространенности псориаза. Данный дерматоз характеризуется гиперпролиферацией и аномальной дифференцировкой кератиноцитов, а также массивной инфильтрацией воспалительных иммунных клеток [1, 5].

ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПСОРИАЗА

Несмотря на сложности патогенеза псориаза, в настоящее время считается, что ведущая роль определена иммунными нарушениями, которые связаны с генетической предрасположенностью и активируются при воздействии триггерных факторов. По современным представлениям, различные иммунные клетки, участвуя в воспалительном процессе, вносят свой вклад в патогенез и развитие псориаза [6, 7].

В иницировании и поддержании иммунного ответа при псориазе большое значение придается CD4⁺-Т-хелперным (Th) клеткам, образование которых связано с активацией наивных Т-клеток посредством факторов врожденного иммунитета, Т-клеточных рецепторов и цитокинов. Основными при иммунных воспалительных заболеваниях являются клеточный и гуморальный типы ответа, опосредованные Th1 и Th2. При псориатических поражениях между кератиноцитами и иммунными клетками образуется положительная обратная связь. Эффекторные Т-клетки высвобождают цитокины, такие как IL-23, IL-17, IL-22 и IFN- γ , которые прямо или косвенно действуют на кератиноциты, способствуя пролиферации и аномальной их дифференцировке. Стимулированные кератиноциты в свою очередь активно высвобождают большое количество антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов, чтобы привлечь больше иммунных клеток к поврежденной коже. В связи с этим происходит усиление и пролонгация воспалительной реакции [7].

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные о роли IL-17 в патогенезе псориаза, можно утверждать, что он является ключевым цитокином провоспалительной реакции, ведущей к формированию псориатических высыпаний. Ввиду того, что человеческие эпидермальные

кератиноциты являются доминантной популяцией кожных клеток, экспрессирующих рецепторы к IL-17, а мутации кератиноцитов в гене Card14 усиливают передачу сигналов IL-17, это способствует формированию клинических проявлений псориаза на коже [6, 7].

Открытую сравнительно недавно субпопуляцию Th17-клеток, активирующихся и проходящих дифференцировку благодаря IL-23, в настоящее время считают ключевой в поляризации иммунного ответа при широком спектре иммуновоспалительных заболеваний, включая псориаз и псориатический артрит. Данное заключение связано с активной ролью Th-17 в синтезе IL-17, хотя и другие иммунные клетки (нейтрофилы, тучные клетки, естественные клетки-киллеры, в частности, выявленные в избыточном количестве в коже пациентов с псориазом) имеют способность к этому, причем преимущественно синтезируя IL-17A [6, 8].

Вышеперечисленные иммунные клетки способствуют образованию повышенного количества IL-17, ведущая роль которых в поддержании хронического воспаления неоспорима и связана с индукцией других провоспалительных цитокинов и выраженным синергическим действием с такими цитокинами, как ФНО- α , IL-1 β , IL-22, интерферон- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [7, 8].

Семейство IL-17 состоит из 6 изоформ (от IL-17A до IL-17F). IL-17A и IL-17 F в первую очередь участвуют в патогенезе псориаза, IL-17C и IL-17E также играют определенную роль в развитии заболевания, что подтверждено увеличением экспрессии этих цитокинов в пределах псориатических поражений кожи [9–11]. В то же время IL-17A и IL-17F действуют на кератиноциты, эндотелиальные клетки и иммунные клетки, стимулируя эпидермальную гиперплазию и провоспалительный цикл прямой связи, наблюдаемый при бляшечном псориазе. Также установлено, что уровень рибонуклеиновой кислоты и экспрессии IL-17A в псориатических бляшках повышен. IL-17A индуцирует кератиноциты к высвобождению других провоспалительных цитокинов. Цитокины, образующиеся в коже, в свою очередь могут оказывать прямое или косвенное влияние на развитие псориатического артрита [6, 7, 12, 13]. Учитывая имеющиеся данные различных исследователей, благодаря высокой биологической активности IL-17A является ключевым цитокином, способствующим развитию псориаза [10, 11]. Также предполагается, что путь IL-17 модулирует воспалительные реакции, связывающие коморбидные системные заболевания с псориазом [14].

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Для пациентов с псориазом характерна коморбидность, и до 73% больных с тяжелым течением дерматоза имеют по крайней мере одно сопутствующее заболевание [14–16]. У таких больных в первую очередь повышен риск развития метаболического синдрома, неалкогольной жировой дистрофии печени, сердечно-сосудистых заболеваний [17].

С учетом патогенетических компонентов псориаза необходимо отметить, что, несмотря на то, что большинство исследований IL-17 направлены на изучение роли этого цитокина при заболеваниях кожи и суставов, в то же время продолжают накапливаться данные, свидетельствующие об участии IL-17 в патогенезе других заболеваний, в частности сердечно-сосудистых и атеросклероза. Этот факт помогает объяснить некоторые вопросы коморбидности при псориазе и повысить вероятность снижения симптомов коморбидных заболеваний при определенной таргетной терапии [9, 17].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА

Достижения в понимании патогенеза псориаза с позиции иммунных нарушений на клеточном и молекулярном уровнях позволили создать принципиально новые препараты, действующие на определенные «сигнальные пути» иммунной системы. Они получили название биологических генно-инженерных препаратов (ГИБП), имеющих таргетное (англ. target – цель, мишень) действие, а их практическое применение позволило значительно повысить эффективность лечения псориаза. Средства таргетной терапии псориаза относятся к сложным молекулам, представляя собой моноклональные антитела к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или провоспалительным цитокинам [5, 9, 18].

Определение ключевой роли IL-17 в патогенезе псориаза послужило базисом для синтеза препаратов с целевым действием на данную мишень.

В 2019 г. в России был зарегистрирован по показанию «среднетяжелый и тяжелый вульгарный псориаз» отечественный оригинальный препарат натакамаб, который представляет собой высокогуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее в терапевтических концентрациях IL-17A [19–21].

Натакамаб (BCD-085) – оригинальный российский ингибитор IL-17. За основу молекулы были взяты иммуноглобулины ламы, принципиальная структурная особенность которых состоит в том, что они содержат только тяжелые цепи. В процессе гуманизации этих цепей удалось заменить все аминокислотные последовательности на человеческие, сохранив несколько чужеродных участков только в тех регионах, которые отвечают за прочность связи с антигеном. Таким образом, была снижена потенциальная иммуногенность натакамаба с сохранением высокой аффинности – силы связывания антитела с IL-17. С другой стороны, не менее важным для данного препарата является высокое сродство к неонатальному Fc-рецептору, который в конечном итоге увеличивает время существования препарата в организме человека и позволяет

продолжить эффект и увеличивать интервалы применения препарата.

С учетом проведенных исследований отмечено, что натакамаб является перспективным средством для лечения псориаза при поражении не только кожи, но и при патологических изменениях ногтей и суставов. Эффективность данного препарата в основном сопоставима, а в некоторых случаях выше, чем у других ГИБП, а профиль безопасности соответствует препаратам класса ингибиторов IL-17. Определенно наиболее важным фактором является отсутствие формирования связывающих антител к препарату у пациентов, которые определялись при проведении анализа иммуногенности. По результатам проводимых отечественных и зарубежных исследований у пациентов отмечались высокая эффективность, быстрый ответ на терапию и благоприятный профиль безопасности при длительном применении натакамаба [19–21].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве примера использования натакамаба при тяжелом вульгарном псориазе и псориатическом артрите приводим историю болезни пациентки И. 55 лет.

Больная обратилась к дерматологу с жалобами на умеренные высыпания на коже и скованность в суставах в утренние часы.

Из анамнеза: страдает псориазом 28 лет, дебют заболевания на фоне нервного стресса. Впервые высыпания появились в области волосистой части головы с переходом зоны роста волос в области лба и задней поверхности шеи. Применяла топические стероиды с положительным эффектом. Спустя 6 мес. после начала заболевания высыпания распространились на кожу туловища и конечностей, при визите к дерматологу по месту жительства был поставлен диагноз «вульгарный псориаз (L40)». В первые годы заболевания имела характерную осенне-зимнюю сезонность дерматоза, которая со временем нивелировалась, и дерматоз приобрел непрерывно-рецидивирующее течение. Применение пациенткой топических стероидов приводило к незначительному и непродолжительному эффекту.

В 2003 г. находилась на лечении в ЦНИКВИ, где получила курс общих ПУВА-ванн с минимальной эффективностью. С 2005 г. стала отмечать периодические боли в коленных и локтевых суставах, была обследована ревматологом, и в 2006 г. выставлен диагноз «псориатический полиартрит». С 2007 г. наблюдается в ГБУ РО «ОККВД».

В 2008 г. во время стационарного лечения в ГБУ РО «ОККВД» проводилась общая фотохимиотерапия №15 с местным применением 0,3%-ного раствора аммифурина, в процессе терапии и в последующем улучшение было незначительным.

Со второй половины 2008 г. в течение 1 года и 5 мес. принимала циклоспорин (200 мг/сут) с определенным улучшением дерматоза на фоне лечения. В конце 2009 г. в связи с отклонениями в анализах крови (резкое повышение уровня общего и прямого билирубина, снижение количества эритроцитов) была снижена дозировка циклоспорина до 100 мг/сут и продолжен прием препарата. Дерматоз

- **Рисунок 1.** Поражение кожи до начала лечения
- **Figure 1.** Skin lesion before treatment



на фоне проводимой терапии был с явлениями улучшения при отсутствии ремиссии. В 2011 г. в связи с резким снижением эффекта и в дальнейшем его отсутствием препарат был отменен. Пациентка периодически использовала топические стероиды, эмульенты с незначительным эффектом.

С 2014 г. применяла метотрексат в виде таблеток 10 мг/нед, отмечала улучшение течения дерматоза и снижение болевого синдрома в суставах при отсутствии ремиссии.

В течение 1 года (август 2015 г. – август 2016 г.) пациентка принимала участие в клиническом исследовании препарата с действующим веществом гуселькумаб, в процессе лечения которым отмечалась положительная динамика кожного процесса и суставного синдрома.

Выраженное ухудшение состояния отметила в ноябре 2017 г.: распространенные высыпания, скованность и болезненность суставов, была госпитализирована в ГБУ РО «ОККВД», где после однократного применения инъекционной формы метотрексата в дозе 15 мг отмечалось побочное действие в виде тошноты и рвоты, что привело к отмене препарата. В связи с отсутствием возможности проведения альтернативной терапии пациентке была назначена узкополосная фототерапия 311 нм, однако на фоне данного лечения выраженного улучшения не отмечалось.

В начале 2018 г. больная в связи со стойким торпидным течением дерматоза, с диагнозом «вульгарный псориаз тяжелой степени», осложнениями основного диагноза: псориатическим полиартритом, псориазом ногтей и с сопутствующей патологией: гипертонической болезнью II ст., 2 ст., риск II; дискинезией желчевыводящих путей, ремиссия; хронической венозной недостаточностью была включена в исследование по применению BCD-085 (нетакимаб), в котором все пациенты в начале лечения в течение 3 нед. (0–1–2) получали подкожные инъекции исследуемого препарата в дозе

120 мг или плацебо один раз в неделю, что соответствовало фазе индукции ГИБП (рис. 1). Далее пациенты обеих групп получали исследуемый препарат в прежней дозе или плацебо на один раз в 2 нед., а затем один раз в 4 нед. Пациентка попала в группу применения BCD-085, что было выяснено при расслеплении, проведенном по протоколу исследования, и в дальнейшем получала препарат моноклональных антител против интерлейкина-17 в течение 135 нед. У пациентки в процессе лечения отмечался практически полный регресс высыпаний к 12-й неделе лечения – оставались вторичные пятна в области нижних конечностей (рис. 2). В процессе терапии нежелательных явлений отмечено не было.

По завершении исследования в 2020 г. пациентка длительное время находилась в состоянии клинической ремиссии.

В декабре 2023 г. у пациентки стали отмечаться умеренные высыпания на туловище и конечностях, скованность в суставах в утреннее время, и она обратилась к врачу.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы в местах отсутствия высыпаний обычной окраски.

- **Рисунок 2.** Кожные покровы на 12-й нед. лечения
- **Figure 2.** Skin at 12 weeks of treatment



Местный статус: кожно-патологический процесс умеренно распространенный, относительно симметричный, воспалительного характера. Высыпания носят мономорфный характер, локализованы на коже разгибательных поверхностей, преимущественно нижних, незначительное количество элементов имеется на туловище, представлены папулами и бляшками. Папулы и бляшки размером от 0,5 до 1,0 см в диаметре и от 2,0 до 3,0 см в наибольшем размере соответственно, округлых и неправильных очертаний, с выраженной инфильтрацией. На поверхности элементов выраженное крупнопластинчатое шелушение. Местами по краям бляшек шелушение отсутствует (имеется ободок гиперемии) (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Поражение кожи до начала лечения

● **Figure 3.** Skin lesion before treatment



● **Рисунок 4.** Кожные покровы на 6-й нед. лечения

● **Figure 4.** Skin at 6 weeks of treatment



При поскабливании более мелких элементов сыпи является триада Ауспица. Субъективно отмечается умеренный зуд и чувство стянутости кожи в местах эффоресценций. Проведена оценка распространенности и тяжести псориаза по индексу PASI, результат 12,8 (перед оценкой индекса PASI пациентка в течение последних 24 ч не использовала никаких местных средств на кожу).

С учетом клинической картины и данных обследования поставлен диагноз «псориаз вульгарный, распространенный, монетовидный, бляшечный, прогрессирующая стадия, тяжелая форма, смешанная сезонность».

В связи с множественными предыдущими неудачами терапевтических мероприятий, торпидностью дерматоза к проводимым методам лечения и недостижением длительной ремиссии было принято решение проводить лечение препаратом наталимаба, который показал наилучшие результаты в лечении данной больной.

В процессе фазы индукции в день проведения третьей инъекции наталимаба (6-я нед. лечения) на коже туловища отмечался полный регресс высыпаний, а в некоторых местах на коже нижних конечностей имелись вторичные гипопигментированные пятна на местах папулезных и бляшечных элементов (рис. 4).

Переносимость лечения хорошая, побочных явлений не отмечалось. Пациентка будет продолжать лечение в рамках обязательного медицинского страхования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение принципиально нового таргетного препарата – блокатора IL-17A наталимаба – наиболее перспективной терапевтической мишени на сегодняшний день у больных псориазом – показало многообещающий профиль эффективности и безопасности в клинических исследованиях и в практике. Помимо высокой эффективности и безопасности, отличительной особенностью российского представителя ингибитора IL-17A наталимаба является возможность применения его в рамках ОМС, более доступная стоимость препарата, что способствует оптимизации расходов на эффективное лечение псориаза. Все это повышает комплаентность терапии, позволяет осуществить персонализированный подход к лечению пациентов, что в конечном итоге значительно улучшает их качество жизни. MC

Поступила / Received 20.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

1. Кубанов АА, Карамова АЭ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/a84/q6gxj2hn1mip4m1vaaqg1vyvvy05u11ypdf>.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205–212. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>.
3. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(2):33–41. <https://doi.org/10.25208/vdv1268>.
4. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(5):7–18. <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>.
5. Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1268>.
6. Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(5):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>.
7. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
8. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular Mechanisms of Psoriasis Pathogenesis: A Systemic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2503–2515. <https://doi.org/10.2147/CCID.S420850>.
9. Wang MC, Zhang SS, Zheng GX, Huang J, Songyang Z, Zhao X, Lin X. Gain-of-function mutation of card14 leads to spontaneous psoriasis-like skin inflammation through enhanced keratinocyte response to IL-17A. *Immunity*. 2018;49(1):66–79. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.012>.
10. Смольяникова ВА, Карамова АЭ, Неведова МА. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза. *Архив патологии*. 2020;82(1):30–37. <https://doi.org/10.17116/patol20208201130>.
11. Smolyannikova VA, Karamova AE, Nefedova MA. Role of IL-17A and neutrophilic granulocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(1):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208201130>.
12. Смирнова СВ, Смольникова МВ. Иммунопатогенез псориаза и псориазического артрита. *Медицинская иммунология*. 2014;16(2):127–138. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-127-138>.

- Smirnova SV, Smolnikova MV. Immune pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Medical Immunology*. 2014;16(2):127–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-127-138>.
10. Kostareva OS, Gabdulhakov AG, Kolyadenko IA, Garber MB, Tishchenko SV. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target. *Biochemistry Moscow*. 2019;84(Suppl. 1):193–205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>.
 11. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I et al. Th17 Cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2175–2183. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.65>.
 12. Гончаров АА, Долгих ОВ. Иммунологические и генетические особенности патогенетической ассоциации псориаза и дисбиоза толстого кишечника. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(2):237–248. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IAg-1277>.
Goncharov AA, Dolgikh O. Immunological and genetic features of pathogenetic association between psoriasis and colonic dysbiosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):237–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IAg-1277>.
 13. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1207–1211. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701213>.
 14. Tamarozzi F, Wright HL, Thomas HB, Edwards SW, Taylor MJ. A lack of confirmation with alternative assays questions the validity of IL-17A expression in human neutrophils using immunohistochemistry. *Immunol Lett*. 2014;162(2):194–198. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.025>.
 15. Yamanaka K, Yamagiwa A, Akeda T, Kondo M, Kakeda M, Habe K et al. Neutrophils are not the dominant interleukin-17 producer in psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44(7):e170–e171. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13807>.
 16. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6).
 17. 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>.
 18. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):545–552. <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1342/1002>.
Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–552. (In Russ.) <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1342/1002>.
 19. Потехаев НН, Жукова ОВ, Артемьева СИ. Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориазической ониходистрофии. *Медицинский совет*. 2020;(12):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-64-70>.
Potekhaev NN, Zhukova OV, Artemyeva SI. Successful use of Netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(12):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-64-70>.
 20. Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Бакулев АЛ, Самцов АВ и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):480–488. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488>.
Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaydukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480–488. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488>.
 21. Бакулев АЛ, Самцов АВ, Кубанов АА, Хайрутдинов ВР, Кохан ММ, Артемьева АВ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(3):54–64. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>.
Bakulev AL, Samtsov AV, Kubanov AA, Khairutdinov VR, Kokhan MM, Artemyeva AV et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.Е. Жильцова
Написание текста – Е.Е. Жильцова, Д.Б. Сонин, Р.Р. Шилин,
О.В. Баковецкая, А.Е. Фильчкова
Сбор и обработка материала – Д.Б. Сонин, Р.Р. Шилин,
Е.Е. Жильцова, А.Е. Фильчкова
Статистическая обработка – Д.Б. Сонин, Р.Р. Шилин,
Е.Е. Жильцова
Редактирование – Е.Е. Жильцова

Contribution of authors:

Concept and design of the study – Elena E. Zhiltsova
Text development – Elena E. Zhiltsova, Dmitriy B. Sonin,
Roman R. Shilin, Olga V. Bakovetskaya, Anastasia E. Filchkova
Collection and processing of material – Dmitriy B. Sonin,
Roman R. Shilin, Elena E. Zhiltsova, Anastasia E. Filchkova
Statistical processing – Dmitriy B. Sonin, Roman R. Shilin,
Elena E. Zhiltsova
Editing – Elena E. Zhiltsova

Информация об авторах:

Жильцова Елена Егоровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и лабораторной диагностики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; elen_egorovna@mail.ru
Шилин Роман Романович, ассистент кафедры дерматовенерологии и лабораторной диагностики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; врач-дерматовенеролог, Областной клинический кожно-венерологический диспансер; 390047, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9; roman-shilin88@mail.ru
Сонин Дмитрий Борисович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Областной клинический кожно-венерологический диспансер; 390047, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9; sonin63@mail.ru
Баковецкая Ольга Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; bakov.olga@mail.ru
Фильчкова Анастасия Евгеньевна, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; nastya.filchkova@gmail.com

Information about the authors:

Elena E. Zhiltsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Laboratory Diagnostics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; elen_egorovna@mail.ru
Roman R. Shilin, Assistant of the Department of Dermatovenereology and Laboratory Diagnostics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; Dermatovenereologist of the Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia; roman-shilin88@mail.ru
Dmitriy B. Sonin, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs of the Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia; sonin63@mail.ru
Olga V. Bakovetskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; bakov.olga@mail.ru
Anastasia E. Filchkova, Student of the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; nastya.filchkova@gmail.com

Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инсектной аллергии при кожном мастоцитозе

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. Нада², <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

¹ Московский 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

Введение. Мастоцитоз – это редкое новообразование, характеризующееся аномальной пролиферацией и активацией клональных тучных клеток, обычно несущих мутацию KITD816V. Системные симптомы, вызванные медиаторами тучных клеток, при мастоцитозе могут возникать спонтанно или провоцироваться определенными стимулами, в т. ч. при ужалении перепончатокрылыми и укусах кровососущими двукрылыми насекомыми. В настоящее время эпидемиологические аспекты, особенности клинической картины и лабораторной диагностики, связанные с укусами насекомых у детей с кожным мастоцитозом, мало изучены.

Цель. Проанализировать частоту и клинико-лабораторные особенности инсектной аллергии у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое включили данные 310 детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 г. по октябрь 2024 г.

Результаты. Реакции на укусы перепончатокрылых в группе у детей с КМ развивались редко и составляли 1,3%. Группа риска – дети с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом с уровнем базальной сывороточной триптазы (БСТ) выше 5,0 мкг/л. Доля детей с системными проявлениями на укусы как жалящих, так и кровососущих насекомых и уровнем БСТ более 8,0 мкг/л составила 45,5%, что значимо выше ($p < 0,01$), чем доля детей с низкими значениями БСТ (18,1%). Реакции на укусы двукрылых (кровососущих) насекомых были зарегистрированы у 9,4% детей со всеми клиническими формами кожного мастоцитоза. Исследование титров специфического IgE к яду осы обыкновенной показало незначимую степень сенсибилизации у всех детей с системными реакциями на укусы перепончатокрылых.

Выводы. Контроль за динамикой уровней триптазы у детей с кожным мастоцитозом и своевременная терапевтическая коррекция кожных проявлений мастоцитоза (пузыри, волдыри, зуд, приливы) являются важным аспектом профилактики развития системных медиаторных симптомов и анафилаксии на укусы насекомых. Наблюдение детей с мастоцитозом и инсектной аллергией должно проводиться совместно с аллергологом-иммунологом. Особое внимание следует уделять пациентам с мономорфным («взрослым») типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и уровнем триптазы выше 20,0 мкг/л, у которых существуют риски развития системного мастоцитоза и анафилактического шока на укусы перепончатокрылых насекомых. Результаты нашего исследования демонстрируют актуальность дальнейшего изучения клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей инсектной аллергии в группе детей с кожным мастоцитозом.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, инсектная аллергия, укусы насекомых, дети, уровень триптазы

Для цитирования: Касихина ЕИ, Острецова МН, Нада АА. Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инсектной аллергии при кожном мастоцитозе. *Медицинский совет.* 2025;19(2):30–36. <https://doi.org/10.21518/ms2025-009>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical, epidemiological and laboratory features of insect allergy in cutaneous mastocytosis

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

Ahmed Ya. Nada², <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

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

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Mastocytosis is a rare neoplasm characterized by abnormal proliferation and activation of clonal mast cells usually harbouring the KIT D816V mutation. Systemic symptoms of mastocytosis induced by mast cell mediators can occur spontaneously or are provoked by certain stimuli such as hymenoptera insect stings and blood-sucking dipteran insect bites. Today,

the epidemiological aspects, features of clinical presentation and laboratory diagnosis associated with insect bites in children with cutaneous mastocytosis are poorly known.

Aim. To review the incidence, clinical and laboratory features of insect allergy in children with various clinical forms of cutaneous mastocytosis.

Materials and methods. A prospective observational single-centre study was conducted. It contained information from 310 children who underwent outpatient treatment and observation at the State Budgetary Healthcare Institution – Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology during the period from March 2022 to October 2024.

Results. Reactions to Hymenoptera bites in the group of children with cutaneous mastocytosis developed rarely, in 1.3% of cases. The risk group included children with maculopapular cutaneous mastocytosis with a basal serum tryptase (BST) level above 5.0 µg/L. The proportion of children with systemic manifestations to bites of both stinging and blood-sucking insects and a BST level of more than 8.0 µg/L was 45.5%, which is significantly higher ($p < 0.01$) than the proportion of children with low BST values (18.1%). Reactions to Diptera (blood-sucking) insect bites were observed in 9.4% of children with all clinical forms of cutaneous mastocytosis. A study of the level of specific IgE to wasp venom showed an insignificant degree of sensitization in all children with systemic reactions to hymenoptera bites.

Conclusions. Monitoring the dynamics of tryptase levels in children with cutaneous mastocytosis and timely therapeutic correction of cutaneous manifestations of mastocytosis (vesicles, wheals, itching, flushes) is an important aspect of the prevention of systemic mediator symptoms and anaphylaxis to insect bites. Children with mastocytosis and insect allergy should be treated jointly by a dermatovenereologist and an allergist-immunologist. Particular attention should be paid to patients with monomorphic ("adult") type of maculopapular cutaneous mastocytosis with tryptase level above 20.0 µg/L, who have risks of developing systemic mastocytosis and anaphylaxis to hymenoptera bites. The results of our study demonstrate the relevance of further study of clinical, epidemiological and laboratory features of insect allergy in a group of children with cutaneous mastocytosis.

Keywords: cutaneous mastocytosis, insect allergy, insect bites, children, tryptase level

For citation: Kasikhina EI, Ostretsova MN, Nada AY. Clinical, epidemiological and laboratory features of insect allergy in cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-009>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз – заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией и накоплением клональных тучных клеток в различных тканях и внутренних органах, таких как кожа, костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы и органы желудочно-кишечного тракта [1–3]. В педиатрической практике заболевание классифицируется как кожный мастоцитоз (КМ), который характеризуется накоплением тучных клеток (ТК) в коже и отсутствием внекожного поражения [4]. Согласно международной консенсусной классификации, к клиническим формам кожного мастоцитоза с 2016 г. относят пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (известный ранее как пигментная крапивница), диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому кожи [2, 4].

Клинический опыт показывает, что жалобы пациентов с КМ касаются не только множественных пигментных высыпаний на коже. В основном они связаны с различными симптомами, вызванными медиаторами, высвобождаемыми из гранул ТК [5]. Процесс активации и дегрануляции ТК реализуется посредством различных механизмов. Наиболее изученный и важный из них – активация ТК рецепторами с высоким сродством к иммуноглобулину E (IgE). Этот путь активации особенно актуален для аллергических реакций немедленного типа [6, 7], поэтому междисциплинарный контроль за лабораторными индикаторами аллергических заболеваний (уровень общего и специфических IgE) при динамическом наблюдении детей с кожным мастоцитозом должен осуществляться обязательно [8].

Данные, полученные в ходе проведенного в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии»

исследования, продемонстрировали, что результаты определения специфических IgE (sIgE) у детей с кожным мастоцитозом являются наиболее показательными для дифференциальной диагностики между медиаторными симптомами и немедленными аллергическими реакциями [8]. В настоящее время триггеры активации ТК при мастоцитозе хорошо изучены. К ним относятся цитокины, анафилотоксины, нейропептиды, иммунные комплексы IgG, комплемент, лекарства, рентгеноконтрастные средства, продукты бактерий или паразитов. Различные физические факторы, включая тепло, холод, стресс, воздействие солнца и физическое напряжение, могут провоцировать активацию и дегрануляцию ТК, а также выступать как кофакторы в аллергических и анафилактических реакциях [9, 10].

Системные симптомы, вызванные медиаторами ТК, при мастоцитозе могут возникать спонтанно или провоцироваться определенными стимулами, в т. ч. при ужалении перепончатокрылыми и укусах кровососущими двукрылыми насекомыми [11–14].

По способу внедрения яда в организм человека всех насекомых можно разделить на две большие группы. К первой группе относятся жалящие насекомые: семейство муравьев (Formicidae) [14, 15] и представители отряда перепончатокрылых, которые объединяют семейства *Apidae* (пчелы, шмели) и *Vespidae* (настоящие осы, шершни). Нежалящие насекомые представлены некусающими (мотыль, бабочки, ручейники), кусающими (тараканы, саранча) и кровососущими (комары, москиты, блохи, слепни, мошки) насекомыми [14].

Реакции гиперчувствительности на яд насекомых широко обсуждаются научным сообществом по причине повсеместного роста обращаемости и летальных случаев.

Эпидемиологические данные разнятся, но в целом как реакции гиперчувствительности, так и анафилаксия развиваются у 3,3–7,5% взрослого населения [14, 16]. У пациентов с мастоцитозом нарушения активации клональных тучных клеток связаны с повышенным риском побочных реакций на укусы перепончатокрылых. Частота реакций на укусы перепончатокрылых у взрослых с мастоцитозом составила 20% [12, 17]. У детей с мастоцитозом распространенность инсектной аллергии и анафилаксии до сих пор не определена [18]. Известно, что пищевые продукты, лекарства и яд жалящих насекомых являются наиболее распространенными факторами риска, вызывающими анафилаксию как у населения в целом, так и при мастоцитозе [10].

Следует сделать акцент, что частота развития медиаторных реакций и анафилаксии различается у детей и взрослых [10, 18]. Пищевые факторы являются наиболее распространенной причиной анафилактических реакций у детей – пищевая анафилаксия составляет 80–92% от всех случаев анафилаксии [19, 20]. В то же время яд перепончатокрылых и лекарственные препараты являются доминирующими причинами развития реакций гиперчувствительности и анафилаксии у взрослых с системным мастоцитозом (СМ) [21]. Распространенность анафилаксии на яд перепончатокрылых насекомых среди пациентов с СМ выше, чем среди обычного населения, и, как сообщается, составляет 5% и выше [16, 22]. Яд насекомых был определен европейскими учеными как редкая причина анафилаксии у детей с кожным мастоцитозом [18, 23]. Однако, учитывая рост аллергических атопических заболеваний среди детей с мастоцитозом [8], увеличение числа случаев тяжелого течения кожного мастоцитоза с высокими уровнями триптазы [4, 5, 24], в т. ч. среди детей и подростков с мноморфным («взрослым») типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (ППКМ) [25], следует обращать внимание на особенности течения инсектной аллергии и реакций на укусы среди детей с этим клиническим типом. В последние годы активно изучается связь между повышенным уровнем триптазы и тяжелыми (IV степени) реакциями гиперчувствительности при инсектной аллергии. Благодаря выявленной корреляции, исходя из базальных значений сывороточной триптазы в периферической крови, учеными были выделены группы риска [26]. Пациенты, классифицированные в группу низкого риска, имеют значения триптазы < 4,0 мкг/л, промежуточного риска – в диапазоне от ≥4 до 7,5 мкг/л; высокого риска – >7,5 мкг/л [26]. Повышенный базовый уровень сывороточной триптазы более 13,5 мкг/л может коррелировать с клональным заболеванием тучных клеток (системный мастоцитоз) у пациентов с анафилаксией на укусы насекомых, а также указывать на один из нескольких возможных базовых синдромов, включая синдром активации тучных клеток (MCAS), семейную гипертриптаземию и идиопатическую анафилаксию [15, 26]. Вышеперечисленные состояния могут быть сходны по своей клинической картине, следовательно, для постановки окончательного диагноза «СМ» важно оценить клинические симптомы при первичном обращении, лабораторные маркеры и проанализировать результаты патоморфологического исследования пунктата костного мозга.

При аллергии на яд перепончатокрылых анамнез часто неинформативен, а специфические IgE-антитела к компонентам яда не позволяют различать первичную сенсibilизацию и перекрестную реактивность в случае двойной позитивности к осиному и пчелиному ядам [13]. Даже низкие уровни специфических IgE у пациентов с мастоцитозом могут предрасполагать к тяжелой анафилаксии на укусы. Оценка всех этих возможных факторов может повлиять на рекомендации по иммунотерапии [23, 27].

Также стоит отметить, что повышенный уровень сывороточной триптазы (даже если он очень высокий) не является маркером активации ТК. Довольно тяжелая активация ТК и синдром активации тучных клеток (MCAS) чаще наблюдаются у тех пациентов с мастоцитозом, у которых наблюдается более низкий базальный уровень триптазы; и только острое, связанное с событием, повышение триптазы выше исходного уровня человека (в соответствии с формулой «20% + 2») квалифицируется как биомаркер системной активации ТК и критерий MCAS [28].

Таким образом, при изучении проблемы инсектной аллергии у пациентов с мастоцитозом по всему миру остается много «белых пятен». Следовательно, анализ результатов наблюдения и обследования детей с кожным мастоцитозом и инсектной аллергией в московском регионе может быть актуален.

Цель исследования – проанализировать частоту и клинико-лабораторные особенности инсектной аллергии у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 года до 17 лет включительно
- клинические формы кожного мастоцитоза.

Критерии невключения: отказ родителей от исследования.

Классификация различных типов кожного мастоцитоза была проведена в соответствии с актуальной классификацией ВОЗ [1, 2].

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали данные 310 детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии», в период с марта 2022 г. по октябрь 2024 г.

Описание медицинского вмешательства и методов измерения целевых показателей

Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза и физикальное обследование. Для оценки тяжести реакций на укусы насекомых использовали систему оценки анафилаксии Мюллера (степень 1: крапивница или эритема, зуд, недомогание или беспокойство; степень 2: отек, стеснение в груди, хрипы, боль в животе, тошнота и рвота, головокружение; степень 3: одышка, диаррея, осиплость голоса, слабость, спутанность сознания).

и чувство надвигающейся гибели; степень 4: потеря сознания, недержание мочи или кала, цианоз) [14]. У пациентов с указанием на реакции на укусы насекомых в анамнезе тяжесть клинических проявлений была сопоставлена с показателями базальной концентрации триптазы в сыворотке крови. Лабораторные методы исследования выполнялись в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Взятие венозной крови проводилось утром, не ранее чем через 3 ч после приема пищи, или утром натощак. Концентрация базальной сывороточной триптазы (БСТ) в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, Pharmacia Diagnostics AB, Швеция). Пациенты с аллергическими реакциями на яд перепончатокрылых были проконсультированы аллергологом-иммунологом. Определение сенсибилизации к яду осы обыкновенной (*Vespa vulgaris*) проводилось методом иммунофлюоресценции на твердой фазе (технология ImmunoCAP, Phadia 250, Швеция). Титр специфического иммуноглобулина IgE в сыворотке венозной крови оценивался, исходя из референсных значений 0–0,35 кЕдА/л. Реактивность оценивалась на основании следующих значений: 0,1–0,34 – отсутствует (очень низкая; 0-й класс); 0,35–0,69 – низкая (1-й класс); 0,70–3,49 – умеренная (2-й класс); 3,50–17,49 – высокая (3-й класс); 17,5–49,99 – очень высокая (4-й класс), 50,00–99,99 – очень высокая (5-й класс), >100,00 – очень высокая (6-й класс).

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» №58 от 31 марта 2022 г.

Статистический анализ

Учитывая редкость патологии, проводился анализ данных всех детей, наблюдающихся с диагнозом «мастоцитоз» (сплошная выборка). Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах детей с КМ, а также распределение пациентов по диапазонам значений триптазы в сыворотке крови. Результаты исследования представлены в виде Me [P25%; P75%]. Для оценки достоверности разности результатов исследования в 2 и более группах использовался критерий согласия χ^2 . Анализ корреляционных связей был проведен с использованием коэффициента Спирмена и коэффициента корреляции Пирсона. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные 310 детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза (КМ) в возрасте от 1 года до 17 лет включительно (табл. 1).

В табл. 2 отражена частота случаев аллергических реакций на укусы насекомых согласно анамнестическим данным и по результатам обращений детей с различными клиническими формами КМ.

Таким образом, среди наблюдаемых нами 310 детей с мастоцитозом реакции на укусы перепончатокрылых и двукрылых насекомых наблюдались у 33 (10,6%). Реакции на укусы жалящих насекомых (осы) наблюдались у 4 (1,3%) пациентов: у троих детей с ППКМ и одного ребенка с мастоцитомой кожи.

Все дети с КМ были разделены на 3 группы согласно значениям БСТ. В 1-ю группу вошли 174 (56,1%) ребенка с изолированной мастоцитомой кожи и полиморфным типом ППКМ с уровнем триптазы менее 5,0 мкг/л. Уровень триптазы в крови у половины пациентов 1-й группы находился в пределах от 2,7 до 3,2 мкг/л при медиане (Me), равной 3,7 мкг/л, и амплитуде ряда 1,91–4,9 мкг/л. По результатам наших исследований данные пациенты являются группой низкого риска по развитию медиаторных реакций и анафилаксии [5, 29].

Во 2-ю группу вошли 77 (24,8%) пациентов со всеми клиническими формами КМ, у которых значения БСТ составляли от 5,0 до 7,9 мкг/л. Уровень триптазы в крови у половины пациентов 2-й группы находился в пределах от 5,9 до 7,8 мкг/л при медиане (Me), равной 6,7 мкг/л, и амплитуде ряда 5,0–7,9 мкг/л. Для данной группы пациентов

● **Таблица 1.** Распределение пациентов с разными клиническими формами кожного мастоцитоза по полу (в абсолютных числах, %)

● **Table 1.** Distribution of patients with different clinical forms of cutaneous mastocytosis by gender (abs., %)

Клинические формы КМ	Пол		Итого
	Мужской	Женский	
ППКМ	123	80	203 (65,5%)
МК	59	43	102 (32,9%)
ДКМ	4	1	5 (1,6%)
Всего	186 (60,0%)	124 (40,0%)	310 (100,0%)

Примечание: ППКМ – пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз; МК – мастоцитома кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

● **Таблица 2.** Частота случаев инсектной аллергии у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза (в абсолютных числах, %)

● **Table 2.** Frequency of insect allergy in children with different clinical forms of cutaneous mastocytosis (abs., %)

Клиническая форма КМ	Число случаев инсектной аллергии	
	Реакции на укусы перепончатокрылых	Реакции на укусы двукрылых
ППКМ (n = 203)	3 (1,5%)	16 (7,9%)
МК (n = 102)	1 (0,9%)	10 (9,8%)
ДКМ (n = 5)	-	3 (60,0%)
Всего, n = 310 (100,0%)	4 (1,3%)	29 (9,4%)

Примечание: ППКМ – пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз; МК – мастоцитома кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

были характерны высокая частота и продолжительность кожных (флашинг-реакции, зуд, тенденция к образованию пузырей и волдырей на действие различных факторов) и системных медиаторных реакций (желудочно-кишечных, респираторных, неврологических и пр.) [5, 8, 11].

Пациентов 3-й группы – 59 (19,0%) детей со значениями БСТ от 8 мкг/л и выше – рассматривали как группу высокого риска в отношении развития анафилаксии [26, 29]. Медиана (Me) составила 12,6 [9,4; 16,8] мкг/л и амплитуда ряда 8,0–50,3 мкг/л. В 3-ю группу вошли пациенты с мономорфным типом ППКМ, множественными мастоцитомами кожи и диффузным кожным мастоцитозом. В табл. 3 отражено распределение детей с аллергическими реакциями на укусы насекомых в зависимости от значений БСТ в сыворотке крови. В группу со значениями триптазы 0–4,9 мкг/л вошли два пациента с мастоцитомой кожи, у которых элемент дебютировал на месте укусов двукрылых насекомых. В дальнейшем у этих пациентов наблюдались эпизоды острой крапивницы на фоне укусов кровососущих насекомых.

Таким образом, из 174 детей 1-й группы реакции на укусы насекомых отмечали 6 (3,4%) детей с КМ. Среди детей 2-й группы реакции отмечались у 12 (15,6%) пациентов. В 3-й группе инсектная аллергия диагностировалась у 15 (25,4%) из 59 детей. Различия в частоте развития инсектной аллергии, в зависимости от значений БСТ в 1-й и 3-й группах, статистически достоверны ($df = 1$, $\chi^2 = 6,71$, $p < 0,01$). Между частотой реакций на укусы насекомых и уровнем триптазы существует прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена – $\rho = 0,621$, $p < 0,01$). Величина коэффициента корреляции Пирсона – $r = 0,59$ (умеренная корреляционная зависимость).

Оценка тяжести клинических проявлений у детей с инсектной аллергией отражена в табл. 4. Нами не было зафиксировано анафилаксии 3-й и 4-й степени тяжести у пациентов с реакциями на укусы перепончатокрылых насекомых.

Всем детям с аллергическими реакциями на укусы жалящих насекомых в обязательном порядке было рекомендовано исследование титров специфического IgE к яду осы. У трех пациентов степень реактивности составила 0,35–0,69 кЕдА/л (1-й класс, низкая степень), у одного пациента – $< 0,35$ кЕдА/л (0-й класс, очень низкая или отсутствует). У 5 пациентов с реакциями на укусы двукрылых, обследованных по желанию родителей, титры специфического IgE к яду осы составляли $< 0,35$ кЕдА/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мастоцитоз – это редкое новообразование, характеризующееся аномальной пролиферацией и активацией клональных тучных клеток, обычно несущих мутацию KITD816V [1, 2]. Симптомы заболевания опосредованы высвобождением биоактивных медиаторов и инфильтрацией тканей неопластическими тучными клетками и включают флашинг-реакции, зуд, крапивницу, спазмы в животе, диарею, хрипы, неврологические симптомы и анафилаксию [5, 18, 25]. До 50% взрослых пациентов с мастоцитозом сообщают о наличии в анамнезе спровоцированной

● **Таблица 3.** Распределение детей с инсектной аллергией с учетом значений базальной сывороточной триптазы (в абсолютных числах, %)

● **Table 3.** Distribution of children with insect allergy depending on the level of basal serum tryptase (abs., %)

Группа пациентов с кожным мастоцитозом и инсектной аллергией	Значения сывороточной триптазы, мкг/л		
	0–4,9	5,0–7,9	>8,0
Реакции на укусы перепончатокрылых (n = 4)	-	2	2
Реакции на укусы двукрылых (n = 29)	6	10	13
Всего, n = 33 (100,0%)	6 (18,1%)	12 (36,4%)	15 (45,5%)

● **Таблица 4.** Распределение детей с кожным мастоцитозом и инсектной аллергией по степени тяжести анафилаксии (в абсолютных числах)

● **Table 4.** Distribution of children with cutaneous mastocytosis and insect allergy by severity of anaphylaxis (abs.)

Степени тяжести анафилаксии по Мюллеру	Группы пациентов		
	С реакциями на укусы перепончатокрылых (БСТ 5,0–7,9 мкг/л)	С реакциями на укусы перепончатокрылых (БСТ > 8,0 мкг/л)	С реакциями на укусы двукрылых
1-я степень	1*	-	29****
2-я степень	1**	2***	-

Примечание: *значение триптазы 5,7 мкг/л; **значение триптазы 6,2 мкг/л; ***значения триптазы 11,6 мкг/л и 12,7 мкг/л; ****Me 6,3 [5,8; 14,2] мкг/л.

и неспровоцированной анафилаксии, причем наиболее частыми виновниками являются яд перепончатокрылых и лекарственные препараты [18]. К сожалению, точные эпидемиологические данные об аллергических реакциях на укусы насекомых у детей с КМ отсутствуют. Существует также мнение, что эти реакции могут быть редкими [4, 10, 18].

В нашем исследовании реакции на укусы насекомых наблюдались у 10,6% детей с КМ, в то же время реакции на укусы жалящих насекомых – только у 1,3% пациентов. Следует отметить, что серьезные реакции (2-я степень тяжести по Мюллеру) отмечали дети, страдающие пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом, значения БСТ у которых превышали уровень 5,0 мкг/л. Проведенное нами исследование, посвященное анализу уровня триптазы у детей с мастоцитозом и у детей в контрольной группе, продемонстрировало, что значение БСТ 3,8 мкг/л и ниже было ассоциировано с минимальным риском возникновения медиаторных симптомов [29]. В то же время повышение значений триптазы выше 5,0 мкг/л сопровождалось не только кожными, но и системными симптомами дегрануляции тучных клеток [5, 8, 25].

Обзор литературных данных показывает, что анафилаксия возникает примерно у 4% детей с мастоцитозом, что значительно чаще, чем в общей детской популяции (0,02–0,05%) [4]. К факторам риска анафилаксии у детей с КМ относят повышенный уровень триптазы в сыворотке, распространенные кожные высыпания, образование пузырей, флашинг-реакции [4, 5], диффузный кожный мастоцитоз, предыдущие эпизоды анафилаксии [4]. Результаты нашего

исследования продемонстрировали, что каждый десятый ребенок с КМ сталкивался с развитием системных симптомов после укусов жалящих и кровососущих насекомых. Среди пациентов с реакциями на укусы преобладали дети с распространенными высыпаниями (пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом и диффузным кожным мастоцитозом), в сумме они составили 66,6%. У 45,5% детей с реакциями на укусы насекомых уровень БСТ превышал значения 8 мкг/л. Следовательно, контроль за динамикой уровня триптазы у детей с этими клиническими формами и своевременная терапевтическая коррекция кожных проявлений мастоцитоза (пузыри, волдыри, зуд, приливы) являются важными аспектами профилактики развития системных медиаторных симптомов и анафилаксии на укусы насекомых.

Ограничения исследования

Кожный мастоцитоз является редким заболеванием [1, 4, 5]. Формирование выборки для получения достоверных результатов исследования требует большего количества времени и тесного междисциплинарного взаимодействия специалистов-дерматовенерологов и аллергологов-иммунологов [10].

Выводы

Реакции на укусы перепончатокрылых в группе у детей с КМ развиваются редко и составляют, по нашим данным, 1,3%. Группа риска – дети с пятнисто-папулезным

кожным мастоцитозом с уровнем триптазы выше 5,0 мкг/л. Доля детей с системными проявлениями на укусы как жалящих, так и кровососущих насекомых и уровнем БСТ более 8,0 мкг/л составила 45,5%, что значительно выше ($p < 0,01$), чем доля детей с низкими значениями БСТ (18,1%).

Реакции на укусы двукрылых (кровососущих) насекомых были зафиксированы у 9,4% детей со всеми клиническими формами КМ.

Исследование титров специфического IgE к яду осы показало незначимую степень сенсибилизации у всех детей с системными реакциями на укусы перепончатокрылых.

Наблюдение детей с мастоцитозом и инсектной аллергией должно проводиться совместно с аллергологом-иммунологом. Особое внимание следует уделять пациентам с мономорфным («взрослым») типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза с уровнем триптазы выше 20,0 мкг/л, у которых существуют риски развития системного мастоцитоза и анафилактического шока на укусы перепончатокрылых насекомых.

Результаты нашего исследования демонстрируют актуальность дальнейшего изучения клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей инсектной аллергии в группе детей с КМ.



Поступила / Received 13.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2025

Принята в печать / Accepted 16.01.2025

Список литературы / References

- Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD, Galli SJ. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:361–386. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618>.
- Khoury JD, Solary E, Abba O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2023;98(7):1097–1116. <https://doi.org/10.1002/ajh.26962>.
- Lugowska-Umer H, Czarny J, Rydz A, Nowicki RJ, Lange M. Current Challenges in the Diagnosis of Pediatric Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostics*. 2023;13(23):3583. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233583>.
- Касихина ЕИ, Жукова ОВ, Острецова МН, Кочетков МА, Нада АЯ. Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом. *Медицинский совет*. 2024;18(5):240–247. <https://doi.org/10.21518/ms2024-099>.
Kasikhina EI, Zhukova OV, Ostretsova MN, Kochetkov MA, Nada AY. Flushing in children with cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):240–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-099>.
- Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):470–473. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4274>.
- Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med*. 2015;373(2):163–172. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1409760>.
- Касихина ЕИ, Потекаев НН, Острецова МН, Жукова ОВ, Океанаева А, Маркович КИ. Кожный мастоцитоз и аллергические заболевания у детей: одномоментное исследование. *Российский аллергологический журнал*. 2023;20(4):429–438. <https://doi.org/10.36691/RJA15044>.
Kasikhina EI, Potekaev NN, Ostretsova MN, Zhukova OV, Okenaeva A, Markovich KI. Cutaneous mastocytosis and allergic diseases in children: A cross-sectional study. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):429–438. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA15044>.
- Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, Kristensen TK, Møller MB, Ackermann L et al. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):602–612. <https://doi.org/10.2340/00015555-2325>.
- Gülen T. A Puzzling Mast Cell Trilogia: Anaphylaxis, MCAS, and Mastocytosis. *Diagnostics*. 2023;13(21):3307. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213307>.
- Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Valent P. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2684. <https://doi.org/10.3390/ijms22052684>.
- Nedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):365–381. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.004>.
- Rüeff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(4):284–288. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000235903.10548.63>.
- Зяблицкая НК, Ковалева ЮС, Кокина ОА, Галуцкая ЕВ. Инсектная аллергия: местные и системные проявления. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(5):691–699. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051691>.
Zyablitskaya NK, Kovaleva YuS, Kokina OA, Galutskaia EV. Insect allergy: local and systemic manifestations. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(5):691–699. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051691>.
- Cavazos A, Subrt P, Tschern JA. Delayed diagnosis of adult-onset mastocytosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022;35(5):717–718. <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2081914>.
- González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*. 2011;3(5):637–651. <https://doi.org/10.2217/imt.11.44>.
- Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):5. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0582-5>.
- Giannetti MP, Nicoloso-SantaBarbara J, Godwin G, Middlesworth J, Espeland A, Douvas JL et al. Challenges in Drug and Hymenoptera Venom Hypersensitivity Diagnosis and Management in Mastocytosis. *Diagnostics*. 2024;14(2):123. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020123>.
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis

- Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1128–1137. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.015>.
20. Novembre E, Gelsomino M, Liotti L, Barni S, Mori F, Giovannini M et al. Fatal food anaphylaxis in adults and children. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01608-x>.
 21. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(21):367–375. <https://doi.org/10.3238/arztebl>.
 22. Matito A, Carter M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):22. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0525-1>.
 23. Golden DBK, Carter MC. Insect Sting Anaphylaxis-Or Mastocytosis-Or Something Else? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1117–1123. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.014>.
 24. Потапенко ВГ, Талыпов СР. Тяжелое течение кожного мастоцитоза у ребенка: клиническое наблюдение. *Практика педиатра.* 2024;(1):47–52. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2024/01/28272>.
Potapenko VG, Talypov SR. Severe course of cutaneous mastocytosis in a child: clinical observation. *Paediatrician Practice.* 2024;(1):47–52. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2024/01/28272>.
 25. Касихина ЕИ, Нада АЯ, Острецова МН, Жукова ОВ, Кочетков МА, Ханферьян РА. Особенности клинического течения мономорфного типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2024;27(3):382–389.
- Режим доступа: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d5255444e2d41525449434c452d3430383538>.
- Kasikhina EI, Nada AY, Ostretsova MN, Zhukova OV, Kochetkov MA, Khanferyan RA. Monomorphic type clinical features of maculo-papular cutaneous mastocytosis. *RUDN Journal of Medicine.* 2024;27(3):382–389. (In Russ.) Available at: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d5255444e2d41525449434c452d3430383538>.
 26. Farioli L, Losappio LM, Schroeder JW, Preziosi D, Scibilia J, Caron L et al. Basal Tryptase Levels Can Predict Clinical Severity in Hymenoptera Venom Anaphylaxis and Ischemic Cardiovascular Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):162–164. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0363>.
 27. O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):431–437. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000678>.
 28. Sprinzel B, Greiner G, Uyanik G, Arock M, Haferlach T, Sperr WR et al. Genetic Regulation of Tryptase Production and Clinical Impact: Hereditary Alpha Tryptasemia, Mastocytosis and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2458. <https://doi.org/10.3390/ijms22052458>.
 29. Потекаев НН, Касихина ЕИ, Жукова ОВ, Острецова МН, Нада АЯ. Анализ уровней триптазы у детей с кожным мастоцитозом: проспективное исследование. *Российский аллергологический журнал.* 2024;21(3):337–347. <https://doi.org/10.36691/RJA16963>.
Potekaev NN, Kasikhina EI, Zhukova OV, Ostretsova MN, Nada AY. Tryptase levels in children with cutaneous mastocytosis: a prospective study. *Russian Journal of Allergy.* 2024;21(3):337–347. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA16963>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Касихина

Концепция и дизайн исследования – Е.И. Касихина, А.Я. Нада

Написание текста – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, А.Я. Нада

Сбор и обработка материала – Е.И. Касихина, А.Я. Нада

Обзор литературы – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова

Анализ материала – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова

Статистическая обработка – Е.И. Касихина

Редактирование – М.Н. Острецова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, А.Я. Нада

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kasikhina

Study concept and design – Elena I. Kasikhina, Ahmed Ya. Nada

Text development – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Ahmed Ya. Nada

Collection and processing of material – Elena I. Kasikhina, Ahmed Ya. Nada

Literature review – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova

Material analysis – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova

Statistical processing – Elena I. Kasikhina

Editing – Maria N. Ostretsova

Approval of the final version of the article – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Ahmed Ya. Nada

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент, врач-дерматовенеролог, 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; kasprof@bk.ru
Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент, 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
Нада Ахмед Яссер, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmed_nada391@yahoo.com

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; 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; 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 named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru
Ahmed Ya. Nada, Postgraduate Student, 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; ahmed_nada391@yahoo.com

Влияние медикаментов на кожу: ксероз как побочный эффект

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

И.В. Оленич², <https://orcid.org/0000-0001-5753-2567>, 9332307@gmail.com

И.М. Корсунская^{1,2}, <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

Резюме

Сухость кожных покровов – довольно распространенный симптом, особенно в группе пациентов старшего возраста. Причиной ксероза могут быть как возрастные особенности кожи и хронические заболевания, так и прием некоторых лекарственных препаратов. При лечении молодых пациентов такими лекарственными средствами являются ретиноиды, которые назначают по поводу акне и розацеа. Системные и топические ретиноиды провоцируют истончение рогового слоя, изменение состава кожного сала, что и становится причиной повышенной трансэпидермальной потери влаги. Противоопухолевые препараты также могут вызывать сухость кожи. В частности, ксероз является частым побочным эффектом при приеме ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста. Антигистаминные препараты, лекарственные средства против повышенного артериального давления, к примеру, диуретики, статины, используемые для снижения уровня холестерина, могут стать причиной ксероза. В связи с этим в протоколы лечения препаратами, вызывающими сухость кожных покровов, необходимо включать средства ухода с выраженным увлажняющим эффектом. Предпочтение стоит отдавать многокомпонентным средствам, чьи составляющие не только восстановят нормальный уровень увлажненности кожи, но и будут обладать противозудным действием, поскольку зуд часто наблюдается при ксерозе, а также устранять повреждения кожного барьера, которые неизбежно возникают при сухости кожи. Средства ухода должны обладать пролонгированным действием, позволяющим применять их 1–2 раза в сутки, приятной текстурой, быстро впитываться и не оставлять ощущения жирности. Это позволит не только устранить неприятный побочный эффект основной терапии, но и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ксероз, побочные эффекты лекарств, увлажняющие средства, ретиноиды, воспаление, эктоин

Для цитирования: Сакания ЛР, Оленич ИВ, Корсунская ИМ. Влияние медикаментов на кожу: ксероз как побочный эффект. *Медицинский совет*. 2025;19(2):37–40. <https://doi.org/10.21518/ms2025-013>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug effects on skin: Xerosis as a side effect

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

Irina V. Olenich², <https://orcid.org/0000-0001-5753-2567>, 9332307@gmail.com

Irina M. Korsunskaya^{1,2}, <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

Abstract

Skin dryness is a moderately common symptom, especially in a group of elderly patients. Xerosis can be caused both by age-associated skin features and chronic diseases, and the use of certain drugs. Retinoids are the drugs used to treat young patients, which are prescribed due to acne and rosacea. Systemic and topical retinoids induce thinning of the stratum corneum, changes in the sebum composition, which becomes the cause of increased transepidermal moisture loss. Antineoplastic drugs can also induce skin dryness. In particular, xerosis is a common side effect that occurs when epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors are administered. Antihistamines, high blood pressure drugs, for instance diuretics, statins that are used to lower cholesterol levels, can induce xerosis. Therefore, care products with pronounced moisturizing effects should be included in the guidelines on the treatment with drugs inducing skin dryness. Preference should be given to combination drugs, which ingredients will not only restore the normal moisture level of the skin, but also have an antipruritic action, as itching is often observed in xerosis, and repair a damaged skin barrier that inevitably occurs in skin dryness. Care products should have a prolonged action, allowing them to be used 1–2 times a day, a pleasant texture, and be quickly absorbed without leaving a greasy feeling. This will not only eliminate the unpleasant side effect of the backbone therapy, but also improve the patients' quality of life.

Keywords: xerosis, drug side effects, moisturizers, retinoids, inflammation, ectoine

For citation: Sakaniya LR, Olenich IV, Korsunskaya IM. Drug effects on skin: Xerosis as a side effect. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):37–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-013>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сухость кожи (ксероз кожи) – это состояние, при котором кожа становится шелушащейся, грубой и иногда трескается, что приводит к нарушению барьерной функции [1]. Оно вызвано снижением гидратации рогового слоя, а клиническими признаками являются мелкие или крупные чешуйки, трещины и воспаление [2–6]. Это самая распространенная проблема кожи у пожилых людей, и ее основными характеристиками являются грубый эпидермис, шелушение, зуд и трещины кожи [1, 5, 7], что серьезно влияет на сон и качество жизни пожилых людей [8]. Исследования показали, что сухая кожа была обнаружена у 99,1% людей в возрасте 65 лет и старше в домах престарелых ($n = 223$), а более высокий возраст и большее количество принимаемых лекарств были связаны с повышенной распространенностью [3–5]. Согласно другому исследованию, распространенность сухой кожи составила 41,2% в домах престарелых ($n = 1\,662$) и 55,2% в больницах ($n = 1\,486$) [7], а когортное исследование показало, что распространенность ксероза составила 60% у людей среднего и старшего возраста ($n = 5\,547$) [9]. Распространенность и сопутствующие факторы ксероза различались в разных исследованиях. Однако часто сухость кожи тесно связана с состоянием здоровья, некоторыми хроническими заболеваниями и приемом лекарств [3–5, 7, 9].

СУХОСТЬ КОЖИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Не только люди старшего возраста страдают от сухости кожи. В более молодом возрасте пациенты часто сталкиваются с ксерозом при лечении акне, розацеа и других заболеваний кожи, требующих назначения специфической терапии. Особое место среди таких препаратов, приводящих к сухости кожи, занимают ретиноиды. Считается, что ретиноидный дерматит вызывается механизмом, отличным от других раздражителей. Несмотря на то, что раздражение, вызванное ретиноевой кислотой (РК), обычно считается неспецифическим и нежелательным побочным эффектом, оно может быть частично связано с рецепторопосредованным механизмом.

В последнее время считается, что цитокины и циклооксигеназы (ЦОГ) участвуют в индукции раздражения. ЦОГ катализирует превращение арахидоновой кислоты (АА) в простагландин (ПГ) и существует в двух изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 обладает высокой степенью индукции и играет важную роль в воспалении.

Было показано, что гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (НВ-EGF) заметно индуцируется РК в нормальных кератиноцитах человека [10].

Чаще всего ретиноиды назначаются для лечения акне. При данной патологии наблюдается уменьшение количества сфингозина и общих керамидов, что свидетельствует о нарушении строения и функции межклеточной липидной мембраны и сопровождается снижением гидратации рогового слоя. При этом степень изменения структуры и проницаемости кожного барьера напрямую зависит от степени тяжести акне. Ретиноиды, как местные,

так и системные, дополнительно индуцируют истончение рогового слоя, снижение продукции себума и изменение его качественного состава. Все эти изменения в конечном итоге приводят к выраженным нарушениям структуры и проницаемости кожного барьера, сопровождающихся трансэпидермальной потерей влаги (ТЭПВ) [11].

У онкологических пациентов также часто наблюдается ксероз. За последнее десятилетие стало важным участие дерматологов в лечении рака, поскольку кожные реакции являются одной из основных реакций на новые противораковые терапии, такие как ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFRi). Повышенная экспрессия EGFR тесно связана с развитием и прогрессированием ряда видов рака [12, 13]. Агентами, которые ингибируют путь EGFR, являются:

1) моноклональные антитела (mAbs), такие как цетуксимаб и панитумумаб;

2) ингибиторы малых молекул: эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб, лапатиниб [14].

Пациенты, проходящие лечение EGFRi, обычно испытывают дерматологические побочные эффекты, включая папуло-пустулезную сыпь, изменения волос, усиление лучевого дерматита, мукозит, ксероз и зуд [12]. Это важные побочные эффекты, связанные с новыми методами лечения рака.

Помимо ретиноидов и химиотерапевтических препаратов, сухость кожи могут вызвать следующие лекарственные средства:

■ антигистаминные препараты: некоторые антигистаминные препараты, используемые для лечения аллергии, могут вызывать сухость кожи, рта и глаз;

■ лекарства от артериального давления: некоторые лекарства от артериального давления, такие как диуретики, способны вызывать обезвоживание, что может привести к сухости кожи;

■ лекарства, снижающие уровень холестерина: статины, используемые для снижения уровня холестерина, могут вызывать сухость кожи как побочный эффект у некоторых пациентов [15].

Лекарства на основе статинов (например, аторвастатин, симвастатин, розувастатин) являются стандартным лечением для снижения уровня холестерина и других липидов (жиров) в крови. Однако, помимо липидов в крови, эти препараты также влияют на липиды в коже, что может привести к тому, что кожа будет более сухой, чем обычно.

КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ КСЕРОЗА

Пациентам, получающим препараты, способные вызвать сухость кожи, необходимо рекомендовать увлажняющие препараты на ранних стадиях при появлении данного симптома, чтобы предотвратить ухудшение качества жизни. Примером средства ухода с выраженным противозудным и увлажняющим эффектами является крем Перфэктоин® Интенсивное увлажнение.

Компоненты крема Перфэктоин® Интенсивное увлажнение образуют два активных комплекса: ЭКТОИН-гидрокомплекс и липидно-увлажняющий ЛИПООПТИМУМ-комплекс,

включающий сквалан, церамиды, триглицериды каприловой и каприновой кислот, оливковое масло и масло Ши, глицерин и экстракт *Cardiospermum halicacabum*¹.

ЭКТОИН-гидрокомплекс образуется благодаря взаимодействию уникального природного вещества эктоина (7%) с водой. Он обеспечивает и поддерживает длительное и интенсивное увлажнение кожи; восстанавливает защитную функцию кожи; защищает и стабилизирует липидные мембраны; препятствует избыточной потере воды, которая является одной из причин сухости кожи; повышает стабильность белков, защищая их от разрушения; защищает кожу от аллергенов и раздражителей.

Эктоин – органическое вещество (производное аминокислоты), выделенное из мембран клеток бактерий, обитающих в экстремально соленых горячих источниках, которое за счет своей способности удерживать вокруг себя множество молекул воды способствует образованию защитной и стабилизирующей «водной капсулы» на поверхности белка, защищая молекулы и ткани от структурных изменений и потери воды.

ЛИПООПТИМУМ-комплекс образуется благодаря специально разработанной комбинации натуральных компонентов. Он восстанавливает липидный слой кожи; обеспечивает и поддерживает длительное и интенсивное увлажнение кожи; нормализует трансэпидермальную потерю воды; уменьшает зуд и раздражение, вызванные сухостью кожи или укусами насекомых; облегчает проникновение эктоина через гидрофобную поверхность кожи² [16, 17].

Сфинголипиды, свободные стеринны и свободные жирные кислоты необходимы для поддержания кожного барьера. Среди этих компонентов церамиды играют важную роль в качестве основного липидного компонента в роговом слое, составляя существенную часть его веса. Церамиды подвергаются гликозилированию и превращаются в сфинголипиды, которые играют решающую роль в сохранении целостности кожного барьера.

Сквалан представляет собой один из лучших натуральных увлажнителей, который быстро проникает в глубокие слои эпидермиса, тем самым восстанавливая барьерную функцию кожи и предотвращая ТЭПВ. Кроме этого, сквалан обладает антиоксидантными свойствами, препятствует окислению липидов на поверхности кожи, а также уменьшает остроту воспалительной реакции (уменьшение эритемы) [18, 19]. Было показано, что средство, содержащее триглицериды каприловой и каприновой кислот, повышает поверхностную гидратацию кожи, снижает ТЭПВ, что способствует улучшению барьерной функции кожи [20, 21]. Оливковое масло и масло Ши уменьшают раздражение [20, 21].

Cardiospermum halicacabum – лекарственное растение, известное благодаря своей антимикробной активности в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, а также грибковые возбудители [22]. Это

свойство весьма актуально, поскольку способствует предотвращению присоединения вторичных инфекций, которые часто возникают при нарушениях целостности кожных покровов.

Экстракт листьев/цветов/усов кардиоспермума халикаабского (*Cardiospermum halicacabum*) содержит фитостерины, которые обладают успокаивающим действием [22], за счет чего быстро и полно снимается ощущение зуда [23].

Cardiospermum halicacabum применяется для лечения атопического дерматита, поскольку демонстрирует кортизоноподобную противовоспалительную активность путем активации фосфолипазы A2, сохраняя при этом стабильность клеточных мембран. Этот эффект обусловлен наличием фитостеролов, имеющих сродство к липидам эпидермиса [22].

Особое внимание стоит уделить эктоину в составе крема. Эктоин является хорошо известным увлажняющим ингредиентом, который, как полагают, действует как совместимый растворитель внутри корнеоцитов [24]. Недавнее зарубежное исследование показало, что применение эктоина позволяет роговому слою удерживать больше воды, т. е. снижает ТЭПВ. Ткани, обработанные эктоином, истончаются в меньшей степени при потере влаги. Также было отмечено, что эктоин взаимодействовал с белковыми структурами корнеодесмосом в роговом слое, изменяя энергию сцепления ткани, с учетом того, что многие нежелательные состояния кожи, особенно те, которые вызывают обильное шелушение, связаны с аномально сильной сплоченностью клеток рогового слоя [25]. Препараты, содержащие эктоин, широко применяются у пациентов с воспалительными заболеваниями кожи, в том числе у младенцев и детей. Эктоин снижает сухость кожи и чувство зуда. Как показывают исследования, применение эктоина в качестве адъювантной терапии может снижать потребность в фармакологическом лечении [26].

Такие методы лечения, как применение ретиноидов, топических кортикостероидов высокой активности, диуретиков, средств для снижения уровня липидов, антагонистов кальция, бета-блокаторов, противоревматических препаратов и цитостатиков, могут напрямую вызывать или способствовать возникновению ксероза [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специалистам следует заранее проанализировать, может ли текущая лекарственная терапия их пациентов вызывать сухость кожи, и предпринять шаги для предупреждения или минимизации этого неприятного симптома, способного существенно повлиять на качество жизни пациентов. Назначение увлажняющих средств ухода не только уменьшит проявления побочных эффектов основной терапии, но и сможет повысить приверженность к ней.



¹ Перфектоин®. Инновационная формула против сухой кожи. Режим доступа: <https://perfectoin.ru/>.

² Листок-вкладыш крема Перфектоин® Интенсивное увлажнение.

Список литературы / References

- Lee WJ, Shim WS. Cutaneous Neuroimmune Interactions of TSLP and TRPV4 Play Pivotal Roles in Dry Skin-Induced Pruritus. *Front Immunol*. 2021;12:772941. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.772941>.
- White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: complexities of a common problem. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):37–42. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.07.005>.
- Hahnel E, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. The epidemiology of skin conditions in the aged: A systematic review. *J Tissue Viability*. 2017;26(1):20–28. <https://doi.org/10.1016/j.jtvt.2016.04.001>.
- Hahnel E, Blume-Peytavi U, Trojahn C, Dobos G, Jahnke I, Kanti V et al. Prevalence and associated factors of skin diseases in aged nursing home residents: a multicentre prevalence study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e018283. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018283>.
- Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kersch M, Itschert G, Dippel M, Staubach P. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(S7):3–33. <https://doi.org/10.1111/ddg.13906>.
- Amin R, Lechner A, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Molecular characterization of xerosis cutis: A systematic review. *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0261253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261253>.
- Lechner A, Lahmann N, Neumann K, Blume-Peytavi U, Kottner J. Dry skin and pressure ulcer risk: A multi-center cross-sectional prevalence study in German hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud*. 2017;73:63–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.05.011>.
- Hahnel E, Blume-Peytavi U, Kottner J. Associations of dry skin, skin care habits, well-being, sleep quality and itch in nursing home residents: Results of a multicentre, observational, cross-sectional study. *Nurs Open*. 2019;6(4):1501–1509. <https://doi.org/10.1002/nop.2.351>.
- Mekić S, Jacobs LC, Gunn DA, Mayes AE, Ikram MA, Pardo LM, Nijsten T. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):963–969.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.038>.
- Lee JE, Chang JY, Lee SE, Kim MY, Lee JS, Lee MG, Kim SC. Epidermal Hyperplasia and Elevated HB-EGF are More Prominent in Retinoid Dermatitis Compared with Irritant Contact Dermatitis Induced by Benzalkonium Chloride. *Ann Dermatol*. 2010;22(3):290–299. <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.3.290>.
- Петрова КС, Колбина МС. Акне и эпидермальный барьер. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(1):90–93. <https://doi.org/10.17116/klindermatol.2015190-93>.
- Petrova KS, Kolbina MS. Acne and the epidermal barrier. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(1):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klindermatol.2015190-93>.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079–1095. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1197-6>.
- Wilkes GM, Barton-Burke M. 2016 *Oncology Nursing Drug Handbook*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishing; 2016. Available at: <https://books.google.co.zw/books?id=stOqCwAAQBAJ&printsec=copyright#v=onepage&q&f=false>.
- Eilers RE, Gandhi M, Patel JD, Mulcahy MF, Agulnik M, Hensing T, Lacouture ME. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer*. 2010;102(1):47–53. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp439>.
- Huang AH, Kaffenberger BH, Reich A, Szepletowski JC, Ständer S, Kwatra SG. Pruritus Associated with Commonly Prescribed Medications in a Tertiary Care Center. *Medicine*. 2019;6(3):84. <https://doi.org/10.3390/medicine6030084>.
- Кочеровец ВИ. Эктоин – секрет природы с уникальным биотерапевтическим эффектом. М.: Издат; 2021. 44 с.
- Кочеровец ВИ. Эктоин – микробный метаболит с уникальными биотерапевтическими свойствами. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):108–115. Режим доступа: <https://perfectoin.ru/upload/iblock/fb4/mt7kdkpow6j3ch00vyq2l14w32hgpb7z/ektoin-mikrobnny-metabolit-s-unikalnymi-bioterapevticheskimi-svoystvami.pdf>.
- Kocherovets VI. Ectoïne – a microbial metabolite with unique biotherapeutic properties. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(1):108–115. (In Russ.) Available at: <https://perfectoin.ru/upload/iblock/fb4/mt7kdkpow6j3ch00vyq2l14w32hgpb7z/ektoin-mikrobnny-metabolit-s-unikalnymi-bioterapevticheskimi-svoystvami.pdf>.
- Huang ZR, Lin YK, Fang JY. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: potential uses in cosmetic dermatology. *Molecules*. 2009;14(1):540–554. <https://doi.org/10.3390/molecules14010540>.
- de Souza Neto AV, Balla DQ, Candido TM, Rosado C, Baby AR, Pessoa FVLS. Effect of an Emollient Emulsion Containing 15.0% of Caprylic/Capric Triglyceride on the Urocanic Acid of the Stratum Corneum. *Life*. 2023;13(4):876. <https://doi.org/10.3390/life13040876>.
- Taheri M, Amiri-Farahani L. Anti-Inflammatory and Restorative Effects of Olives in Topical Application. *Dermatol Res Pract*. 2021;2021:9927976. <https://doi.org/10.1155/2021/9927976>.
- Gaziano R, Campione E, Iacovelli F, Pistoia ES, Marino D, Milani M et al. Antimicrobial properties of the medicinal plant *Cardiospermum halicacabum* L: new evidence and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(16):7135–7143. <https://doi.org/10.26355/eurev.201908.18759>.
- Fai D, Fai C, Di Vito M, Martini C, Zilio G, De Togni H. *Cardiospermum halicacabum* in atopic dermatitis: Clinical evidence based on phytotherapeutic approach. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14519. <https://doi.org/10.1111/dth.14519>.
- Сакания ЛР, Бадлуева КВ, Корсунская ИМ. Роль средств ухода при аногенитальном зуде. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(5):606–609. <https://doi.org/10.17116/klindermatol.202322051606>.
- Sakaniya LR, Badlueva KV, Korsunskaya IM. Role of care products in anogenital pruritus. *Russian Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(5):606–609. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klindermatol.202322051606>.
- Pastor JM, Salvador M, Argandoña M, Bernal V, Reina-Bueno M, Csonka LN et al. Ectoines in cell stress protection: uses and biotechnological production. *Biotechnol Adv*. 2010;28(6):782–801. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.06.005>.
- Bow JR, Sonoki Y, Uchiyama M, Dauskardt RH. Ectoïne disperses keratin and alters hydration kinetics in stratum corneum. *Biochem Biophys Rep*. 2021;28:101134. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101134>.
- Kauth M, Trusova OV. Topical Ectoïne Application in Children and Adults to Treat Inflammatory Diseases Associated with an Impaired Skin Barrier: A Systematic Review. *Dermatol Ther*. 2022;12(2):295–313. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00676-9>.
- Jiang Q, Wang Y, Liu Y, Zhu D, Xie Y, Zhao J et al. Prevalence and associated factors of dry skin among older inpatients in hospitals and nursing homes: a multicenter cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*. 2022;135:104358. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104358>.

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

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

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Luiza R. Sakaniya, Dermatovenerologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; Junior Researcher, Dermatovenerologist, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; sakania.luiz@yandex.ru

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

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

Распознавание вторичной инфекции у пациентов с atopическим дерматитом лица и шеи (head and neck)

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, А.В. Тамразова³, Г.А. Новик⁴, М.В. Жданова⁴, А.С. Стадникова², А.Г. Сухотина²

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

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Атопический дерматит – это наследственно обусловленное хроническое заболевание кожи, которое характеризуется выраженным зудом, рецидивирующим течением и ассоциацией с другими заболеваниями атопической природы, а также многочисленными осложнениями, к которым относится присоединение вторичной инфекции. Дерматит головы и шеи ("head & neck atopic dermatitis", или HNAD) – это особый фенотип атопического дерматита, который встречается у подростков и взрослых людей. Характерной особенностью HNAD является поражение участков кожи, богатых сальными железами (лицо, шея, верхняя треть груди и спины), что связано с активным участием грибов рода *Malassezia* в патогенезе дерматоза. Многофакторный патогенез HNAD, зачастую персистирующее течение, невозможность полной элиминации провоцирующего фактора, а также присоединение вторичной бактериальной инфекции на фоне зуда обуславливают необходимость комплексного подхода к терапии данного состояния и применения для купирования обострения комбинированных препаратов, содержащих глюкокортикостероид, антимикотик и антибиотик. В статье разбирается этиология, механизмы развития HNAD, клинические особенности, а также современные методы терапии, практическое применение которых продемонстрировано на клиническом примере: пациент 19 лет с жалобами на зудящие, шелушащиеся высыпания в области лица и шеи, существующие в течение 3 нед. На основе клинической картины был выставлен диагноз: «атопический дерматит лица и шеи». Учитывая многогранную причину состояния, а именно участие как выраженного иммунного ответа, характерного для АД, активную колонизацию грибами рода *Malassezia*, а также «открытые ворота» для вторичной бактериальной инфекции в виде эрозий, патогенетически обоснованным было назначение топического глюкокортикостероида.

Ключевые слова: атопический дерматит, дерматит головы и шеи, *Malassezia spp.*, глюкокортикостероиды, дупилумаб

Для цитирования: Тамразова ОБ, Тамразова АВ, Новик ГА, Жданова МВ, Стадникова АС, Сухотина АГ. Распознавание вторичной инфекции у пациентов с atopическим дерматитом лица и шеи (head and neck). *Медицинский совет*. 2025;19(2):42–48. <https://doi.org/10.21518/ms2025-055>.

Конфликт интересов: Статья опубликована при поддержке компании «Байер», это никак не повлияло на мнение авторов.

Recognizing secondary infection in patients with atopic dermatitis: Head & neck atopic dermatitis

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, Anait V. Tamrazova³, Gennady A. Novik⁴, Marina V. Zhdanova⁴, Antonina S. Stadnikova², Alexandra G. Sukhotina²

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

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

³ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a hereditary chronic skin disease characterized by severe itching, recurrent course and association with other diseases of atopic nature, as well as numerous complications, which include the addition of a secondary infection. Head and neck atopic dermatitis (HNAD) is a special phenotype of atopic dermatitis that occurs in adolescents and adults. A characteristic feature of HNAD is the lesion of skin areas rich in sebaceous glands (face, neck, upper third of the chest and back), which is associated with the active participation of *Malassezia* fungi in the pathogenesis of the dermatosis. The multifactorial pathogenesis of HNAD, often persistent course, the impossibility of complete elimination of the provoking factor, as well as the addition of a secondary bacterial infection against the background of itching, necessitate a comprehensive approach to the treatment of this condition and the use of combination drugs containing a glucocorticosteroid, an antimycotic and an antibiotic to relieve exacerbations. The article examines the etiology, mechanisms of development of HNAD, clinical features, as well as modern methods of therapy, the practical application of which is demonstrated in a clinical example: patient, 19 years old, complaining

of itchy, flaky rashes in the face and neck area, existing for 3 weeks. Based on the clinical picture, a diagnosis was made: atopic dermatitis of the face and neck. Given the multifaceted cause of the condition, namely the participation of both a pronounced immune response characteristic of AD, active colonization by *Malassezia* fungi, as well as open "gates" for secondary bacterial infection in the form of erosions, the prescription of a topical glucocorticosteroid was pathogenetically justified.

Keywords: atopic dermatitis, head and neck dermatitis, *Malassezia* spp., glucocorticosteroids, dupilumab

For citation: Tamrazova OB, Tamrazova AV, Novik GA, Zhdanova MV, Stadnikova AS, Sukhotina AG. Recognizing secondary infection in patients with atopic dermatitis: Head & neck atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-055>.

Conflict of interest: The article was published with support from Bayer, it didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – это распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, которое сопровождается зудом и поражает как детей, так и взрослых с распространенностью до 18% и 7% соответственно [1, 2]. Выраженный зуд, рецидивирующий характер течения дерматоза, а также ассоциация с другими заболеваниями атопической природы, сопровождающимися элиминационными ограничениями, приводят к значительному снижению качества жизни как пациентов, так и их родителей [2]. Клиническая картина АтД характеризуется возрастной динамикой и широким спектром клинических проявлений, которую дополняют «малые признаки», описанные J.M. Hanifn и G. Rajka в 1980 г., а также многочисленные осложнения, сопровождающие данный дерматоз [3].

Присоединение вторичной инфекции приводит к значительному ухудшению состояния пациентов с АтД, значительному усилению зуда, характеризуется более торпидным течением, что объясняется снижением защитных свойств кожи за счет нарушения микробного, физического, химического и иммунного барьеров [4]. К наиболее распространенным возбудителям вторичной инфекции относятся *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, а также вирус простого герпеса (*Herpes simplex*) [4]. Особое внимание уделяется грибам рода *Malassezia*, которые участвуют в формировании специфического поражения лица и шеи и формируют отдельный фенотип АтД.

Дерматит головы и шеи ("head & neck atopic dermatitis", или HNAD) является особой формой АтД, которая встречается у подростков и взрослых и сопровождается эритемой, локализующейся на участках кожи, богатой сальными железами (лицо, шея, верхняя треть груди и спины) [5]. Патогенез HNAD остается до конца неизученным, однако специфическая локализация, а также положительный эффект в ответ на терапию противогрибковыми препаратами в исследованиях 1983 г. указали на причастность, а также возможную ключевую роль грибов рода *Malassezia* [6].

ГРИБЫ РОДА MALASSEZIA

Malassezia spp. – это семейство липофильных дрожжевых грибов, которое является частью нормального микробиома человека. У грибов данного рода отсутствует синтаза жирных кислот (макромолекулярные комплексы,

синтезирующие жирные кислоты), что делает их зависимыми от экзогенных липидов, а, следовательно, богатые кожным салом участки кожи (голова, шея, верхняя треть грудной клетки и спины) – наиболее благоприятными для их роста [7]. Грибы рода *Malassezia* продуцируют липазы, расщепляющие липиды кожного сала на ненасыщенные жирные кислоты (олеиновую и арахидоновую), которые, в свою очередь, усиливают десквамацию кератиноцитов и стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, что приводит к формированию типичных эритематозно-сквамозных очагов, наблюдаемых при таких заболеваниях, как себорейный дерматит, отрубевидный лишай или атопический дерматит головы и шеи [8]. Колонизация кожи человека грибами рода *Malassezia* увеличивается в течение первого года жизни, после чего их количество не меняется вплоть до начала полового созревания, когда на фоне повышения активности половых гормонов происходит резкое усиление выработки кожного сала [9]. У взрослого человека доля грибов рода *Malassezia* составляет от 53 до 80% от всего микробиома в зависимости от области тела, при этом у мужчин наблюдается более высокая колонизация, что, вероятно, связано с повышенной выработкой кожного сала по сравнению с женщинами [10]. Также было отмечено, что у пациентов с тяжелыми проявлениями HNAD колонизация малассезиальной флоры была в 2–5 раз выше, чем у пациентов с легкой или умеренной степенью HNAD [11]. Наиболее частыми идентифицированными видами грибов рода *Malassezia* на коже пациентов с АтД являются *M. restricta*, *M. globosa* и *M. sympodialis* [12].

РОЛЬ ГРИБОВ РОДА MALASSEZIA В РАЗВИТИИ ДЕРМАТИТА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Патогенез и участие грибов рода *Malassezia* в поддержании и потенцировании воспаления у пациентов с АтД остается до конца неизученным. На сегодняшний день предполагается два возможных патогенетических механизма: 1) Непосредственное проникновение грибов *Malassezia* в кожу через поврежденный барьер, которое приводит к активации клеток Лангерганса, дендритных клеток, естественных киллеров и фибробластов; 2) Каскад воспалительных реакций, вызванных иммунногенностью белков клеточной стенки грибов, приводящий к активации тучными клетками ФНО-α, а также интерлейкинов (IL-6, 8, 10 и 22 [13, 14].

Одним из основных компонентов патогенеза АтД является нарушение целостности эпидермального барьера, увеличивающее риск воздействия негативных факторов внешней среды [15]. Было продемонстрировано, что в коже пациентов с HNAD, по сравнению с кожей пациентов с другими типами АтД, дополнительно присутствует дефицит керамидов, которые, помимо поддержания целостности кожного барьера, обладают противогрибковыми свойствами в отношении грибов рода *Malassezia* [16]. В исследовании Y.J. Lee et al. было показано, что при инокуляции *M. restricta* на модель культуры обработанных IL-4 и IL-13 человеческих клеток для имитации кожи при АтД подавлялось образование ламеллярных гранул и корнеодесмосом [16]. Таким образом, присутствие малассезиальной флоры приводит к снижению числа компонентов эпидермального липидного матрикса, повышению ТЭПВ и еще большей деструкции эпидермального барьера и повышению его проницаемости, в т. ч. и для собственных антигенов.

В отличие от других вторичных инфекций, при которых непосредственное проникновение патогена также возможно, у пациентов с малассезиальной флорой было отмечено значительное усиление тяжести АтД, что послужило поводом для формирования концепций о провоспалительном потенциале грибов рода *Malassezia*, в первую очередь в качестве аллергена. Так, в метаанализе, проведенном H.X. See Tow и Y.W. Yew, общая распространенность *Malassezia*-специфического IgE среди пациентов с HNAD составила 79,3% (95% ДИ: 57,5–91,5) [17]. В другом исследовании сенсibilизация к *Malassezia* (sIgE к *M. furfur*) чаще встречалась у пациентов с HNAD (100%) по сравнению с другими типами АтД (13,6%) [18]. Еще одним предрасполагающим фактором к развитию иммунного ответа против грибов рода *Malassezia* является повышенный pH кожи. У пациентов с АтД средний pH кожи на 0,9 единиц выше, чем у здоровых людей (5,24) [19]. Было продемонстрировано, что щелочной pH не только способствует росту малассезиальной флоры, но и увеличивает продукцию антигенов, к примеру Mala s 12 (*M. sympodialis*) [20]. Основными потенциальными аллергенами для пациентов с АтД, сенсibilизированных к *M. sympodialis*, являются Mala s 11, Mala s 12 и Mala s 13, которые представляют собой марганец-зависимую супероксиддисмутазу, суперсемейство ферментов оксидоредуктазы, а также тиоредоксин соответственно, – белки, которые содержатся и в клетках человека [21, 22]. Таким образом, CD4+ Т-лимфоциты, которые вступают в реакцию по отношению к белкам *Malassezia spp.*, создают перекрестную реакцию с человеческим белком, что приводит к возникновению воспалительной реакции не только по отношению к малассезиальной флоре, но и к структурам кератиноцитов человека, тем самым усиливая обострение дерматоза.

F. Sparber et al. в 2019 г. продемонстрировали, что при попадании в кожу антигены *Malassezia* могут вызывать воспаление как через путь Th2, так и через путь Th17 [23]. Если рассматривать Th2-путь, то в нем дендритные клетки представляют антиген грибов *Malassezia spp.* клеткам

Th2, что приводит к высвобождению IL-4 и IL-13, переключению В-клеток и их созреванию в плазматические клетки, которые, в свою очередь, продуцируют IgE и реализуют воспаление аллергического типа [8]. При активации пути Th17 антигены *Malassezia spp.* провоцируют высвобождение IL-23 нейтрофилами или моноцитами, что приводит к высвобождению Th17 или врожденными лимфоидными клетками IL-17 и нарушению регуляции противогрибкового ответа организма [23]. Также было продемонстрировано, что специфичные для *Malassezia* Т-клетки памяти Th17 более реактивны и многочисленны у пациентов с АтД по сравнению со здоровыми людьми, что создает предпосылки для более легкой активации данной оси [23].

Возможная активация Th17-пути играет важную роль в формировании HNAD на фоне терапии наиболее распространенным препаратом ГИБТ дупилумабом [24]. Дупилумаб – это моноклональное антитело, которое воздействует на α -субъединицу рецепторов IL-4 и IL-13, тем самым блокируя ось Th2. Дупилумаб продемонстрировал высокую эффективность в терапии АтД, однако развитие таких побочных явлений, как артрит, псориаз, розацеа, конъюнктивит и др., натолкнуло многих авторов на мысль о возможном переключении с заблокированного Th2-пути на компенсаторный ответ, опосредованный Th1, Th17 и Th22 [25]. Дерматит головы и шеи, ассоциированный с дупилумабом (DAHND), встречается у 10% пациентов, получавших лечение данным биологическим препаратом, и развивается через 10–39 нед. после начала терапии [26]. Потенциальным объяснением патогенеза DAHND также считается сдвиг в сторону Th17/Th22, обладающих выраженным противогрибковым воспалительным ответом, в то время как заблокированный путь Th2, наоборот, приводил к поддержанию гомеостаза между хозяином и *Malassezia spp.* [27]. Интересным фактом остается то, что применение тралокинумаба (моноклональное антитело к IL-13) у пациентов с DAHND приводило к улучшению клинических проявлений дерматита лица и шеи, что позволяет предположить тот факт, что одной блокады IL-13 может быть недостаточно для запуска «обходного» Th17-/Th22-пути [28].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дерматит головы и шеи встречается у подростков или взрослых и характеризуется появлением розовых, сливных очагов, локализованных в области себорейных зон: наиболее часто поражается лицо и передняя поверхность шеи, однако в более тяжелых случаях может поражаться верхняя треть груди и спины. В пределах очагов отмечается шелушение – при начальной стадии мелкопластинчатое, а при прогрессировании процесса чешуйки могут увеличиваться в размерах. Зуд, как и при других формах АтД, является основным субъективным симптомом дерматоза. Зачастую HNAD проявляется у пациентов с неблагоприятным паттерном развития АтД, который перерастает детский возраст, именно поэтому на фоне высыпаний возможно сохранение таких «малых

признаков», как складчатость передней поверхности шеи, лихенификации. Также нередко у пациентов с HNAD встречаются инфраорбитальные складки Денье – Моргана, а также симптом псевдо-Хертоге, которые, в свою очередь, свидетельствуют о наличии сенсibilизации к аэроаллергенам. Наиболее распространенным триггером заболевания является гипергидроз, активирующийся за счет стресса, физических нагрузок, ношения одежды (водолазки, шарфы, воротники) из синтетических или теплых материалов, что приводит к активации малассезиальной флоры и обострению заболевания. Также к ухудшению клинической картины HNAD могут приводить «классические» для АтД факторы: сухость воздуха, холодное время года, воздействие воды и др., которые усиливают трансэпидермальную потерю воды, тем самым повреждая кожный барьер и усиливая воспалительную реакцию. Обострение HNAD характеризуется ярко-розовым цветом высыпаний, появлением четких границ и усилением интенсивности шелушения. При присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне эритемы могут появляться округлые очаги, покрытые серозно-гнойными корочками.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ДЕРМАТИТА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Многофакторный патогенез HNAD, зачастую персистирующее течение, а также невозможность полной элиминации провоцирующего фактора обуславливают необходимость комплексного подхода к терапии данного состояния. Целесообразным методом является разделение методов терапии на период обострения и период длительного контроля заболевания.

Купирование острой стадии болезни: классическая монотерапия обострения АтД топическими глюкокортикостероидами (тГКС) и ингибиторами кальциневрина, направленная на снижение активности иммунного ответа, зачастую оказывается неэффективной. С другой стороны, этиотропное лечение местными противогрибковыми средствами, такими как кетоконазол или циклопирокс, демонстрирует эффективность у пациентов с подтвержденной сенсibilизацией к *Malassezia spp.*, однако длительность достижения эффекта (2–4 нед.) ставит под сомнение рациональность их использования в качестве монотерапии в период обострения [29]. Наличие расчесов в очагах зачастую подталкивает к необходимости назначения топических антибактериальных препаратов для предупреждения развития вторичной бактериальной инфекции. Таким образом, необходимость многокомпонентной терапии обуславливает применение в период обострения в качестве первой линии препарата тройного действия Тридерм, содержащего сильный тГКС бетаметазон, антибиотик гентамицин и антимикотик клотримазол. Нанесение комбинации активных молекул приводит к значительному снижению интенсивности эритемы, купированию зуда и исчезновению очагов вторичной инфекции, а также значительно повышает приверженность пациента к лечению.

Период длительного контроля заболевания: по достижению купирования острой стадии болезни возможно

начать применение топических ингибиторов кальциневрина с целью поддержания достигнутого противовоспалительного эффекта. Также возможно применение местной (кетоконазол или циклопироксоламин) или системной (итраконазол или флуконазол) противогрибковой терапии для пациентов с HNAD, особенно с подтвержденной сенсibilизацией к *Malassezia spp.* В исследовании P. Lintu et al. было продемонстрировано, что применение кетоконазола по 200 мг в сутки внутрь в течение 30 дней приводило к значительному улучшению клинической картины у пациентов с подтвержденной сенсibilизацией к *M. furfur* [30]. Результаты другого исследования показали, что монотерапия итраконазолом в дозе 200 или 400 мг в течение 1 нед. приводила к уменьшению симптомов HNAD на срок до 6 нед. [31]. Важно отметить, что долгосрочные результаты терапии системными противогрибковыми препаратами на сегодняшний день не исследовались.

Применение ингибиторов янус-киназ (барицитиниб и упадацитиниб) также демонстрирует эффективность в отношении HNAD и DHNAD, что особенно актуально для пациентов с тяжелым АтД, которым показана терапия ГИБТ [32, 33]. Перспективным методом терапии HNAD у пациентов с АтД легкой или средней степени тяжести может стать крем с 1,5%-ным руksолитинибом, который является топическим ингибитором янус-киназ и продемонстрировал улучшение клинической картины высыпаний на лице и шее ко 2-й нед. применения [34].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Молодой человек 19 лет обратился с жалобами на зудящие шелушащиеся высыпания в области лица и шеи, существующие в течение 3 нед. Из анамнеза известно, что всю жизнь страдает от сухости кожи, усиливающейся на открытых участках тела в холодное время года. Аллергологами была выявлена сенсibilизация к бытовым аэроаллергенам (клещи домашней пыли, шерсть животных), однако ранее диагноз «атопический дерматит» не был выставлен. Текущие высыпания начались с мелкопластинчатого шелушения в области щек и зуда, после чего добавилась стойкая эритема, распространившаяся на область нижней трети лица и шеи, появилось чувство стянутости кожи и жжение. Для купирования состояния пациент использовал увлажняющие кремы, антигистаминные средства, а также крем с 1%-ным клотримазолом, на фоне применения которых состояние продолжало ухудшаться. При осмотре пациента кожный процесс носил ограниченный, воспалительный, симметричный характер, представленный эритемой с четкими границами, локализованной в области нижней трети лица и шеи (рис. 1). В пределах эритемы отмечалось пластинчатое шелушение и единичные эрозии. Также отмечался выраженный ксероз тыльной поверхности кистей, который сопровождался интенсивным шелушением, и гиперлинеарность ладоней. Был выставлен диагноз: «атопический дерматит лица и шеи». Учитывая многогранную причину состояния, а именно участие как выраженного иммунного

- **Рисунок 1.** Атопический дерматит головы и шеи, осложненный вторичной инфекцией
 ● **Figure 1.** Head and neck atopic dermatitis complicated by secondary infection



ответа, характерного для АД, активную колонизацию грибами рода *Malassezia*, а также «открытые ворота» для вторичной бактериальной инфекции в виде эрозий, патогенетически обоснованным является назначение тГКС. Пациенту был назначен крем Тридерм 2 раза в сутки в течение 5 дней. Через 3 дня было отмечено значительное улучшение клинической картины: исчезла эритема, шелушение, эрозии, субъективные симптомы полностью купировались (рис. 2). Дальнейшее лечение пациента было направлено на профилактику обострений: было рекомендовано применение топических ингибиторов кальциневрина, а также эмолентов дважды в день в течение длительного времени.

- **Рисунок 2.** Атопический дерматит головы и шеи через 3 дня терапии кремом Тридерм
 ● **Figure 2.** Head and neck atopic dermatitis 3 days after Triderm cream therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Head & Neck атопический дерматит – это особая форма течения АД, которая встречается у подростков и взрослых, имеет персистирующее течение, сопровождается зудом и поражением косметически значимых зон, что значительно снижает качество жизни пациентов. Грибы рода *Malassezia*, которые встречаются в норме у всех людей, у пациентов с АД, с одной стороны, способны приводить к непосредственному повреждению целостности кожного барьера, а с другой – оказывать

влияние на иммунную систему, тем самым потенцируя и поддерживая воспалительные реакции в коже, формируя порочный круг. Персистирующее существование зудящего дерматоза приводит к формированию вторичного бактериального инфицирования. Таким образом, многогранный патогенез HNAD требует комплексного подхода, направленного на основные звенья порочного круга. Применение комбинированного препарата, сочетающего тГКС, антимикотик и антибиотик, является патогенетически обоснованным и позволяет в короткие сроки купировать обострение заболевания.



Поступила / Received 18.01.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2025
 Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1145–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.023>.
- Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs.* 2022;24(4):293–305. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;(92):44–47.
- Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.002>.
- Chong AC, Navarro-Triviño FJ, Su M, Park CO. Fungal Head and Neck Dermatitis: Current Understanding and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2024;66(3):363–375. <https://doi.org/10.1007/s12016-024-09000-7>.
- Clemmensen O, Hjorth N. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol.* 1983;2:26–29.

7. Saunders CW, Scheynius A, Heitman J. Malassezia fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002701. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002701>.
8. Glatz M, Bosshard PP, Hoetenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4(6):1217–1228. <https://doi.org/10.3390/jcm4061217>.
9. Rhimi W, Theelen B, Boekhout T, Otranto D, Cafarchia C. Malassezia spp. Yeasts of Emerging Concern in Fungemia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:370. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00370>.
10. Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol.* 2010;48(10):3575–3581. <https://doi.org/10.1128/JCM.00597-10>.
11. Kaga M, Sugita T, Nishikawa A, Wada Y, Hiruma M, Ikeda S. Molecular analysis of the cutaneous Malassezia microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses.* 2011;54(4):e24–e28. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01821.x>.
12. Szczepańska M, Blicharz L, Nowaczyk J, Makowska K, Goldust M, Wałkiel-Burnat A et al. The Role of the Cutaneous Mycobiome in Atopic Dermatitis. *J Fungi (Basel).* 2022;8(11):1153. <https://doi.org/10.3390/jof8111153>.
13. Buentke E, Scheynius A. Dendritic cells and fungi. *APMIS.* 2003;111(7-8):789–796. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.11107810.x>.
14. Gehrmann U, Qazi KR, Johansson C, Hulténby K, Karlsson M, Lundberg L et al. Nanovesicles from Malassezia sympodialis and host exosomes induce cytokine responses – novel mechanisms for host-microbe interactions in atopic eczema. *PLoS ONE.* 2011;6(7):e21480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021480>.
15. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21–37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_3.
16. Lee YJ, Yassa C, Park SH, Song SW, Jung WH, Lee YW et al. Interactions between Malassezia and New Therapeutic Agents in Atopic Dermatitis Affecting Skin Barrier and Inflammation in Recombinant Human Epidermis Model. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6171. <https://doi.org/10.3390/ijms24076171>.
17. See Tow HX, Yew YW. Malassezia specific IgE in head and neck dermatitis of eczema: A systematic review & meta-analysis. *Exp Dermatol.* 2024;33(6):e15108. <https://doi.org/10.1111/exd.15108>.
18. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis. *Allergy.* 2000;55(11):1056–1058. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00782.x>.
19. Danby SG, Cork MJ. pH in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2018;54:95–107. <https://doi.org/10.1159/000489523>.
20. Selander C, Zargari A, Möllby R, Rasool O, Scheynius A. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of Malassezia sympodialis allergens. *Allergy.* 2006;61(8):1002–1008. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01108.x>.
21. Vilhelmsson M, Johansson C, Jacobsson-Ekman G, Cramer R, Zargari A, Scheynius A. The Malassezia sympodialis allergen Mala s 11 induces human dendritic cell maturation, in contrast to its human homologue manganese superoxide dismutase. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(2):155–162. <https://doi.org/10.1159/000099082>.
22. Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, Niebuhr M, Cramer R, Scheynius A, Werfel T. Malassezia sympodialis thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):92–99. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.043>.
23. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F et al. The Skin Commensal Yeast Malassezia Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2019;25(3):389–403. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.002>.
24. Bangert C, Alkon N, Chennareddy S, Arnoldner T, Levine JP, Pilz M et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis shows a pronounced type 22 immune signature mediated by oligoclonally expanded T cells. *Nat Commun.* 2024;15(1):2839. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46540-0>.
25. Kychygina A, Cassagne M, Tauber M, Galiacy S, Paul C, Fournié P, Simon M. Dupilumab-Associated Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(3):519–533. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08934-0>.
26. de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, Nijsten T, Damman J, Hijnen DJ. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):745–749. <https://doi.org/10.1111/bjd.18730>.
27. Navarro-Triviño FJ, Ayén-Rodríguez Á. Study of Hypersensitivity to Malassezia furfur in Patients with Atopic Dermatitis with Head and Neck Pattern: Is It Useful as a Biomarker and Therapeutic Indicator in These Patients? *Life.* 2022;12(2):299. <https://doi.org/10.3390/life12020299>.
28. Schlösser AR, Shareef M, Olydam J, Nijsten TEC, Hijnen DJ. Tralokinumab treatment for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in daily practice. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(5):510–517. <https://doi.org/10.1093/ced/ldad038>.
29. Mayer P, Kupfer J, Nemetz D, Schäfer U, Nilles M, Hort W, Gieler U. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(3):153–158. <https://doi.org/10.1159/000092596>.
30. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy.* 2001;56(6):512–517. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056006512.x>.
31. Svejgaard EI, Larsen PØ, Deleuran M, TERNOWITZ T, Roed-Petersen J, Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2004;18(4):445–449. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00963.x>.
32. Kozera E, Flora A, Stewart T, Gill K, Xu J, De La Vega MA, Frew JW. Dupilumab-associated head and neck dermatitis resolves temporarily with itraconazole therapy and rapidly with transition to upadacitinib, with Malassezia-specific immunoglobulin E levels mirroring clinical response. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):255–257. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.05.021>.
33. Melo A, Carrascosa JM, Torres T. Baricitinib for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(5):2404–2413. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1967268>.
34. Eichenfield LF, Simpson EL, Papp K, Szepietowski JC, Blauvelt A, Kircik L et al. Efficacy, Safety, and Long-Term Disease Control of Ruxolitinib Cream Among Adolescents with Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized Phase 3 Studies. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(4):669–683. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00855-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Б. Тамразова, А.В. Тамразова, А.Г. Сухотина, Г.А. Новик
 Написание текста – А.Г. Сухотина, О.Б. Тамразова, А.В. Тамразова, Г.А. Новик
 Сбор и обработка материала – М.В. Жданова, А.С. Стадникова
 Перевод на английский язык – М.В. Жданова, А.С. Стадникова
 Анализ материала – О.Б. Тамразова, М.В. Жданова, А.Г. Сухотина
 Редактирование – Г.А. Новик

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga B. Tamrazova, Anait V. Tamrazova, Sukhotina, Gennady A. Novik
 Text development – Aleksandra G. Sukhotina, Olga B. Tamrazova, Anait V. Tamrazova, Gennady A. Novik
 Collection and processing of material – Marina V. Zhdanova, Antonina S. Stadnikova
 Translation into English – Marina V. Zhdanova, Antonina S. Stadnikova
 Material analysis – Olga B. Tamrazova, Marina V. Zhdanova, Aleksandra G. Sukhotina
 Editing – Gennady A. Novik

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

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

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор РАН, 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 направления детской дерматологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; SPIN-код: 5476-8497; anait_tamrazova@mail.ru

Тамразова Анаит Вардановна, ассистент кафедры дерматовенерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>; SPIN-код: 1563-1190; anaittamrazova@gmail.com

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>; ga_novik@mail.ru

Жданова Марина Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая учебной частью кафедры педиатрии имени профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7035-0100>; zhdanova-marina@rambler.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; <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

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

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, Professor of the Department of Dermatovenerology with a Cosmetology course at the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of Pediatric Dermatology Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; anait_tamrazova@mail.ru

Anait V. Tamrazova, Assistant of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>; anaittamrazova@gmail.com

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

Marina V. Zhdanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Curriculum Director of Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7035-0100>; zhdanova-marina@rambler.ru

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

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

Псориаз и онкология: опыт применения ингибитора ИЛ-17 у пациента с тяжелым псориазом и раком простаты в анамнезе

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, переулок Сивцев Вражек, д. 26/28

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

Резюме

Одним из нескольких сопутствующих заболеваний, связанных с хроническими воспалительными кожными заболеваниями, а именно с псориазом, является рак. Хотя хроническое воспалительное состояние может вызывать протуморогенные эффекты, ведутся споры о том, играют ли ведущую роль в развитии опухолей препараты, используемые в клинической практике. В последнее время терапевтический арсенал для лечения иммуноопосредованных хронических системных заболеваний значительно расширился за счет появления гетерогенных групп биологических препаратов, влияющих на иммунную систему. Множество споров вызывают вопросы, является ли факт развития злокачественных образований (ЗО) побочным эффектом лечения биологическими препаратами. В статье рассмотрены риски развития ЗО у пациентов с псориазом и их взаимосвязь, подходы к ведению пациентов с диагнозами «псориаз» и «рак», современные представления об иммунологических нарушениях при развитии ЗО, обзор исследований о роли препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) из различных групп в развитии опухолей различных локализаций. Пациенты с псориазом часто имеют в анамнезе сопутствующие заболевания, что затрудняет подбор необходимого лечения, однако тяжесть кожных проявлений требует системного лечения. Приводим клинический случай из практики о применении ГИБТ ингибитором интерлейкина-17 (ИЛ-17) у пациента с распространенным тяжелым псориазом и раком простаты в анамнезе. Увеличение доклинических данных также показало, что равновесие между ИЛ-12 и ИЛ-23 имеет решающее значение в онкогенезе и что нарушение сигнализации ИЛ-12 и/или ИЛ-23 как способствует, так и подавляет рост опухоли. Хотя механизмы, лежащие в основе этих биологических активностей, до конца не изучены, а интерпретация доклинических исследований участия ИЛ-12 и ИЛ-23 в биологии опухолей неоднозначна, клинические исследования указывают на то, что ингибиторы ИЛ-23 являются препаратами с хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы ИЛ-17, псориаз, онкология, биомаркеры, воспаление, коморбидность

Для цитирования: Свечникова ЕВ, Жуфина СЕ. Псориаз и онкология: опыт применения ингибитора ИЛ-17 у пациента с тяжелым псориазом и раком простаты в анамнезе. *Медицинский совет.* 2025;19(2):50–58. <https://doi.org/10.21518/ms2025-011>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis and cancer: experience of using IL-17 inhibitor in a patient with severe psoriasis and a history of prostate cancer

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 Presidential Administration of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

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

Abstract

One of several comorbidities associated with chronic inflammatory skin diseases, namely psoriasis, is cancer. Although a chronic inflammatory state may cause protumorigenic effects, there is debate as to whether drugs used in clinical practice play a leading role in tumor development. Recently, the therapeutic arsenal for the treatment of immune-mediated chronic systemic diseases has expanded significantly due to the emergence of heterogeneous groups of biological drugs that affect the immune system. A lot of controversy raises questions about whether the development of malignant tumors (MNT) is a side effect of treatment with biological drugs. The article discusses the risks of developing cancer in patients with psoriasis and their relationship, approaches to the management of patients diagnosed with psoriasis and cancer, modern ideas about immunological disorders during the development of cancer, a review of studies on the role of genetically engineered biological therapy (GEBT) drugs from various groups in development of tumors of various localizations. Patients with psoriasis often have a history of concomitant diseases, which makes it difficult to select the necessary treatment, however, the severity of skin manifestations requires

systemic treatment. We present a clinical case from practice about the use of GIBT with an interleukin-17 inhibitor (IL-17) in a patient with widespread severe psoriasis and a history of prostate cancer. Increased preclinical evidence has also demonstrated that the balance between IL-12 and IL-23 is critical in carcinogenesis and that disruption of IL-12 and/or IL-23 signalling both promotes and suppresses tumour growth. Although the mechanisms underlying these biological activities have not been studied in depth and the interpretation of preclinical studies on the involvement of IL-12 and IL-23 in tumour biology is controversial, the clinical studies indicate that IL-23 inhibitors are drugs with a favourable safety profile.

Keywords: genetic engineering biological therapy, IL-17 inhibitors, psoriasis, oncology, biomarkers, inflammation, comorbidity

For citation: Svechnikova EV, Zhufina SE. Psoriasis and cancer: experience of using IL-17 inhibitor in a patient with severe psoriasis and a history of prostate cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-011>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание кожи, которым страдает около 3% населения (125 млн человек во всем мире). Псориатические поражения являются результатом взаимодействия активированных дендритных клеток, Т-клеток и цитокинов, включая интерферон- γ , фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-12 (ИЛ), ИЛ-17 и ИЛ-23. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке и в коже у пациентов с псориазом имеет решающее значение в патогенезе в качестве регуляции воспалительного пути Th17 [1]. Исследование патогенеза привело к выявлению новых терапевтических целей. В то время как старые варианты лечения, такие как фототерапия, метотрексат и циклоспорин А, по-прежнему эффективны, биотехнологические препараты существенно улучшают терапевтический арсенал. Успех новых методов лечения заключается в их высокой селективности действия, что позволяет в большинстве случаев достичь значительного улучшения за короткое время и поддерживать стойкую ремиссию с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с традиционными методами лечения. Биологические препараты представляют собой моноклональные антитела, способные избирательно вмешиваться на разных уровнях и с разными способами действия в иммунологические процессы воспаления. На сегодняшний день биологическая терапия псориаза и псориатического артрита представлена следующими классами препаратов: ингибиторы ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб), ингибиторы ИЛ-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб и бродалумаб), ингибиторы ИЛ-23 (тилдракизумаб, гуселькумаб и рисанкизумаб) и химически синтезированными препаратами, такими как ингибитор фосфодиэстеразы типа 4 (ФДЭ4) апремиласт и ингибитор семейства Янус-киназ (JAK) тофацитиниб [2–6].

ПСОРИАЗ И КОМОРБИДНОСТЬ

Для пациентов с псориазом и псориатическим артритом характерны такие коморбидные патологии, как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, метаболический синдром, заболевания почек, депрессия и др. [4]. Некоторые авторы выдвинули гипотезу о раке как о другом возможном сопутствующем

заболевании псориаза. С 2013 г. в систематических обзорах и метаанализах сообщали, что пациенты с псориазом могут иметь повышенный риск некоторых солидных опухолей, лимфом и опухолей кератиноцитов [7]. Более того, некоторые исследования показали, что псориаз и рак имеют один и тот же экспосом. Общая распространенность рака у пациентов с псориазом составила 4,78%, с показателем заболеваемости 11,75 на 1000 человеко-лет и отношением риска (ОР) 1,21. Наблюдался повышенный риск нескольких видов рака, включая рак кератиноцитов (RR, 2,28), лимфомы (RR, 1,56), рак легких (RR, 1,26) и рак мочевого пузыря (RR, 1,12). Не было обнаружено повышенного риска рака у пациентов с псориазом, лечившихся биологическими агентами (RR, 0,97) [8, 9]. Другие исследования показывают, что у пациентов с псориазом также повышен риск развития рака прямой и толстой кишки, почек, гортани, печени, пищевода, полости рта и поджелудочной железы [10, 11]. Потенциальных факторов, способствующих связи между псориазом и раком, много, при этом значительную роль играет воздействие канцерогенов, связанное с образом жизни: курение табака, злоупотребление алкоголем и длительное воздействие солнечного света или ультрафиолетового света, более распространены среди пациентов с псориазом, потенциально способствуя повышенному риску рака губы, горла, легких, мочевого пузыря и немеланомного рака кожи. Кроме того, центральное ожирение и наличие самого псориаза, особенно если он тяжелый или сопровождается псориатическим артритом, вероятно, способствуют хроническому системному воспалению, которое может predispose людей к развитию рака за счет сверхэкспрессии нескольких цитокинов [8–11]. Химические медиаторы воспаления, участвующие в патогенезе псориаза, могут повышать риск возникновения злокачественных новообразований за счет индукции прораковых мутаций, адаптивных реакций, устойчивости к апоптозу и изменений окружающей среды, таких как стимуляция ангиогенеза [2, 4, 5, 11].

Доказательства риска рака кожи у пациентов с хроническими воспалительными кожными заболеваниями, получающих таргетную терапию, по-прежнему скудны и противоречивы. Однако, поскольку эти препараты нацелены на молекулы, которые могут иметь отношение к механизмам иммунологической защиты от рака, были высказаны некоторые опасения относительно их связи с повышенным риском возникновения рака. Увеличение доклинических данных также показало, что равновесие

между ИЛ-12 и ИЛ-23 имеет решающее значение в онкогенезе и что нарушение сигнализации ИЛ-12 и/или ИЛ-23 как способствует, так и подавляет рост опухоли. Хотя механизмы, лежащие в основе этих биологических активностей, до конца не изучены, а интерпретация доклинических исследований участия ИЛ-12 и ИЛ-23 в биологии опухолей неоднозначна, клинические исследования указывают на то, что ингибиторы ИЛ-23 являются препаратами с хорошим профилем безопасности [12].

S. Geller et al. на основании изученных метаанализов с высоким уровнем доказательств пришли к выводу, что существует мало фактов о связи между некожными злокачественными новообразованиями и базисной противовоспалительной терапией псориаза, независимо от истории предшествующего рака. Существуют противоречивые данные относительно риска меланомы у пациентов, лечившихся препаратами анти-ФНО- α . Существует повышенный риск плоскоклеточного рака как для анти-ФНО α -препаратов, так и для небиологических методов лечения, который увеличивается при воздействии PUVA и/или иммуносупрессивном лечении [13].

Оценка исходного риска кожных злокачественных новообразований у пациентов с псориазом является сложной задачей из-за большинства исследований, включающих как леченых, так и нелеченых пациентов, а также из-за таких сопутствующих факторов, как фототерапия и иммуносупрессивная терапия. При рассмотрении риска рака кожи у пациентов с псориазом, проходящих лечение, следует проанализировать множество аспектов: предрасполагающие факторы, продолжительность и время воздействия, кумулятивная доза, взаимодействие с другими канцерогенами, а также латентность. Несмотря на все эти данные, которые следует учитывать, достаточно доказательств, подтверждающих связь между раком кожи и специфическим лечением псориаза, и выяснилось, что риск увеличивается еще больше по отношению к нелеченым пациентам [14]. Более того, известно, что немеланомный рак кожи (НМРК) и меланома чаще возникают у пациентов, перенесших лучевую или иммуносупрессивную терапию, например у пациентов с ятрогенным иммуносупрессивным эффектом после трансплантации солидного органа. По данным Всемирной организации здравоохранения, стандартизированная по возрасту мировая заболеваемость меланомой и НМРК составляет, соответственно, 3,4 и 11 на 100 000 населения. С другой стороны, последние данные, полученные из литературы, показывают, что рак кожи имеет более высокую заболеваемость у пациентов с псориазом, чем в общей популяции, со стандартизированным коэффициентом заболеваемости 3,37 (95% ДИ 1,84–5,66). Более подробно C. Rouplard et al. в метаанализе сообщили о стандартизированном коэффициенте заболеваемости 5,3 для плоскоклеточного рака (SCC) (95% ДИ 2,63–10,71) и 2,00 для базальноклеточного рака (BCC) (95% ДИ 1,83–2,20), тогда как авторы сообщили о схожем риске меланомы у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией [15, 16].

Наблюдательные исследования сообщили о связи между псориазом и риском рака легких (LUCA). Однако неясно, является ли псориаз причинно связанным с раком

легких. Например, на основе когорты UK Biobank M. Хе et al. обнаружили, что псориаз увеличивает риск LUCA примерно на 60% среди европейцев [17]. Данные метаанализа также предполагают, что у пациентов с псориазом риск LUCA был в 1,26 раза выше, чем у тех, у кого псориаз не был диагностирован [11]. Эти результаты указывают на то, что псориаз может играть роль в развитии LUCA. Однако W. Xiuqing et al. провели два независимых анализа Менделеевской рандомизации (MR) с двумя выборками и метаанализ на основе двух независимых оценок MR для оценки причинно-следственной связи между псориазом и LUCA, а также его подтипами, плоскоклеточным раком (LUSC) и аденокарциномой (LUAD). И полученные результаты не подтверждают генетическую связь между псориазом и раком легких и его подтипами [18].

L. Rusiñol et al., оценивая взаимосвязь псориаза и 30, провели ретроспективное наблюдательное исследование среди пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести и онкологическими заболеваниями, получавших биологическую терапию, которые проходили лечение в период с января 2009 г. по июнь 2022 г. Включили 31 взрослого пациента с псориазом и раком; у 16 диагноз рака предшествовал началу биологического лечения, и 9 из этих пациентов находились в стадии ремиссии. Большинство злокачественных новообразований возникло в мочеполовой системе, за которой следовали рак молочной железы, гематологические, колоректальные и рак щитовидной железы. Чаще всего использовались биологические препараты против IL23p19 (36%), за которыми следовали анти-TNF (32%), анти-IL-17 (16%) и анти-IL-12/23 (16%). У всех пациентов наблюдалось улучшение псориаза после начала биологического лечения. И делают вывод, что биологическое лечение псориаза средней и тяжелой степени следует рассматривать у онкологических пациентов, поскольку оно формально не противопоказано и является безопасным. Более того, применение ингибиторов ИЛ-23 и ИЛ-17 является предпочтительным для таких пациентов [19].

Австралийские и новозеландские ученые связывают повышенный риск рака у пациентов с псориазом с нарушением иммунного надзора, иммуномодулирующим лечением, хроническим воспалением и/или сопутствующими факторами риска. Рост числа случаев солидного рака, включая рак мочевого пузыря, ротоглотки/гортани, печени/желчного пузыря и толстой/прямой кишки, связан с алкоголем и курением. Рак легких и немеланомный рак кожи также увеличиваются у пациентов с псориазом. Риск немеланомного рака кожи увеличивается с возрастом и тяжестью псориаза. Он также выше у мужчин, особенно для плоскоклеточного рака, что может быть следствием предыдущего воздействия ПУВА и/или циклоспорина. Риск кожной Т-клеточной лимфомы существенно выше у пациентов с умеренно-тяжелым или тяжелым псориазом. Биологические методы лечения независимо связаны с небольшим повышением риска рака, но это меньше, чем у циклоспорина, при этом риск спутан с тяжестью заболевания и другими сопутствующими факторами риска. Риск рака от низких доз метотрексата, вероятно, минимален. Напротив, ацитретин, вероятно, защищает от различных

солидных и гематологических злокачественных новообразований. Для оценки рисков развития рака при терапии малыми молекулами, такими как апремиласт, требуется больше опыта, хотя на данном этапе их применения никаких сигналов пока не выявлено. Решение о прекращении иммуномодулирующего лечения псориаза после постановки диагноза рака и его возобновлении необходимо рассматривать в контексте конкретного вида рака у пациента. Индивидуальный подход рекомендует учитывать взаимодействия лекарств с терапией, направленной на лечение рака, включая радиотерапию, и оценивать риски развития серьезных инфекций [10, 19].

Особое внимание стоит обратить на возраст пациентов с псориазом, т. к. известно, что у пациентов старше 60 лет повышаются риски развития сопутствующих заболеваний, в т. ч. и онкологических. Так, метаанализ включающий 14 уникальных исследований, в которых приняли участие 4 719 пожилых пользователей биопрепаратов, 13 305 молодых пользователей биопрепаратов и 3 961 пожилой пациент, которые не использовали биопрепараты, подтверждает факт, что пожилой возраст связан со значительным увеличением риска злокачественных новообразований (OR, 3,07; 95% ДИ, 1,98–4,62) по сравнению с более молодым возрастом, однако не было выявлено существенных различий в вероятности злокачественных новообразований (0,54, 95% ДИ, 0,28–1,05) или смерти (OR, 1,52; 95% ДИ, 0,44–5,28) у пожилых пациентов, получавших биологическое лечение, по сравнению с пожилыми пациентами, не принимавшими биологические препараты [20], что подтверждает безопасность применения ГИБТ у пожилых пациентов с иммуопосредованными заболеваниями.

P. Palakornkitti et al. изучили дерматологические нежелательные явления при применении ГИБТ, в т. ч. риски 30 кожи для разных групп биологических препаратов. Всего из PubMed было идентифицировано и отобрано 127 подходящих исследований (41 клиническое исследование, 14 наблюдательных исследований, 16 клинических исследований и 56 сообщений о случаях). Из этих исследований 76 были связаны с ингибиторами ФНО-α (25 инфликсимаб, 25 адалимумаб, 26 этанерцепт и 0 цертолизумаб), 16 были привязаны к ингибитору IL-12/23 (16 устекинумаб), 36 были связаны с ингибиторами IL-17 (19 секукинумаб, 8 иксекизумаб, 5 бродалумаб и 4 бимекизумаб), а 11 – с ингибиторами IL-23 (5 гуселькумаб, 3 тилдракизумаб, 3 ризанкизумаб). Общее количество изученных пациентов составило 671 для инфликсимаба, 11 226 для адалимумаба, 3 340 для этанерцепта, 4 614 для устекинумаба, 3 153 для секукинумаба, 3 370 для иксекизумаба, 2 620 для бродалумаба, 1 011 для бимекизумаба, 1 171 для гуселькумаба, 532 для тилдракизумаба и 930 для ризанкизумаба.

Поскольку ФНО-α регулирует многие аспекты клеточной функции, включая пролиферацию, активацию, дифференцировку и апоптоз, блокирование ФНО-α может нарушить механизм подавления опухоли за счет ингибирования цитотоксических эффектов ФНО-α. Следовательно, ингибиторы ФНО-α могут вызывать быструю пролиферацию эпителиальных опухолей. Неоднократно

в исследованиях по нежелательным эффектам биологических препаратов группы ингибиторов ФНО-α отмечается повышенный риск НМРК, к которому относятся базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома. Аналогичным образом количество меланом, наблюдавшихся у пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α, было выше, чем у пациентов, получавших лечение ингибитором ИЛ-12/23, ингибиторами ИЛ-17 и ИЛ-23. Однако существуют некоторые ограничения из-за данных о риске развития рака из включенных исследований, т. к. большинство пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ранее сталкивались с иммуносупрессивными методами лечения перед приемом ингибиторов ФНО-α (например, ПУВА-терапия). Для ингибитора ИЛ-12/23 на втором месте по частоте нежелательных дерматологических явлений были новообразования кожи (1,20%). Заболеваемость НМРК у пациентов, получавших устекинумаб, заняла третье место после этанерцепта (2,04%) и адалимумаба (1,26%). Наиболее частым типом НМРК была базальноклеточная карцинома, за которой следовал плоскоклеточный рак. Тем не менее прием устекинумаба не был связан с повышенным риском малигнизации. По сравнению с другими биологическими классами ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб, бимекизумаб) имели наименьшую частоту новообразований кожи (0,21%). Не получено определенного доказательства, подтверждающего повышенный риск злокачественных новообразований, связанный с ингибиторами ИЛ-17. Частота новообразований кожи после лечения ингибитором ИЛ-23 (гуселькумаб, тилдракизумаб, ризанкизумаб) составила 0,95%. Доброкачественные новообразования кожи встречались чаще. Зарегистрированные злокачественные новообразования в виде НМРК составили всего 0,38% [20–23].

Подобные исследования активно помогают в практике при выборе подходящего системного препарата для пациента с тяжелым и среднетяжелым псориазом с сопутствующими коморбидными состояниями. Представляем клинический случай лечения пациента с псориазом тяжелого течения и раком простаты ГИБТ ингибитором ИЛ-17.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 64 года, страдает распространенным вульгарным псориазом в течение 15 лет. Имеет сопутствующие заболевания: «Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротическая болезнь сердца. Гипертоническая болезнь II ст., артериальная гипертензия 1 ст., 2 ст., риск очень высокий. Нарушение ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия. Атерогенная дислипидемия. Пролапс митрального клапана 2 ст. Хроническая ишемия головного мозга 2 ст. Нестенозирующий, гемодинамически незначимый атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Умеренные когнитивные нарушения. Диссомния. Сахарный диабет 2-го типа». Целевой уровень HbA1c нормальный. Из анамнеза известно, что пациент длительно получал топическую терапию псориаза с временным положительным эффектом. С 2020 г. в связи с распространенностью кожного процесса, наличием ониходистрофии,

сокращением периодов ремиссий на фоне наружной терапии в течение последних лет пациент был обследован (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий холестерин и липидный профиль, мочеви́на, креатинин, С-реактивный белок, обследование на инфекции – ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис, диаскин-тест, Rg органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, консультация терапевта) с целью дальнейшего назначения ГИБТ, противопоказаний выявлено не было, и с 16.06.2020 г. начат курс ингибирования ингибитором ИЛ-17 секукинумабом (Козентикс) в дозе 300 мг (2 подкожные инъекции по 150 мг каждая) на 0, 1, 2 и 3-й нед., в последующем препарат вводился ежемесячно в качестве поддерживающей дозы начиная с 4-й нед.; параллельно получал стандартную наружную терапию (топические глюкокортикостероиды [ТГКС], эмоленты). Терапия в течение 4 мес. с выраженным положительным эффектом, отмечалась ремиссия. ГИБТ секукинумабом была отменена в связи с выявлением рака простаты. Дальнейшее лечение пациент проходил в онкологическом отделении.

Уже в декабре 2020 г. пациент снова обратился к врачу-дерматовенерологу в связи с ухудшением со стороны кожи, был поставлен диагноз «Распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия.

Псориазическая ониходистрофия». Ревматологом поликлиники был исключен псориазический артрит. В течение года была проведена наружная стандартная терапия, рекомендован лечебно-охранительный режим, однако под контроль взять заболевание не удалось. После тщательного обследования пациента консилиумом (лечащий врач-дерматовенеролог, заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии и врач-онколог) было принято решение о том, что пациенту возможно применение терапии блокатором ИЛ-17 или блокатором ИЛ-23 с осуществлением строгого динамического контроля со стороны онколога/уролога.

Клиническая картина до начала лечения представлена на *рис. 1*. Патологический кожный процесс носил хронический, распространенный характер, локализовался на коже волосистой части головы, на коже туловища (спины, грудной клетки, передней брюшной стенки, ягодиц), верхних и нижних конечностей, представлен множественными псориазическими папулами до 1 см, сливающимися в бляшки, размером до 5–7 см, ярко-розового цвета, с четкими контурами, выраженной инфильтрацией, серебристо-белыми чешуйками на поверхности, сопровождающимися зудом. В области ногтевых пластин кистей и стоп отмечался подногтевой гиперкератоз, положительный симптом «масляного пятна» и «наперстка» (точечной атрофии), очаги онихолизиса. Значение индексов

● **Рисунок 1.** Клиническая картина до начала лечения препаратом иксекизумаб, февраль 2021 г.

● **Figure 1.** Clinical picture prior to ixekizumab therapy, February 2021



оценки псориаза: BSA – 73%, PASI – 34,2, NAPSI – 47. Данные индексы отражают поражение 73% площади тела, тяжелое течение заболевания и наличие псориазической ониходистрофии.

18.02.2022 г. начат курс инициации ингибитором ИЛ-17 иксекизумабом (Талс), 80 мг подкожно по стандартной рекомендованной схеме: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая), следующее введение осуществляли через 2 нед. (одна инъекция в дозе 80 мг). В последующем препарат вводится 1 раз в 2 нед. в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 нед. с момента первого введения. После 12 нед. лечения введение 80 мг (одна инъекция) каждые 4 нед. в качестве поддерживающей терапии.

Лечение пациент переносит удовлетворительно, терапия с положительным эффектом. В результате уже к 6-й нед. лечения было достигнуто значительное улучшение, полный регресс высыпаний на коже волосистой части головы, туловища и конечностей (рис. 2), достигнут результат PASI100. Нежелательных явлений и осложнений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной систем не отмечалось. Стандартный лабораторный контроль без отрицательной динамики. Пациент получает лечение иксекизумабом по настоящее время (2024 г.) под строгим контролем врача-дерматовенеролога, онколога и находится в стадии ремиссии псориаза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение с помощью биологических методов иногда порождает неопределенность, поскольку теоретически они могут оказывать воздействие как на врожденные, так и на адаптивные пути иммунологической защиты от рака. Как говорилось выше, риски развития 30 при псориазе значительно ассоциированы с многими сопутствующими канцерогенными факторами. Повышенный риск онкологии при применении ГИБТ, и в частности анти-ИЛ-17, во многих крупных исследованиях не был подтвержден, статистически значимого увеличения риска рака у пациентов, проходящих биологическую терапию, не наблюдается. Напротив, данную группу препаратов рекомендуют как предпочтительную при подборе терапии для этой группы пациентов с псориазом, чтобы обеспечить их качественной дерматологической помощью.

В целом имеющихся данных, которыми могли бы руководствоваться дерматологи при лечении псориаза у онкологических больных, недостаточно, и большинство клинических рекомендаций содержат общие или неоднозначные сведения по лечению таких пациентов.

Рабочая группа по псориазу Испанской академии дерматологии и венерологии (AEDV) достигла консенсуса, используя метод Дельфи, по ряду рекомендаций, касающихся ведения и терапевтического подхода

● **Рисунок 2.** Клиническая картина на 6-й нед. лечения иксекизумабом

● **Figure 2.** Clinical picture at 6 weeks ixekizumab therapy



к онкологическим больным псориазом [24]. Первым важным моментом в рекомендациях, так же как и в рекомендациях Американской академии дерматологии (AAD-NPF) и Британской ассоциации дерматологов (BAD), является профилактика ЗО у пациентов с псориазом, что включает в себя информирование пациентов о их кожном заболевании и связанных с ним сопутствующих патологий, в т. ч. активное участие в скрининговых обследованиях пациентов с псориазом по раку в соответствии с их возрастом и полом, особенно применяя проактивный подход к выявлению рака кожи, оценивая состояние кожи на предмет предраковых поражений, меланомы и немеланомного рака, лимфомы [25, 26].

Основываясь на рекомендациях EuroGuiDerm, BAD, BETA-PSO, французских (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie) и испанских рекомендациях врачей общей практики, исследователи пришли к мнению, что лечение псориаза у больных активным раком необходимо обсуждать/согласовывать с онкологом/гематологом в каждом отдельном случае, оценивая активность онкологического заболевания, пользу и возможные риски при применении системного лечения псориаза. При этом в целом ацитретин и апремиласт будут наиболее подходящими небиологическими системными препаратами для лечения псориаза у онкологических больных. Использовать апремиласт рекомендуется с осторожностью из-за недостаточности данных о долгосрочной безопасности. Среди доступных биологических методов лечения анти-ИЛ-23 и анти-ИЛ-17 считаются оптимальными терапевтическими вариантами [27, 28].

Как псорален, так и фотохимиотерапия UVA (PUVA), а также фототерапия UVB расцениваются подходящими терапевтическими вариантами для пациентов с псориазом и новообразованиями в целом (активными и неактивными), кроме пациентов с кожным раком или предрасположенностью к нему [29].

Стоит обратить внимание, что руководства AEDV, EuroGuiDerm, BETA-PSO и французское руководство не рекомендуют использовать циклоспорин пациентам с псориазом и раком в анамнезе, особенно в случаях агрессивного или инвазивного плоскоклеточного рака [24–29].

Метотрексат не подходит пациентам с активными гематологическими злокачественными новообразованиями, учитывая его цитопенический эффект [24]. Спорным остается вопрос о возможности его применения у пациентов с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное среди взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом или метаболическим синдромом, выявило связь между использованием низких доз метотрексата и повышенным риском рака кожи [30]. Исследование «случай-контроль» среди населения Дании выявило связь между диагнозом рака кожи (меланомы и НМПК) и лечением метотрексатом (кумулятивная доза $\geq 2,5$ г) дозозависимым образом, хотя у пациентов с псориазом связь продолжала оставаться значимой (отношение шансов = 1,43) для базальноклеточного рака [31]. Однако в рекомендациях EuroGuiDerm и врачей общей практики говорится,

что метотрексат может использоваться в качестве системного лечения у пациентов с псориазом и раком в анамнезе в случае неадекватного ответа или противопоказаний к использованию местного лечения, фототерапии UVB или ацитретина. Аналогичным образом руководство BETA-PSO включает использование метотрексата у пациентов с псориазом, солидным, гематологическим, меланомным и немеланомным раком кожи [32, 33].

Согласно рекомендациям AEDV ингибиторы ФНО- α , такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, считаются неподходящим терапевтическим вариантом у пациентов с псориазом и гематологическими (активными или неактивными) и активными негематологическими злокачественными новообразованиями, а этанерцепт возможно рассматривать для пациентов с псориазом и немеланомным раком кожи, но не применять для пациентов с активными гематологическими злокачественными новообразованиями. Рекомендуют обсуждать применение анти-ФНО-терапии в каждом случае с онкологом, другими специалистами и самим пациентом.

Ингибитор ИЛ-12 и ИЛ-23 устекинумаб рекомендует рассматривать как один из возможных вариантов терапии у пациентов с псориазом и раком (немеланомным раком кожи и неактивными злокачественными новообразованиями) в анамнезе.

Лечение анти-ИЛ-23 и анти-ИЛ-17 является подходящим вариантом терапии у онкологических больных с псориазом. Рекомендации AEDV, EuroGuiDerm и BETA-PSO предполагают, что анти-ИЛ-23 и анти-ИЛ-17 могут использоваться у этих пациентов, хотя и с осторожностью, учитывая отсутствие опыта и данных о долгосрочной безопасности [24, 27, 32].

Для онкологических больных, получающих ингибиторы контрольных точек, характерно появление различных иммуноопосредованных кожных побочных эффектов, таких как псориаз [34, 35]. Систематический обзор обсервационных исследований показал, что наиболее распространенным в данном случае является местное лечение кортикостероидами, за которым следует использование ацитретина, системных стероидов, фототерапии, метотрексата и биологических агентов. Что касается использования новых методов лечения, различные публикации показали, что ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-23 являются эффективным и безопасным терапевтическим вариантом для лечения псориаза, связанного с иммунной активацией [36, 37]. Экспертная группа сделала вывод, что подходящим вариантом лечения онкологических больных, получающих ингибиторы контрольных точек, у которых развились или обострились другие патологии, такие как колит, гепатит, эндокринопатии и нефрит или заболевания почек, являются местные препараты и ГИБТ, а традиционное системное лечение при данных патологиях следует избегать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное изучение коморбидных патологий при псориазе привело к пониманию рисков развития ЗО у этих пациентов. Накопленный опыт клинических исследований

и наблюдений является залогом для будущих перспективных долгосрочных когортных исследований у пациентов с псориазом, у которых развилось онкологическое заболевание и лечившихся системной терапией, включая биологические препараты. Выявлено, что пациенты с псориазом, особенно средней и тяжелой степени тяжести, подвержены повышенному риску развития ЗО, особенно кожи. Поэтому врачам-дерматологам рекомендуется учитывать данный факт и обеспечивать пациентов с псориазом своевременным профилактическим скринингом, междисциплинарным подходом к ведению. Важным моментом является лечение пациентов с онкологией в анамнезе

и с активными формами онкологического процесса, при развитии ухудшения со стороны кожи, не оставлять пациента без качественного лечения, учитывая все потенциальные риски и пользу, принимать решение о системной терапии совместно с врачом-онкологом. Решение о выборе системного препарата, о назначении, отмене или возобновлении иммуномодулирующего лечения псориаза следует рассматривать в контексте конкретного вида рака у пациента.



Поступила / Received 10.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2025
Принята в печать / Accepted 18.01.2025

Список литературы / References

- Calapai F, Mannucci C, Cardia L, Currò M, Calapai G, Esposito E, Amendolia I. Suspected oncologic adverse reactions associated with interleukin-23 inhibitors in EudraVigilance: Comparative study and gender distribution. *Pharmacol Res Perspect*. 2023;11(5):e01130. <https://doi.org/10.1002/prp.2.1130>.
- Crisafulli S, Bertino L, Fontana A, Calapai F, Ingrassiotta Y, Berretta M et al. Incidence of Skin Cancer in Patients With Chronic Inflammatory Cutaneous Diseases on Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Oncol*. 2021;11:687432. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.687432>.
- Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>.
- Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27–40. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.057>.
- Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1690. <https://doi.org/10.3390/ijms21051690>.
- Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Berretta M, Cacopardo B, Pellicanò GF, Nunnari G et al. New Generation Biologics for the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. State of the Art and Considerations About the Risk of Infection. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14660. <https://doi.org/10.1111/dth.14660>.
- Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard MA et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl. 3):36–46. <https://doi.org/10.1111/jdv.12165>.
- Battista T, Gallo L, Martora F, Fattore D, Potestio L, Cacciapuoti S et al. Biological Therapy for Psoriasis in Cancer Patients: An 8-Year Retrospective Real-Life Study. *J Clin Med*. 2024;13(7):1940. <https://doi.org/10.3390/jcm13071940>.
- Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):421–429. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0024>.
- Rademaker M, Rubel DM, Agnew K, Andrews M, Armour KS, Baker C et al. Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative. *Australas J Dermatol*. 2019;60:12–18. <https://doi.org/10.1111/ajd.12889>.
- Loft ND, Vaengebjerg S, Skov L. Cancer risk in patients with psoriasis: Should we be paying more attention? *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:479–492. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1754194>.
- Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Psoriasis: A Review of the Real-World Evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1649–1658. <https://doi.org/10.1515/1649-1658>.
- Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):363–375. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0337-2>.
- Shah IA. Beneficial Role of Vitamin D in Common Cancers: Is the Evidence Compelling Enough? *WCRI*. 2020;7:e1574. https://doi.org/10.32113/wcri_20205_1574.
- Collins L, Asfour L, Stephany M, Lear JT, Skasko T. Management of Non-melanoma Skin Cancer in Transplant Recipients. *Clin Oncol*. 2019;31(11):779–788. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.08.005>.
- Paul CF, Gourraud PA. Cancer risk evaluation in psoriasis: in search of the Holy Grail? *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2547–2549. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.203>.
- He MM, Lo CH, Wang K, Polychronidis G, Wang L, Zhong R et al. Immune-mediated diseases associated with cancer risks. *JAMA Oncol*. 2022;8(2):209–219. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5680>.
- Wang X, Wang X, Wang H, Yang M, Dong W, Shao D. Association between psoriasis and lung cancer: two-sample Mendelian randomization analyses. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02297-0>.
- Rusiñol L, Camiña-Conforto G, Puig L. Biologic treatment of psoriasis in oncologic patients. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(12):1567–1578. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2152322>.
- Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1736–1743.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.032>.
- Palakornkitti P, Nimmannitya K, Rattanakaemakorn P. Biological therapy in Psoriasis: An emphasis on its dermatologic adverse events. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(4):215–230. <https://doi.org/10.12932/AP-110521-1129>.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>.
- Wu S, Xu Y, Yang L, Guo L, Jiang X. Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1294416. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1294416>.
- Puig L, Notario J, López-Ferrer A, Scheneller-Pavelescu L, Pérez B, Galache C et al. Recommendations from the Spanish Academy of Dermatology and Venereology Psoriasis Working Group on the Management of Patients with Cancer and Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(7):702–711. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.02.013>.
- Wang X, Liu Q, Wu L, Nie Z, Mei Z. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with psoriasis: An updated evidence from systematic review with meta-analysis. *J Cancer*. 2020;11(5):1047–1055. <https://doi.org/10.7150/jca.37015>.
- Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of Psoriasis With the Risk of Developing or Dying of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(12):1390–1403. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3056>.
- Lambert JLW, Segar S, Ghislain PD, Hillary T, Nikkels A, Willaert F et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 2). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1914–1923. <https://doi.org/10.1111/jdv.16683>.
- Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguiet M, Guillot B; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). 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>.
- Thataparthi A, Martin A, Liu J, Wu JJ. Risk of Skin Cancer with Phototherapy in Moderate-to-Severe Psoriasis: An Updated Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(6):68–75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9239121>.

30. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;172(6):369–380. <https://doi.org/10.7326/M19-3369>.
31. Polesie S, Gillstedt M, Schmidt SAJ, Egeberg A, Pottg rd A, Kristensen K. Use of methotrexate and risk of skin cancer: a nationwide case-control study. *Br J Cancer.* 2023;128(7):1311–1319. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02172-7>.
32. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Cs rg  Z, Boonen H et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):281–317. <https://doi.org/10.1111/jdv.16926>.
33. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G et al. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(3):194–206. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.10.005>.
34. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1255–1268. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.132>.
35. Cutroneo P, Ingrassiotta Y, Isgr  V, Rullo EV, Berretta M, Fiorica F et al. Psoriasis and psoriasiform reactions secondary to immune checkpoint inhibitors. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14830. <https://doi.org/10.1111/dth.14830>.
36. Said JT, Elman SA, Perez-Chada LM, Mita C, Merola JF, LeBoeuf NR. Treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):399–400. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.02.030>.
37. Johnson D, Patel AB, Uemura MI, Trinh VA, Jackson N, Zobniw CM et al. IL17A Blockade Successfully Treated Psoriasiform Dermatologic Toxicity from Immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(6):860–865. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.Cir-18-0682>.

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: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, переулок 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, переулок 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 Presidential Administration 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 Presidential Administration of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com

Ингибиторы интерлейкина-23 в лечении псориаза: современные перспективы и новые горизонты

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

С.И. Артемьева^{1,2}, <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

Ингибиторы интерлейкина-23 (ИЛ-23) на сегодняшний день представляют собой важный инструмент в лечении псориаза. Применение данной группы генно-инженерных биологических препаратов открывает новые перспективы для достижения долгосрочной ремиссии и улучшения качества жизни пациентов. Современные препараты, такие как гуселькумаб, демонстрируют высокую эффективность в отношении полного очищения кожи (PASI 90/100) и устойчивости результатов лечения, даже у пациентов с длительным течением заболевания или неэффективностью предыдущей терапии ингибиторами ФНО и ИЛ-17. Особый интерес вызывают современные исследования, направленные на подтверждение концепции модификации заболевания. Согласно новейшим данным, раннее вмешательство с использованием ингибиторов ИЛ-23 способствует ускоренному достижению ремиссии и увеличению частоты «суперответа», особенно у пациентов с коротким анамнезом тяжелого псориаза (≤ 2 лет). Концепция модификации заболевания (МЗ), которая определяется как устойчивое изменение патофизиологии псориаза, минимизирующее необходимость в дальнейшем лечении, подчеркивает значимость применения ингибиторов ИЛ-23. Ключевые критерии МЗ включают снижение BSA $< 1\%$ и достижение PGA 0/1 в течение 12 мес. без активной терапии. Кроме того, показано, что применение ингибиторов ИЛ-23 сопровождается снижением уровня системного воспаления и улучшением контроля субклинической активности псориатической болезни. Эти достижения открывают новые горизонты в персонализированном подходе к лечению псориаза, предоставляя возможность не только контролировать симптомы, но и изменять течение заболевания. Будущие исследования должны быть направлены также на разработку клинически применимых биомаркеров для оценки воспалительной активности, совершенствование стратегий перехода между классами препаратов и изучение долгосрочных эффектов после прекращения терапии. Ингибиторы ИЛ-23 укрепляют свои позиции как основной компонент современных терапевтических схем, предоставляя врачам и пациентам новые возможности для борьбы с псориазом.

Ключевые слова: псориаз, ингибиторы ИЛ-23, модификация заболевания, качество жизни, гуселькумаб

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Ингибиторы интерлейкина-23 в лечении псориаза: современные перспективы и новые горизонты. *Медицинский совет*. 2025;19(2):59–64. <https://doi.org/10.21518/ms2025-030>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

IL-23 inhibitors in psoriasis treatment: Current perspectives and emerging horizons

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

Sofya I. Artemyeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

¹ RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

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

Abstract

Interleukin-23 (IL-23) inhibitors have become a crucial tool in the treatment of psoriasis. This group of genetically engineered biological drugs offers promising prospects for achieving long-term remission and improving patients' quality of life. Modern therapies, such as guselkumab, demonstrate high efficacy in achieving complete skin clearance (PASI 90/100) and maintaining treatment outcomes, even in patients with a long history of the disease or previous failure with TNF or IL-17 inhibitors. Particularly noteworthy are recent studies aimed at confirming the concept of disease modification. According to the latest findings, early intervention using IL-23 inhibitors accelerates remission and increases the frequency of super-response, especially in patients with a short history of severe psoriasis (≤ 2 years). The concept of disease modification (DM), defined as a sustainable change in the pathophysiology of psoriasis that minimizes the need for ongoing treatment, underscores the importance of IL-23 inhibitors. Key criteria for DM include reducing BSA to $< 1\%$ and achieving PGA 0/1 within 12 months without active therapy. Additionally, IL-23 inhibitors have been shown to reduce systemic inflammation and improve control over subclinical psoriatic disease activity. These advancements open new horizons for a personalized approach to psoriasis treatment, enabling not only symptom control but also altering the course of the disease. Future research should focus on developing clinically applicable biomarkers for assessing inflammatory activity, optimizing strategies for transitioning between drug classes, and investigating long-term effects following therapy cessation. IL-23 inhibitors are solidifying their role as a cornerstone of modern therapeutic regimens, providing physicians and patients with new opportunities to combat psoriasis.

Keywords: psoriasis, IL-23 inhibitors, disease modification, quality of life, guselkumab

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. IL-23 Inhibitors in psoriasis treatment: Current perspectives and emerging horizons. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-030>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, которое затрагивает значительную часть населения по всему миру [1]. Согласно эпидемиологическим данным, его распространенность колеблется от 0,5% в азиатских странах до 8% в некоторых европейских регионах, что свидетельствует о значительном географическом и генетическом разнообразии предрасположенности к заболеванию. Псориаз может проявляться в любом возрасте, с двумя основными пиками заболеваемости – в 20–40 и 50–70 лет [2]. Клиническая картина заболевания варьирует от наличия ограниченных бляшек до тяжелых генерализованных форм, таких как эритродермический и пустулезный псориаз. Эти проявления часто сопровождаются выраженным зудом, болью и снижением качества жизни пациентов, ограничивая их социальное и профессиональное функционирование [3].

Тяжелые формы псориаза также ассоциированы с высоким риском развития коморбидных состояний, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, диабет второго типа и повышенный риск онкологических заболеваний кожи. Кроме того, псориаз нередко сопровождается псориатическим артритом, что еще более усугубляет клиническую картину и требует мультидисциплинарного подхода к лечению [4].

Псориаз оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, вызывая физический дискомфорт, психологический стресс и социальную стигматизацию. Таким образом, следует подчеркнуть необходимость применения эффективной, целенаправленной терапии, которая выходит за рамки простой симптоматической помощи пациентам с псориазом.

Современная терапия псориаза претерпела значительные изменения благодаря улучшению понимания патофизиологических механизмов заболевания. Центральную роль в воспалительном каскаде играют такие цитокины, как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-17 (ИЛ-17) и интерлейкин-23 (ИЛ-23). Это открытие привело к разработке целевых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые изменили парадигму лечения псориаза. В частности, ингибиторы ИЛ-17 стали важным инструментом терапии, демонстрируя высокую эффективность и относительную безопасность. Однако клиническая практика показывает, что у ряда пациентов терапия ИЛ-17 может терять свою эффективность (первичная или вторичная потеря ответа), что создает необходимость в альтернативных подходах [5].

Ингибиторы ИЛ-23, в частности препарат гуселькумаб, представляют собой перспективный класс препаратов, который показал высокую эффективность в лечении псориаза, включая случаи, устойчивые к терапии ингибиторами

ИЛ-17. ИЛ-23 играет ключевую роль в дифференцировке и активации Th17-клеток, которые считаются основными медиаторами воспаления при псориазе. Гуселькумаб избирательно связывается с субъединицей p19, уникальной для ИЛ-23, подавляя его активность и уменьшая воспалительный каскад. В отличие от более ранних биологических препаратов, таких как ингибиторы ФНО-α или ИЛ-12/23, ингибиторы ИЛ-23 обеспечивают более специфический и длительный контроль воспаления, что делает их инновационным решением для пациентов с псориазом [6].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ИЛ-23: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ингибиторы ИЛ-23 доказали свою высокую эффективность в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза. Одним из наиболее значимых исследований в этой области стало исследование GUIDE, результаты которого подчеркивают важность раннего вмешательства. Пациенты с короткой продолжительностью тяжелого псориаза (≤2 лет) достигали значительно более высоких показателей полного очищения кожи (PASI0) при применении гуселькумаба по сравнению с пациентами с длительным течением заболевания. Это подчеркивает необходимость своевременного начала терапии для достижения лучших клинических исходов и долгосрочной ремиссии [7].

ДЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И «СУПЕРОТВЕТЧИКИ»

Исследование GUIDE в рамках фазы 3b имело рандомизированный двойной слепой дизайн и включало пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза. Были проанализированы эффекты раннего вмешательства и поддержания ремиссии при различных режимах введения препарата: каждые 16 нед. (q16w) и каждые 8 нед. (q8w).

До этого было показано, что раннее вмешательство увеличивает вероятность достижения статуса «суперответчика» (PASI = 0 на 20-й и 28-й нед.). Также было установлено, что схема введения каждые 16 нед. (q16w) не уступает схеме каждые 8 нед. (q8w) в поддержании контроля заболевания (PASI <3).

В исследовании GUIDE особое внимание уделялось поддержанию ремиссии у «суперответчиков» после отмены терапии. Потеря ответа определялась как PASI >5, и такие пациенты могли возобновить лечение.

В исследование вошли 273 «суперответчика», из которых 50,5% имели короткую продолжительность заболевания (≤2 года), а 49,5% – длительное течение заболевания (>2 года). Медиана времени без лечения составила 302 дня. У пациентов с коротким анамнезом псориаза этот показатель был значительно выше (378 дней против

259 дней у пациентов с длительным течением заболевания, $p < 0,001$). На 116-й нед. 20,9% пациентов сохранили PASI < 3 , а 8,4% достигли PASI0 (полное очищение кожи). Пациенты с коротким анамнезом показали лучшие результаты: на 116-й нед. у них наблюдались более высокие показатели PASI < 3 (30,4 против 11,1%, $p < 0,001$). Среди этой группы также отмечалась более высокая сохранность ответа: PASI < 3 наблюдался у 87,8% пациентов против 64,0% у пациентов с длительным течением заболевания. Даже при возобновлении терапии пациенты с коротким анамнезом быстрее восстанавливали показатели PASI < 3 , что подтверждает важность своевременного начала лечения [7].

Эти данные подчеркивают потенциал ингибиторов ИЛ-23 в достижении устойчивого контроля заболевания, минимизации нагрузки на пациента и снижении частоты повторных курсов терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ МОДИФИКАЦИИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Терапия ингибиторами ИЛ-23 открывает новые горизонты в лечении псориаза, включая концепцию модификации течения заболевания (МЗ) – важное направление современной дерматологии. МЗ подразумевает устойчивое снижение активности патологического процесса с минимизацией необходимости в дальнейшем лечении.

Международный Дельфийский консенсус разработал рекомендации для определения МЗ [8]:

1. Раннее начало терапии: инициация лечения сразу после постановки диагноза повышает вероятность устойчивой ремиссии.

2. Критерии оценки МЗ: поддержание BSA $< 1\%$ и PGA 0/1 в течение 12 мес. после прекращения лечения. Эти показатели считаются более практичными, чем PASI, для оценки клинического ответа.

3. Будущие направления: разработка биомаркеров для оценки течения заболевания, изучение возможностей раннего вмешательства и дополнительные исследования для подтверждения концепции МЗ в реальной клинической практике.

РАННЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО И ПОДДЕРЖАНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ

Как показали результаты ряда исследований, раннее вмешательство не только улучшает клинические исходы, но и может способствовать модификации течения заболевания. Например, данные о снижении уровня воспалительных биомаркеров, таких как ИЛ-17А, ИЛ-22 и β -дефензин 2, подтверждают способность ингибиторов ИЛ-23 подавлять системное воспаление и снижать риск рецидивов [9–15].

Таким образом, данные исследований показывают, что раннее вмешательство гуселькумабом способствует более длительным периодам без лечения и лучшим результатам. «Суперответчики» с коротким анамнезом тяжелого псориаза демонстрировали более длительный период без

терапии и значительно лучшие показатели PASI. Эти данные подчеркивают важность раннего лечения и возможность модификации течения заболевания.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Одним из ключевых преимуществ ингибиторов ИЛ-23 является их высокая безопасность и переносимость. В отличие от более ранних биологических препаратов, ингибиторы ИЛ-23 имеют низкий риск развития серьезных побочных эффектов, таких как инфекции или злокачественные новообразования. В ходе клинических исследований большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести, включая головную боль и назофарингит. Частота серьезных нежелательных явлений, требующих прекращения терапии, составила менее 2% [7, 16–19].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ «ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ» ТЕРАПИИ С ИНГИБИТОРОВ ИЛ-17 НА ИЛ-23

Переход между ингибиторами ИЛ-17 и ИЛ-23 представляет собой значимый инструмент в управлении псориазом, особенно для пациентов, у которых ранее проводимая терапия ингибиторами ИЛ-17 оказалась недостаточно эффективной или сопровождалась потерей ответа. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая эти два класса ингибиторов, зарекомендовали себя как наиболее эффективные терапевтические опции. Однако клинические данные показывают, что даже при успешной терапии может возникнуть необходимость смены препарата из-за развития вторичной неэффективности лечения.

Одним из исследований, посвященных изучению «перехода» с ингибиторов ИЛ-17 на ИЛ-23, является ретроспективный анализ данных 48 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза [20]. Наблюдение проводилось в период с 2017 по 2023 г. Средний возраст участников составил 56,5 года, а средний индекс тяжести псориаза (PASI) до «переключения» находился на уровне 11,6. Основной причиной смены препарата была либо первичная (отсутствие ответа на терапию), либо вторичная (потеря ответа со временем) неэффективность ингибиторов ИЛ-17.

Результаты исследования показали, что переход на ингибиторы ИЛ-23 обеспечил выраженное улучшение клинических показателей. Уже через 16 нед. терапии средний показатель PASI снизился с 11,6 до 3,3, что свидетельствует о значительном ослаблении воспалительного процесса и уменьшении пораженной площади кожи. На 28-й нед. показатель PASI продолжил снижаться, достигнув уровня 2,0, а к 52-й нед. снизился до 1,4, что указывает на практически полное очищение кожи у большинства пациентов. Достижение полного клиренса кожи (PASI100) наблюдалось у 24% пациентов на 16-й нед. и у 61,9% к 48-й нед. При этом у 76,2% участников был достигнут PASI90, что подразумевает 90-процентное улучшение состояния кожи [20].

Прекращение терапии из-за недостаточной эффективности потребовалось лишь у 14,3% пациентов, что

подчеркивает хорошую переносимость и клиническую применимость ингибиторов ИЛ-23 даже у «небионаивных» пациентов.

Важным аспектом исследования стала роль «перехода» с ингибиторов ИЛ-17 на ИЛ-23 для персонализированного подхода к лечению псориаза. Авторы работы акцентируют внимание на том, что ключевым фактором успеха является учет индивидуальных особенностей пациента, включая длительность заболевания, предшествующий опыт терапии и наличие сопутствующих заболеваний. Например, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут потребовать более тщательного мониторинга состояния на фоне терапии [20].

Эти данные подтверждают, что ингибиторы ИЛ-23 являются безопасным и действенным вариантом лечения для пациентов, у которых ингибиторы ИЛ-17 оказались неэффективными. Кроме того, препараты из этого класса продемонстрировали особую эффективность у «бионаивных» пациентов, что делает их перспективной первой линией терапии.

Несмотря на существующие литературные данные на сегодняшний день существует необходимость проведения дальнейших исследований с привлечением более крупных выборок пациентов. Это позволит уточнить факторы, влияющие на успех «переключения», и разработать более точные стратегии управления заболеванием [21].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГУСЬЕКУМАБОМ ПАЦИЕНТА С АНАМНЕЗОМ ПОТЕРИ ОТВЕТА НА ИНГИБИТОРЫ ИЛ-17

Пациент М. 57 лет наблюдается в ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» с диагнозом «Псориаз бляшечный, распространенная форма, тяжелое течение. Псориазическая ониходистрофия кистей и стоп. Псориазический артрит, HLA-B27-ассоциированный, двусторонний сакроилиит II ст., эрозивный полиартрит III Rg ст., дактилит кистей, энтезиты, высокая активность (BASDAI – 4,4, DAPSA – 70), функциональная недостаточность II».

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2-й ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Ожирение 2-й степени (ИМТ – 35,49 кг/м²). Сахарный диабет 2-го типа.

Предъявлял жалобы на распространенные высыпания, изменения ногтевых пластин, боль и скованность в шейном отделе позвоночника, боль и припухлость в мелких суставах кистей и стоп, коленных суставах, утреннюю скованность.

Страдает псориазом с 2013 г., псориазический артрит и спондилит дебютировали в 2017 г. с артрита мелких суставов кистей. По месту жительства получал наружную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты (БПВП), неоднократно

курсы фототерапии. В 2019 г. назначены системные БПВП: метотрексат 15–25 мг в нед. перорально, терапия с плохой переносимостью (тошнота, слабость, головная боль) и недостаточной эффективностью.

В связи с тяжестью течения псориазического процесса инициирован ГИБП. Первым препаратом был ингибитор (и) ИЛ-17А секукинумаб по стандартной схеме, получен хороший эффект в отношении суставов, практически полное очищение кожи в течение 56 нед. В дальнейшем отмечалось постепенное ускользание эффекта с последующим обострением псориаза кожи и артрита. Позже пациент проживал в другом городе, где в связи с обострением псориаза проведена внутригрупповая смена ГИБП на иИЛ-17А нетакимаб. Данную терапию пациент получал в течение 2 лет с положительным эффектом, в дальнейшем отметилась появившаяся и постепенное распространение псориазических бляшек, усиление суставной симптоматики. При обращении в ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» установлена высокая активность заболевания: BSA – 23%, PASI – 27,8 (рис. 1). Дообследован врачом-ревматологом с оценкой степени активности псориазического артрита: BASDAI – 4,2, DAPSA – 27,1. Проведена оценка влияния заболевания на качество жизни DLQI 19. В связи с тяжестью псориаза проведена смена терапии на препарат ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб по схеме 100 мг подкожно на 0-й, 4-й нед., далее 1 раз в 8 нед. Через 12 нед. терапии отмечена выраженная положительная динамика псориаза кожи и купирование жалоб на суставы. На фоне 28 нед. терапии сохраняется практически полное очищение кожи: BSA <1, PASI <2 (рис. 2), жалоб пациент не предъявляет. В целом отмечено улучшение качества жизни пациента (DLQI0).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует успешность использования ингибитора ИЛ-23, гуселькумаба, у пациента с анамнезом потери ответа на терапию ингибиторами ИЛ-17. Это подчеркивает важность

● **Рисунок 1.** Пациент М. до лечения с диагнозом «псориаз артропатический L40.5». Динамика кожного патологического процесса

● **Figure 1.** Patient M. diagnosed with “arthropathic psoriasis” (ICD-10 diagnostic code L40.5) before treatment. Changes in the skin pathological process



● **Рисунок 2.** Пациент М.: динамика кожного процесса через 28 нед. терапии BSA <1, PASI <2

● **Figure 2.** Patient M.: changes in the skin pathologic process at 28 weeks of therapy BSA <1, PASI <2



индивидуализированного подхода к выбору терапии для пациентов с псориазом, особенно в случаях, когда предшествующее лечение оказывается неэффективным.

Основой успеха терапии ингибиторами ИЛ-23 является их способность более избирательно воздействовать на воспалительный каскад. В отличие от ингибиторов ИЛ-17, которые преимущественно подавляют эффекторные механизмы, ингибиторы ИЛ-23 воздействуют на более ранние этапы патогенеза заболевания, предотвращая активацию и дифференцировку Th17-клеток. Это объясняет их эффективность даже у пациентов, которые потеряли ответ на терапию ингибиторами ИЛ-17.

Результаты клинического случая также согласуются с данными исследований, демонстрирующих, что ингибиторы ИЛ-23 обеспечивают длительную ремиссию и высокую частоту достижения PASI90 и PASI100. Важным аспектом терапии являются ее безопасность и хорошая переносимость, что делает ингибиторы ИЛ-23 привлекательным вариантом как для «переключения», так и для начала лечения у «бионаивных» пациентов.

Следует отметить, что при «переключении» терапии важным фактором успеха является учет анамнеза пациента, включая длительность заболевания, предшествующий терапевтический опыт и наличие сопутствующих

заболеваний. В представленном случае раннее распознавание потери ответа на ингибиторы ИЛ-17 и переход на терапию гуселькумабом позволили достичь значительных улучшений, включая практически полное очищение кожи.

Тем не менее для оптимизации использования ГИБП необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволят лучше понять механизмы потери ответа на ингибиторы ИЛ и определить оптимальные подходы к «переключению» терапии. Это поможет разработать персонализированные алгоритмы лечения и улучшить клинические исходы у пациентов с псориазом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай подтверждает эффективность и безопасность гуселькумаба для лечения пациентов с псориазом, потерявших ответ на терапию ингибиторами ИЛ-17. Успех терапии обусловлен не только фармакологическими свойствами препарата, но и своевременной сменой терапевтической стратегии.

Ингибиторы ИЛ-23 обеспечивают длительный контроль воспалительного процесса, минимизируя необходимость частой смены терапии. Это делает их ценным инструментом для управления псориазом, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания или историей неэффективности предшествующего лечения.

В дальнейшем акцент должен быть сделан на разработке биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию, изучение факторов, влияющих на успех «переключения», и проведение исследований с привлечением более крупных выборок. Такие усилия помогут внедрить персонализированный подход в лечении псориаза и улучшить качество жизни пациентов.



Поступила / Received 19.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2025
Принята в печать / Accepted 18.01.2025

Список литературы / References

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>.
2. 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>.
3. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
4. 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>.
5. 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>.
6. Dapavo P, Siliquini N, Mastorino L, Avallone G, Merli, Agostini A et al. Efficacy, safety, and drug survival of IL-23, IL-17, and TNF-alpha inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2021;33(4):2352–2357. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1961998>.
7. Жукова ОВ, Артемьева СИ. Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет*. 2023;17(14):24–34. <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.
8. Zhukova OV, Artemyeva SI. The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(14):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.
9. Schäkel K, Reich K, Asadullah K, Pinter A, Jullien D, Weisenseel P et al. Early disease intervention with guselkumab in psoriasis leads to a higher rate of stable complete skin clearance (clinical super response): Week 28 results from the ongoing phase IIIb randomized, double-blind, parallel-

- group, GUIDE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(10):2016–2027. <https://doi.org/10.1111/jdv.19236>.
8. Eyerich K, Krueger J, Stahle K, Conrad C, Armstrong A, Gniadecki R et al. An international Delphi consensus to define a clinically appropriate definition of disease modification for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(5):e424–e427. <https://doi.org/10.1111/jdv.19652>.
 9. 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>.
 10. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
 11. Fitz L, Zhang W, Soderstrom C, Fraser S, Lee J, Quazi A et al. Association between serum interleukin-17A and clinical response to tofacitinib and etanercept in moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(7):790–797. <https://doi.org/10.1111/ced.13561>.
 12. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, Song M, Shen YK, Li S et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J Invest Dermatol.* 2019;139(12):2437–2446.e2431. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.016>.
 13. Jin, T Sun Z, Chen X, Wang Y, Li R, Ji S, Zhao Y. Serum Human Beta-Defensin-2 Is a Possible Biomarker for Monitoring Response to JAK Inhibitor in Psoriasis Patients. *Dermatology.* 2017;233(2–3):164–169. <https://doi.org/10.1159/000475809>.
 14. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P et al. B-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923–932.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.038>.
 15. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke W-D, Kunz S, Asadullah K et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36(5):1309–1323. <https://doi.org/10.1002/eji.200535503>.
 16. Ogdie A, Merola JF, Mease PJ, Ritchlin CT, Scher JU, Lafferty KP et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who had inadequate efficacy and/or intolerance to one prior tumor necrosis factor inhibitor: study protocol for SOLSTICE, a phase 3B, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Rheumatol.* 2024;8(1):20. <https://doi.org/10.1186/s41927-024-00386-7>.
 17. Strober B, Coates LC, Lebwohl MG, Deodhar A, Leibowitz E, Rowland K et al. Long-Term Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of Eleven Phase II/III Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drug Saf.* 2024;47(1):39–57. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01361-w>.
 18. Lebwohl MG, Merola JF, Rowland K, Miler M, Yang YW, Yu J et al. Safety of guselkumab treatment for up to 5 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses across seven clinical trials with more than 8600 patient-years of exposure. *Br J Dermatol.* 2023;189(1):42–52. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad115>.
 19. Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Ruggiero A. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab for Moderate to Severe Psoriasis: A 3-Year Real-Life Retrospective Study. *Psoriasis.* 2022;12:205–212. <https://doi.org/10.2147/PTT.S372262>.
 20. Giordano S, Dapavo P, Ortoncelli M, Stroppiana E, Verrone A, Quagliano P et al. Interclass Switch between IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis: A Real-Life, Long-Term, Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2023;12(24):7503. <https://doi.org/10.3390/jcm12247503>.
 21. Megna M, Ruggiero A, Martora F, Vallone Y, Guerrasio G, Potestio L. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab in Psoriasis Patients Who Failed Anti-IL17: A Two-Year Real-Life Study. *J Clin Med.* 2024;13(9):2691. <https://doi.org/10.3390/jcm13092691>.

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

Артемяева 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; ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva, Researcher and Dermatovenereologist, State Budgetary Healthcare Institution, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Assistant of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; sofya.chern@gmail.com

Псориаз и его влияние на здоровье печени: что нужно знать дерматологу

Е.В. Денисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>, evdenissova@rambler.ru

К.В. Каткова², <https://orcid.org/0000-0002-7794-489X>, gladyshevsk@gmail.com

К.Т. Плиева², <https://orcid.org/0000-0001-9351-1034>, kristina.plieva.9090@mail.ru

О.В. Жукова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

И.М. Корсунская^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

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

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

Резюме

Псориаз ассоциирован с широким рядом соматических заболеваний. Он имеет общие звенья патогенеза с псориатическим артритом и воспалительными заболеваниями кишечника, сосуществует с сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями эндокринной системы, а также у пациентов с псориазом довольно часто наблюдаются заболевания печени. В частности, до 65% пациентов страдают от неалкогольной жировой болезни печени. Также при псориазе наблюдаются идиопатические изменения со стороны биохимических показателей крови, которые, предположительно, вызваны метаболическими нарушениями, употреблением алкоголя и гепатотоксичной терапией, назначаемой для лечения псориаза. Собственный ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с псориазом и псориатическим артритом показал, что примерно у 30% пациентов имеются изменения в уровнях таких биохимических показателей, как АлТ, АсТ и общий билирубин, а по результатам УЗИ-исследования у части пациентов выявлены признаки различных патологий гепатобилиарной системы. Как показывает наш многолетний опыт, у пациентов с псориазом и нарушениями гепатобилиарной системы хороший результат дает назначение адеметионина. Данный препарат демонстрирует более быстрый эффект по сравнению с некоторыми другими гепатопротекторными средствами. Его длительный прием в течение 1–2 мес. позволяет нормализовать биохимические показатели крови, а также отмечается снижение уровня тревожности и эмоциональной лабильности, к которым склонны пациенты с псориазом. Хотелось бы отметить, что для своевременного назначения гепатопротекторной терапии пациентам с псориазом необходим регулярный мониторинг изменений со стороны печени, которые могут возникнуть как из-за коморбидных состояний, так и в результате приема гепатотоксичных препаратов.

Ключевые слова: псориаз, нарушения гепатобилиарной системы, лекарственные поражения печени, адеметионин, воспаление

Для цитирования: Денисова ЕВ, Каткова КВ, Плиева КТ, Жукова ОВ, Корсунская ИМ. Псориаз и его влияние на здоровье печени: что нужно знать дерматологу. *Медицинский совет*. 2025;19(2):66–70. <https://doi.org/10.21518/ms2025-043>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis and its impact on liver health: What a dermatologist needs to know

Elena V. Denisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>, evdenissova@rambler.ru

Ksenia V. Katkova², <https://orcid.org/0000-0002-7794-489X>, gladyshevsk@gmail.com

Kristina T. Plieva², <https://orcid.org/0000-0001-9351-1034>, kristina.plieva.9090@mail.ru

Olga V. Zhukova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

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

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

³ RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Psoriasis is associated with a wide range of somatic diseases and conditions. It shares some common components of pathogenesis with psoriatic arthritis and inflammatory bowel diseases, coexists with cardiovascular diseases and endocrine disorders. In addition, liver diseases are quite often diagnosed in patients with psoriasis. In particular, up to 65% of patients have non-alcoholic fatty liver disease. Idiopathic changes in blood biochemical values have also been observed in psoriasis. These changes are thought to be caused by metabolic disorders, alcohol consumption, and hepatotoxic therapy prescribed as part of treatment for psoriasis. Our own retrospective chart review of patients with psoriasis and psoriatic arthritis showed alterations in biochemical parameters, such as the level of ALT, AST and total bilirubin in about 30% of patients. In addition, ultrasound findings demonstrated that some patients had signs of various hepatobiliary tract disorders. Based on our many years of experience, we found that administration of ademetionine in patients with psoriasis and hepatobiliary tract disorders resulted

in significant improvement in burden of disease. This drug has a more rapid onset of action than some other hepatoprotective agents. 1–2 months of its regular use was able to normalize biochemical blood levels. Besides, a decreased level of anxiety and emotional instability, to which patients with psoriasis are prone, is observed. It should be noted that timely administration of hepatoprotective therapy in patients with psoriasis require regular monitoring of liver changes, which can develop both due to comorbidities and intake of hepatotoxic drugs.

Keywords: psoriasis, hepatobiliary tract disorders, drug-induced liver injury, ademetonine, inflammation

For citation: Denisova EV, Katkova KV, Plieva KT, Zhukova OV, Korsunskaya IM. Psoriasis and its impact on liver health: What a dermatologist needs to know. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):66–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-043>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз связан с огромным количеством различных сопутствующих заболеваний. Классически он считался заболеванием, ограниченным кожей, однако чем больше обнаруживалось патогенетических факторов, тем шире становился спектр связанных с ним заболеваний. Неоспоримым является то, что молекулярные пути, вовлеченные в псориаз, и те, которые приводят к другим заболеваниям, значительно пересекаются. Некоторые из них широко признаны клиницистами (например, псориагическая артропатия, увеит, воспалительные заболевания кишечника), поскольку они имеют схожие патогенетические факторы [1, 2]. Псориаз также был описан как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний из-за хронического системного воспаления [3]. Некоторые данные свидетельствуют даже о схожем патогенезе псориагической бляшки и бляшек при атеросклерозе [4]. Недавние исследования показывают повышенную распространенность неалкогольной жировой болезни печени, эректильной дисфункции, апноэ во сне, целиакии и психологических расстройств [3, 5–8].

Сообщалось, что до 65% пациентов с псориазом страдают неалкогольной (или метаболически связанной) жировой болезнью печени (НАЖБП) [9]. Метаанализ, проведенный в 2022 г., выявил ОШ 2,03 для развития НАЖБП по сравнению с пациентами без псориаза, однако причинно-следственную связь доказать не удалось [6].

Связь между хроническим стрессом и обострениями или развитием многих различных заболеваний давно наблюдается [10], и до 72% пациентов с псориазом испытывают сильный психологический стресс примерно за 1 мес. до появления псориагических поражений [11].

Кроме того, возросший объем доказательств предполагает возможную связь с классическими аутоиммунными заболеваниями печени, такими как нейтрофильный холангит или первичный цирроз [12]. Системное лечение, включая метотрексат (МТ) и циклоспорин (ЦиА), связано с потенциальной гепатотоксичностью, вызванной либо прямым повреждением печени, либо иммуносупрессией, либо как иммуноопосредованным, так и прямым повреждением печени [13], поэтому лечение пациентов с псориазом представляет собой терапевтическую проблему.

Идиопатическое нарушение биохимии печени при псориазе мало описано в научной литературе. E. Tula et al. провели ретроспективный обзор 518 пациентов с псориазом, из них были оценены нарушение биохимии печени

и потенциальная связь с наиболее распространенными факторами риска (ожирение, сахарный диабет, употребление алкоголя, гепатотоксичные препараты, дислипидемия, инфекционный гепатит) [14]. Повышение уровня печеночных ферментов было определено как идиопатическое у пациентов без выявленного фактора риска: 4% легкого/умеренного и 8% тяжелого повышения показателей функции печени [14].

Повышение уровня печеночных ферментов у пациентов с псориазом в основном связано с употреблением токсичных для печени веществ (57%), за которым следует неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (22%) [14]. Сообщается, что различные препараты, принимаемые пациентами с псориазом, являются гепатотоксичными. Наиболее распространенными противопсориагическими препаратами, связанными с повышением уровня печеночных ферментов, являются МТХ и ацитретин (АЦИТ). В большинстве случаев уровни печеночных ферментов лишь слегка повышены [14]. МТХ уже несколько лет считается одной из основных причин повышения уровня печеночных ферментов у пациентов с псориазом. Это системное лекарственное средство и средство для подавления иммунной системы, используемое для лечения умеренного и тяжелого псориаза и псориагического артрита (ПсА). МТХ является наиболее часто используемым препаратом, изменяющим течение болезни, и ревматическим препаратом (DMARD), более 70% пациентов с ПсА продолжают принимать этот препарат. МТХ редко вызывает клинически значимую гепатотоксичность и чаще встречается у пациентов с ПсА [15].

НАЖБП охватывает непрерывный спектр состояний печени от простого стеатоза до стеатогепатита (НАСГ) с риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [16]. Распространенность НАЖБП в общей популяции составляет от 10 до 25%, в то время как среди пациентов с псориазом этот показатель еще выше и составляет от 17 до 65% в зависимости от рассматриваемых исследований [17–22]. НАСГ встречается у 20% пациентов с НАЖБП [18] и в целом демонстрирует большую тенденцию к развитию у пациентов с псориазом [23]. Фактически у пациентов с НАЖБП/НАСГ и псориазом более высокий индекс тяжести псориаза (PASI) и С-реактивный белок, чем у пациентов только с псориазом [20–22]. Кроме того, псориаз описывается как важный предиктор прогрессирующего фиброза печени [21]. В соответствии с ранее обсуждаемыми данными псориаз и НАЖБП имеют общий провоспалительный фон и могут поддерживать и усиливать друг друга.

В нашей повседневной практике довольно часто встречаются печеночные изменения у пациентов с псориазом. Так, ретроспективный анализ 511 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в МНПЦДК ДЗМ «Клиника им. В.Г. Короленко» за 6 мес. показал, что 349 из них имели диагноз «вульгарный псориаз», у 162 – диагноз «псориаз артропатический». Согласно полученным данным, у пациентов имелись различные отклонения в работе гепатобилиарной системы. Наблюдались изменения в лабораторных показателях, отклонения от нормы по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также часть пациентов имела сопутствующую патологию со стороны органов гепатобилиарной системы. Среди пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз» по результатам биохимического анализа крови отмечалось повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) у 107 пациентов, уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) у 78 пациентов, общего билирубина у 56 пациентов. По результатам ультразвукового исследования эхо-признаки гепатомегалии наблюдались у 30 пациентов, эхо-признаки диффузных изменений по типу стеатогепатоза у 44 пациентов, эхо-признаки билиарного сладжа у 2 пациентов, эхо-признаки дискинезии желчевыводящих путей у 11 пациентов, эхо-признаки полипоза желчного пузыря у 3 пациентов.

Среди пациентов с диагнозом «псориаз артропатический» по результатам биохимического анализа крови отмечалось повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) у 51 пациентов, уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) у 41 пациента, общего билирубина у 24 пациентов. По результатам ультразвукового исследования эхо-признаки гепатомегалии наблюдались у 14 пациентов, эхо-признаки диффузных изменений по типу стеатогепатоза и поджелудочной железы у 23 пациентов, эхо-признаки билиарного сладжа у 2 пациентов, эхо-признаки дискинезии желчевыводящих путей у 12 пациентов, эхо-признаки полипоза желчного пузыря у 2 пациентов, также у 1 пациента имелись эхо-признаки диффузно-неоднородных изменений печени по типу цирротических.

Среди пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз» у 28 имелись хронические инфекционные заболевания: 2 пациента имели сопутствующий диагноз «вирусный гепатит В», 23 пациента с вирусным гепатитом С, 3 пациента имели вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Среди пациентов с диагнозом «псориаз артропатический» хронические инфекционные заболевания были у 14 пациентов: 4 пациента имели сопутствующий диагноз «вирусный гепатит В», 8 пациентов с вирусным гепатитом С, 2 пациента имели ВИЧ.

В терапии данной группы пациентов необходимо применение гепатопротекторных средств. В ранее проведенном нами исследовании, в котором приняло участие 253 пациента с диагнозом «псориаз», оценивалось влияние гепатопротекторов на биохимические показатели крови¹. В результате было продемонстрировано, что S-адеметионин является более эффективным гепатопротектором по сравнению с эссенциальными фосфолипидами. Так, в ходе терапии в группе пациентов, получавших Гептрал®, уровень

АЛТ снизился на 36% по сравнению с первоначальными повышенными значениями, в то время как в группе пациентов, получавших гепатопротекторную терапию Эссенциале Н Форте, значения АЛТ снизились лишь на 22%. Содержание АСТ у пациентов, принимавших Гептрал®, уменьшилось на 11%, приблизившись к верхней границе нормы, у пациентов, получавших Эссенциале Н Форте, уровень АСТ снизился лишь на 5%. Содержание общего билирубина в крови в обеих группах снизилось до нормальных значений. Также после применения курса адеметионина отмечается значительное снижение уровня тревожности, улучшение общего эмоционального состояния и самочувствия [24].

S-адеметионин (SAmе) – это аминокислота, встречающаяся во всем организме, и она действует как косубстрат для переноса метила. Метилирование важно во многих системах, включая метилирование генетического материала (важный эпигенетический механизм), а также клеточный рост и восстановление [25].

SAmе является активной формой метионина в организме. Он образуется из субстрата L-метионина и АТФ, катализируемого S-адеметионинсинтетазой. Благодаря трансформации метильных, серных и аминопропильных групп SAmе участвует в детоксикации метаболизма желчных кислот и генерации глутатиона, улучшает текучесть клеточных мембран, способствует синтезу и секреции желчных кислот во многих аспектах и предотвращает повреждение и некроз клеток печени [26–28]. Еще в 1990 г. SAmе был обобщен как эффективное лечение внутрипеченочного холестаза, вызванного лекарственными средствами, включая эстроген, тауролитохолат, хлорпромазин и т.д. [29]. Он может облегчить симптом зуда и восстановить общий билирубин сыворотки и сывороточную ЩФ до нормы. Y. Perlamutrov et al. провели многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 105 пациентов с ЛПП с холестазом (иммунодепрессантами), чтобы охарактеризовать российское население, получающее SAmе в качестве гепатопротектора против ЛПП, вызванного иммунодепрессантами. Результаты показали, что уровни АЛТ, АСТ, ТБИЛ, ЩФ и ГГТ значительно снизились после лечения SAmе, а симптомы внутрипеченочного холестаза, такие как зуд, усталость и желтуха, улучшились [30]. На российском рынке адеметионин представлен оригинальным препаратом Гептрал® (Abbott Laboratories, Германия) и выпускается в нескольких формах – таблетки и лиофилизат для приготовления раствора.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Применение SAmе у пациентов с псориазом не только положительно влияет на динамику биохимических показателей крови, но также на фоне приема препарата улучшаются клинические проявления заболевания. В качестве примера приводим историю болезни пациента В. 40 лет. Диагноз «псориаз» установлен более 10 лет назад. Процесс протекал с периодами обострений, преимущественно в весенне-осенний период 2 раза в год, которые разрешались на фоне применения маевой терапии топическими ГКС. Настоящее обострение связывает с перенесенной

¹ Денисова ЕВ. Фармакотерапия псориаза с учетом роли метилирования ДНК в генах CD-3-клеток: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.10. М., 2016.

● **Рисунок 1.** Пациент В., до начала терапии
● **Figure 1.** Patient B. prior to therapy



● **Рисунок 2.** Пациент В., через 14 дней терапии
● **Figure 2.** Patient B. after a 14-day course of therapy



коронавирусной инфекцией, когда после купирования признаков вирусного заболевания отметил появление многочисленных элементов сыпи, которые быстро распространились, и процесс приобрел практически генерализованный характер. При обращении к дерматологу по месту жительства был направлен на госпитализацию в круглосуточный стационар ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ «Клиника им. В.Г. Короленко». При поступлении – патологический процесс носит островоспалительный билатеральный симметричный характер, эфлоресценции представлены инфильтрированными папулами и обширными бляшками (местами занимают анатомические области) насыщенно-розовой окраски, в пределах которых серебристо-белое шелушение и пропитанные экссудатом чешуйко-корки PASI 68 (рис. 1).

При поступлении обращает на себя внимание повышенный уровень печеночных ферментов в биохимическом анализе крови – АЛТ 156 МЕ/л, АСТ 98 МЕ/л, на УЗИ ОБП – без особенностей, анализ крови на вирусные гепатиты – отрицательно. Проведен курс комбинированной терапии, в рамках которой применялся гепатопротекторный препарат

Гептрал® 400 мг в/в кап. №10. На фоне проведенного лечения тенденция к нормализации показателей функции печени – АЛТ 73 МЕ/л, АСТ 48,6 МЕ/л. Также отмечается выраженная положительная динамика кожного процесса – индекс PASI снизился на 75% (рис. 2).

Вероятной причиной реактивной воспалительной реакции как со стороны кожи, так и со стороны гепатобилиарной системы могло быть как прямое цитотоксическое действие вируса, так и применяемые препараты для лечения коронавирусной инфекции. Применение препарата Гептрал® с учетом его гепатопротективных и иммуномодулирующих свойств является патогенетически обоснованным и эффективным. Пациенту рекомендовано продолжить прием адеметионина в таб-

летированной форме в течение 2 мес. для нормализации биохимических показателей крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения со стороны печени у больных псориазом могут быть следствием как системной терапии, так и коморбидных состояний. Следовательно, пристальное внимание к профилю печеночных проб является обязательным у данной группы пациентов. Это позволит своевременно назначить гепатопротекторную терапию и предотвратить негативное влияние на печень вне зависимости от причины нарушений. Одним из препаратов выбора в дерматологической практике для терапии лекарственных поражений печени является адеметионин (Гептрал®), который следует назначать длительным курсом в течение 1–2 мес. до нормализации уровня биохимических показателей крови. MC

Поступила / Received 19.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2025
Принята в печать / Accepted 30.01.2025

Список литературы / References

- Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Both Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Bidirectional 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Dermatol.* 2022;158(11):1262–1268. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.3682>.
- Fraga NA, Oliveira Mde F, Follador I, Rocha Bde O, Rêgo VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol.* 2012;87(6):877–883. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000600009>.
- Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(13):1670–1680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.009>.
- Соболев ВВ, Саутин МЕ, Пирузян АЛ, Соболева АГ, Корсунская ИМ. Общие механизмы и медиаторы воспаления в развитии атеросклероза и псориаза. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;15(2):16–19. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/d27/psoriaz.pdf>.
- Sobolev VV, Sautin MYe, Piruzyan AL, Soboleva AG, Korsunskaya IM. Common Mechanisms and Mediators of Inflammation in Atherosclerosis and Psoriasis. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;15(2):16–19. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/d27/psoriaz.pdf>.
- Halioua B, Chelli C, Misery L, Taieb J, Taieb C. Sleep Disorders and Psoriasis: An Update. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00699. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1991>.
- Näslund-Koch C, Bojesen SE, Gluud LL, Skov L, Vedel-Krogh S. Non-alcoholic fatty liver disease is not a causal risk factor for psoriasis: A Mendelian randomization study of 108,835 individuals. *Front Immunol.* 2022;13:1022460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1022460>.
- Kędra K, Janeczko K, Michalik I, Reich A. Sexual Dysfunction in Women and Men with Psoriasis: A Cross-Sectional Questionnaire-Based Study. *Medicina.* 2022;58(10):1443. <https://doi.org/10.3390/medicina58101443>.
- Hedemann TL, Liu X, Kang CN, Husain MI. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. *Gen Hosp Psychiatry.* 2022;75:30–37. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2022.01.006>.
- Balak DMW, Piaseiro S, Kasujee I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients with Psoriasis: A Review of the Hepatic Effects of Systemic Therapies. *Psoriasis.* 2021;11:151–168. <https://doi.org/10.2147/PTT.S342911>.
- McEwen BS. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(Suppl. 2):17180–17185. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121254109>.
- Polenghi MM, Molinari E, Gala C, Guzzi R, Garutti C, Finzi AF. Experience with psoriasis in a psychosomatic dermatology clinic. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1994;186:65–66. <https://doi.org/10.2340/00015551866566>.
- Al-Harbi NO, Nadeem A, Al-Harbi MM, Zoheir KMA, Ansari MA, El-Sherbeeney AM et al. Psoriatic inflammation causes hepatic inflammation with concomi-

- tant dysregulation in hepatic metabolism via IL-17A/IL-17 receptor signaling in a murine model. *Immunobiology*. 2017;222(2):128–136. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.10.013>.
13. Mancini S, Amorotti E, Vecchio S, de Leon MP, Roncucci L. Infliximab-related hepatitis: Discussion of a case and review of the literature. *Internal and Emergency Medicine*. 2010;5(3):193–200. <https://doi.org/10.1007/s11739-009-0342-4>.
 14. Tula E, Ergun T, Seckin D, Ozgen Z, Avsar E. Psoriasis and the liver: problems, causes and course. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):194–199. <https://doi.org/10.1111/ajd.12460>.
 15. Helliwell PS, Taylor WJ; CASPAR Study Group. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol*. 2008;35(3):472–476. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18203324>.
 16. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Can Med Assoc J*. 2005;172(7):899–905. <https://doi.org/10.1503/cmaj.045232>.
 17. Zhang H, Bernuzzi F, Lleo A, Ma X, Invernizzi P. Therapeutic Potential of IL-17-Mediated Signaling Pathway in Autoimmune Liver Diseases. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:436450. <https://doi.org/10.1155/2015/436450>.
 18. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):10–15. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.015>.
 19. Boström EA, Ekstedt M, Kechagias S, Sjöwall C, Bokarewa MI, Almer S. Resistin is Associated with Breach of Tolerance and Anti-nuclear Antibodies in Patients with Hepatobiliary Inflammation. *Scand J Immunol*. 2011;74(5):463–470. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02592.x>.
 20. Barak V, Selmi C, Schlesinger M, Blank M, Agmon-Levin N, Kalickman I et al. Serum inflammatory cytokines, complement components, and soluble interleukin 2 receptor in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):178–182. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.010>.
 21. Harada K, Shimoda S, Sato Y, Isse K, Ikeda H, Nakanuma Y. Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol*. 2009;157(2):261–270. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03947.x>.
 22. Zhao J, Zhao S, Zhou G, Liang L, Guo X, Mao P et al. Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(4):485–494. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.539624>.
 23. Bo X, Broome U, Remberger M, Sumitran-Holgersson S. Tumour necrosis factor α impairs function of liver derived T lymphocytes and natural killer cells in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2001;49(1):131–141. <https://doi.org/10.1136/gut.49.1.131>.
 24. Tobin D, Vuckovic A, Sarris J. Targeting Divergent Pathways in the Nutritional Management of Depression. *Nutrients*. 2024;16(16):2806. <https://doi.org/10.3390/nu16162806>.
 25. Finkelstein JD. Methionine Metabolism in Mammals. *J Nutr Biochem*. 1990;5:228–237. [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(90\)90070-2](https://doi.org/10.1016/0955-2863(90)90070-2).
 26. Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs*. 1994;48(2):137–152. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448020-00002>.
 27. Lieber CS. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. *J Hepatol*. 1999;30(6):1155–1159. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80274-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80274-8).
 28. Almasio P, Bortolini M, Pagliaro L, Coltorti M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Drugs*. 1990;40(Suppl. 3):111–123. <https://doi.org/10.2165/00003495-199000403-00011>.
 29. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, Orlov E, Bolotnikova N. Ademetionine in Treatment of Drug Induced Liver Injury: an Observational Study in Russian Patients, Receiving Immunosuppressive Therapy for Psoriasis. *Int J Pharm Sci Res*. 2014;5(12):5163–5169. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(12\).5163-69](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69).
 30. Соболев ВВ, Денисова ЕВ, Соболева АГ, Корсунская ИМ, Чекалин ЕВ, Золотаренко АД, Брускин СА. Метилирование генов в CD3+ клетках при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;16(1):40–43. <https://doi.org/10.17816/dv36791>.
Sobolev VV, Denisova EV, Soboleva AG, Korsunskaya IM, Chekalin EV, Zolotarev AD, Bruskin SA. Gene methylation in CD3+ cells in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;16(1):40–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv36791>.

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: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

Денисова Елена Валерьевна, к.м.н., с.н.с., Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 30; заместитель заведующего филиалом по медицинской части, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; evdenissova@rambler.ru

Каткова Ксения Васильевна, врач-дерматолог, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; gladyshchik@gmail.com

Плиева Кристина Таировна, врач-дерматолог, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kristina.plieva.9090@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 30; ведущий научный сотрудник, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; marykor@bk.ru

Information about authors:

Elena V. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Deputy Head of the Branch for Medical Affairs, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; evdenissova@rambler.ru

Ksenia V. Katkova, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; gladyshchik@gmail.com

Kristina T. Plieva, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kristina.plieva.9090@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; marykor@bk.ru

Клинико-анамнестические особенности дисгидротической экземы: одномоментное исследование

А.С. Шачнев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1655-8992>, dr.shachnev@gmail.com

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

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

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

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

Резюме

Введение. Дисгидротическая экзема (ДЭ) – распространенная разновидность экземы, характеризующаяся везикулярными или буллезными высыпаниями на коже кистей и (или) стоп, склонная к хроническому и рецидивирующему течению, рефрактерности к проводимой терапии и развитию осложнений.

Цель. Провести анализ клинико-анамнестических особенностей дисгидротической экземы. Дать описание клинических случаев ДЭ и опыта наружной терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 132 пациента (55 мужчин и 77 женщин) с ДЭ в возрасте от 19 до 78 лет. Средний возраст составил $33,7 \pm 10,3$ года. Для оценки тяжести течения ДЭ использовался Индекс площади поражения и степени тяжести ДЭ (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index, DASI), для оценки зуда использовалась визуально-аналоговая шкала, ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS).

Результаты. Отягощенный аллергоанамнез выявлен у 40,1% пациентов, atopический анамнез – у 18,2% пациентов. Гипергидроз кистей и стоп диагностирован у 3,8% пациентов. Средний балл индекса DASI составил 12,6 вне зависимости от пола ($p = 0,096$). Особенности клинического течения ДЭ характеризовались преобладанием легкой (68,2%) и средней степени тяжести (31,0%) с локализацией патологического процесса преимущественно на коже кистей в 73,5% случаев. Кожный зуд сопровождал высыпания в 54,5% случаев. Наружная терапия кремом, содержащим бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1% и клотримазол 1%, показала высокую эффективность в терапии острого и подострого течения ДЭ кистей и стоп, осложненных вторичной инфекцией. Препарат продемонстрировал достижение клинического эффекта «чистой кожи» у 82,1% пациентов с ДЭ.

Выводы. Изучение анамнестических и клинических особенностей ДЭ важно для оптимизации системной и наружной терапии заболевания, анализа факторов риска, позволяющих контролировать течение заболевания и разрабатывать индивидуальные схемы профилактики обострений.

Ключевые слова: дисгидротическая экзема, клинические особенности, наружная терапия, бетаметазона дипропионат, гентамицин, клотримазол

Для цитирования: Шачнев АС, Жукова ОВ, Касихина ЕИ. Клинико-анамнестические особенности дисгидротической экземы: одномоментное исследование. *Медицинский совет.* 2025;19(2):73–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-054>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and anamnestic features of dyshidrotic eczema: A cross-sectional study

Aleksandr S. Shachnev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1655-8992>, dr.shachnev@gmail.com

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

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

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, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. Dyshidrotic eczema (DE) is a common type of eczema characterized by vesicular or bullous rashes on the skin of hands and (or) feet, prone to chronic and recurrent course, refractoriness to therapy and development of complications.

Aim. To analyze the clinical and anamnestic features of dyshidrotic eczema. Describe clinical cases of DE and experience with external therapy.

Materials and methods. The study included 132 patients (55 men and 77 women) with DE aged 19 to 78 years, the average age was 33.7 ± 10.3 years. To assess the severity of the course of DE, The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index (DASI) was used, and a visual analog scale, The Visual Analogue Scale (VAS), was used to assess itching.

Results. Aggravated allergic anamnesis was revealed in 40.1% of patients, atopic anamnesis – in 18.2% of patients. Hyperhidrosis of hands and feet was diagnosed in 3.8% of patients. The mean DASI index score was 12.6 regardless of gender ($p = 0.096$).

The clinical course of DE was characterized by predominance of mild (68.2%) and moderate severity (31.0%) with localization of the pathological process mainly on the skin of hands in 73.5% of cases. Cutaneous itching accompanied the rashes in 54.5% of cases. External therapy with cream containing betamethasone dipropionate 0.05%, gentamicin sulfate 0.1% and clotrimazole 1% showed high efficacy in the treatment of acute and subacute course of DE of hands and feet complicated by secondary infection. The drug demonstrated achievement of the clinical effect of "clear skin" in 82.1% of patients with DE.

Conclusions. The study of anamnestic and clinical features of DE is important for optimization of systemic and external therapy of the disease, analysis of risk factors that allow to control the course of the disease and develop individual schemes for prevention of exacerbations.

Keywords: dyshidrotic eczema, clinical features, topical therapy, betamethasone dipropionate, gentamicin, clotrimazole

For citation: Shachnev AS, Zhukova OV, Kasikhina EI. Clinical and anamnestic features of dyshidrotic eczema: A cross-sectional study. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(2):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-054>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дисгидротическая экзема (ДЭ), или острый рецидивирующий везикулярный дерматит кистей и стоп, – разновидность экземы, характеризующейся везикулярными или буллезными элементами на коже латеральной поверхности пальцев кистей и/или стоп, коже ладоней и/или подошв, склонной к длительному и рецидивирующему течению, развитию осложнений, резистентности к проводимой терапии и негативному влиянию на качество жизни [1–3].

Распространенность ДЭ, по данным различных отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований, может варьировать от 6,0 до 53,1% в структуре экзематозных поражений кистей и стоп [4, 5]. ДЭ преимущественно регистрируется в возрастной группе 20–30 лет, что подчеркивает актуальность решения проблемы у лиц молодого и работоспособного возраста [6, 7]. Риск развития заболевания среди мужчин и женщин примерно одинаков. Несмотря на имеющиеся различия результатов исследований, посвященных изучению гендерных особенностей заболевания, более частая регистрация случаев ДЭ отмечается у молодых женщин [8, 9]. Пик дебюта заболевания среди женщин приходится на возраст 15–25 лет, у мужчин – на 30–40 лет [10]. Манифестация или рецидивы ДЭ, как правило, отмечаются в теплое время года и в жаркую погоду [6, 9, 11].

Этиопатогенез ДЭ до настоящего времени изучен недостаточно. Отсутствие четкого понимания этиологии и патогенеза привело к изучению наиболее часто встречающихся провоцирующих или предполагаемых факторов риска, ассоциированных с дебютом заболевания, среди которых основными являются: генетическая предрасположенность, атопия, контактная аллергия, дерматофитная инфекция в отдаленном месте, прием лекарственных препаратов, а также общие и неспецифические воздействия, такие как длительный контакт с водой, курение, стресс, гипергидроз и др. [3, 9].

Клинически ДЭ проявляется высыпаниями в виде глубоко расположенных микровезикул, иногда сливающихся между собой, и в редких случаях образующих крупные пузыри. Экссудативные элементы локализуются на коже,

преимущественно латеральной, а также тыльной поверхности пальцев кистей и (или) стоп, ладонной поверхности кистей и (или) подошвенной поверхности стоп [3, 6]. Везикулы имеют диаметр от 1 до 2 мм и внешне напоминают «пуддинг из тапиоки» или представлены глубоко расположенными плотными пузырьками, которые просвечивают сквозь эпидермис, напоминая «зерна саго» [12, 13]. Высыпания могут локализоваться как на фоне неизменной кожи или сопровождаться эритемой. Эволюция везикул приводит к формированию микроэрозий с отслаивающимися обрывками эпидермиса по периферии, через 2–3 нед. процесс разрешается с явлениями десквамации. Повторные обострения процесса могут наблюдаться с различной периодичностью. В хронической стадии формируется застойная эритема, шелушение и трещины, процесс нередко осложняется присоединением вторичной инфекции [3, 8].

В острой стадии появление новых везикул сопровождается зудом различной интенсивности, от умеренного до сильного. Пациентов беспокоит продромальный зуд, который может предшествовать везикуляции [8, 14–16]. Острая и хроническая стадии дисгидротической экземы могут наблюдаться одновременно [6]. В тяжелых случаях поражение кожи может распространяться на всю ладонную или подошвенную поверхность [12]. Интервалы между обострениями могут составлять недели или месяцы. Рецидивы могут возникать настолько часто, что дисгидротическая экзема перерастает в хроническую и рецидивирующую форму [17]. Поражение кожи при ДЭ носит симметричный характер [6, 15]. В 80% случаев ДЭ поражает кожу кистей [6]. По данным европейского многоцентрового исследования, проведенного Agner T. et al. в 2017 г., сочетанное поражение кистей и стоп отмечалось у 10,3% больных везикулярной экземой [18].

Анализ отечественной литературы продемонстрировал актуальность изучения современных клинических особенностей ДЭ, что имеет важное значение в отработке тактики терапии у пациентов с хроническим течением заболевания.

Цель – провести анализ клинико-анамнестических особенностей дисгидротической экземы, дать описание клинических случаев ДЭ и опыта наружной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование.

Критерии включения: возраст старше 18 лет и установленный диагноз «дисгидротическая экзема кистей и (или) стоп». Классификация экземы проведена в соответствии с классификацией МКБ-10 – L30.1.

Критерии не включения не запланированы. Контрольная группа не формировалась.

В исследование были включены данные 132 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ в период с марта 2022 по август 2023 г.

Клиническое обследование включало сбор данных анамнеза настоящего заболевания, сбор аллергологического анамнеза (фармакологический анамнез; пищевой анамнез; анамнез настоящего заболевания; анамнез респираторных проявлений атопии; семейный анамнез аллергических и атопических заболеваний), наличие вредных привычек, физикальный осмотр.

Для оценки зуда использовалась визуально-аналоговая шкала, ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS) [19]. Интенсивность зуда оценивалась на момент опроса больного в интервале от 0 до 10, где 0 – отсутствие зуда, 10 – его максимальная интенсивность. Интерпретация результатов шкалы ВАШ оценивается согласно отметке пациента на визуальной шкале, где 1–3 – легкий зуд, 4–7 – умеренный, 8–9 – сильный, 10 – очень сильный [20].

Для клинической оценки тяжести ДЭ и эффективности проводимой терапии использовался Индекс площади поражения и степени тяжести дисгидротической экземы (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index, DASI) для оценки степени тяжести ДЭ, который основан на балльной оценке четырех основных параметров: везикул, эритемы, шелушения и зуда, а также учитывает площадь поражения. Максимальная сумма баллов DASI равна 60, где 0–15 – слабая, 16–30 – умеренная и 31–60 – тяжелая [19, 21].

Анализ данных проводился с помощью программы Microsoft Excel, версия 2016, для расчетов и построения графиков использовалась программа StatTech версии 4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Описательная статистика представлялась в виде анализа структуры выборки по отдельным критериям (в % от общего количества), анализа средних значений полученных результатов $\pm$ стандартного отклонения (SD). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Пирсона (χ^2). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличных от нормального). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 132 пациента с дисгидротической экземой в возрасте от 19 до 78 лет. Среди них мужчин было 55 (41,7%), женщин – 77 (58,3%). Средний возраст пациентов составил $33,7 \pm 10,3$ года. Давность процесса составила $3,7 \pm 5,3$ года.

На отсутствие связи обострений ДЭ и времени года указали 43 (32,6%) пациента, в то же время связывают обострение со временем года 89 (67,4%) больных, среди которых наиболее часто пациенты отмечают обострение зимой – 42 (31,8%), летом – 32 (24,2%), весной – 8 (6%) и осенью – 7 (5,3%).

Указание на отягощенный аллергоанамнез было у 53 (40,1%) больных ДЭ. На сенсibilизацию к пыльцевым аллергенам указали 14 (10,6%) пациентов, к эпидермальным аллергенам – 21 (15,9%), пищевым – 20 (15,2%). Из пищевых продуктов наиболее часто обострение провоцировали цитрусовые фрукты (11,4%) и шоколад (3,0%). Непереносимость лекарственных препаратов отмечали 15 (11,4%) пациентов. Различные нежелательные реакции вызывали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) у 3 (2,2%) больных ДЭ, антибиотики пенициллинового ряда – у 5 (3,8%), сульфаниламиды – у 2 (1,5%). Среди лекарственных средств, провоцирующих нежелательные реакции, указывались в единичных случаях макролиды, тетрациклины, ацетилцистеин и азатиоприн.

На сопутствующие атопические заболевания указали 24 (18,2%) пациента с ДЭ. Атопический дерматит наблюдался у 16 (12,1%) пациентов, бронхиальная астма – у 8 (6,0%), аллергический риноконъюнктивит – у 1 (0,8%). У 5 (3,8%) пациентов ДЭ сопутствовал гипергидроз кистей и стоп. Наличие вредных привычек (регулярное курение сигарет и других табачных изделий) отметил 21 (16,0%) пациент.

При оценке индекса площади поражения и степени тяжести дисгидротической экземы (DASI) средний балл составил $12,6 \pm 7,4$. Таким образом, среди пациентов преобладало течение ДЭ легкой степени тяжести. Средний балл DASI у мужчин составил $14,1 \pm 8,7$, что свидетельствует о высокой частоте встречаемости более тяжелых и распространенных форм ДЭ у мужчин. Общая оценка DASI показывает, что течение заболевания легкой степени тяжести было диагностировано у 68,2% ($n = 90$), средней степени – у 31% ($n = 41$), тяжелой – у 1 (0,8%) пациента (табл. 1). При анализе DASI в зависимости от пола не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,096$). При оценке связи возраста и DASI связь отсутствовала ($p = 0,417$).

При физикальном обследовании острый процесс выявлен у 60 (45,5%), подострый – у 72 (54,5%). Высыпания были представлены везикулами, микроэрозиями и мелкопластинчатыми чешуйками.

Выявлены существенные различия в особенностях анатомической локализации очагов ДЭ у мужчин и женщин (табл. 2). ДЭ кистей чаще регистрировалась у женщин – 61 (79,2%), однако выявить статистически значимые различия по половому признаку не удалось.

- **Таблица 1.** Распределение пациентов с дисгидротической экземой по степени тяжести процесса с учетом пола, абс., %
- **Table 1.** Distribution of patients with Dyshidrotic eczema according to the severity of the process, taking into account gender, abs., %

Показатель	Мужчины (n = 55)	Женщины (n = 77)	Итого (n = 132)
Средний балл DASI (M±m)	14,1±8,7	11,5±6,1	12,6±7,4
Легкая степень тяжести	36 (65,5%)	54 (70,1%)	90 (68,2%)
Средняя степень тяжести	18 (32,7%)	23 (29,9%)	41 (31%)
Тяжелая степень	1 (1,8%)	-	1 (0,8%)

- **Таблица 2.** Частота локализации дисгидротической экземы с учетом пола пациентов, абс., %
- **Table 2.** The frequency of localization of dyshidrotic eczema, taking into account the gender of patients, abs., %

Локализация процесса	Мужчины (n = 55)	Женщины (n = 77)	Итого (n = 132)
Правая кисть	13 (23,6%)	15 (19,5%)	28 (21,2%)
Левая кисть	3 (5,5%)	6 (7,8%)	9 (6,8%)
Симметричный процесс на коже кистей	20 (36,4%)	40 (51,9%)	60 (45,5%)
Правая стопа	5 (9,1%)	4 (5,2%)	9 (6,8%)
Левая стопа	-	4 (5,2%)	4 (3,0%)
Симметричный процесс на коже стоп	8 (14,5%)	5 (6,5%)	13 (9,9%)
Сочетанное поражение кистей и стоп	6 (10,9%)	3 (3,9%)	9 (6,8%)

- **Таблица 3.** Характер течения дисгидротической экземы у пациентов мужского и женского пола
- **Table 3.** The nature of the course of dyshidrotic eczema in male and female patients

Характер течения дисгидротической экземы	Мужчины (n, %)	Женщины (n, %)	Итого (n, %)
Неосложненная	36 (27,3%)	64 (48,5%)	100 (75,8%)
Осложненная	19 (14,4%)	13 (9,8%)	32 (24,2%)

- **Таблица 4.** Значения визуально-аналоговой шкалы оценки зуда у пациентов с дисгидротической экземой
- **Table 4.** Visual analogue scale values of itch assessment in patients with dyshidrotic eczema

Интенсивность зуда	Мужчины (n = 55)	Женщины (n = 77)	Итого (n = 132)
Общий средний балл (M ± m)	2,9 ± 3,4	3,5 ± 3,3	3,28 ± 3,3
Нет зуда (n, %)	29 (52,7%)	31 (40,3%)	60 (45,5%)
Легкий зуд (n, %)	4 (7,3%)	9 (11,7%)	13 (9,8%)
Умеренный зуд (n, %)	17 (31,0%)	30 (39,0%)	47 (35,6%)
Сильный зуд (n, %)	5 (9,0%)	7 (9,0%)	12 (9,0%)
Очень сильный зуд (n, %)	-	-	-

($\chi^2 = 0,077$, $p < 0,05$). Сочетанное поражение кистей и стоп и вовлечение обеих стоп чаще наблюдалось у мужчин без существенных различий по полу ($p = 0,163$). Были выявлены клинические различия особенностей патологического процесса отдельных анатомических зон. Процесс носил симметричный характер с вовлечением кожи обеих кистей у 60 (45,5%) больных с ДЭ, изолированное поражение только правой кисти – у 28 (21,2%), с меньшей частотой ДЭ развивалась на коже левой кисти у 9 (6,8%) человек (табл. 2). Вовлечение в процесс доминирующей руки наблюдалось у 90 (68,2 %) пациентов с ДЭ. Нами выявлены различия в локализации высыпаний ДЭ на коже стоп: симметричное поражение стоп наблюдали у 13 (9,9%) пациентов, вовлечение в процесс только правой стопы – у 9 (6,8%) и только кожи левой стопы – у 4 (3,0%) (табл. 2).

Клиническая картина ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, наблюдалась у 32 (24,2%) пациентов. У 75,8% пациентов заболевание протекало без клинических признаков вторичного инфицирования (табл. 3).

Среднее значение интенсивности зуда, согласно оценке по шкале ВАШ, составило $3,28 \pm 3,3$, показатель которого соответствовал легкому зуду, без существенных различий у мужчин и женщин ($p = 0,374$).

Об отсутствии зуда сообщили 60 (45,5%) больных дисгидротической экземой из общего числа наблюдаемых. Незначительный (легкий) зуд был у 13 (9,8%), умеренный – у 47 (35,6%) и сильный зуд – у 12 (9,0%) пациентов. Среди анкетированных по визуально-аналоговой шкале ВАШ отметку «очень сильный зуд» не указал ни один из опрошенных (табл. 4).

Всем 32 пациентам с осложненным течением ДЭ в качестве топической терапии был назначен крем с фиксированной комбинацией, содержащий 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола (Акридерм ГК) по схеме 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 28-й день. В качестве системного лечения были назначены антигистаминные препараты.

На фоне наружной терапии кремом Акридерм ГК клиническое разрешение высыпаний наблюдалось через 14 дней у 17 (53,1%) пациентов. Значительное улучшение процесса отмечалось на 7-й день у 13 (40,6%) и на 14-й день – у 6 (18,7%) пациентов с ДЭ. Улучшение отмечено у 5 (17,9%) пациентов на 14-й день терапии. Суммарный процент относительного числа пациентов с достигнутым терапевтическим успехом по шкале DASI общей клинической оценки врача составил 100%. Снижение тяжести симптомов по шкале по сравнению с исходным уровнем продемонстрировало снижение на 77,97% (в 4,54 раза). Относительное число пациентов (%) с достигнутым терапевтическим успехом на уровне 75–99% составило 17,9%. Относительное число пациентов с достигнутым терапевтическим успехом на уровне 100% составило 82,1%.

Динамика эффективности наружной терапии отражена в табл. 5 и на рис. 1, 2.

● **Таблица 5.** Динамика индекса DASI у пациентов с дисгидротической экземой до и после лечения

● **Table 5.** Dynamics of DASI index in dyshidrotic eczema patients before and after treatment

Показатель	До лечения	После лечения
Острое течение (n = 11)	17,2 ± 8,7	0,6 ± 0,7
Подострое течение (n = 21)	21 ± 19,9	0,5 ± 0,9

Случаев развития нежелательных явлений, связанных с применением наружной терапии, не было отмечено. Лабораторные показатели крови у наблюдаемых нами пациентов находились в пределах референтных значений или клинически незначимо отклонялись от нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании индекса площади поражения и степени тяжести ДЭ средний балл индекса DASI составил 12,6 с преобладанием в изучаемой выборке ДЭ преимущественно легкой, умеренной и редко тяжелой степени тяжести соответственно. Анализ показал отсутствие связи пола и степени тяжести ($p = 0,096$), однако средний балл DASI у мужчин составил 14,1, что свидетельствует о высокой частоте встречаемости более тяжелых и распространенных форм ДЭ у мужчин.

По данным С. Schnopp et al., ДЭ характеризуется локализацией патологического процесса на ладонях у 75% больных, на подошвах – у 25% [22]. Клиническая картина наблюдаемых нами пациентов демонстрировала существенные различия в особенностях анатомической локализации очагов ДЭ. У 97 (73,5%) пациентов патологический процесс локализовался преимущественно на коже кистей, что, по-видимому, связано с более частыми контактами кожи рук с потенциальными провоцирующими факторами и аллергенами. На коже стоп ДЭ в нашем исследовании процесс развивался у 19,7% пациентов, но также отличается от данных, полученных в других исследованиях [22]. При описании клинической картины ДЭ большинство авторов упоминают симметричное расположение процесса [6, 15, 23]. По данным нашего исследования, у 45,5% пациентов имелось симметричное поражение кистей и у 9,9% – стоп. В то же время изолированное поражение только правой кисти встречалось часто и наблюдалось в 21,2% случаев, только левой кисти – в 6,8%. С изолированным процессом в области стоп наблюдались 9,8% больных ДЭ. Таким образом, односторонний процесс наблюдался у одной трети пациентов с ДЭ.

Согласно литературным данным, развитие экссудативного процесса при ДЭ сопровождается зудом [8, 14]. По результатам нашего анализа отсутствие зуда отмечали 45,5% пациентов с ДЭ.

На связь эпизодов обострения ДЭ с сезонностью указали 67,4% пациентов: в холодное время года – 31,8%, в летний период – 24,2%. Данные результаты могут различаться от других исследований, проводимых в Юго-Восточной Азии или в Европе [4, 15].

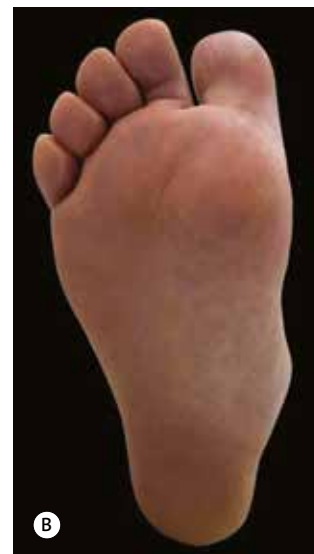
● **Рисунок 1.** Пациентка Ж., 36 лет. Клинические проявления дисгидротической экземы кистей до лечения (А) и на 14-й день терапии кремом Акридерм ГК (В)

● **Figure 1.** Patient W., 36 years old. Dyshidrotic eczema clinical manifestation before the treatment (А) and on the 14th day of therapy (В)



● **Рисунок 2.** Пациент М., 50 лет. Клинические проявления дисгидротической экземы до лечения (А) и на 10-й день терапии (В)

● **Figure 2.** Patient M., 50 years old. Dyshidrotic eczema clinical manifestation before the treatment (А) and on the 10th day of therapy (В)



Ограничением данного исследования можно считать недостаточную выборку групп пациентов с тяжелой формой ДЭ и клиническими характеристиками буллезных высыпаний. Клиническая картина у наблюдаемых нами пациентов с поражением кожи ладоней и подошв была представлена исключительно везикулярными высыпаниями. Подсчет индекса DASI ассоциирован с существенными искажениями результата в случае сочетанного поражения кожи кистей и стоп, при котором считаются средние значения, что может потенциально занижать степень тяжести ДЭ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Ж. 36 лет обратилась с жалобами на рецидивирующие, зудящие высыпания и шелушение на коже кистей. Из анамнеза известно, что вышеописанные симптомы беспокоят в течение четырех лет. Аллергический анамнез отягощен, имеется аллергия на цитрусовые фрукты, в детстве наблюдалась с диагнозом «атопический дерматит». Обострения чаще отмечала в холодное время года без четкой связи с какими-либо провоцирующими факторами. Текущие симптомы беспокоят в течение трех недель, отмечает, что воспалительный процесс, как правило, начинается с появления пузырьков и зуда на ладонях и боковых поверхностях пальцев, после чего начинает распространяться, поражая преимущественно кожу ладоней и пальцев кистей. Амбулаторное лечение не получала.

Объективно кожный патологический процесс носил подострый воспалительный симметричный характер, локализованный преимущественно на коже ладонной поверхности кистей и латеральной поверхности пальцев и представленный очагами бледно-розовой эритемы, множественными сгруппированными эритематозными микровезикулами с плотной покрывкой, напоминающими зерна саго, микроэрозиями с ободком из отслаивающегося эпидермиса, мелкопластинчатыми чешуйками, медово-желтыми корочками. Субъективно отмечался умеренный периодический зуд (рис. 1А).

Лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови, мочи – в пределах референсных значений. В микроскопическом исследовании элементы патогенного гриба не обнаружены. Исследование микробного биоценоза кожи проводили культуральным методом (бактериологическое исследование биоматериала на условно-патогенную микрофлору). С очагов поражения на тыле кистей были выделены культуры *Staphylococcus aureus* 10 х 5 КОЭ/мл. Уровень общего IgE составил 46 МЕ/мл.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования был выставлен диагноз «дисгидротическая экзема кистей, осложненная вторичным инфицированием, средней степени тяжести, обострение». DASI – 24.

В качестве топической терапии пациентке был назначен крем с фиксированной комбинацией бетаметазона дипропионата 0,05% и гентамицина сульфата 0,1% по схеме 2 раза в сутки в течение 14 дней

с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 28-й день. В качестве системного лечения были назначены антигистаминные препараты, даны рекомендации по уходу за кожей. На 14-й день терапии кожный патологический процесс и зуд полностью регрессировали, отмечалось полное восстановление микрорельефа кожи кистей (рис. 1В). DASI – 0. Дополнительно после окончания основного курса была рекомендована поддерживающая терапия и выданы правила рационального ухода за кожей с ДЭ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент М. 50 лет обратился с жалобами на высыпания и шелушение на коже правой стопы. Из анамнеза известно, что вышеописанные симптомы беспокоят с двух лет с периодическими рецидивами без явных провоцирующих факторов. Аллергологический анамнез и анамнез по atopическим заболеваниям не отягощен. Текущие симптомы беспокоят в течение двух недель. Амбулаторное лечение не получал.

Объективно кожный патологический процесс носил подострый воспалительный ограниченный характер, локализованный преимущественно на коже подошвенной поверхности правой стопы и представленный очагами множественными, одиночными и сгруппированными эритематозными микровезикулами с плотной покрывкой, напоминающими зерна саго, микроэрозиями с ободком из отслаивающегося эпидермиса, мелкопластинчатыми чешуйками, серозными корочками. Субъективно – без особенностей (рис. 2А).

Лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови, мочи – в пределах референсных значений. В микроскопическом исследовании элементы патогенного гриба не обнаружены. При бактериологическом исследовании биоматериала на условно-патогенную микрофлору с очагов поражения на коже стоп была выделена монокультура *Staphylococcus aureus* 10 х 7 КОЭ/мл. Показатель общего IgE не превышал референсных значений, <2,5 МЕ/мл.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования был выставлен диагноз «дисгидротическая экзема правой стопы, осложненная вторичным инфицированием, легкой степени тяжести, обострение». DASI – 10.

В качестве топической терапии пациенту была назначена монотерапия кремом с фиксированной комбинацией бетаметазона дипропионата 0,05% и гентамицина сульфата 0,1% по схеме 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 28-й день, эмоленды, даны рекомендации по уходу за кожей. На 10-й день терапии кожный патологический процесс полностью регрессировал, отмечалось восстановление микрорельефа кожи правой стопы (рис. 2В). DASI – 0. Дополнительно после окончания основного курса была рекомендована поддерживающая терапия.

ВЫВОДЫ

Таким образом, современное клиническое течение ДЭ характеризуется преобладанием легкой (68,2%) и средней степени тяжести (31,0%) с локализацией патологического процесса на коже кистей в 73,5% случаев. У мужчин заболевание протекает тяжелее и носит распространенный характер. Кожный зуд сопровождал высыпания в 54,5% случаев. Процесс осложнялся вторичным инфицированием у 24,2% больных ДЭ.

Топическая патогенетически обоснованная терапия ДЭ, осложненная вторичным инфицированием, должна проводится вне зависимости от пола, возраста, степени тяжести, особенностей локализации и выраженности субъективной симптоматики. Фиксированная комбинация, содержащая бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1% и клотримазол 1% (Акридерм ГК, лекарственная форма крем), показала высокую эффективность в терапии острого и подострого течения ДЭ кистей и стоп,

осложненной вторичной инфекцией. Суммарный процент относительного числа пациентов с достигнутым терапевтическим успехом по шкале DASI общей клинической оценки врача составил 100%. Снижение тяжести симптомов по шкале, по сравнению с исходным уровнем, продемонстрировало снижение на 77,97% (в 4,54 раза). Препарат продемонстрировал достижение клинического эффекта «чистой кожи» у 82,1% пациентов с ДЭ, что позволяет рекомендовать его пациентам в качестве препарата выбора для лечения различных форм дисгидротической экземы.

Таким образом, изучение анамнестических и клинических особенностей ДЭ важно для оптимизации системной и наружной терапии заболевания, анализа факторов риска, позволяющих контролировать течение заболевания и разрабатывать индивидуальные схемы профилактики обострений.



Поступила / Received 27.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2025

Принята в печать / Accepted 14.02.2025

Список литературы / References

1. Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatol Clin*. 2009;27(3):337–353. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.05.013>.
2. Coenraads PJ. Hand eczema. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1829–1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp110408>.
3. Шачнев АС, Жукова ОВ, Касихина ЕИ. Дисгидротическая экзема: клинико-эпидемиологические особенности и тактика терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(5):230–238. <https://doi.org/10.21518/ms2024-081>. Shachnev AS, Zhukova OV, Kasikhina EI. Dyshidrotic eczema: clinical and epidemiological features and therapy tactics. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):230–238. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-081>.
4. Meding B, Swanbeck G. Epidemiology of different types of hand eczema in an industrial city. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(3):227–233. <https://doi.org/10.2340/0001555569227233>.
5. Clement A, Ferrier le Bouedec MC, Crepy MN, Raison-Peyron N, Tetart F et al. Hand eczema in glove-wearing patients. *Contact Dermatitis*. 2023;89(3):143–152. <https://doi.org/10.1111/cod.14357>.
6. Leung A, Barankin B, Hon EKL. Dyshidrotic Eczema. *Enliven: Pediatr Neonatol Biol*. 2014;1(1):2. <https://doi.org/10.7759/cureus.10839>.
7. Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):4–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.16061>.
8. Lofgren SM, Warshaw EM. Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy. *Dermatitis*. 2006;4(17):165–181. <https://doi.org/10.2310/6620.2006.05021>.
9. Wollina U. Pompholyx: a review of clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(5):305–314. <https://doi.org/10.2165/11533250-000000000-00000>.
10. Яковлев АБ, Круглова ЛС. Дисгидроз и дисгидрозиформные дерматозы: особенности клиники, диагностики и лечения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(4):72–78. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181704172>. Yakovlev AB, Kruglova LS. Dyshidrosis and dyshidrotic dermatoses: characteristics of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(4):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181704172>.
11. Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P, Napalia S. Hand eczema. *Indian J Dermatol*. 2014;59(3):213–224. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.131372>.
12. Calle Sarmiento PM, Chango Azanza JJ. Dyshidrotic Eczema: A Common Cause of Palmar Dermatitis. *Cureus*. 2020;12(10):e10839. <https://doi.org/10.7759/cureus.10839>.
13. Бутов ЮС, Скрипкин ЮК, Иванов ОЛ (ред.). *Дерматовенерология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 896 с.
14. Storrs FJ. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis not pompholyx or dyshidrosis. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1578–1580. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.12.1578>.
15. Kim HJ, Bang CH, Kim HO, Lee DH, Ko JY, Park EJ et al. Korean Society of Contact Dermatitis and Skin Allergy. 2020 Korean Consensus Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Hand Eczema. *Ann Dermatol*. 2021;33(4):351–360. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.4.351>.
16. Minelli L, Floriao RA, Sternick M, Gon ADS. Disidrose: aspectos clinicos, etiopatogenicos e terapeuticos. *An Bras Dermatol*. 2008;83(2):107–115. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000200002>.
17. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2011;65(1):3–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01915.x>.
18. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Giménez-Arnau A, Goncalo M et al. Factors associated with combined hand and foot eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):828–832. <https://doi.org/10.1111/jdv.14016>.
19. Адашкевич ВП. *Диагностические индексы в дерматологии*. М.: Издательство Панфилова; 2014. 352 с.
20. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):497–501. <https://doi.org/10.2340/00015555-1265>.
21. Vocks E, Plötz SG, Ring J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A score developed for the assessment of dyshidrotic eczema. *Dermatology*. 1999;198(3):265–269. <https://doi.org/10.1159/000018127>.
22. Schnopp C, Remling R, Möhrschlager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(1):73–77. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.117856>.
23. Brazzelli V, Grassi S, Savasta S, Ruffinazzi G, Carugno A, Barbaccia V et al. Pompholyx of the hands after intravenous immunoglobulin therapy for clinically isolated syndrome: a paediatric case. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(1):127–130. <https://doi.org/10.1177/039463201402700117>.
24. Бизунова МА, Ильина НГ, Дёмина ДВ, Криницына ЮМ, Сергеева ИГ. Пищевая аллергия и сенсибилизация у больных дисгидротической экземой. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(5):31–35. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716531-34>. Bizunova MA, Ilina NG, Demina DV, Krinitsyna YuM, Sergeeva IG. Food allergy and sensitization in patients with dyshidrotic eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(5):31–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716531-34>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Шачнев

Концепция и дизайн исследования – А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина

Написание текста – А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина

Сбор и обработка материала – А.С. Шачнев, О.В. Жукова

Обзор литературы – А.С. Шачнев, Е.И. Касихина

Анализ материала – А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина

Статистическая обработка – А.С. Шачнев, Е.И. Касихина

Редактирование – О.В. Жукова, Е.И. Касихина

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Жукова, Е.И. Касихина, А.С. Шачнев

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandr S. Shachnev

Study concept and design – Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina

Text development – Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina

Collection and processing of material – Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova

Literature review – Aleksandr S. Shachnev, Elena I. Kasikhina

Material analysis – Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina

Statistical processing – Aleksandr S. Shachnev, Elena I. Kasikhina

Editing – Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina

Approval of the final version of the article – Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina, Aleksandr S. Shachnev

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:

Шачнев Александр Сергеевич, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.shachnev@gmail.com

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

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент, 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

Information about the authors:

Aleksandr S. Shachnev, Postgraduate Student 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; dr.shachnev@gmail.com

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-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

Elena I. Kasikhina, 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-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно?

А.А. Арсеньева, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Псориаз – это хроническое неинфекционное иммуноопосредованное заболевание кожи, которое представляет собой важную проблему для современной медицины. В мире более 60 млн человек страдают псориазом. Это заболевание ухудшает качество жизни пациентов, может привести к развитию депрессии, социальной изоляции и инвалидизации пациентов. Несмотря на многолетнюю историю изучения псориаза, продолжаются научные исследования, открывающие новые механизмы патогенеза. Псориаз связан с генетическими нарушениями и с триггерными (пусковыми) факторами внешней и внутренней среды. Заболевание является сложным и многофакторным. Различные иммунозависимые клетки, цитокины, интерлейкины принимают участие в патогенезе псориаза. Опубликованы многочисленные научные работы, посвященные патологическим изменениям микробиоты кожи и кишечника у пациентов с псориазом. Ось «кишечник – кожа» – это новая концепция взаимодействия между кожными заболеваниями и микробиомом через воспалительные медиаторы, метаболиты и кишечный барьер. Исследователями было показано, что нарушения баланса микробиома кишечника ассоциированы с аутоиммунными состояниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз. Представляют интерес эксперименты на лабораторных животных, например изучение мышиных моделей развития псориаза. Важную роль играет сопутствующая коморбидная патология, особенно метаболические заболевания. Ряд авторов изучили взаимосвязь псориаза с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, неалкогольной жировой болезнью печени, ожирением, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек. Несмотря на многочисленные исследования, проблема псориаза актуальна до сих пор, и не потеряет актуальности в будущем. В данном описательном обзоре литературы рассмотрены современные изученные механизмы этиологии и патогенеза, влияние кожной и кишечной микрофлоры, а также коморбидности на течение псориаза.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, микробиом кожи, микробиом кишечника, аутоиммунные заболевания, коморбидность, метаболический синдром

Для цитирования: Арсеньева АА. Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно? *Медицинский совет.* 2025;19(2):82–90. <https://doi.org/10.21518/ms2025-076>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis – complex mechanisms of pathogenesis and comorbidity: Do we know everything?

Antonina A. Arsenyeva, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic non-infectious immune-mediated skin disease, which is an important problem for modern medicine. More than 60 million people in the world suffer from psoriasis. This disease worsens the quality of life of patients, can lead to the development of depression, social isolation and disability of patients. Despite the long history of psoriasis studies, scientific research continues to discover new mechanisms of pathogenesis. Psoriasis is associated with genetic disorders and trigger factors of the external and internal environment. The disease is complex and multifactorial. Various immune-dependent cells, cytokines, interleukins are involved in the pathogenesis of psoriasis. Numerous scientific papers have been published on pathological changes in the skin and intestinal microbiota in patients with psoriasis. The “gut-skin” axis is a new concept of the interaction between skin diseases and the microbiome through inflammatory mediators, metabolites and the intestinal barrier. Researchers have shown that disturbances in the balance of the intestinal microbiome are associated with autoimmune conditions such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, and psoriasis. Experiments on laboratory animals are of interest, for example, the study of mouse models of psoriasis development. An important role is played by concomitant comorbid pathology, especially metabolic diseases. A number of authors have studied the relationship of psoriasis with metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, arterial hypertension, and chronic kidney disease. Despite numerous studies, the problem of psoriasis is still relevant and will not lose relevance in the future. This scoping literature review examines the modern studied mechanisms of etiology and pathogenesis, the influence of skin and gut microflora, as well as comorbidity on the course of psoriasis.

Keywords: psoriasis, pathogenesis, skin microbiome, gut microbiome, autoimmune diseases, comorbidity, metabolic syndrome

For citation: Arsenyeva AA. Psoriasis – complex mechanisms of pathogenesis and comorbidity: Do we know everything? *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(2):82–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-076>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (ПсО) – хроническое иммуноопосредованное пролиферативное и воспалительное заболевание кожи [1]. Более 60 млн человек во всем мире страдают ПсО, при этом распространенность в конкретной стране варьируется от 0,05% населения на Тайване до 1,88% – в Австралии. ПсО чаще встречается в районах с высоким доходом и в странах с демографически старым населением [2, 3]. По данным A. Raharja et al. 2021 г., в Великобритании ПсО затрагивает 1,52% населения в целом [3]. В Российской Федерации в 2021 г. распространенность заболевания составила 243,7 случая на 100 тыс. населения [4].

Существует несколько подтипов ПсО, но бляшечный тип является наиболее распространенным и присутствует на туловище, конечностях и коже головы. Бляшечный ПсО характеризуется эритематозными бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками, особенно на разгибательных поверхностях, коже головы и пояснично-крестцовой области. ПсО неизлечим, болезнь то усиливается, то ослабевает [1].

Потеря иммунологической толерантности при ПсО является результатом тесного взаимодействия между генетическими факторами и триггерами окружающей среды. Токсины, инфекции, дисфункции иммунного гомеостаза и пищевые компоненты могут оказывать влияние на иммунную систему организма [5]. К пусковым механизмам (триггерам) ПсО относятся внешние и внутренние факторы риска. К внешним относятся инфекции, травмы кожи, образ жизни, влажность, холодная погода и загрязнение воздуха. Внутренние факторы включают дисбаланс микробиоты, стресс, нарушение регуляции липидного обмена и нарушение регуляции половых гормонов [6]. Выявление триггеров и раскрытие их механизма имеют решающее значение для разработки новых методов лечения или вмешательств при ПсО [6].

Важным негативным моментом влияния ПсО на пациентов является снижение качества жизни. По оценкам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study), в 2016 г. во всем мире ПсО стал причиной 5,6 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability-Adjusted Life-Years, DALY) для всех возрастов, что как минимум в три раза превышает показатель DALY для воспалительных заболеваний кишечника [7]. Так, P.A. Nair и T. Badri в 2023 г. отмечено, что у многих пациентов с ПсО развивается депрессия из-за низкого качества жизни [1]. В работе шведских исследователей J.M. Norlin et al. 2024 г. доказано, что у лиц с генерализованным пустулезным ПсО наблюдается значительное ухудшение как общего, так и дерматологически-специфического качества жизни [8]. Как было показано Е.Ю. Логиновой с соавт. в 2020 г., 37% пациентов с псориатическим артритом (ПсА) имеют стойкую утрату трудоспособности [9]. По данным Регистра пациентов с ПсО Российского общества дерматовенерологов и косметологов, И.М. Сон и Е.В. Богдановой в 2024 г. была проанализирована выборка пациентов (возраст 18 лет и старше, общий размер выборки 3 276 пациентов, из них 865 (26,4%) пациентов с ПсА). Авторами выявлено, что доля инвалидов среди пациентов с ПсО и ПсА

выше (36% по всем причинам, 21% – по причине ПсО или ПсА), чем среди пациентов с ПсО без ПсА (4% по всем причинам, 1,5% – по причине ПсО) [10]. Таким образом, стойкая утрата трудоспособности и инвалидизация пациентов может развиваться как следствие тяжелого ПсО.

Важную роль в патогенезе ПсО играет микрофлора кожи и кишечника. Микробиом кожи состоит из различных микроорганизмов, которые участвуют во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Кожа действует как физический и иммунологический барьер против внешних раздражителей, включая патогены и физические повреждения. Нарушение регуляции микробиома кожи из-за генетических и экологических факторов играет значительную роль в развитии ПсО [11]. Изменения в локальном микробиоме кишечника могут взаимодействовать с гомеостазом кожи, влияя на системные иммуномодулирующие механизмы [12]. Доказана связь ПсО с кардиометаболическими заболеваниями, желудочно-кишечными заболеваниями, заболеваниями почек, злокачественными новообразованиями, инфекциями и расстройствами настроения. Общие воспалительные пути, клеточные медиаторы, генетическая восприимчивость и общие факторы риска способствуют полиморбидности [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников для нашего описательного обзора литературы проводился по электронным базам данных PubMed, eLIBRARY, Scopus. Были проанализированы научные статьи, размещенные в этих электронных базах данных до 30 сентября 2024 г. Ключевые слова для поиска литературы: «псориаз», «этиология», «патогенез псориаза», «коморбидность псориаза», «микробиом», «аутоиммунные заболевания», «кератиноциты». В поиске использовали название, аннотацию, ключевые слова и полный текст научных статей. Поиск охватывал клинические и эпидемиологические исследования, а также описательные и систематические обзоры литературы. Из анализа исключались авторефераты диссертаций, тезисы конгрессов и конференций, а также работы, в которых были представлены неполные данные. Информация в нашей научной статье получена из ранее проведенных исследований.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА

Патогенез ПсО – сложный и многофакторный, при этом генетика является основным фактором, особенно у пациентов с ранним (возраст моложе 40 лет) бляшечным ПсО. Это было продемонстрировано близнецовыми, семейными и крупномасштабными исследованиями на популяционном уровне, при этом вклад наследственности оценивался в 60–90% [14].

В работе R.C. Dascălu et al. 2024 г. отмечено, что сложная структура патогенеза ПсО связана с синергетическим эффектом иммунных клеток, аутоантигенов и факторов внешней среды [15]. Известно, что провоцирующие факторы, такие как ожирение, стресс, бета-блокаторы, курение и литий, усугубляют ПсО [3]. Согласно современным

научным исследованиям, ПсО является патологией, опосредованной Т-клетками, с избыточной продукцией интерлейкина (IL)-17 из-за стимуляции IL-23. Основным эффектом IL-23 и IL-17, сильно влияющий на воспалительный паттерн, устанавливаемый во время активности заболевания, рассматривается как непрерывное сохранение провоспалительного ответа и активации и пролиферации кератиноцитов, которые приводят к развитию псориазных поражений [16, 17].

В настоящее время с помощью полногеномных ассоциативных исследований идентифицировано более 60 локусов восприимчивости [3, 14]. Сложное взаимодействие между Т-клетками, дендритными клетками и кератиноцитами, вероятно, лежит в основе патофизиологии ПсО, при этом ось IL-23/IL-17 является центральным звеном иммунной активации, хронического воспаления и пролиферации кератиноцитов [18].

Основной особенностью кожи млекопитающих (в т. ч. кожи человека) являются волосяной фолликул, межфолликулярный эпидермис и сальные железы, все из которых образуют пило-сальные единицы. Эпидермальный защитный слой подвергается упорядоченному запрограммированному процессу пролиферации и дифференциации, в конечном итоге завершающемуся образованием ороговевающей оболочки, состоящей из безъядерных корнеоцитов. Эти окончательно дифференцированные клетки циклически отшелушиваются, и этот процесс регулируется посредством индукции или репрессии генов комплекса эпидермальной дифференцировки (EDC). Эти гены, охватывающие область 2 Мб человеческой хромосомы 1q21, играют решающую роль в развитии эпидермиса посредством различных механизмов. Каждый из этих механизмов использует уникальный фактор ремоделирования хроматина или эпигенетический модификатор. Эти факторы действуют, чтобы регулировать эпидермальную дифференцировку по отдельности и/или в комбинации. Такое заболевание, как ПсО, демонстрирует отклонения в пролиферации и дифференциации отчасти из-за дисрегуляции этих эпигенетических механизмов [19].

Чрезмерный иммунный ответ играет решающую роль в связи между ПсО и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это основано на гипотезе «псориазного марша» (“psoriatic march”), предложенной W.H. Boehncke в 2018 г. Эта гипотеза постулирует, что ПсО считается системным воспалительным состоянием из-за повышенных уровней различных системных биомаркеров, которые он генерирует. Возникает резистентность к инсулину, о чем свидетельствует тест HOMA-IR, и последующая эндотелиальная дисфункция. Нарушение функции эндотелия приводит к повышенной жесткости сосудов из-за снижения продукции оксида азота, инсулинозависимого процесса. Это служит первым шагом атеросклероза. Резистентность к инсулину нарушает эпидермальный гомеостаз, способствуя пролиферации и снижению дифференциации кератиноцитов, тем самым способствуя повышенному образованию псориазных бляшек [20].

Более того, по мнению M.S. Garshick et al. (2021), увеличение выработки цитокинов, вторичное по отношению

к чрезмерному иммунному ответу при ПсО, напрямую вызывает повреждение эндотелия и способствует развитию нестабильной атеросклеротической бляшки, характеризующейся повышенным захватом липидов макрофагами при образовании пенистых клеток [21].

ПСОРИАЗ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

ПсО имеет наследственный компонент, приводящий к примерно 17,7% распространенности среди родственников первой степени родства [22]. За последние годы большое количество данных о генетической характеристике было получено с использованием подхода GWAS.

Исследования ассоциаций по всему геному (Genome-wide association studies, GWAS) вместе с анализом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NSG) дали целостное представление о патогенных путях ПсО, на которые сильное влияние оказывают геномные изменения (полиморфизмы отдельных нуклеотидов (Single nucleotide polymorphisms, SNP), вариации числа копий (copy number variations, CNV) и эпигенетические изменения, а также другие возможные терапевтические варианты [23].

R.P. Nair et al. в 2009 г. с помощью GWAS идентифицировали десять локусов с наиболее доказанной ассоциацией от PSORS1 до PSORS10. Зарегистрированные данные указывают на обширное вмешательство нескольких генов, включая те, которые связаны с функциональностью кожного барьера, гены, связанные с адаптивным иммунитетом, особенно CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, и гены, которые относятся к области главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) на хромосоме 6 [24]. Клинические тесты идентифицировали PSORS2 на хромосоме 17q. Был изучен CARD14 (белок 14, содержащий домен рекрутирования каспазы), как связанный с ПсО. CARD14, высоко экспрессируемый в кератиноцитах, демонстрирует последующее активирующее действие на NF-κB и повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов [25–27]. Еще два гена, *SLC9A3R1* и *NAT9*, связанные с ПсО, были обнаружены на хромосоме 17q и отвечают за связывание фактора транскрипции RUNX1, напрямую коррелирующее с функциональностью Т-клеток [28, 29]. PSORS4 находится на хромосоме 1q21 и связан с наличием генов *LCE* (генов поздней ороговевающей оболочки), поскольку делеция *LCE3B* и *LCE3C* тесно связана с ПсО. Экспрессия этого белка значительно увеличивается в псориазных поражениях [30, 31].

По мнению R. Queiro et al. (2016), значительное влияние на развитие как ПсО, так и ПсА оказывает SNP rs4349859, расположенный в гене *HLA-B*, связанном с *HLA-B27*. Наличие *HLA-B27* предсказывает развитие определенных будущих характеристик ПсА, таких как дактилит, аксиальное поражение, а также более тяжелое течение заболевания, особенно в случаях с ранним началом [32].

По данным P. Di Meglio et al. за 2014 г., примерно треть генетического воздействия на развитие ПсО связано с областью MHC, с генетическими локусами, расположенными

на хромосоме 6. Самый значительный генетический фактор ПсО, PSORS1, был идентифицирован в сайте МНС I, где человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)-Cw-6 считался вариантом риска PSORS1.

PSORS1 находится в пределах критической области размером 300 кб в МНС, где исследования выявили около пятнадцати генов, тесно связанных с ПсО. Зарегистрированные данные указывают на то, что HLA-C является наиболее вероятным геном PSORS1 [33].

В работе P.E. Stuart et al. 2015 г. было показано, что генетический сегмент МНС, расположенный на коротком плече хромосомы 6, содержит многочисленные аллели или гаплотипы HLA класса I. Эти варианты связаны с повышенной восприимчивостью к ПсО и также коррелируют с различными клиническими характеристиками этого состояния. Несколько генетических регионов связывают ПсО с ПсА, например HLA-C*06:02; этот аллель демонстрирует большую устойчивость к ПсО, по сравнению с его ассоциацией с ПсА, и, кроме того, этот аллель связан с ранним началом ПсО и длительным интервалом между началом кожных проявлений и поражением суставов [22].

По данным S. Singh et al. за 2019 г., аллель риска HLA-Cw0602*, присутствующий у 10–15% общей популяции, вносит в 20-кратный более высокий риск развития ПсО и, как доказано, присутствует примерно у 60% пациентов с ПсО. Он был выявлен преимущественно у молодых людей с семейным анамнезом ПсО, где различные инфекции, в основном стрептококковые, вызывают первые поражения. Более того, у людей с гомозиготным аллелем HLA-Cw0602* риск ПсО был в пять раз выше, чем у гетерозиготных [34]. Исследование, опубликованное в 2021 г. B. Temel et al., включавшее 124 пациента с ПсО, целью которого было установить возможную корреляцию между позитивностью HLA-Cw0602* и ответом на лечение, показало более низкий ответ для случаев с этим аллелем риска [35].

В 2023 г. N. Dand et al. были опубликованы результаты крупного метаанализа (18 GWAS, включающих 36 466 случаев и 458 078 контролей). Авторы выявили 109 различных генетических локусов восприимчивости к ПсО, включая 45, которые ранее не были описаны. К ним относятся варианты восприимчивости в локусах, в которых закодированы терапевтические мишени IL17RA и AHR, и вредные кодирующие варианты, поддерживающие потенциальные новые лекарственные мишени (включая STAP2, CPVL и POU2F3). Авторы провели транскриптомное ассоциативное исследование для выявления регуляторных эффектов вариантов восприимчивости к ПсО и сопоставили их с профилями экспрессии отдельных клеток в пораженной ПсО коже, подчеркнув роль транскрипционной регуляции развития кроветворных клеток и эпигенетической модуляции сигнализации интерферона в патогенезе ПсО [36].

Хотя научные исследования подтвердили генетическое влияние на ПсО, они не зафиксировали никаких доказательств того, что какой-либо один генетический вариант может инициировать появление заболевания; требуется вмешательство нескольких генетических мутаций, а также других патогенных путей [15].

ПСОРИАЗ И НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ

Кожа имеет обширный микробиом, который при нарушениях может привести к нарушениям иммунорегуляторных процессов [15, 19]. Многочисленные исследования сообщили об изменениях в микробиоме кожи при различных патологиях, включая ПсО. Анализ образцов как из пораженных, так и из непораженных областей кожи пациентов, наряду с пробами у здоровых людей, способствовал изучению патогенеза ПсО во взаимосвязи с микробиотой кожи [15].

В 2008 г. Z. Gao et al. выявили, что *Firmicutes* был самым многочисленным типом, населяющим псориазическую кожу, а *Actinobacteria* наиболее часто встречался в непораженных образцах от пациентов с ПсО [37].

Исследование, опубликованное A. Fahlén et al. в 2012 г., показало, что было три значимых микроорганизма, присутствующих как в нормальной, так и в псориазической коже, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, а также был выявлен значительно более высокий уровень *Proteobacteria* при ПсО по сравнению с контрольной группой [38].

В 2013 г. A.V. Alekseyenko et al. проанализировали пораженные и непораженные образцы кожи 54 пациентов с ПсО и 37 контрольных лиц и установили связь между высоким количеством *Firmicutes* и *Actinobacteria* в микрофлоре кожи и ПсО. Кроме того, у пациентов с ПсО в микрофлоре кожи были значительно повышены *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, как в поражениях, так и в образцах здоровой кожи пациентов с ПсО, наряду с уменьшением других таксонов, включая *Cupriavidus*, *Methylobacterium* и *Schlegella*. Авторы считают, что ПсО вызывает изменения микробиоты как в месте поражения, так и на системном уровне. Эти различия в структуре микробного сообщества у пациентов с ПсО потенциально имеют патофизиологическое и диагностическое значение [39].

H.W. Chang et al. в 2018 г. провели анализ бактериальных сообществ кожи 28 пациентов с ПсО и 26 здоровых людей, отобранных на шести участках тела. Исследования на мышах были использованы для изучения дермальных микробно-иммунных взаимодействий видов бактерий, выявленных в исследовании. Авторы доказали, что псориазический микробиом кожи отличается повышенным разнообразием и пониженной стабильностью по сравнению с микробиомом здоровой кожи. Потеря стабильности микробного сообщества и снижение иммунорегуляторных бактерий, таких как *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, может привести к более высокой колонизации патогенами, такими как *Staphylococcus aureus*, что может усугубить кожное воспаление, опосредованное Th17 [40].

Другое релевантное исследование, опубликованное A. Tett et al. в 2017 г., с использованием высокоразрешающей метагеномики для характеристики микробиома псориазической и неизмененной кожи у 28 пациентов продемонстрировало, что бактерии рода *Staphylococcus* значительно более многочисленны на пораженной коже по сравнению с непораженной кожей [41].

N. Fyhrquist et al. в 2019 г. проанализировали микробную популяцию кожи у пациентов с атопическим дерматитом или ПсО. Авторы обнаружили, что атопический

дерматит и ПсО характеризуются нарушением микробиома кожи и отличаются от состава микробиома здоровых людей. Атопический дерматит был связан с преобладанием одного вида (*Staphylococcus aureus*). Напротив, ПсО характеризовался сопутствующими сообществами микробов со слабыми ассоциациями с экспрессией генов, связанных с заболеванием [42].

С. Quan et al. в 2020 г. было показано, что псориазические поражения характеризуются более высокой бактериальной нагрузкой и дисбалансом между *Propionibacterium* и *Corynebacterium*. Используя количественную полимеразную цепную реакцию и секвенирование 16S рРНК, авторы проанализировали профили кожной микробиоты в контрольной группе, непораженной коже и псориазических поражениях. Высокая бактериальная нагрузка была выявлена в псориазических поражениях по сравнению с непораженной кожей и контрольной группой. Наблюдался дисбаланс между *Propionibacterium* и *Corynebacterium* в псориазической коже. В псориазических поражениях наблюдалась более высокая доля *Corynebacterium* и более низкая доля *Propionibacterium* по сравнению с непораженной кожей и контрольной группой. Количество *Corynebacterium* коррелировало с тяжестью местных поражений [43].

Помимо различных видов бактерий, вирусные инфекции, включая вирус папилломы человека или грибы, такие как *Candida albicans* или *Malassezia*, были взаимосвязаны с ПсО. Кроме того, *Candida albicans* активирует дендритные клетки через свой лиганд, бета-глюкан, тем самым вызывая выработку IL-36α с дальнейшим развитием фенотипа ПсО [44].

По данным S.H. Vijaya Chandra за 2021 г., ПсО ассоциирован со специфической грибковой микрофлорой кожи. Представляет интерес липофильный и липидозависимый комменсальный дрожжевой грибок *Malassezia*.

Malassezia – род грибов, в настоящее время включающий 18 видов и многочисленные функционально различные штаммы, являются липидозависимыми базидиомицетовыми дрожжами и неотъемлемыми компонентами микробиома кожи. Известна высокая доля *Malassezia* в микробиоме кожи. За последнее десятилетие многочисленные исследования выявили не только повсеместное распространение *Malassezia* на коже, но и патогенную роль при себорейном дерматите, ПсО, болезни Крона. Интересно, что этот грибок в зависимости от состояния иммунной системы может играть роль комменсала, патогена или защитника [45].

В исследовании N. Kanda et al. за 2002 г. у пациентов с ПсО были обнаружены Т-клетки, реагирующие на *Malassezia*, и антитела против *Malassezia* в пораженной ПсО коже, но не у здоровых субъектов [46].

Кроме того, по данным E. Gomez-Moyano et al. (2014), *Malassezia globosa* был наиболее часто выделяемым видом во время обострения ПсО. Образцы, взятые с кожи головы 40 пациентов с ПсО и такого же количества здоровых людей, были исследованы при прямом микроскопическом исследовании и культивированы на модифицированном агаре Диксона. Микроскопическое исследование псориазических чешуек кожи головы было положительным у 75% пациентов, в то время как оно было положительным

только у 30% здоровых субъектов ($p = 0,003$). Половина культур от здоровых субъектов не показала роста колоний на агаре по сравнению с 15% пациентов с ПсО. При обострении ПсО псевдогрибы наблюдались у 40% пациентов, *M. globosa* была выделена у 45% пациентов, а *M. restricta* – у 30% пациентов. В группе пациентов со стабильным поражением, без обострения ПсО в предыдущие недели псевдогрибы не наблюдались, *M. globosa* не была выделена, *M. restricta* была выделена у 10%, и посевы были отрицательными у 15%. Таким образом, авторы доказали, что виды *Malassezia* являются неотъемлемой частью нормальной кожной микрофлоры у людей, однако во время эпизодов обострения заболевания присутствие этих дрожжей, и особенно *M. globosa*, увеличивалось [47].

A. Fabisiak et al. (2016) считают, что увеличение LL-37, кателицидинового антимикробного пептида, играющего важную роль в продукции IFN-α, иницировании и сохранении псориазических поражений, может происходить после колонизации кожи *Malassezia* [48].

ПСОРИАЗ И НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиом кишечника объединяет большое количество типов бактерий, представленных в основном *Actynobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, а также вирусы, грибы, простейшие и археи, поддерживающие симбиотический статус с хозяином, на который сильно влияют возраст, генетика, пищевые привычки и внешние факторы окружающей среды [15].

По данным M. Sikora et al. (2020), дисбактериоз кишечника связан с развитием ПсО. Ось «кишечник – кожа» – это новая концепция взаимодействия между кожными заболеваниями и микробиомом через воспалительные медиаторы, метаболиты и кишечный барьер [49]. Нарушения баланса микробиома кишечника ассоциированы с аутоиммунными состояниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, ПсО [15].

Нарушения в микробиоме кишечника (уменьшение *Bacteroidetes* и увеличение *Faecalibacterium*) могут способствовать повышенному риску метаболических и аутоиммунных состояний, которые могут иницировать или поддерживать воспалительный статус, активируя обострение ПсО [50].

Исследование профилирования кишечной микробиоты, о котором сообщили Y.J. Chen et al. в 2018 г., показало, что *Ruminococcus* и *Megasphaera* из рода *Firmicutes* были наиболее распространенными при ПсО, на фоне снижения обилия *Bacteroidetes*. Было отмечено изменение функциональных генов и метаболических путей, включающих бактериальный хемотаксис, транспорт углеводов, кобаламина и железа, в фекальной микробиоте пациентов с ПсО [51].

Исследование, проведенное F.M. Codoñer et al. в 2018 г. на 52 пациентах с ПсО, показало, что полученный микробиом был отмечен увеличением *Faecalibacterium* и уменьшением *Bacteroides*, с более высокими значениями *Akkermansia* и *Ruminococcus genera* по сравнению с контрольной группой [52].

Изменения кишечной микрофлоры, наблюдаемые у пациентов с ПсО, относительно схожи с изменениями,

выявленными у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Отмечается обилие *Actinobacteria* и *Firmicutes* в сочетании с соотношением *Firmicutes* к *Bacteroides*, представляющим модель измененного эпителиального барьера кишечника [15].

L. Huang et al. в 2019 г. было проведено исследование для определения микробного состава фекалий пациентов с ПсО. Образцы фекалий от 35 пациентов с ПсО и 27 здоровых лиц были секвенированы с помощью 16S рПНК, а затем проанализированы. Авторы обнаружили, что микробиота группы ПсО (относительное обилие *Firmicutes* и *Bacteroidetes*) отличалась от микробиоты здоровой группы [53].

В работе J. Shapiro et al. 2019 г. были получены сходные результаты. Целью этой работы было охарактеризовать микробиом кишечника пациентов с активным ПсО по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с ПсО наблюдалось значительное увеличение *Firmicutes* и *Actinobacteria* по сравнению с контрольными лицами [54].

Z. Zákostelská et al. в 2016 г. проанализировали связь между микробиотой, Т-клетками и образованием псориазных поражений в мышинной модели ПсО, индуцированной имиквимодом. Чтобы изучить роль микробиоты, авторы вызвали воспаление кожи у безмикробных (GF), леченных антибиотиками широкого спектра действия (АТВ) или обычных (CV) мышей BALB/c и C57BL/6. Было выявлено, что как мыши, выращенные в условиях GF в течение нескольких поколений, так и мыши CV, леченные АТВ, были более устойчивы к воспалению кожи, вызванному имиквимодом, чем мыши CV. Лечение АТВ резко изменило разнообразие кишечных бактерий, которое оставалось стабильным после последующего применения имиквимода; лечение АТВ привело к существенному увеличению *Lactobacillales* и значительному снижению *Coriobacteriales* и *Clostridiales*. Более того, по сравнению с мышами CV, имиквимод вызывал более низкую степень локальной и системной активации Th17 как у мышей, получавших GF, так и у мышей, получавших АТВ. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота кишечника контролирует воспаление кожи, вызванное имиквимодом, изменяя реакцию Т-клеток [55].

Z. Stehlikova et al. в 2019 г. показали, что пероральное лечение широким спектром антибиотиков (MIX) или метронидазолом (MET) в одиночку смягчает тяжесть воспаления кожи за счет снижения иммунного ответа Th17 у обычных мышей. Авторы также оценили эффект MIX в той же модели в условиях отсутствия микробов (GF). У мышей GF, получавших MET, не наблюдалось более легких признаков воспаления кожи, вызванного имиквимодом (IISI), что подтверждает вывод о том, что терапевтический эффект опосредован изменениями в составе микробиоты. Более того, по сравнению с контрольной группой, у мышей, получавших MIX, было значительно большее количество *Lactobacillus* в кишечнике и на коже. У мышей, получавших MET, наблюдалось значительно более высокое содержание родов *Bifidobacterium* и *Enterococcus* как на коже, так и в кишечнике, а также *Parabacteroides distasonis* в кишечнике.

Кроме того, мыши GF и мыши, моноколонизированные либо *Lactobacillus plantarum*, либо сегментированными нитчатыми бактериями (SFB), были более устойчивы к IISI, чем обычные мыши. Интересно, что, по сравнению с мышами GF, IMQ вызывал более высокую степень системной активации Th17 у мышей, моноколонизированных SFB, но не *L. plantarum*. Полученные данные свидетельствуют о том, что кишечная и кожная микробиота напрямую регулирует IISI и подчеркивают важность микробиоты в патогенезе ПсО [56].

Отсутствие микробиоты кишечника или ее изменение снижает провоспалительный ответ Т-клеток и снижает тяжесть кожного воспаления. Повышенная проницаемость эпителия после хронического воспаления, вызванного дисбактериозом кишечника, является одним из основных механизмов нарушения состояния кожи [15].

Двунаправленная связь между микробиотой кишечника и слизистыми эпителиальными клетками, напрямую влияющая на защитный и функциональный статус, обусловлена специфическими метаболитами или иммуномодулирующими факторами, среди которых короткоцепочечные жирные кислоты, ретиноевая кислота и полисахарид А, как результат ферментации неперевариваемых субстратов, сложных полисахаридов и неперевариваемых олигосахаридов микроорганизмами толстой кишки [54].

Таким образом, существует значимая связь между изменениями в составе кишечной микрофлоры и ПсО, однако между исследованиями наблюдается высокая гетерогенность. Необходимы более унифицированные методологические стандарты в крупномасштабных исследованиях для понимания вклада микробиоты в патогенез ПсО и ее модуляции в качестве потенциальной терапевтической стратегии [49].

ПСОРИАЗ И КОМОРБИДНОСТЬ

Исследователи доказывают наличие ассоциаций между ПсО и метаболическими нарушениями [57–60].

Например, P. Gisondi et al. в 2018 г. было показано, что ряд взаимосвязанных состояний, определяющих метаболический синдром (МС), включая абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию, гипертонию, инсулинорезистентность и гипергликемию, тесно связан с хроническим бляшечным ПсО. ПсО и МС имеют общие множественные метаболические факторы риска, генетический фон и патогенные пути. Так, распространенность МС у пациентов с ПсО составляет от 20 до 50%, при этом риск развития МС как минимум вдвое выше у пациентов с ПсО по сравнению с контрольными лицами без ПсО. МС также чаще встречается у пациентов с тяжелым ПсО, чем у пациентов с легким ПсО [57].

Наличие сопутствующих метаболических заболеваний существенно влияет на выбор и эффективность фармакологического лечения. Некоторые препараты следует назначать с осторожностью пациентам с метаболическими сопутствующими заболеваниями из-за повышенного риска нежелательных явлений, в то время как другие могут иметь сниженную эффективность [58].

В крупном исследовании, опубликованном S.M. Langan et al. в 2012 г., сообщалось, что распространенность МС напрямую коррелировала с площадью поверхности тела, пораженной ПсО. Авторами было проведено популяционное поперечное исследование с использованием компьютеризированных медицинских записей из Health Improvement Network Study (Великобритания) в возрастной группе 45–65 лет с ПсО и контрольных здоровых лиц. В исследование было включено в общей сложности 44 715 человек: 4 065 – с ПсО и 40 650 – контрольных лиц. В целом у 2 044 участников был легкий ПсО, у 1 377 был умеренный ПсО и у 475 – тяжелый ПсО. ПсО был связан с МС, отношение шансов (ОШ 1,41, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31–1,51), варьирующееся от легкого (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,11–1,35) до тяжелого ПсО (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,62–2,43). Более того, авторами было выявлено, что ассоциации с ожирением, гипертриглицеридемией и гипергликемией усиливаются с увеличением тяжести заболевания независимо от других компонентов МС [59].

Метаанализ 12 исследований, проведенный A.W. Armstrong et al. в 2013 г., выявил связь МС с ПсО (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,70–3,01). Анализ отдельных компонентов МС выявил сильную связь с ожирением, что позволяет предположить, что ожирение является основным фактором, лежащим в основе связи между ПсО и МС. По сравнению с общей популяцией, у пациентов с ПсО более высокая распространенность МС, а у пациентов с более тяжелым ПсО – более высокие ОШ на МС, чем у пациентов с более легким ПсО [60].

I.L. Tablazon et al. в 2013 г. было обнаружено, что у пациентов с ПсО ОШ для ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов составляет 1,78 (95% ДИ 1,51–2,11), 1,70 (95% ДИ 1,33–2,17) и 1,98 (95% ДИ 1,32–2,82) соответственно. Также существует корреляция между тяжестью ПсО и риском фибрилляции предсердий: у пациентов с тяжелым ПсО ОШ составляет 1,63, тогда как у пациентов с легким ПсО ОШ составляет 1,31 [61].

C. Phan et al. в 2016 г. проведено многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование взрослых с ПсО во Франции, всего было включено 2 210 пациентов. Авторы сообщили о более высокой распространенности всех метаболических сопутствующих заболеваний и высокого артериального давления у пациентов с ПсО. 24% пациентов с ПсО страдали ожирением. Многофакторный анализ показал, что ожирение в значительной степени связано с другими сопутствующими заболеваниями, тяжестью ПсО и ПсА. 26% пациентов с ПсО имели гипертензию. Возраст начала ПсО и распространенность ПсА были значительно выше в группе гипертензии. 27,5% пациентов с ПсО имели дислипидемию, частота возникновения дислипидемии была выше, чем в общей популяции. 11,0% пациентов с ПсО имели сахарный диабет 2-го типа (СД2), а частота возникновения СД2 была выше, чем в общей популяции, особенно после 35 лет [62].

По данным M.Y. Hu 2020 г., у людей с ПсО и гипертензией наблюдается раннее начало ПсО и более высокая распространенность ПсА. По мнению авторов, аномальная

активация иммунных клеток с повышенной экспрессией патогенных цитокинов при ПсО, приводящая к иммунному каскаду, окислительному повреждению и отложению коллагена в артериях, может дополнительно способствовать повышению жесткости сосудов и артериальной гипертензии [63]. Z. Lin et al. в 2024 г. доказали наличие ассоциаций между бляшечным ПсО и метаболическими расстройствами на фоне неалкогольной жировой болезни печени [64].

Что касается СД2, гипотеза о том, что ПсО может быть связан с СД2, была впервые выдвинута M.H. Brownstein в 1966 г. [65] и M. Binazzi et al. в 1975 г. [66]. С тех пор эта гипотеза подтвердилась, показав более высокий риск СД2 при большей тяжести ПсО [58].

Пациенты с СД2 на фоне ПсО страдают более частыми микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями по сравнению с пациентами без ПсО [57].

В новейшем метаанализе пяти когортных исследований (Z. Yuan, Y. Guo, 2022) выявлено 38%-ное увеличение риска СД2 среди пациентов с ПсА, с частотой заболеваемости 13,4 на 1000 пациенто-лет [67].

Кроме того, ПсО может быть независимым фактором риска хронического заболевания почек и терминальной стадии почечной недостаточности. Когортное исследование J. Wan et al. 2013 г. показало, что тяжелый ПсО может быть связан с хроническим заболеванием почек и терминальной стадией почечной недостаточности с коэффициентами риска 1,93 (95% ДИ 1,79–2,08) и 4,15 (95% ДИ 1,70–10,11) соответственно [68].

Систематический обзор и метаанализ (было включено четыре ретроспективных когортных исследования с участием 199 808 пациентов с ПсО), опубликованный P. Ungprasert, S. Raksasuk в 2018 г., оценили риск возникновения хронического заболевания почек и терминальной стадии почечной недостаточности значительно выше среди пациентов с ПсО с ОШ 1,34 (95% ДИ 1,14–1,57) и 1,29 (95% ДИ 1,05–1,60) соответственно [69].

K. Duan et al. в 2024 г. опубликованы результаты менингиома-рандомизированного исследования. Авторами выявлены ассоциации между ПсО, ПсА и несколькими аутоиммунными заболеваниями. Например, факторами риска ПсО были болезнь Крона (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,06–1,17; $P = 0,0000084$) и витилиго (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,05–1,28; $P = 0,00245$), в то время как буллезный пемфигоид снижал риск ПсО (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,87–0,96; $P = 0,000126$). Факторами риска ПсА были болезнь Крона (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12; $P = 0,01$), тиреоидит Хашимото (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,08–1,40; $P = 0,00143$), ревматоидный артрит (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,02–1,21, $P = 0,0205$), анкилозирующий спондилит (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,46–3,27; $P = 0,000155$), системная красная волчанка (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,01–1,08; $P = 0,0107$) и витилиго (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,14–1,42; $P = 0,0000267$) [70].

Фармакологические и нефармакологические вмешательства, такие как низкокалорийная диета, воздержание от алкоголя, физическая активность и отказ от курения, могут быть очень полезны в глобальном лечении пациентов с ПсО с сопутствующими метаболическими заболеваниями [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПсО представляет собой важную проблему для современной медицины. ПсО ухудшает качество жизни пациентов, а тяжелые псориазные поражения могут привести к депрессии и инвалидизации. Несмотря на многолетнюю историю изучения этого заболевания, продолжаются научные исследования, открывающие новые механизмы патогенеза ПсО. Изучаются генетические ассоциации ПсО, много информации получено благодаря использованию подхода GWAS в генетике. Опубликованы многочисленные научные работы, посвященные патологическим изменениям микробиоты кожи и кишечника у пациентов с ПсО. Стало известно, что нарушения баланса микробиома кишечника ассоциированы с аутоиммунными состояниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, ПсО. Представляют интерес эксперименты

на лабораторных животных, например изучение мышинных моделей ПсО. Так, исследователи проанализировали связь между микробиотой, Т-клетками и образованием псориазных поражений в мышинной модели ПсО, индуцированной имиквимодом. Пристальное внимание ученых привлекает проблема полиморбидности ПсО. Ряд авторов изучили взаимосвязь ПсО с метаболическим синдромом, СД2, неалкогольной жировой болезнью печени, ожирением, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек. Несмотря на многочисленные исследования, проблема ПсО актуальна до сих пор, и не потеряет актуальности в будущем. Необходимо продолжать изучение патогенеза этого заболевания для разработки новых эффективных схем лечения и улучшения качества жизни пациентов.



Поступила / Received 16.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2025

Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Список литературы / References

- Nair PA, Badri T. Psoriasis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846344>.
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
- Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med*. 2021;21(3):170–173. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>.
- Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным ПсО в Российской Федерации в 2010–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(5):7–18. <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>.
Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(5):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>.
- Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:437231. <https://doi.org/10.1155/2014/437231>.
- Liu S, He M, Jiang J, Duan X, Chai B, Zhang J et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01381-0>.
- Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1260–1344. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32130-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32130-X).
- Norlin JM, Löfvendahl S, Schmitt-Egenolf M. Health-related quality of life in patients with generalized pustular psoriasis – a Swedish register study. *Ann Med*. 2024;56(1):2341252. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2341252>.
- Логинаева ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Трешкина ПО, Василенко ЕА и др. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориазом и артритом. *Современная ревматология*. 2020;14(3):19–26. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-19-26>.
Loginaeva EY, Korotaeva TV, Korsakova YL, Gubar EE, Tremaskina PO, Vasilenko EA et al. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-19-26>.
- Сон ИМ, Богданова ЕВ. Инвалидность взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в Российской Федерации (по данным Регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024;(1):496–510. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-496-510>.
Son IM, Bogdanova EV. Permanent disability in adult patients with moderate and severe psoriasis in the Russian Federation (according to psoriasis patient registry of the Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2024;(1):496–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-496-510>.
- Celoria V, Rosset F, Pala V, Dapavo P, Ribero S, Quaglino P, Mastorino L. The Skin Microbiome and Its Role in Psoriasis: A Review. *Psoriasis (Auckl)*. 2023;13:71–78. <https://doi.org/10.2147/PTT.S328439>.
- Spencer SP, Fragiadakis GK, Sonnenburg JL. Pursuing Human-Relevant Gut Microbiota-Immune Interactions. *Immunity*. 2019;51(2):225–239. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.08.002>.
- 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>.
- Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00030. <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>.
- Dascălu RC, Bărbulescu AL, Stoica LE, Dinescu ȘC, Biță CE, Popoviciu HV et al. Review: A Contemporary, Multifaced Insight into Psoriasis Pathogenesis. *J Pers Med*. 2024;14(5):535. <https://doi.org/10.3390/jpm14050535>.
- Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–113. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>.
- Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754–766. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00184-7).
- Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01323>.
- Abhishek S, Palamadai Krishnan S. Epidermal Differentiation Complex: A Review on Its Epigenetic Regulation and Potential Drug Targets. *Cell J*. 2016;18(1):1–6. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.3980>.
- Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00579>.
- Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):1670–1680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.009>.
- Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816–836. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.019>.
- Nanda H, Ponnusamy N, Odumatta R, Jeyakanthan J, Mohanapriya A. Exploring genetic targets of psoriasis using genome wide association studies (GWAS) for drug repurposing. *3 Biotech*. 2020;10(2):43. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-2038-4>.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet*. 2009;41(2):199–204. <https://doi.org/10.1038/ng.311>.
- Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;90(5):784–795. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.012>.
- Scudiero I, Zotti T, Ferravante A, Vessicelli M, Vito P, Stilo R. Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF- κ B activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J Cell Physiol*. 2011;226(12):3121–3131. <https://doi.org/10.1002/jcp.22667>.
- Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA, Isakov O, Israeli S, Nussbeck J et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;91(1):163–170. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.05.010>.
- Kitoh A, Ono M, Naoe Y, Ohkura N, Yamaguchi T, Yaguchi H et al. Indispensable role of the Runx1-Cbfbeta transcription complex for in

- vivo-suppressive function of FoxP3+ regulatory T cells. *Immunity*. 2009;31(4):609–620. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.003>.
29. Wong WF, Kohu K, Chiba T, Sato T, Satake M. Interplay of transcription factors in T-cell differentiation and function: the role of Runx. *Immunology*. 2011;132(2):157–164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03381.x>.
 30. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet*. 2009;41(2):211–215. <https://doi.org/10.1038/ng.313>.
 31. Riveira-Munoz E, He SM, Escaramis G, Stuart PE, Hüffmeier U, Lee C et al. Meta-analysis confirms the LCE3C, LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol*. 2011;131(5):1105–1109. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.350>.
 32. Queiro R, Morante I, Cabezas A, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology*. 2016;55(2):221–229. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev296>.
 33. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>.
 34. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, Jain AK. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019;683:61–71. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.042>.
 35. Temel B, Adisen E, Gonen S. HLA-Cw6 Status and Treatment Responses Between Psoriasis Patients. *Indian J Dermatol*. 2021;66(6):632–637. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_282_21.
 36. Dand N, Stuart PE, Bowes J, Ellinghaus D, Nititham J, Saklatvala JR et al. GWAS meta-analysis of psoriasis identifies new susceptibility alleles impacting disease mechanisms and therapeutic targets. *Nat Commun*. 2025;16(1):2051. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56719-8>.
 37. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS ONE*. 2008;3(7):e2719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002719>.
 38. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(1):15–22. <https://doi.org/10.1007/s00403-011-1189-x>.
 39. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1(1):31. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-31>.
 40. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*. 2018;6(1):154. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0533-1>.
 41. Tett A, Pasolli E, Farina S, Truong DT, Asnicar F, Zolfo M et al. Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2017;3:14. <https://doi.org/10.1038/s41522-017-0022-5>.
 42. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4703. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12253-y>.
 43. Quan C, Chen XY, Li X, Xue F, Chen LH, Liu N et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between Cutibacterium and Corynebacterium. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):955–961. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.024>.
 44. 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>.
 45. Vijaya Chandra SH, Srinivas R, Dawson TL Jr, Common JE. Cutaneous Malassezia: Commensal, Pathogen, or Protector? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:614446. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.614446>.
 46. Kanda N, Tani K, Enomoto U, Nakai K, Watanabe S. The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(8):1243–1250. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2002.01459.x>.
 47. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martínez-Pilar L, Godoy Diaz D, Martínez-García S, Lova Navarro M, Vera Casañó A. Do Malassezia species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med*. 2014;24(2):87–92. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.10.007>.
 48. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):802–808. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.03.015>.
 49. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Knot A, Waskiel-Burnat A, Rakowska A et al. Gut Microbiome in Psoriasis: An Updated Review. *Pathogens*. 2020;9(6):463. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060463>.
 50. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00007>.
 51. Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, Lai ZL, Shieh JJ, Wu CY. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1336–1343. <https://doi.org/10.1111/exd.13786>.
 52. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutiérrez M, Guerrero M, Pérez-Orquín JM et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep*. 2018;8(1):3812. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22125-y>.
 53. Huang L, Gao R, Yu N, Zhu Y, Ding Y, Qin H. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019;62(6):807–815. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9376-6>.
 54. Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, Uzan A, Koren O, Maharshak N. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol*. 2019;46(7):595–603. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14933>.
 55. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159539>.
 56. Stehlikova Z, Kostovcikova K, Kverka M, Rossmann P, Dvorak J, Novosádova I et al. Crucial Role of Microbiota in Experimental Psoriasis Revealed by a Gnotobiotic Mouse Model. *Front Microbiol*. 2019;10:236. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00236>.
 57. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21–28. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.005>.
 58. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, Girolomoni G, Gisondi P. Managing the Patient with Psoriasis and Metabolic Comorbidities. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(4):527–540. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00857-0>.
 59. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):556–562. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.365>.
 60. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654–662. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.015>.
 61. Tablazon IL, Al-Dabagh A, Davis SA, Feldman SR. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients: current and future. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s40257-012-0005-5>.
 62. Phan C, Sigal ML, Lhafa M, Barthélémy H, Maccari F, Estève E et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(4):264–274. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.06.024>.
 63. Hu MY, Yang Q, Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):836–840. <https://doi.org/10.1111/ced.14327>.
 64. Lin Z, Shi YY, Yu LY, Ma CX, Pan SY, Dou Y et al. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in patients with plaque psoriasis: a case-control study and serological comparison. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1400741. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1400741>.
 65. Brownstein MH. Psoriasis and diabetes mellitus. *Arch Dermatol*. 1966;93(6):654–655. <https://doi.org/10.1001/archderm.1966.01600240020003>.
 66. Binazzi M, Calandra P, Lisi P. Statistical association between psoriasis and diabetes: further results. *Arch Dermatol Res*. 1975;254(1):43–48. <https://doi.org/10.1007/BF00561533>.
 67. Yuan Z, Guo Y. Risk of incident type 2 diabetes in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(9):1029–1037. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14375>.
 68. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5961. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5961>.
 69. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(7):1277–1283. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1868-z>.
 70. Duan K, Wang J, Chen S, Chen T, Wang J, Wang S, Chen X. Causal associations between both psoriasis and psoriatic arthritis and multiple autoimmune diseases: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2024;15:1422626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1422626>.

Информация об авторе:

Арсеньева Антонина Александровна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; SPIN-код: 4320-1196; a.a.arseneva@samsmu.ru

Information about the author:

Antonina A. Arsenyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.a.arseneva@samsmu.ru

Наружная терапия псориаза волосистой части головы: от купирования обострений к стойкой ремиссии

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

Т.Г. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0002-0426-5167>, taya1504@mail.ru

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

Ф.А. Псавок, <https://orcid.org/0000-0002-9556-1956>, psavok_fatima@mail.ru

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

Резюме

Псориаз часто протекает с десквамативными поражениями кожи волосистой части головы. Клиническая симптоматика заболевания варьирует от ограниченных папулосквамозных высыпаний до распространенных по всей площади кожи головы резко инфильтрированных бляшек. Локализация сыпи на открытых участках и выраженные субъективные симптомы псориаза негативно влияют на качество жизни пациентов и могут приводить к развитию социальной дезадаптации и депрессии. Механизмы формирования клинической картины обусловлены сложным взаимодействием генетических, иммунологических и экспозом-факторов, а также анатомо-физиологическими особенностями кожи волосистой части головы. Предполагается, что существует двунаправленная патогенетическая взаимосвязь между физиологической активностью волосяных фолликулов и псориатическими высыпаниями. Еще одной особенностью кожи головы является наличие большого количества сальных желез с высокой активностью, что обуславливает определенный состав микробиома, который через активацию иммунных механизмов также может влиять на обострение заболевания. Согласно накопленным данным топическая терапия является первой линией для пациентов с любой степенью тяжести псориаза. При этом высокая плотность фолликулов и сальных желез в области волосистой части головы, а также необходимость проведения длительной терапии обуславливают определенные сложности в подборе наружных лекарственных препаратов. В статье акцентировано внимание на особенностях применения топических глюкокортикостероидов при обострении и в период ремиссии заболевания. Отмечено, что комбинирование данных препаратов с салициловой кислотой позволяет сократить длительность их применения. Для снижения риска нежелательных реакций такое лечение при обострении псориаза рекомендуется использовать коротким курсом, после чего переходить на поддерживающую терапию в интермиттирующем режиме. При этом важным аспектом эффективности лечения является использование комбинированных наружных форм лекарственных препаратов. Представлены собственные клинические наблюдения пациентов с псориазом волосистой части головы, в терапии которых был использован раствор, содержащий бетаметазон и салициловую кислоту.

Ключевые слова: псориаз волосистой части головы, топические глюкокортикостероиды, бетаметазона дипропионат, наружная терапия

Для цитирования: Тлиш ММ, Кузнецова ТГ, Шавилова МЕ, Псавок ФА. Наружная терапия псориаза волосистой части головы: от купирования обострений к стойкой ремиссии. *Медицинский совет*. 2025;19(2):91–96. <https://doi.org/10.21518/ms2025-068>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

External therapy of scalp psoriasis: From relieving exacerbations to persistent remission

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

Taisiya G. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0002-0426-5167>, taya1504@mail.ru

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

Fatima A. Psavok, <https://orcid.org/0000-0002-9556-1956>, psavok_fatima@mail.ru

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

Abstract

Psoriasis often occurs with desquamative lesions of the scalp. The clinical symptoms of the disease vary from limited papulosquamous rashes to sharply infiltrated plaques distributed over the entire area of the scalp. Localization of the rash on open areas and pronounced subjective symptoms of psoriasis negatively affect the quality of life of patients and can lead to the development of social maladjustment and depression. The mechanisms of the formation of the clinical picture are due to the complex interaction of genetic, immunological and exposome factors, as well as the anatomical and physiological characteristics of the scalp. It is assumed that there is a bidirectional pathogenetic relationship between the physiological activity of hair follicles and psoriatic rashes. Another feature of the scalp is the presence of a large number of sebaceous glands with high activity, which determines a certain composition of the microbiome, which, through the activation of immune mechanisms, can also affect the exacerbation of the disease. According to the accumulated data, topical therapy is the first line for patients with any severity of psoriasis. At the same time, the high density of follicles and sebaceous glands in the scalp, as well

as the need for long-term therapy, cause certain difficulties in the selection of external drugs. The article focuses on the features of the use of topical glucocorticosteroids during exacerbation and remission of the disease. It is noted that combining these drugs with salicylic acid can reduce the duration of their use. To reduce the risk of adverse reactions, such treatment during exacerbation of psoriasis is recommended to be used in a short course, after which switch to maintenance therapy in an intermittent mode. An important aspect of the effectiveness of treatment is the use of compliant external forms of drugs. The article presents our own clinical observations of patients with scalp psoriasis, in whose therapy a solution containing betamethasone and salicylic acid was used.

Keywords: scalp psoriasis, topical glucocorticosteroids, betamethasone dipropionate, external therapy

For citation: Tlish MM, Kuznetsova TG, Shavilova ME, Psavok FA. External therapy of scalp psoriasis: From relieving exacerbations to persistent remission. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-068>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз часто протекает с десквамативными поражениями кожи волосистой части головы. По разным оценкам, до 80% пациентов с псориазом имеют высыпания в этой области [1]. Несмотря на то что патологический процесс при псориазе кожи головы носит ограниченный характер, данная форма дерматоза является тяжелой. Выраженные субъективные симптомы (зуд и болезненность) доставляют значительный физический дискомфорт больным, а локализация сыпи на открытых участках может сопровождаться снижением самооценки и депрессией, приводя к социальной дезадаптации [1–3].

Генез псориаза включает в себя сложное взаимодействие генетических, иммунологических и экспозом-факторов. Формирование клинической картины обусловлено воспалительным каскадом, который индуцируется клетками врожденного иммунитета (кератиноцитами, дендритными клетками, естественными киллерами, макрофагами), а затем поддерживается их взаимодействием с клетками адаптивного иммунитета (Т-лимфоцитами). Центральным звеном воспалительного каскада является ось IL-23/Th17, исполнительные цитокины которой IL-22 и IL-17A/F приводят к пролиферации кератиноцитов, продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов, а также к образованию петли положительной обратной связи, что поддерживает воспалительный процесс [2, 4].

При этом механизмы развития высыпаний на коже волосистой части головы имеют ряд отличий, обусловленных как действием внешних факторов (снижение ультрафиолетовой экспозиции, больший риск раздражения и травматизации при расчесывании), так и анатомо-физиологическими особенностями данной области. Кожа скальпа содержит большое количество активно растущих (терминальных анагеновых) волосных фолликулов (ВФ). Предполагается, что существует двунаправленная патогенетическая взаимосвязь между физиологической активностью анагеновых ВФ и псориазическими высыпаниями. С одной стороны, кератиноциты ВФ секретируют сигнальные молекулы (фактор роста нервов, тропомиозин-рецепторная киназа А, интерлейкин-8 и др.), которые могут способствовать развитию и поддержанию воспаления при псориазе. С другой стороны, сами ВФ могут

активироваться под действием медиаторов воспаления из очагов псориаза. Также имеются данные о том, что повышенная активность Wnt-сигнального пути является общим молекулярным механизмом, активирующим не только стволовые клетки в телогеновых ВФ, но и эпидермальную гиперпролиферацию при псориазе [5].

Еще одной анатомической особенностью кожи головы является наличие большого количества сальных желез с высокой активностью, что обуславливает определенный состав микробиома. ВФ, связанный с сальной железой, представляет собой уникальную богатую липидами гидрофобную нишу для комменсальных микроорганизмов. Последние участвуют в поддержании гомеостаза кожи не только за счет конкуренции с патогенами, но и с помощью стимуляции иммунного ответа [6]. На данный момент известно, что при псориазе кожи головы наблюдается снижение распространенности *Actinobacterium* и *Propionibacterium* и увеличение *Firmicutes*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, изменение состава *Malassezia spp.* [6, 7]. В частности, отмечено, что *M. restricta* чаще определяется при легком течении заболевания, а *M. globosa* – при тяжелом. Данные дрожжеподобные грибы могут стимулировать синтез цитокинов через толл-подобные рецепторы, а также активировать трансформирующий фактора роста $\beta 1$ в кератиноцитах и систему комплемента, что может быть причиной развития обострения псориаза [6].

Клиническая симптоматика заболевания варьирует от ограниченных папулосквамозных высыпаний, чаще в ретроаурикулярной и шейной областях, до распространенных по всей площади кожи головы резко инфильтрированных бляшек, обильно покрытых корко-чешуйками. Высыпания могут затрагивать кожу лба, образуя симптом «псориазической короны». При выраженной себорее чешуйки приобретают желтоватый оттенок, что может потребовать проведения дополнительной дифференциальной диагностики с себорейным дерматитом [8]. Поражение волосистой части головы может быть изолированным или сочетаться с высыпаниями в других областях [2]. На течение заболевания влияет не только действие внешних факторов, но и наличие коморбидной патологии [9–11]. Имеются данные о том, что поражение кожи головы является одним из предикторов тяжелого течения заболевания [12].

Выбор терапии псориаза волосистой части головы прежде всего определяется степенью тяжести заболевания и распространенностью кожного патологического процесса. Для наружного лечения показано назначение препаратов из группы топических глюкокортикостероидов (ГКС), кальципотриола, пиритиона цинка, кератолитических средств. Системная терапия используется при наличии распространенных высыпаний, а также при резистентном течении псориаза волосистой части головы. С этой целью применяют метотрексат, ретиноиды, циклоспорин, биологические препараты. Также может быть использована фототерапия [1, 2].

Топическая терапия является первой линией для пациентов с любой степенью тяжести псориаза [2]. В клинической практике наружное лечение высыпаний в области волосистой части головы считается более сложным, чем при других локализациях, что связано с высокой плотностью в этой области ВФ и сальных желез. В связи с этим важным аспектом успешной терапии является использование комплаентных наружных форм лекарственных препаратов, к которым относятся растворы, пены, спреи и гели. Такие лекарственные препараты легко наносятся, не оставляют жирного блеска, быстро впитываются и не требуют сложных процедур смывания.

Согласно накопленным данным топические ГКС имеют высокую эффективность в терапии псориаза [2]. Данные препараты широко применяются в дерматологической практике, т. к. обладают выраженным противовоспалительным действием, оказывая иммуносупрессивный, сосудосуживающий и антипролиферативный эффекты [2, 13, 14]. При псориазе они снижают активность провоспалительных цитокинов, уменьшают инфильтрацию кожи иммунными клетками и гиперкератоз, что сопровождается быстрым регрессом субъективных симптомов заболевания. Однако длительное бесконтрольное использование сильнодействующих ГКС может привести к развитию побочных эффектов [14].

Для снижения риска нежелательных реакций топических ГКС рекомендуется использовать их короткими курсами, продолжительностью не более 2–4 нед., после чего переходить на поддерживающую терапию в интермиттирующем режиме. Еще одним способом снижения риска побочных эффектов является назначение фиксированных комбинаций топических ГКС и салициловой кислотой. Последняя обладает кератолитическим действием, способствуя быстрому проникновению ГКС в глубокие слои кожи, что сопровождается уменьшением продолжительности терапии. При этом наружные формы короткого действия (шампуни, растворы) являются более предпочтительными в терапии псориаза волосистой части головы. Одним из таких препаратов является раствор Акридерм СК (АО «Акрихин»), в состав которого входит сильный топический ГКС – бетаметазона дипропионат. Данный ГКС длительно применяется в дерматологической практике и относится к хорошо изученным высокоэффективным препаратам для лечения псориаза [2, 15, 16]. Приводим собственные клинические наблюдения пациентов с псориазом, в комплексной терапии которых был использован раствор Акридерм СК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациенту А. 53 лет, учителю средней общеобразовательной школы, диагноз «Псориаз волосистой части головы» был установлен 5 лет назад, когда впервые после психоэмоционального перенапряжения появились высыпания на коже затылочной области волосистой части головы. С момента постановки диагноза тенденции к распространению высыпаний на другие участки тела не наблюдал, обострения отмечал до 4–5 раз в год. Неоднократно обращался к дерматологу по месту жительства, проводилась топическая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по лечению пациентов с псориазом, полного регресса высыпаний достигнуть не удавалось. Последние два года лечился самостоятельно, использовал антигистаминные препараты и топические глюкокортикостероиды, которые отменял после достигнутого, на его взгляд, улучшения. Со слов пациента, после прекращения лечения, новые высыпания появлялись через 1–2 нед. Последнее обострение возникло 1 мес. назад, указать возможные причины рецидива затрудняется.

На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на высыпания в области волосистой части головы, сопровождающиеся интенсивным зудом периодического характера, сухостью и чувством стягивания.

Кожный патологический процесс носил ограниченный характер, располагался на коже волосистой части головы. В затылочной и височных областях с выходом по линии роста волос в заушных складках располагалась бляшка с четкими границами, яркого розово-красного цвета, с наличием умеренно выраженной инфильтрации (симптом Картамышева положительный), поверхность которой была практически полностью покрыта серебристо-белыми, плотно прилегающими чешуйками (рис. 1А, В).

В результатах клинико-лабораторных исследований крови (общий анализ крови (ОАК), биохимический) и общем анализе мочи (ОАМ) отклонений не выявлено.

Установлен диагноз: «псориаз волосистой части головы (L40.8)».

Назначено лечение: узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия. Учитывая субъективные жалобы, выраженность шелушения и умеренный характер инфильтрации в очаге поражения, на начальном этапе наружной терапии была выбрана мазь, содержащая бетаметазон дипропионат и салициловую кислоту, 2 раза в сутки. К 7-му дню наблюдения зуд практически не беспокоил пациента, отсутствовали жалобы на чувство стягивания и сухости, поверхность бляшки очистилась от чешуек, яркость островоспалительных проявлений и инфильтрация уменьшились (рис. 1С). В связи с уменьшением выраженности симптомов пациенту была проведена коррекция топической терапии: комбинированный топический глюкокортикостероид в виде мази был заменен на раствор Акридерм СК. Раствор наносили на сухую кожу головы 2 раза в день. К 14-му дню терапии стало отчетливо прослеживаться уменьшение площади поражения и тяжести течения дерматоза, отсутствовали жалобы на зуд (рис. 1Д).

С учетом практически полного регресса кожного патологического процесса, высокой вероятности рецидивов пациенту было предложено уменьшить кратность нанесения раствора Акридерм СК до 1 раза в сутки в течение 7 дней и далее продолжить лечение препаратом в интермиттирующем поддерживающем режиме: 2 раза в неделю, с интервалом в 3 дня, длительностью до 6 мес. При возникновении обострения пациент был предупрежден о необходимости явки на амбулаторно-поликлинический прием к дерматологу с целью решения вопроса о переводе на «реактивную» терапию.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Л., 61 год, не работает, впервые высыпания на коже волосистой части головы заметил 3 года назад после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) и стресса. Применял косметические шампуни от перхоти, положительного эффекта не наблюдал: отмечалось появление новых высыпаний по коже волосистой части головы. Из медицинской документации известно, что полгода назад был консультирован терапевтом по месту жительства, который установил диагноз «себорейный дерматит» и рекомендовал прием антигистаминных препаратов и использование противогрибковых шампуней. Через 7–10 дней от начала терапии интенсивность зуда несколько уменьшилась, но регресса высыпаний не наблюдалось, за медицинской помощью больной не обращался. За последние 6 мес. самостоятельно, нерегулярно наносил на очаг поражения топические глюкокортикостероиды, отмечал кратковременное улучшение. Последние 2 нед. ничем не пользовался. В связи с нарастанием субъективных жалоб (выраженный постоянный зуд) и увеличением площади поражения кожи волосистой части головы впервые обратился на прием к дерматологу.

На момент осмотра кожный патологический процесс носил локализованный, асимметричный характер, располагался на коже волосистой части головы. В теменной области визуализировалась бляшка диаметром около 8–10 см, ярко-розового цвета с наличием легкой инфильтрации (симптом Картамышева), покрытая рыхло

● **Рисунок 1.** Пациент А., 53 года, клинические проявления псориаза волосистой части головы до лечения (А, В), на 7-й (С) и 14-й (D) дни терапии

● **Figure 1.** Patient A., 53 years old, clinical presentations of scalp psoriasis before starting therapy (A, B), at Day 7 (C) and Day 14 (D) of the therapy



● **Рисунок 2.** Пациент Л., 61 год, клинические проявления псориаза волосистой части головы до лечения (А) и на 14-й (В) день терапии

● **Figure 2.** Patient L., 61 years old, clinical presentations of scalp psoriasis before starting therapy (A) and at Day 14 (B) of the therapy



сидящими чешуйко-корками серовато-желтого цвета (рис. 2А).

Установлен диагноз: «псориаз волосистой части головы (L40.8)».

Отклонений показателей от референсных значений в лабораторных исследованиях крови и мочи выявлено не было.

Назначено лечение: раствор Акридерм СК 2 раза в сутки, 14 дней.

На 14-й день терапии при повторной явке на приеме у дерматолога зафиксирована положительная динамика высыпаний: чешуйко-корки отторглись, инфильтрация и остро-воспалительные проявления регрессировали (рис. 2В). Субъективных жалоб не предъявлял. Пациенту даны рекомендации продолжить наружную терапию раствором Акридерм СК 1 раз в сутки в поддерживающем режиме: первую неделю – через день, а со второй недели – 2 раза в неделю. При последующем наблюдении в течение 6 мес. клинических проявлений псориаза зарегистрировано не было.

● **Рисунок 3.** Пациентка М., 27 лет, клинические проявления псориаза волосистой части головы до лечения (А) и на 14-й (В) день терапии
● **Figure 3.** Patient M., 27 years old, clinical manifestations of scalp psoriasis before starting therapy (A) and at Day 14 (B) of the therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка М., 27 лет, художник, на прием к дерматологу обратилась впервые с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, легкий зуд, тревожность. Из анамнеза известно, что больна около 3 мес., когда после развода появился единичный очаг на коже волосистой части головы. Самостоятельно не лечилась. Со слов больной, диагноз «псориаз» установлен у матери.

При осмотре кожный патологический процесс носил локализованный, асимметричный характер, располагался на коже волосистой части головы. В затылочной области справа определялась слабо инфильтрированная бляшка размером до 5 см в диаметре, правильно округлой формы, бледно-розового цвета, скудно покрытая серебристо-серыми чешуйками (рис. 3А).

Отклонений в ОАК, биохимическом анализе крови и ОАМ зарегистрировано не было.

Установлен диагноз: «псориаз волосистой части головы (L40.8)».

Назначено лечение: раствор Акридерм СК 1 раз в сутки, 14 дней. Даны рекомендации исключить стрессовые ситуации.

К 14-у дню терапии бляшка регрессировала полностью (рис. 3В). В связи с высокой вероятностью обострения

дерматоза на фоне напряженного психоэмоционального статуса пациентке было рекомендовано продолжить топическую терапию раствором Акридерм СК 1 раз в сутки, 2 раза в неделю, длительно, до полугода. При возникновении рецидива возобновить применение препарата в непрерывном режиме, а при отчетливом положительном результате вернуться к режиму поддерживающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, раствор Акридерм СК демонстрирует высокую эффективность в лечении обострений псориаза волосистой части головы, обеспечивая быстрый регресс высыпаний и субъективных симптомов. Последующее его применение в интермиттирующем режиме позволяет сохранить контроль над заболеванием при минимальном риске развития побочных эффектов. Форма раствора Акридерм СК способствует равномерному распределению лекарственного средства на пораженных участках, удобна в применении, что делает ее предпочтительным выбором для пациентов, стремящихся к комфорту в процессе терапии.

Поступила / Received 19.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2025
Принята в печать / Accepted 28.01.2025

Список литературы / References

- Mosca M, Hong J, Haderer E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp psoriasis: a literature review of effective therapies and updated recommendations for practical management. *Dermatol Ther.* 2021;11(3):769–797. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00521-z>.
- Кубанов АА, Карамова АЭ, Питуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.; 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/234_2.
- Sriramoju S, Dunde S, Eggadi V, Koppolu MS, Seshagiri SBB. Evaluation of depression and quality of life in patients with psoriasis. *Int J Dermatol Venereol.* 2022;5(1):27–31. <https://doi.org/10.1097/JD9.000000000000180>.
- Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11574. <https://doi.org/10.3390/ijms222111574>.
- Suzuki T, Ito T, Gilhar A, Tokura Y, Reich K, Paus R. The hair follicle-psoriasis axis: shared regulatory mechanisms and therapeutic targets. *Exp Dermatol.* 2022;31(3):266–279. <https://doi.org/10.1111/exd.14462>.
- Polak-Witka K, Rudnicka L, Blume-Peytavi U, Vogt A. The role of the microbiome in scalp hair follicle biology and disease. *Exp Dermatol.* 2020;29(3):286–294. <https://doi.org/10.1111/exd.13935>.
- Shah RR, Larrondo J, Dawson T, McMichael A. Scalp microbiome: a guide to better understanding scalp diseases and treatments. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(8):495. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03235-2>.
- Butacu AI, Toma C, Negulet IE, Manole I, Banica AN, Pleasa A et al. Updates on psoriasis in special areas. *J Clin Med.* 2024;13(24):7549. <https://doi.org/10.3390/jcm13247549>.
- Huang S, Bai Y. Knowledge mapping and research hotspots of comorbidities in psoriasis: a bibliometric analysis from 2004 to 2022. *Medicina.* 2023;59(2):393. <https://doi.org/10.3390/medicina59020393>.
- Тлиш ММ, Кузнецова ТГ, Шавилова МЕ, Сычева НЛ, Псавок ФА. Коморбидность у больных хроническими вирусными инфекциями: особенности течения дерматологической патологии. *Лечащий врач.* 2018;(11):49–53. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/11/15437131>.

- Tlish MM, Kuznetsova TG, Shavilova ME, Sycheva NL, Psavok FA. Comorbidity in patients with chronic viral infections: features of the course of the dermatological pathology. *Lechaschi Vrach*. 2018;(11):49–53. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/11/15437131>.
11. Тлиш ММ, Кузнецова ТГ, Наатыж ЖЮ, Сычева НЛ, Шавилова МЕ, Гаврилова НВ и др. Совершенствование методов диагностики и лечения хронических дерматозов аутоиммунного генеза. Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет; 2022. 236 с.
 12. Svedbom A, Mallbris L, Larsson P, Nikamo P, Wolk K, Kjellman P et al. Long-term outcomes and prognosis in new-onset psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6):684–690. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0734>.
 13. 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 the formation of the clinical picture and the rational choice of external therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(14):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-263>.
 14. Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Сычева НЛ, Псавок ФА. Топические глюкокортикостероиды: от высокой клинической эффективности к проблеме бесконтрольного применения (обзор клинических случаев). *Медицинский совет*. 2023;(6):186–192. <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>.
Tlish MM, Shavilova ME, Sycheva NL, Psavok FA. Topical glucocorticosteroids: from high clinical efficacy to the problem of uncontrolled use (case report). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>.
 15. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):36–46. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04522.x>.
 16. 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>.

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:

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

Кузнецова Таисия Георгиевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; taya1504@mail.ru

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

Псавок Фатима Александровна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; psavok_fatima@mail.ru

Information about the authors:

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

Taisiya G. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; taya1504@mail.ru

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

Fatima A. Psavok, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; psavok_fatima@mail.ru

Биомаркеры сосудистого благополучия как факторы риска розацеа у женщин перименопаузального возраста

Ю.С. Ковалева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

М.Г. Николаева, <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>, nikolmg@yandex.ru

С.В. Решетова, <https://orcid.org/0000-0001-9057-6764>, doc.sv.reshetova@mail.ru

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

Резюме

Введение. В статье отражены современные литературные данные о роли эстрогенового фона, изменениях в системе гомеостаза, влиянии вазоактивных пептидов и медиаторных веществ на течение розацеа. Показаны результаты собственного исследования, касающиеся влияния биомаркеров сосудистого воспаления на развитие розацеа в разные периоды менопаузы.

Цель. Определить роль факторов сосудистого благополучия в развитии розацеа у женщин перименопаузального возраста.

Материалы и методы. В исследование вошло 60 пациенток контрольной группы и 97 женщин с розацеа в возрасте 45–54 года, которые разделены на две подгруппы: 1) пременопаузальный и 2) постменопаузальный период. Изучены уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, эстрадиола, уровень сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в сыворотке крови.

Результаты. В основной и контрольных группах в периоде пре- и постменопаузы уровень ЛГ находился в диапазоне референсных значений, у пациенток с розацеа был статистически значимо больше, чем у здоровых женщин. В период пре- и постменопаузы эстрадиол в группе контроля превышал показатель у пациенток с розацеа в 1,5 раза ($p < 0,0001$). ФСГ был значимо больше у пациенток с розацеа как в пременопаузальный период ($p < 0,0001$), так и постменопаузу ($p = 0,0481$). VEGF и FXIII в основной и контрольных группах у здоровых женщин не зависел от этапа перименопаузального периода, но при розацеа показатель медианы VEGF в два раза больше, чем в группе контроля в пременопаузальный период ($p < 0,0001$), в постменопаузу ($p < 0,0001$), а активность FXIII статистически значимо больше в группе контроля у пациенток как пременопаузального периода ($p < 0,0001$), так и в постменопаузу ($p < 0,0001$).

Выводы. У пациенток с розацеа уровень гонадотропных гормонов статистически выше, чем в группе здоровых пациенток, значимо повышен VEGF и FXIII, что может свидетельствовать о дисфункции эндотелия сосудов.

Ключевые слова: розацеа, женщины, перименопауза, фактор роста сосудистого эндотелия, эстрадиол, фибринстабилизирующий фактор

Для цитирования: Ковалева ЮС, Николаева МГ, Решетова СВ. Биомаркеры сосудистого благополучия как факторы риска розацеа у женщин перименопаузального возраста. *Медицинский совет.* 2025;19(2):98–105. <https://doi.org/10.21518/ms2025-056>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers of vascular well-being as risk factors for rosacea in perimenopausal women

Julia S. Kovaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Maria G. Nikolaeva, <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>, nikolmg@yandex.ru

Svetlana V. Reshetova, <https://orcid.org/0000-0001-9057-6764>, doc.sv.reshetova@mail.ru

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

Abstract

Introduction. The article reflects modern literature data on the role of estrogen levels, changes in the homeostasis system, the influence of vasoactive peptides and mediator substances on the course of rosacea. The results of our own study are shown regarding the influence of vascular inflammation biomarkers on the development of rosacea at different periods of menopause.

Aim. Determine the role of vascular well-being factors in the development of rosacea in women of perimenopausal age.

Materials and methods. The study included 60 patients of the control group and 97 women with rosacea aged 45–54 years, who were divided into 2 subgroups: (1) premenopausal and (2) postmenopausal period. The levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone, estradiol, vascular endothelial growth factor (VEGF), and fibrin-stabilizing factor (FXIII) in the blood serum were studied.

Results. In the main and control groups, the LH level was within the reference range in the pre- and postmenopausal periods; in patients with rosacea, it was statistically significantly higher than in healthy women. In the pre- and postmenopausal periods, estradiol in the control group exceeded the level in patients with rosacea by 1.5 times ($p < 0.0001$). FSH was significantly higher in patients with rosacea both in the premenopausal period ($p < 0.0001$) and postmenopause ($p = 0.0481$). VEGF and FXIII in the main and control groups in healthy women did not depend on the stage of the perimenopausal period, but in rosacea, the median VEGF indicator is 2 times higher than in the control group in the premenopausal period ($p < 0.0001$), in the postmenopause ($p < 0.0001$), and the activity of FXIII is statistically significantly higher in the control group both in patients of the premenopausal period ($p < 0.0001$) and in the postmenopause ($p < 0.0001$).

Conclusions. In patients with rosacea, the level of gonadotropic hormones is statistically higher than in the group of healthy patients. VEGF and FXIII are significantly increased, which may indicate dysfunction of the vascular endothelium.

Keywords: rosacea, women, perimenopause, vascular endothelial growth factor, estradiol, fibrin-stabilizing factor

For citation: Kovaleva JuS, Nikolaeva MG, Reshetova SV. Biomarkers of vascular well-being as risk factors for rosacea in perimenopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-056>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание, преимущественно кожи лица, чаще встречающееся у женщин старше 30 лет с 1–2-м фототипом кожи, имеющее в основе различные нарушения нейроваскуляризации, вазодилатацию и неоваскулогенез, которые, в свою очередь, развиваются на фоне особенностей врожденного и адаптивного иммунитета, генетической предрасположенности, эндокринных нарушений и возрастных изменений [1–3].

Эпидемиологические данные демонстрируют, что заболеваемость розацеа возрастает у женщин среднего возраста, особенно в возрасте от 40 лет [4, 5]. В России на розацеа приходится 5–7% всех дерматозов, но за последние 10 лет число больных значительно увеличилось [6, 7]. Дерматоз, как правило, протекает тяжелее у пациенток в возрасте 45 лет и старше, многие из которых часто находятся именно в перименопаузальном периоде [8].

В настоящее время метаанализ 36 исследований, проведенный в 35 странах мира, показал, что средний возраст наступления менопаузы у женщин составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) и имеет значительные колебания в зависимости от географического региона проживания женщин, а в России варьирует в пределах от 49 до 51 года [9].

Переход к менопаузе, или перименопауза, представляет собой период серьезных изменений гормонального фона, который может длиться несколько лет и заканчивается после 1 года аменореи. За это время происходят существенные изменения в синтезе половых стероидов и симптомов менопаузы (приливы, нарушения сна, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания) [10]. Наблюдаются две стадии перехода к менопаузе: ранняя перименопауза (изменения менструального цикла ≥ 7 дней) и поздняя перименопауза (≥ 2 мес. аменореи). Начало эндотелиальной дисфункции, по-видимому, начинается в период ранней перименопаузы у здоровых женщин, а поздний перименопаузальный переход представляется наиболее критическим периодом для неблагоприятных изменений сосудистого русла [11] и характеризуется вазомоторными и психоэмоциональными симптомами, нарушением сна, развитием генитоуринарного менопаузального синдрома, которые в совокупности ухудшают качество жизни женщины и определяют медико-социальную значимость состояния [12].

В современной литературе имеются данные о связи гормонального дисбаланса и возникновения розацеа, а именно о роли эстрогенового фона на течение дерматоза [13]. Эстроген играет важную защитную роль в поддержании физиологического состояния кожи, регулируя антиоксидантную активность, ингибируя активность провоспалительных цитокинов и препятствуя окислительному стрессу. Как известно, следствием окислительного стресса является дисфункция эндотелия, или потеря биодоступности оксида

азота (NO). Доклинические исследования в значительной степени указывают на то, что эстроген оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, увеличивая выработку NO и других медиаторов, которые усиливают миграцию и пролиферацию эндотелия [14, 15]. Характерная для перименопаузы гипоестрогения увеличивает риск развития не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и включает более высокую частоту розацеа [16]. Снижение уровня эстрогена во время перименопаузы может способствовать более высокой частоте эритематозно-телеангиоэктатического подтипа розацеа у женщин в перименопаузе [17–19].

Кроме того, из-за нарушения проницаемости кожного барьера при розацеа в роговом слое происходит высвобождение различных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины-1 (ИЛ) и 6, что приводит к воспалению в коже [20].

В последнее время в патогенезе розацеа все чаще обсуждается значение именно вазоактивных пептидов и медиаторных веществ. Приливы как клиническое проявление вазомоторного синдрома во время перименопаузы (возникающие у 60% женщин) приводят к повышению в крови брадикинина, и, так как сосуды лица имеют большое количество брадикининовых рецепторов, очевидно установление прямой причинно-следственной связи приливов с возникновением розацеа [21]. Наиболее значимым пептидом является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) – цитокин, в 50 000 раз превосходящий активность гистамина и вызывающий расширение и формирование новых сосудов [22]. VEGF, связываясь с мембранными тирозинкиназными рецепторами, активирует их и запускает процессы, направленные на рост и пролиферацию клеток эндотелия. Исследования подтверждают обнаружение VGF в эндотелии у пациентов с розацеа [21, 22]. VGF, активность которого во много раз превосходит активность гистамина, вызывает расширение сосудов, увеличивая их проницаемость, а также стимулирует ангиогенез, что ведет к выраженному приливу крови к коже лица [22, 23]. Помимо того, была доказана связь между уровнем VGF и длительностью заболевания [24].

В литературе также встречаются единичные данные о состоянии системы свертывания крови у больных розацеа, свидетельствующие о сдвиге функциональной активности системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции [22]. Так, Т. Tsiskarishvili показал, что у пациентов с различными клиническими формами розацеа прослеживается тенденция к изменению состояния свертывающей системы крови с проявлением гиперкоагуляции – наиболее выраженная в возрасте от 45 до 65 лет [22].

Все вышесказанное послужило поводом для проведения нашего исследования. В качестве биологических триггеров дерматоза исследовательский интерес представляли фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), эстрадиол

и фибринстабилизирующий фактор (FXIII), которые в совокупности можно рассматривать как сосудистые факторы риска возникновения розацеа. Принимая во внимание, что уровень эстрадиола напрямую коррелирует с уровнем гонадотропных гормонов, дополнительно исследованы ФСГ и ЛГ. Таким образом, **целью** работы явилось определение роли факторов сосудистого благополучия у женщин перименопаузального возраста в развитии розацеа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедрах дерматоневрологии, косметологии и иммунологии и акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России. Первично в исследование включено 176 женщин перименопаузального возраста (45–54 года), сформированных в две группы: контрольная группа – 66 женщин, не страдающие розацеа, и основная – 110 пациенток с клиническими проявлениями розацеа. После применения критериев включения/исключения дальнейшее исследование продолжили 60 пациенток контрольной и 97 основной группы, которые в зависимости от сохранности менструальной функции разделены на две подгруппы: 1-я (пременопаузальный период) – с сохраняющимися менструальными кровянистыми выделениями, чередующимися с регулярным циклом и в виде постоянной олигоменореи не более года, и 2-я подгруппа (постменопаузальный период) – женщины не менее чем через 6 мес. после последней менструации (рис. 1).

Критерии включения в основную группу: возраст 45–54 года, клинические проявления розацеа. Критерии исключения из основной группы: прием эстрогенсодержащих препаратов не менее 6 мес. до включения в исследование, соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации, психические заболевания.

От всех пациенток получено добровольное информированное согласие на проведение обследования и обработку персональных данных.

У всех женщин, включенных в исследование, проведено изучение и сравнение параметров гормонального статуса

(фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), прогестерон, эстрадиол), оценки уровня сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), а также фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в сыворотке крови.

Для определения уровня ФСГ, ЛГ и эстрадиола у женщин контрольной и основной групп с сохранной менструальной функцией в первых подгруппах взятие пробы проводилось на 2–5-й день менструального цикла, прогестерона – не ранее 22-го дня менструального цикла; у пациенток контрольной и основной групп в постменопаузе (вторые подгруппы) – вне зависимости от цикла.

Количественное определение концентрации ФСГ, ЛГ в плазме крови осуществлялось на анализаторах ADVIA Centaur CP/XP, использовались иммуноферментные наборы для определения ФСГ, ЛГ в плазме (сыворотке) крови (производитель Siemens AG, Германия). Количественное определение уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови выполнялось на анализаторе IMMULITE 2000/2000 XPI, использовались иммуноферментные наборы для определения эстрадиола и прогестерона в плазме (сыворотке) крови (производитель Siemens AG).

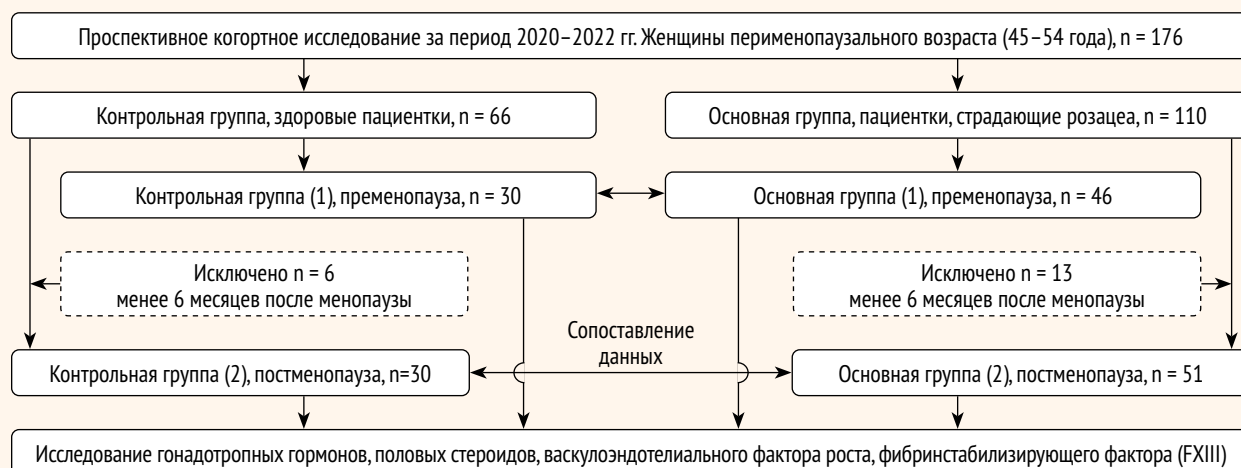
Определение концентрации VEGF-A в сыворотке крови человека проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате Multiskan Plus Plate Reader Thermo Fisher Scientific (Type 355, Serial 355019186) с использованием следующего тест-набора: eBioscience Human VEGF-A Platinum ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative detection of total human Vascular Endothelial Growth Factor A (REFBMS277/2, LOT 104798016) – иммуноферментный набор для количественного определения человеческого васкулоэндотелиального фактора роста A.

Для определения активности фибринстабилизирующего фактора (FXIII) использовался набор реагентов Berichrom® фактор XIII методом хромогенного количественного определения активности фактора XIII. Нормальная активность фактора XIII составляет от 70 до 150%.

Статистические методы. База данных для работы с выборкой формировалась в программе Microsoft Office Excel, версия 2019. В работе использовано несколько методов статистической обработки полученных данных в зависимости

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Study design



от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [25, 26]. Для обработки и графического представления данных использовался пакет статистического программного обеспечения Microsoft Excel 2000 и MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро – Уилка в случае малых выборок, в случае больших выборок – критерий Колмогорова – Смирнова.

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск развития розацеа применяли величину «отношение шансов» (ОШ, Odds Ratio) – отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. ОШ используется для представления результатов метаанализов и исследований «случай – контроль». Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют низкому риску, более 1 – высокому. ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$. Изменение качественных признаков в динамике наблюдения оценивали с помощью Q-критерия Кохрена.

Аналитическая обработка лабораторных данных выполнялась с применением методов непараметрической статистики: рассчитывали медиану (Me), 95%-ный доверительный интервал (95% CI) и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов.

Для поиска корреляционных связей между изучаемыми явлениями и данными лабораторных тестов использовали метод корреляционного анализа. С целью

прогнозирования тяжести течения и/или эффективности апробированных в работе методов терапевтического воздействия использованы методы логистической и множественной регрессии с пошаговым исключением изучаемых показателей. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина включенных в исследование 97 пациенток перименопаузального возраста основной группы выглядела следующим образом: у 44 (45,4%) женщин диагностирован эритематозно-телеангиэктатический субтип, у 53 (54,6%) – папуло-пустулезный субтип розацеа, причем у 15 (34,1%) больных отмечалась транзиторная эритема, а у 29 (65,9%) уже стойкая эритема. Субъективные ощущения наблюдались у 75 (77,3%) больных, из них 49 (65,3%) отмечали чувство стягивания кожи лица, зуд различной интенсивности определялся у 57 (76%) больных, чувство жара в очагах поражения кожи (приливы) наблюдалось у 48 (64%) больных. У 22 (22,7%) больных субъективные ощущения отсутствовали.

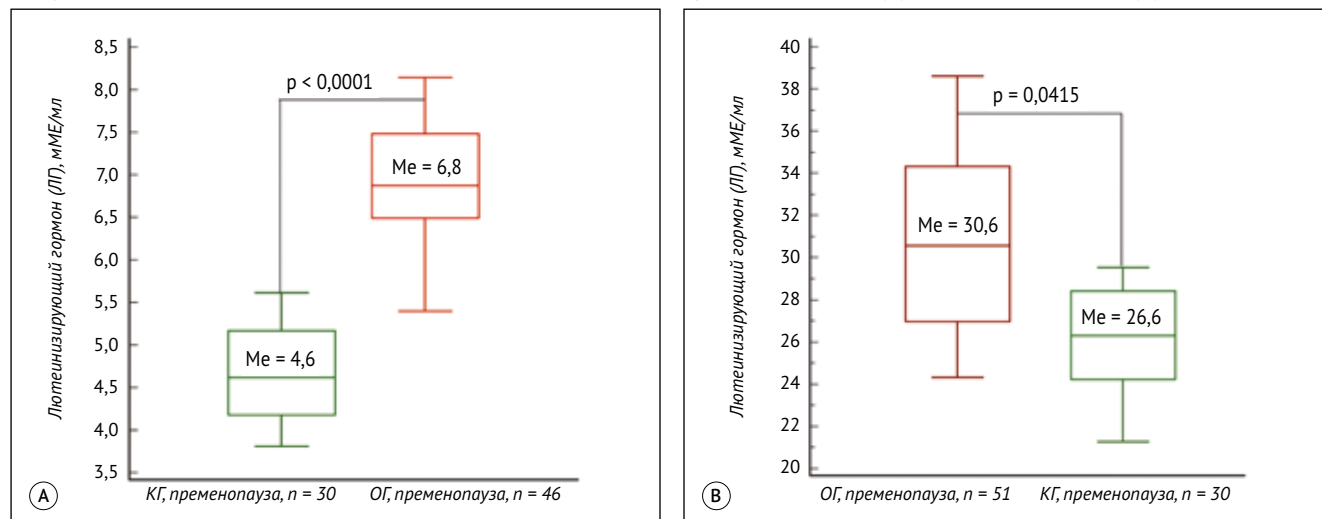
При изучении описанных биологических маркеров нами получены ожидаемые результаты, характерные для перименопаузального периода.

В основной и контрольных группах сравнения в период пременопаузы уровень ЛГ находился в диапазоне референсных значений, при этом у пациенток с розацеа медиана показателя была статистически значимо больше, чем у здоровых женщин (рис. 2А). Аналогичное утверждение характерно и для женщин в постменопаузе, показатель медианы ЛГ статистически значимо больше в основной группе (рис. 2В).

Исследования уровня ФСГ также определены как характерные для биологического возраста пациенток групп сравнения. При этом показатель медианы уровня ФСГ в плазме крови статистически значимо больше

● **Рисунок 2.** Показатели медианы уровня лютеинизирующего гормона в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде

● **Figure 2.** Median plasma LH levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods



КГ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилей

у пациенток с розацеа как в пременопаузальный период ($p < 0,0001$), так и постменопаузу ($p = 0,0481$) (рис. 3А, В).

Наиболее выраженные отличия обнаружены нами при исследовании уровня эстрадиола в плазме крови в группах сравнения (рис. 4А, В). В период пременопаузы медиана показателя эстрадиола в группе контроля превышала аналогичный у пациенток основной группы в 1,5 раза, что имело статистическую значимость ($p < 0,0001$). В период постменопаузы разница показателей также определена как значимая ($p = 0,0013$).

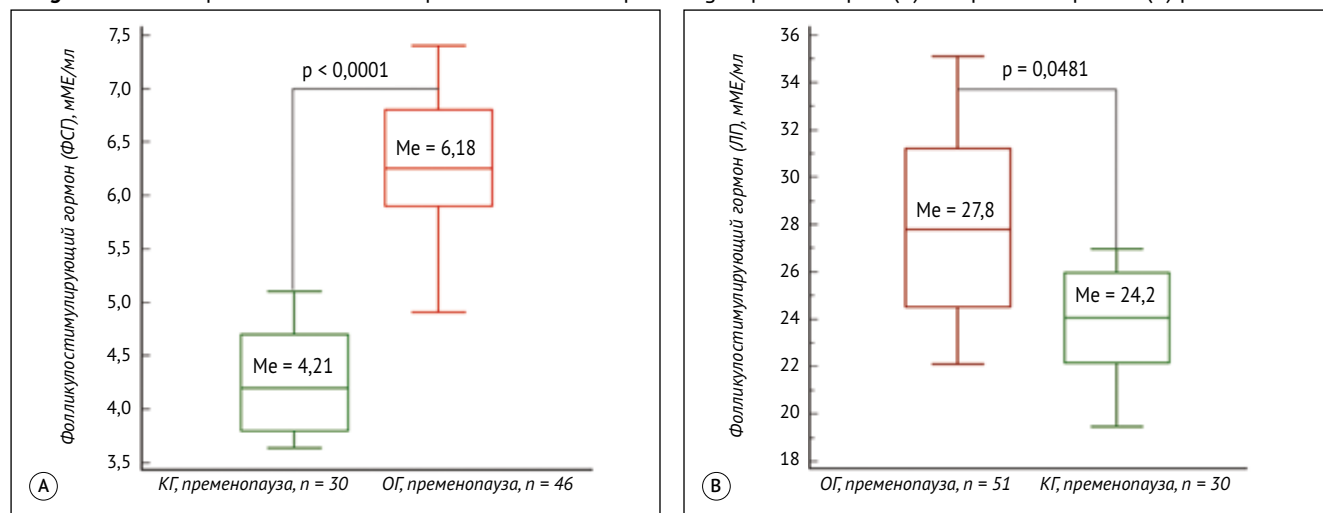
Опираясь на полученные результаты, для определения наиболее значимого прогностического предиктора развития розацеа на различных этапах перименопаузального периода проведен комбинированный ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 1.

Установлено, что все три изучаемых маркера – ФСГ, ЛГ, эстрадиол имеют высокую предсказательную значимость развития розацеа в пременопаузальный период, чего нельзя утверждать про период постменопаузы. Полученные результаты позволяют предположить, что уровень как гонадотропных гормонов, так и эстрадиола может играть существенную роль в развитии розацеа у женщин перименопаузального периода.

При изучении сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в основной и контрольных группах женщин определено, что уровень VEGF у здоровых женщин не зависит от этапа перименопаузального периода (рис. 5А, В), при этом при розацеа показатель медианы VEGF в два раза больше, чем в группе контроля, что имеет статистическую значимость

● **Рисунок 3.** Показатели медианы уровня фолликулостимулирующего гормона в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде

● **Figure 3.** Median plasma FSH levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods

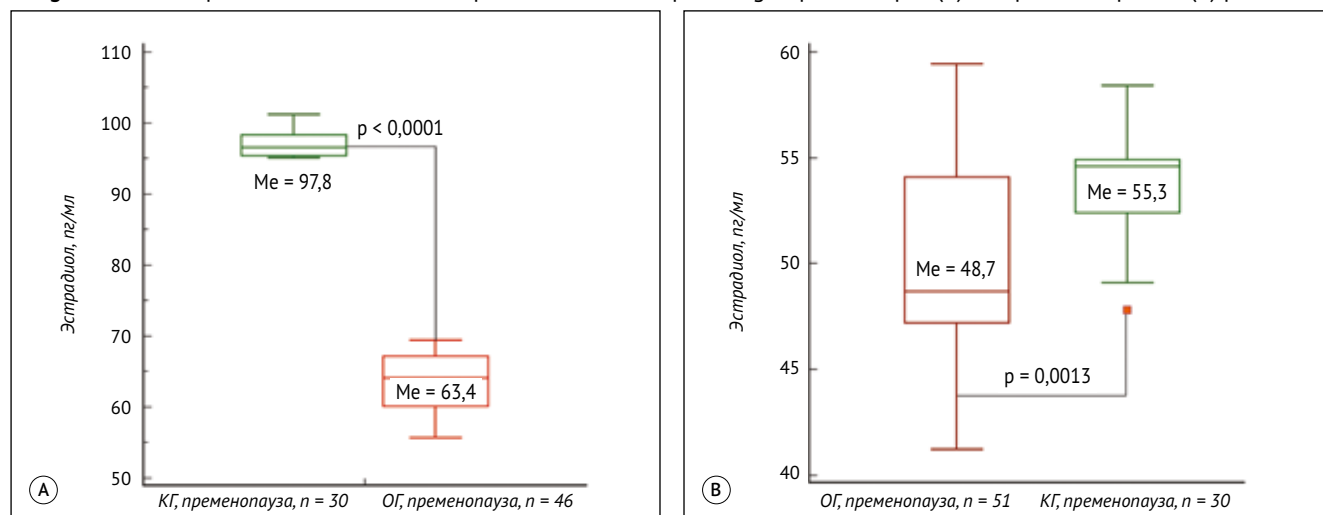


КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилей

● **Рисунок 4.** Показатели медианы уровня эстрадиола в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре-(А) и постменопаузальном (В) периоде

● **Figure 4.** Median plasma estradiol levels in patients of the comparator groups in the pre-(A) and postmenopausal (B) periods



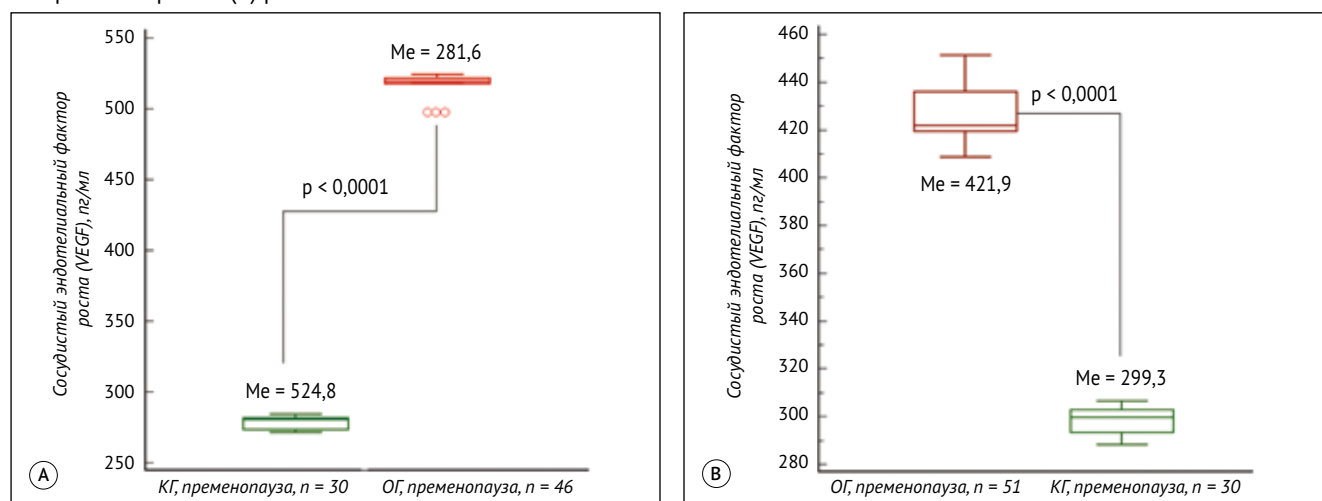
КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилей

- **Таблица 1.** Результаты ROC-анализа способности прогнозирования розацеа в перименопаузальном периоде по уровню гонадотропных гормонов и эстрадиола
- **Table 1.** Results of the ROC curve analysis for rosacea prediction according to GH and estradiol levels in the postmenopausal period

Показатель	Порог отсечки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	95% ДИ	z statistic	p
Пременопаузальный период							
ФСГ (мМЕ/мл)	>5,1	91,8	100	0,961	0,947–0,980	73,8	<0,0001
ЛГ (мМЕ/мл)	>5,61	91,3	100	0,971	0,958–0,991	74,0	<0,0001
Эстрадиол (пг/мл)	<69,4	96,1	100	0,991	0,971–0,998	89,0	<0,0001
Постменопаузальный период							
ФСГ (мМЕ/мл)	>27,1	52,9	100	0,755	0,652–0,854	5,13	0,0001
ЛГ (мМЕ/мл)	>29,8	59,2	100	0,775	0,676–0,874	5,44	0,0001
Эстрадиол (пг/мл)	<50,1	64,7	86,7	0,715	0,602–0,827	3,74	0,002

- **Рисунок 5.** Показатели медианы уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде
- **Figure 5.** Median plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods



КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилу

как в перименопаузальный период ($p < 0,0001$), так и постменопаузу ($p < 0,0001$).

Активность фибринстабилизирующего фактора (FXIII) аналогично VEGF в группах здоровых женщин определена как идентичная (рис. 6А, В), в то время как при розацеа показатель медианы статистически значимо больше в группе контроля у пациенток как перименопаузального периода ($p < 0,0001$), так и в постменопаузу ($p < 0,0001$).

Необходимо отметить, что разница показателей в основной группе, относительно здоровой, в перименопаузальный период составляет 18,7%, а в группе женщин постменопаузального периода – 25,9%, что имеет статистическую значимость ($p = 0,0489$).

Аналогично маркерам, отражающим гормональный статус пациенток, мы провели комбинированный ROC-анализ, включив показатели, отражающие сосудистый статус пациенток с розацеа (табл. 2).

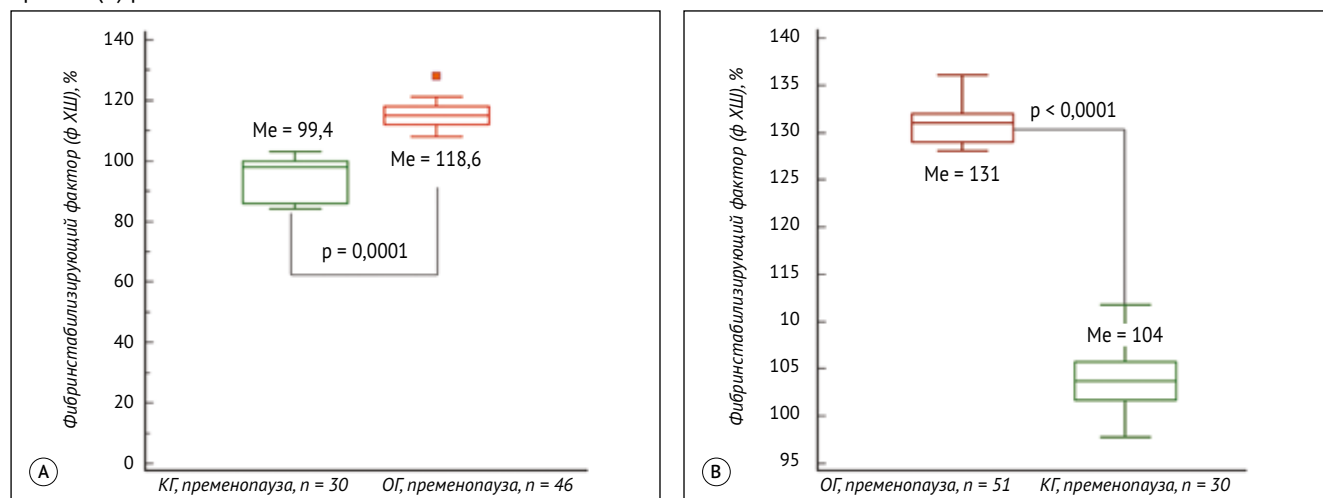
Как и следовало ожидать, оба биологических маркера являются тестами высокого качества для прогнозирования

розацеа, причем в отличие от уровня гонадотропных гормонов и эстрадиола прогностическая способность идентична как в пре-, так и в постменопаузу.

ВЫВОДЫ

Как известно, нарастающий во времени гормональный дисбаланс у пациенток в период перименопаузы предполагает различные клинические симптомы, в т. ч. и дерматологического характера. В представленном исследовании отмечено, что на фоне закономерного повышения гонадотропных гормонов у пациенток 45–54 лет отмечается такое же закономерное снижение эстрадиола в плазме крови. Однако в группе «розацеа» уровень гонадотропных гормонов у пациенток как с сохраненной, так и отсутствующей менструальной функцией был статистически значимо выше, чем в группе здоровых пациенток. Безусловно, нельзя утверждать, что сверхпороговые показатели гонадотропных гормонов и низкий уровень эстрадиола являются

- **Рисунок 6.** Показатели медианы уровня фибринстабилизирующего фактора (FXIII) в плазме крови у пациенток групп сравнения в пре- (А) и постменопаузальном (В) периоде
- **Figure 6.** Median plasma fibrin stabilizing factor (FXIII) levels in patients of the comparator groups in the pre- (A) and postmenopausal (B) periods



КТ – контрольная группа; ОГ – основная группа.
Медиана – линия внутри «ящика»; «ящик» – межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилей

- **Таблица 2.** Результаты ROC-анализа способности прогнозирования розацеа в перименопаузальном периоде по маркерам сосудистого статуса
- **Table 2.** Results of the ROC curve analysis for rosacea prediction according to vascular status markers in the postmenopausal period

Показатель	Порог отсечки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	95% ДИ	z statistic	p
Пременопаузальный период							
VEGF (пг/мл)	>284,1	97,8	99,4	0,962	0,942–0,978	69,0	<0,0001
FXIII (%)	>103	98,1	99,5	0,977	0,968–0,982	71,0	<0,0001
Постменопаузальный период							
VEGF (пг/мл)	>300,5	99,7	96,1	0,964	0,895–0,980	101,1	<0,0001
FXIII (%)	>112	99,8	97,1	0,971	0,915–0,981	102,1	<0,0001

определяющими триггерами реализации розацеа в пременопаузальный период, однако они вносят значимый вклад в развитие заболевания, что не исключает рассматривать период пременопаузы как терапевтическое окно для профилактики розацеа в клинических группах риска его развития.

Кроме того, в представленном исследовании продемонстрировано статистически значимое повышение уровней VEGF и FXIII в группе пациенток с розацеа, что косвенно подтверждает теорию о нарушении функции эндотелия сосудов при анализируемом дерматозе посредством нескольких патогенетических механизмов, включая повреждение эндотелия, и соотносится с рядом других подобных исследований.

Таким образом, проведенный анализ маркеров сосудистого благополучия демонстрирует, что повышенный уровень биомаркеров повреждения эндотелия специфичен для пациенток с розацеа на всех этапах перименопаузального периода женщины. На наш взгляд, изучаемые параметры необходимо оценивать совокупно и, наряду с возможной гормональной коррекцией, целесообразно использование эндотелиопротекторных препаратов как в пре-, так и постменопаузальный период.

Поступила / Received 09.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2025
Принята в печать / Accepted 15.01.2025

Список литературы / References

1. Дрождина МБ, Бобро ВА. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(5):90–97. <https://doi.org/10.25208/vdv1310>. Drozhkina 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>.
2. Hampton PJ, Berth-Jones J, Duarte Williamson CE, Hay R, Leslie TA, Porter I et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with rosacea 2021. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):725–735. <https://doi.org/10.1111/bjd.20485>.
3. Zhang J, Jiang P, Sheng L, Liu Y, Liu Y, Li M et al. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Front Immunol*. 2021;12:609615. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.609615>.
4. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):598–605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x>.
5. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–289. <https://doi.org/10.1111/bjd.16481>.

6. Свищевская ЕВ, Матушевская ЕВ, Матушевская ЮИ. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;(4):4–12. <https://doi.org/10.17116/klinderma20171644-13>. Svirshchevskaia EV, Matushevskaja EV, Matushevskaja Iul. Modern questions in rosacea pathogenesis and therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(4):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20171644-13>.
7. 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>.
8. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanouilides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):918–919. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.018>.
9. Bansal R, Aggarwal N. Menopausal hot flashes: a concise review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. https://doi.org/10.4103/jmhJMH_7_19.
10. Дадаева ВА, Гебекова АУ, Драпкина ОМ. Патфизиологические механизмы изменения сосудистой стенки у женщин в период менопаузы. *Профилактическая медицина*. 2024;27(6):91–97. <https://doi.org/10.17116/profmed20242706191>. Dadaeva VA, Gebekova AU, Drapkina OM. Pathophysiological mechanisms of vascular wall alterations in menopausal women. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2024;27(6):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20242706191>.
11. Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's Recurring Themes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):417–423. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.00118>.
12. Мазитова МИ, Мардиева РР, Талипова ИР, Антропова ЕЮ. Климактерический синдром. Клинико-эпидемиологический анализ. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):66–72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>. Mazitova MI, Mardieva RR, Talipova IR, Antropova EYu. Climacteric syndrome. Clinical and epidemiological analysis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(5):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>.
13. Wilkinson HN, Hardman MJ. A role for estrogen in skin ageing and dermal biomechanics. *Mech Ageing Dev*. 2021;197:111513. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111513>.
14. SenthilKumar G, Katunaric B, Bordas-Murphy H, Sarvaideo J, Freed JK. Estrogen and the Vascular Endothelium: The Unanswered Questions. *Endocrinology*. 2023;164(6):bqad079. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad079>.
15. Lu Q, Schnitzler GR, Ueda K, Iyer LK, Diomedes OI, Andrade T, Karas RH. ER Alpha Rapid Signaling Is Required for Estrogen Induced Proliferation and Migration of Vascular Endothelial Cells. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152807>.
16. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>.
17. Yang F, Wang L, Shucheng H, Jiang X. Differences in clinical characteristics of rosacea across age groups: A retrospective study of 840 female patients. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):949–957. <https://doi.org/10.1111/jocd.15470>.
18. Yang F, Wang L, Jiang X. Clinical characteristics of rosacea in perimenopausal women. *Skin Res Technol*. 2024;30(1):e13542. <https://doi.org/10.1111/srt.13542>.
19. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1136–1141. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05985.x>.
20. Олисова ОЮ, Додина МИ, Кушлинский НЕ. Роль фактора роста сосуди-стого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррек-ция. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(1):49–55. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klineskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/1/downloads/ru/031997-28492012110>. Olisova Olu, Dodina MI, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rosacea and its medicament correction. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(1):49–55. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klineskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/1/downloads/ru/031997-28492012110>.
21. Goma AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angio-genesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34(10):748–753. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x>.
22. Tsiskarishvili T, Katsitadze A, Tsiskarishvili NV, Tsiskarishvili NI. The role of some vasoactive peptides in the pathogenesis of early forms of rosa-cea and the hemostasis system. *Georgian Med News*. 2018;(Issue):94–97. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578433>.
23. Пинсон ИЯ, Верхогляд ИВ, Семочкин АВ. Современные представления об этиологии и патогенезе розацеа. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;(5):21–24. Режим доступа: <http://elb.fesmu.ru/Article.aspx?id=267658>. Pinson IYa, Verkhoglyad IV, Semochkin AV. Current ideas on the etiology and pathogenesis of rosacea. *Experimental and Clinical Dermatocos Metology*. 2012;(5): 21–24. (In Russ.) Available at: <http://elb.fesmu.ru/Article.aspx?id=267658>.
24. Кубанов АА, Плахова КИ, Кондрахина ИН, Волкова СВ. Патогенетическое обоснование комбинированной терапии розацеа. *Вестник дерматологи-и и венерологии*. 2023;99(5):13–21. <https://doi.org/10.25208/vdv8538>. Kubanov AA, Plakhova KI, Kondrakhina IN, Volkova SV. Pathogenetic sub-stantiation of combination therapy for rosacea. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv8538>.
25. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1998. 459 с. Режим доступа: <https://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>.
26. Корнеев АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЗ. Вычисление и интерпрета-ция показателей информативности диагностических медицинских техно-логий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>. Korneenkova AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpre-tation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Ю.С. Ковалева, М.Г. Николаева
Сбор и обработка материала – С.В. Решетова
Статистическая обработка – М.Г. Николаева, С.В. Решетова
Редактирование – Ю.С. Ковалева

Contribution of authors:

Study concept and design – Julia S. Kovaleva, Maria G. Nikolaeva
Collection and processing of material – Svetlana V. Reshetova
Statistical processing – Maria G. Nikolaeva, Svetlana V. Reshetova
Editing – Julia S. Kovaleva

Информация об авторах:

Ковалева Юлия Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru
Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; nikolmg@yandex.ru
Решетова Светлана Васильевна, аспирант кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; doc.sv.reshetova@mail.ru

Information about the authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru
Maria G. Nikolaeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology with Additional Professional Education course, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; nikolmg@yandex.ru
Svetlana V. Reshetova, Postgraduate Student of Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; doc.sv.reshetova@mail.ru

Разноцветный лишай – механизм развития и подходы к терапии

Е.Е. Жильцова^{1,2✉}, elen_egorovna@mail.ru, С.А. Политов^{1,2}, И.В. Канина¹, Н.А. Головина¹, О.В. Баковецкая¹, С.В. Михейкина¹

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

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

Резюме

В статье представлены основные аспекты этиопатогенеза разноцветного лишая. Подробно приведена характеристика грибов рода *Malassezia* и факторов их патогенности, также определены условия, приводящие к активации грибов и развитию клинических проявлений, в т. ч. при рецидивах, уделено значимое место вопросам наружной терапии разноцветного лишая с учетом актуальных данных клинических рекомендаций. Разноцветный лишай представляет собой хроническую поверхностную грибковую инфекцию кожи, которая обусловлена активизацией липидозависимых дрожжеподобных грибов рода *Malassezia*. Несмотря на принятое в мире науки мнение об отсутствии контагиозности (грибы рода *Malassezia* являются представителями нормобиоты кожных покровов большинства людей), заболевание встречается повсеместно. Из почти 20 видов грибов рода *Malassezia* чаще всего вызывают клинические проявления на коже при разноцветном лишае *M. furfur*, *M. globosa* и *M. sympodialis*. Решающее значение в развитии патологического процесса при разноцветном лишае имеет снижение локальной и общей иммунологической реактивности макроорганизма, что сопровождается формированием гифальных форм *Malassezia* и является благоприятным фактором их бесконтрольного распространения на поверхности эпидермиса. За счет специфического метаболизма *Malassezia* патогенетически обоснованным для разноцветного лишая является увеличение проницаемости эпидермального барьера и нарушение нормальной функции кератиноцитов. В лечении разноцветного лишая применяются различные противогрибковые средства с разной степенью успеха и последующей частотой рецидивов. В статье рассмотрены клинические случаи с использованием сертаконазола нитрата 2% в виде крема в лечении разноцветного лишая.

Ключевые слова: разноцветный лишай, грибы рода *Malassezia*, наружная терапия, сертаконазола нитрат, кератиноциты

Для цитирования: Жильцова ЕЕ, Политов СА, Канина ИВ, Головина ИА, Баковецкая ОВ, Михейкина СВ. Разноцветный лишай – механизм развития и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(2):106–112. <https://doi.org/10.21518/ms2025-093>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pityriasis versicolor – mechanism of development and approaches to therapy

Elena E. Zhiltsova^{1,2✉}, elen_egorovna@mail.ru, Sergei A. Politov^{1,2}, Irina V. Kanina¹, Natalya A. Golovina¹, Olga V. Bakovetskaya¹, Sofia V. Mikheikina¹

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

² Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390047, Russia

Abstract

The main aspects of the etiopathogenesis of pityriasis versicolor are presented in the article. The characteristics of the fungi of the genus *Malassezia* and their pathogenicity factors are given in detail, the conditions leading to the activation of fungi and the development of clinical manifestations, including relapse are also defined. Significant attention is paid to the issues of external therapy of pityriasis versicolor taking into account data from clinical recommendations. Pityriasis versicolor is a chronic superficial fungal infection of the skin, which is caused by the activation of lipid-dependent yeast-like fungi of the genus *Malassezia*. Despite the accepted scientific opinion about the lack of contagiousness (fungi of the genus *Malassezia* are representatives of the normobiota of the skin of most people), the disease is found everywhere. *M. furfur*, *M. globosa* and *M. sympodialis* most often cause clinical manifestations on the skin with pityriasis versicolor of the almost 20 species of fungi of the genus *Malassezia*. Decrease in local and general immunological reactivity of the macroorganism is of decisive importance in the development of the pathological process in pityriasis versicolor, which is accompanied by the formation of hyphal forms of *Malassezia* and is a favorable factor for their uncontrolled spread on the surface of the epidermis. Due to the specific metabolism of *Malassezia*, the pathogenetic basis for pityriasis versicolor is an increase in the permeability of the epidermal barrier and disruption of the normal function of keratinocytes. Various antifungal agents are used in the treatment of pityriasis versicolor with varying degrees of success and subsequent relapse rates. The article discusses clinical cases using sertaconazole nitrate 2% in the form of a cream in the treatment of pityriasis versicolor.

Keywords: pityriasis versicolor, *Malassezia* fungi, external therapy, sertaconazole nitrate, keratinocytes

For citation: Zhiltsova EE, Politov SA, Kanina IV, Golovina NA, Bakovetskaya OV, Mikheikina SV. Pityriasis versicolor – mechanism of development and approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-093>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Разноцветный или отрубевидный лишай (pityriasis versicolor, tinea versicolor) представляет собой хроническую поверхностную грибковую инфекцию кожи, которая обусловлена активизацией липидозависимых дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* [1]. Принимая во внимание мнение в мире науки об отсутствии контагиозности *Malassezia*, т. к. эти грибы являются представителями нормобиоты кожных покровов подавляющего большинства здоровых людей, заболевание встречается повсеместно, но наибольшая его распространенность характерна для стран с теплым и влажным климатом. Наибольшая заболеваемость встречается среди подростков и молодых людей, возможно, потому, что их сальные железы вырабатывают больше кожного сала, что создает богатую липидами среду, способствующую росту *Malassezia*. Отрубевидный лишай поражает мужчин и женщин в равной степени, без какого-либо определенного этнического преобладания. Риск возникновения данного заболевания значимо выше у лиц с повышенной потливостью. Триггерными факторами развития разноцветного лишая может быть длительное применение системных и/или топических глюкокортикостероидных препаратов, использование оральных контрацептивов, эндокринная патология. Также немаловажную роль играет стрессовый фактор и иммунодефицитные состояния в пусковом моменте начала заболевания и последующих рецидивов. Вопросы терапии разноцветного лишая и профилактики рецидивов заболевания остаются обсуждаемыми долгие годы, а современные представления о биологических свойствах грибов рода *Malassezia* позволяют улучшить понимание механизмов действия противогрибковых средств наружного применения, выбрать оптимальные терапевтические мероприятия с учетом эффективности, безопасности и комплаенса.

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ГРИБОВ РОДА *MALASSEZIA*

Известным фактом является присутствие некоторых грибов как нормальной микробной флоры на любой части тела человека, и, по данным различных авторов, они могут составлять от 1 до 22% всего микробиома [1, 2]. Важным дополнением, которое удалось выяснить ученым, стало то, что среди этих грибов более 50% составляют *Malassezia spp.* В настоящее время известно 19 видов грибов рода *Malassezia*, которые входят в состав микробиома здоровой кожи человека, из них наиболее распространены *M. restricta* и *M. globosa*, а чаще всего вызывают изменения кожи при разноцветном лишае *M. furfur*, *M. globosa* и *M. sympodialis* [1]. Интересен факт разного распределения видов грибов *Malassezia* на коже: в области верхней части спины чаще присутствуют *M. sympodialis*, на волосистой части головы – *M. restricta*, а *M. globosa* может обнаруживаться в любой локации [1, 3, 4].

Решающее значение в развитии патологического процесса на коже имеет иммунологическая реактивность

макроорганизма. Развитие патологического процесса и приобретение гифальной морфологии невозможно без сопутствующих факторов, а именно: гипертермии вирусного генеза, избыточной влажности кожных покровов, длительного применения химиотерапевтических препаратов с иммуносупрессивным эффектом, синдроме приобретенного иммунодефицита, опухолевых поражениях системы кроветворения, хронических рецидивирующих заболеваний и др. В виду того что грибы рода *Malassezia* диморфны, а их репродукция осуществляется монополярным энтеробластическим почкованием, снижение локальной и общей иммунологической толерантности организма человека способствует формированию гифальных форм и является благоприятным фактором бесконтрольного распространения *Malassezia* на поверхности эпидермиса [2, 5, 6].

Ввиду особенностей метаболизма *Malassezia* происходит нарушение нормальной функции кератиноцитов за счет увеличения проницаемости эпидермального барьера. Гифальные формы *Malassezia* устремляются через роговой слой в ростковую зону эпидермиса, вызывая деградацию кератиноцитов [2]. Дальнейший механизм патогенеза реализуется посредством сенсибилизации макроорганизма продуктами метаболизма грибов и раздражающего эффекта продуктами гидролиза триглицеридов под влиянием ферментов *Malassezia*. В ответ на проникновение грибов в подлежащие слои эпидермиса эпителиоциты вырабатывают регуляторные хемотаксические молекулы, полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, что, в свою очередь, запускает каскад иммунологических реакций с развитием воспаления и зуда. Мультифакторное воздействие малассезий на клетки эпидермиса стимулирует выработку воспалительных и противовоспалительных цитокинов [1, 2, 5]. Таким образом, *Malassezia* с точки зрения патологии человека рассматриваются в качестве патофизиологических эффекторов, определяющих колонизационную резистентность поверхности кожных покровов при взаимодействии с окружающей средой [2–4]. Они способны адаптироваться на поверхности эпидермиса посредством избыточной экспрессии ферментов патогенности, биологически активных компонентов, которые, в свою очередь, воздействуют на арил-гидрокарбоновые рецепторы [2, 5, 6]. Максимальная доступность питательных веществ, возможность свободного деления мицелиальных клеток сравнимы с образованием микробных биопленок [7]. Необходимо отметить, что биопленка *Malassezia* представляет собой структуру, которая организована как однослойные или многослойные бластоконидии. В процессе формирования биопленки клетки *Malassezia* прилипают к кератиноцитам, продуцируют внеклеточный матрикс и образуют барьер, нарушающий воздействие наружных лекарственных средств, что ведет к развитию устойчивости к противогрибковым препаратам и рецидивирующему течению заболевания.

Наиболее известным дерматозом, поражающим эпидермис, этиологическим фактором которого является *Malassezia*, считают разноцветный лишай.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ

Локализация высыпаний при разноцветном лишае отражает липофильную природу грибов рода *Malassezia*, в связи с этим преимущественно поражается верхняя часть туловища (кожа шеи, груди, спины, наружной поверхности плеч, реже боковых поверхностей туловища). Более распространенная локализация возможна, но встречается реже и характерна для иммунокомпрометированных пациентов – разноцветный лишай относится к ВИЧ-ассоциированным заболеваниям [2, 8]. При выраженном иммунодефицитном состоянии возможна локализация высыпаний на нижней части туловища, на конечностях, причем пятна склонны к слиянию в обширные очаги поражения.

К атипичной локализации относятся: паховая и подмышечная области, складки за ушными раковинами и др.

Первичным морфологическим элементом при разноцветном лишае является пятно. Пятна имеют слегка размытые границы, округлые, овальные и неправильные (при слиянии) очертания; размер пятен от 0,5 см в диаметре, до крупных сливных очагов. Поражения кожи могут быть различной окраски – от розоватого до светло-коричневого, откуда и берет свое название данное заболевание. Располагающиеся на поверхности пятен чешуйки могут быть не сразу видны, но при поскабливании определяется мелкопластинчатое шелушение. Как правило, высыпания у лиц с более светлой кожей бывают гиперпигментированными, а у лиц с темной кожей могут иметь как гипопигментированную окраску, так и более темный цвет, вплоть до серого. Необходимо помнить, что при данном заболевании пораженные участки могут различаться по оттенку у одного и того же человека на различных участках поражения и могут отличаться у людей с одинаковым фототипом кожи.

Выделяют особую форму заболевания – белый отрубевидный лишай. При этой форме наблюдаются гипопигментированные пятна при отсутствии чешуек.

Научные изыскания причин появления пятен различного цвета при отрубевидном лишае продолжаются. При более детальном изучении *Malassezia* выяснилось, что они могут вырабатывать индолы, подавляющие ингибиторную активность тирозиназы меланоцитов, что приводит к уменьшению выработки меланина и вызывает депигментацию кожи. Малассезин – индольное соединение, вырабатываемое *M. furfur*, которое может вызывать апоптоз меланоцитов. Эффекты ферментативной депигментации обычно более заметны у людей с темной кожей. Гипопигментированные изменения кожи при разноцветном лишае обычно содержат меньше гиф и спор, чем гиперпигментированные, и могут содержать меньше меланосом в шиповатом слое [5, 6, 8].

Под воздействием ультрафиолетового излучения пораженные грибком участки также становятся гипопигментированными, что может быть связано с усилением выработки индола и других активных соединений под воздействием ультрафиолетовых лучей, а также фильтрации ультрафиолета в связи с синтезом *Malassezia*

(в частности, *Malassezia furfur*) пигментов, преимущественно птериациитрина [1, 5]. Субъективная симптоматика при данном заболевании чаще отсутствует, но у некоторых пациентов возможен незначительный по интенсивности, эпизодически возникающий зуд.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз разноцветного лишая устанавливается на основании анамнестических данных, клинических проявлений и результатов различных методов диагностики. Типичная локализация и клиническая картина высыпаний, положительная проба Бальцера, специфическое свечение в лучах люминесцентной лампы Вуда и обнаружение грибов рода *Malassezia* при микроскопическом исследовании и/или методом амплификации нуклеиновых кислот позволяют поставить диагноз «разноцветный лишай».

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Тактика лечения зависит от длительности заболевания и распространенности поражения кожи, однако большинство случаев разноцветного лишая при ограниченных поражениях поддаются лечению наружными средствами. Существует множество препаратов для локального нанесения, таких как клотримазол, изоконазол, бифоназол, которые обладают прямой фунгистатической активностью и, как показано, обладают достаточными активными свойствами при лечении разноцветного лишая [8, 9]. Однако для повышения противогрибковой активности предпочтение отдается препаратам, обладающим фунгистатической и фунгицидной активностью. Ярким представителем двойного воздействия на грибковую инфекцию является современная молекула сертаконазол.

Сертаконазола нитрат 2%, входящий в состав крема Акримиколь, относится к противогрибковым средствам, производным бензотиофена и имидазола. Механизм действия препарата основан, с одной стороны, на нарушении цитохромзависимого синтеза эргостерола клеточной мембраны патогенов грибковой природы, который реализуется за счет ингибирования фермента 14 α -деметилазы [10–12]. Второй аспект механизма действия сертаконазола нитрата заключается в его способности напрямую взаимодействовать с мембранами клеток грибов. Сертаконазол обладает липофильными свойствами, которые позволяют ему интегрироваться в липидный слой мембраны клетки грибка. Влияя как на синтез эргостерола, так и на целостность клеточной мембраны, т. е. обладая фунгистатическим и фунгицидным действием, сертаконазола нитрат имеет высокую эффективность в отношении различных грибов, и в частности *Malassezia spp.* [11].

Важными дополнительными эффектами сертаконазола нитрата являются противовоспалительное, антибактериальное и противозудное действия, которые осуществляются за счет активации пути p38-COX2-PGE2 в кератиоцитах и снижения синтеза IL8 [13, 14].

Сертаконазол еще не включен в российские клинические рекомендации 2020 г. по лечению отрубевидного

лишая, но клинические исследования, проводимые на пациентах с поверхностными микозами 2%-ным кремом сертаконазола нитрата, показали высокую его эффективность даже в отношении клинических изолятов дерматофитов, нечувствительных к другим азолам [8].

В России был разработан крем Акримиколь с действующим веществом 2% сертаконазола нитрата. Кремовая основа является приоритетной, особенно при использовании на участках кожи, подверженных повышенной потливости. В связи с наличием в основе лекарственного средства полигликозилированных насыщенных глицеридов действующее вещество легко проникает через эпидермальный барьер, что важно для гидрофобной молекулы сертаконазола [8]. Принимая во внимание приведенные данные, необходимо отметить приоритетное использование крема по сравнению с жидкими формами сертаконазола и других антимикотиков.

Таким образом, крем 2% сертаконазола нитрата является высокоэффективным топическим средством в лечении разноцветного лишая, даже при наличии устойчивых к ряду противогрибковых средств штаммов грибов, и позволяет ликвидировать субъективные ощущения в минимально короткие сроки применения [8, 15].

При длительном течении и частых рецидивах, даже при ограниченных поражениях кожи и при распространенных и атипичных формах разноцветного лишая, рекомендуется применение системных противогрибковых препаратов – кетоконазола, флуконазола, итраконазола.

На наш взгляд, достаточно удачной схемой лечения является комбинация системного и наружного препаратов. В частности, применение флуконазола 150 мг 1 раз в неделю перорально в течение 4 нед. и крема 2% сертаконазола нитрата 2 раза в день в течение 2 нед.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В качестве примера высокой клинической и микробиологической эффективности применения крема Акримиколь, содержащего активное вещество сертаконазола нитрат 2%, при разноцветном лишае приводим данные пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

Женщина С., 30 лет. Жалобы на высыпания на коже верхней части туловища, легкий зуд в местах высыпаний.

Из анамнеза заболевания: данные изменения на коже беспокоят периодически, 1–2 раза в 3–4 года с периода пубертатного возраста. Распространенность высыпаний небольшая, к врачу не обращалась, лечение не получала. Данное ухудшение состояния на коже появилось в течение 3–4 нед., связывает с нервным стрессом. В виду распространения высыпаний и появления субъективных жалоб обратилась к врачу.

- **Рисунок 1.** Пациентка С. до начала терапии
- **Figure 1.** Patient S. before the start of therapy



- **Рисунок 2.** Пациентка С. через 2 нед. лечения
- **Figure 2.** Patient S. after 24 weeks of therapy



Анамнез жизни без особенностей. Аллергический анамнез неотягощен. Вредных привычек нет. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы вне высыпаний нормальной окраски, отмечается повышенное потоотделение. Лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. По органам и системам при осмотре, перкуссии и пальпации патологии не выявлено.

Местный статус: на коже спины, боковой поверхности туловища и в аксиллярной области имеются пятна размером от 0,7 до 1,5 см в диаметре розовато-коричневатого цвета с мелкопластинчатыми чешуйками на поверхности (рис. 1).

Диагностика: при осмотре в лучах лампы Вуда отмечается желтоватое свечение, проба Бальцера положительная, микроскопическое исследование чешуек – найден мицелий грибов *Malassezia*. Диагноз, установленный пациентке на основании клиники и примененных методов диагностики: «Разноцветный лишай. В36.0».

Рекомендовано наружное лечение: крем Акримиколь наносить на пораженные участки кожи равномерным тонким слоем с захватом примерно 1 см поверхности здоровой кожи дважды в день в течение 2 нед. По истечении данного срока применения препарата было отмечено клиническое излечение. За время лечения нежелательных явлений отмечено не было. При контроле по окончании лечения кожные покровы свободны от высыпаний (рис. 2), микроскопическое исследование на грибы отрицательное. В связи с локализацией высыпаний на участке кожи с повышенной потливостью пациентке рекомендовано продолжить терапию в течение 2 нед. по той же схеме.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мужчина П., 27 лет. Жалобы на высыпания на коже верхней части туловища.

Из анамнеза: высыпания на коже беспокоят периодически, 1–2 раза в год, обычно в весеннее и летнее время с 18–19-летнего возраста. Распространенность

высыпаний умеренная, к врачу обращался около 5 лет назад, применял противогрибковые наружные средства с временным эффектом. Настоящее обострение в течение 1,5 мес. связывает с изменением места жительства и качества водопроводной воды.

Анамнез жизни: около 2 мес. назад поменял место жительства в связи с семейными обстоятельствами. Аллергический анамнез неотягощен. Курит. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы вне высыпаний нормальной окраски, отмечается повышенная жирность кожи верхней части туловища. Лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. По органам и системам при осмотре, перкуссии и пальпации патологии не выявлено.

Местный статус: преимущественно на коже груди локализируются пятна размером от 0,5 до 1,2 см в диаметре светло-коричневого цвета (рис. 3).

Диагностика: при поскабливании обнаруживаются мелкие отрубевидные чешуйки (проба Бальцера положительная), при осмотре в лучах лампы Вуда отмечается желтоватое свечение, микроскопическое исследование чешуек – найден мицелий грибов *Malassezia*. Диагноз: «Разноцветный лишай. В36.0». Рекомендовано наружное лечение: крем Акримиколь наносить на пораженные участки кожи равномерным тонким слоем с захватом примерно 1 см поверхности здоровой кожи дважды в день в течение 3 нед. По истечении данного срока применения препарата было отмечено клиническое излечение. За время лечения нежелательных явлений отмечено не было. При контроле по окончании лечения кожные покровы свободны от высыпаний (рис. 4), микроскопическое исследование на грибы отрицательное. Пациенту были даны рекомендации по дальнейшему применению препарата в течение 1 нед. по той же схеме, что было связано с наличием достаточно распространенного процесса.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Женщина М., 25 лет. Жалобы на высыпания на коже под молочной железой и на туловище.

Из анамнеза: высыпания на коже впервые появились 3 года назад, были мелкие и разрешились самостоятельно. Настоящее обострение в течение 3–4 нед. связывает с нарушением менструального цикла и приемом антибактериальных средств с целью лечения воспалительного процесса органов малого таза.

Анамнез жизни без особенностей. Из перенесенных заболеваний: ВЗОМТ и нарушение менструального цикла – диагностировано около 2 мес. назад. Получала противовоспалительное лечение по поводу данных нарушений у гинеколога. В настоящее время менструальный

● **Рисунок 3.** Пациент П. до начала терапии

● **Figure 3.** Patient P. before the start of therapy



● **Рисунок 4.** Пациент П. через 3 нед. лечения

● **Figure 4.** Patient P. after 3 weeks of therapy



цикл нормализовался. Аллергический анамнез неотягощен. Вредных привычек нет. Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы вне высыпаний нормальной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. По органам и системам при осмотре, перкуссии и пальпации патологии не выявлено.

Местный статус: на коже под молочной железой слева, боковой поверхности туловища и частично на животе располагаются пятна различного размера. Под молочной железой очаг достигает более 2 см, остальные высыпания от 0,7 до 1,0 см в диаметре розово-коричневого цвета (рис. 5).

Диагностика: при поскабливании в области очагов вне складок обнаруживаются мелкие отрубевидные чешуйки (проба Бальцера положительная), микроскопическое исследование чешуек – найден мицелий грибов *Malassezia*. Диагноз, установленный пациентке: «Разноцветный лишай. В36.0». Рекомендовано наружное лечение: крем Акримиколь наносить на пораженные участки кожи равномерным тонким слоем с захватом примерно 1 см поверхности здоровой кожи дважды в день в течение 3 нед. За время лечения нежелательных явлений отмечено не было. При контроле по окончании лечения кожные покровы свободны от высыпаний (рис. 6), микроскопическое исследование на грибы отрицательное.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что *Malassezia* являются этиологическим фактором развития разноцветного лишая, обычно они колонизируют кожу здоровых людей. Однако при соответствующих условиях обладают способностью проникать в роговой слой и могут напрямую или косвенно взаимодействовать с кератиноцитами, меланоцитами и иммунными клетками эпидермиса. Представления о биологических свойствах грибов рода *Malassezia* и механизмах действия противогрибковых средств наружного применения позволяют выбрать оптимальные

● **Рисунок 5.** Пациентка М. до начала терапии
 ● **Figure 5.** Patient M. before the start of therapy



● **Рисунок 6.** Пациентка М. через 3 нед. лечения
 ● **Figure 6.** Patient M. after 3 weeks of therapy



терапевтические мероприятия с учетом эффективности, безопасности и комплаенса. Применение крема Акримиколь оказывает выраженный фунгицидный и фунгистатический эффекты, а дополнительное противовоспалительное действие препарата позволяет с успехом использовать его при локализации в складках. Несмотря

на клиническое излечение и отсутствие грибов при микроскопическом исследовании в течение 2–3 нед. использования лекарственного средства, считаем, что общий курс терапии при локализации в подмышечной области и более распространенных процессах должен составлять 4 нед. Использование препарата общей продолжительностью 28 дней связано с циклом обновления клеток эпителия, что является достаточно важным фактором снижения риска рецидива. Приведенные клинические случаи показывают высокую эффективность и безопасность крема Акримиколь при ограниченных формах разноцветного лишая, а обучение пациентов

правильному уходу за кожей и долгосрочное применение средств лечебной косметики будут способствовать снижению риска рецидива в будущем.



Поступила / Received 15.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

1. Łabędź N, Navarrete-Dechent C, Kubisiak-Rzepczyk H, Bowszyc-Dmochowska M, Pogorzelska-Antkowiak A, Pietkiewicz P. Pityriasis Versicolor-A Narrative Review on the Diagnosis and Management. *Life (Basel)*. 2023;13(10):2097. <https://doi.org/10.3390/life13102097>.
2. Акимкин ВГ, Тутельян АВ, Шулакова НИ. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов. *Инфекционные болезни*. 2022;20(1):120–126. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-120-126>.
 Akimkin VG, Tutelyan AV, Shulakova NI. Medical mycological iceberg: recent trends in the epidemiology of mycoses. *Infectious Diseases*. 2022;20(1):120–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-120-126>.
3. Воробьева НЕ, Шипицына ЕВ, Савичева АМ. Микробиота кожи женщин репродуктивного возраста в норме и при андрогензависимых дерматозах. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(2):7–16. <https://doi.org/10.17816/JOWD6827-16>.
 Vorobyeva NE, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Skin microbiota in women of reproductive age in norm and androgen-dependent dermatoses. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(2):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD6827-16>.
4. Строкова СО, Никитина ИВ, Донников АЕ. Малассезия-ассоциированные инфекции у новорожденных: перспективы молекулярно-генетических методов диагностики. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(4):392–398. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041392>.
 Strokovaya SO, Nikitina IV, Donnikov AE. Malassezia-associated infections in newborns: prospects of molecular genetic diagnostic methods. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(4):392–398. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041392>.
5. Poh SE, Goh JPZ, Fan C, Chua W, Gan SQ, Lim PLK et al. Identification of *Malassezia furfur* Secreted Aspartyl Protease 1 (MfSAP1) and Its Role in Extracellular Matrix Degradation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:148. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00148>.
6. Goh JPZ, Ruchti F, Poh SE, Koh WLC, Tan KY, Lim YT et al. The human pathobiont *Malassezia furfur* secreted protease Mfsap1 regulates cell dispersal and exacerbates skin inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(49):e2212533119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2212533119>.
7. Ianiri G, Heitman J, Scheynius A. The Skin Commensal Yeast *Malassezia globosa* Thwarts Bacterial Biofilms to Benefit the Host. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1026–1029. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.008>.
8. Матушевская ЕВ, Иванова МА, Шевченко АГ, Свищевская ЕВ. Клинико-эпидемиологические аспекты и современные подходы к лечению разноцветного лишая. *Медицинский совет*. 2024;18(13):57–66. <https://doi.org/10.21518/ms2024-328>.
9. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Amuzescu A, Matei C, Tampa M. A Meta-Analysis on the Effectiveness of Sertaconazole 2% Cream Compared with Other Topical Therapies for Seborrheic Dermatitis. *J Pers Med*. 2022;12(9):1540. <https://doi.org/10.3390/jpm12091540>.
10. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea versicolor: an updated review. *Drugs Context*. 2022;11:2022-9-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-9-2>.
11. Горячкина МВ, Белоусова ТА, Потеев НН. Сертконазол в местном лечении поверхностных микозов кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(5):46–51. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klineskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/5/031997-2849201259>.
 Goriachkina MV, Belousova TA, Potekaev NN. Sertaconazole in the topical treatment of superficial skin mycoses. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(5):46–51. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klineskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/5/031997-2849201259>.
12. Фадеев ИЕ, Полютова ТН, Масс ЕЕ. Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов? *Consilium Medicum*. 2019;21(6):73–76. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190558>.
 Fadeev IE, Poletova TN, Mass EE. Local antifungal drug sertaconazole: a reserve antimycotic or a first-line medication of empirical therapy for vulvovaginitis? *Consilium Medicum*. 2019;21(6):73–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190558>.
13. Liebel F, Lyte P, Garay M, Babad J, Southall MD. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(4):191–199. <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0679-8>.
14. Sur R, Babad JM, Garay M, Liebel FT, Southall MD. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J Invest Dermatol*. 2008;128(2):336–344. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700972>.
15. Круглова ЛС, Майоров РЮ. Микозы кожи: вопросы эффективной терапии. *Медицинский алфавит*. 2022;1(27):24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28>.
 Kruglova LS, Mayorov RYU. Mycoses of the skin: Issues of effective therapy. *Medical Alphabet*. 2022;1(27):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28>.

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

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

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.Е. Жильцова, И.В. Канина, Н.А. Головина, О.В. Баковецкая

Написание текста – Е.Е. Жильцова, И.В. Канина, Н.А. Головина, О.В. Баковецкая

Сбор и обработка материала – Е.Е. Жильцова, С.А. Политов, И.В. Канина, Н.А. Головина, О.В. Баковецкая, С.В. Михейкина

Статистическая обработка – Е.Е. Жильцова, С.А. Политов, О.В. Баковецкая

Редактирование – Е.Е. Жильцова

Contribution of authors:

Study concept and design – Elena E. Zhiltsova, Irina V. Kanina, Natalya A. Golovina, Olga V. Bakovetskaya

Text development – Elena E. Zhiltsova, Irina V. Kanina, Natalya A. Golovina, Olga V. Bakovetskaya

Collection and processing of material – Elena E. Zhiltsova, Sergei A. Politov, Irina V. Kanina, Natalya A. Golovina, Olga V. Bakovetskaya, Sofia V. Mikhaykina

Statistical processing – Elena E. Zhiltsova, Sergei A. Politov, Olga V. Bakovetskaya

Editing – Elena E. Zhiltsova

Информация об авторах:

Жильцова Елена Егоровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; врач-дерматовенеролог II дерматовенерологического отделения поликлиники, Областной клинический кожно-венерологический диспансер; 390047, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>; elen_egorovna@mail.ru

Политов Сергей Анатольевич, ассистент кафедры дерматовенерологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; заведующий отделением по оказанию платных медицинских услуг, Областной клинический кожно-венерологический диспансер; 390047, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-6111-6128>; sergeipolitov95@mail.ru

Канина Ирина Владимировна, ассистент кафедры микробиологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-8419-1697>; Kanina.irina1987@yandex.ru

Головина Наталья Александровна, к.б.н., ассистент кафедры микробиологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0009-0008-1510-6744>; n.golovina88@mail.ru

Баковецкая Ольга Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>; bakov.olga@mail.ru

Михейкина Софья Витальевна, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0009-0006-1970-7139>; s.zotovaaa@mail.ru

Information about the authors:

Elena E. Zhiltsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; Dermatovenerologist, Department of Dermatovenereology, Outpatient Clinic, Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>; elen_egorovna@mail.ru

Sergei A. Politov, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; Head of the Department for the Provision of Paid Medical Services, Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary; 9, Sportivnaya St., Ryazan, 390046, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6111-6128>; sergeipolitov95@mail.ru

Irina V. Kanina, Assistant of the Department of Microbiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8419-1697>; Kanina.irina1987@yandex.ru

Natalya A. Golovina, Cand. Sci. (Biol.), Assistant of the Department Microbiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-1510-6744>; n.golovina88@mail.ru

Olga V. Bakovetskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>; bakov.olga@mail.ru

Sofia V. Mikhaykina, Student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-1970-7139>; s.zotovaaa@mail.ru

Клинико-генетическое обоснование применения препарата коллагена для профилактики и коррекции атрофических рубцов

М.А. Моржанаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

Е.В. Свечникова^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Е.В. Ржевская², <https://orcid.org/0000-0001-7194-8219>, nolamz@mail.ru

О.В. Старкина⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0896-1450>, starkina@melsytech.com

¹ ООО «Бьюти Эксперт Медикал»; 107076, Россия, Москва, Стромьинский пер., д. 6

² Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

³ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁴ ООО «Мелситек»; 606000, Россия, Нижегородская обл., Дзержинск, Игумновское шоссе, д. 11д

Резюме

Введение. Рубец – это новообразованная соединительная ткань, возникшая на месте глубоких дефектов кожи, сопровождающихся разрушением дермы вследствие изъязвлений, ожогов, трещин, воспалительных процессов. Для каждой стадии развития рубцовых деформаций характерны определенные морфологические изменения: альтерация и воспаление, пролиферация фибробластов и формирование грануляций, эпителизация дефекта, созревание и ремоделирование рубцовой ткани.

Цель. Определить генетическую предрасположенность к формированию рубцовых деформаций у пациентов с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и выработать оптимальный алгоритм профилактики и коррекции стрий с помощью заместительной коллагенотерапии препаратом Linerace.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе лаборатории ООО «Мелситек» (г. Нижний Новгород). В исследовании участвовало 52 пациента (мужчины и женщины, средний возраст $21,9 \pm 4,4$ года), обратившихся в клинику «Мелситек» (г. Москва) в период с 2022 по 2024 г. Для диагностики признаков НДСТ использовалась скрининговая анкета по выявлению признаков НДСТ и анализ генетических маркеров. Отдельно проводился клинический осмотр пациентов, выявление рубцовых изменений кожи, определялся характер заживления ран.

Результаты. Согласно проведенному исследованию, риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. У пациентов с НДСТ с большей частотой встречается особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги», а также предрасположенность к атрофическим стриям, не связанным с беременностью или изменением массы тела.

Выводы. Риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. Восполнение дефицита строительного материала и усиление экспрессии генов коллагена I и III являются патогенетическим вариантом терапии при коррекции атрофических рубцов и стрий.

Ключевые слова: дерма, коллаген, стрии, атрофические рубцы, Linerace, лазер

Для цитирования: Моржанаева МА, Свечникова ЕВ, Ржевская ЕВ, Старкина ОВ. Клинико-генетическое обоснование применения препарата коллагена для профилактики и коррекции атрофических рубцов. *Медицинский совет.* 2025;19(2):114–122. <https://doi.org/10.21518/ms2025-086>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and genetic rationale for the use of collagen preparation in the prevention and correction of atrophic scars

Maria A. Morzhanaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

Elena V. Svechnikova^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Elena V. Rzhetskaya², <https://orcid.org/0000-0001-7194-8219>, nolamz@mail.ru

Olga V. Starkina⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0896-1450>, starkina@melsytech.com

¹ Beauty Expert Medical LLC; 6, Stromynsky Lane, Moscow, 107076, Russia

² Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

³ Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁴ Melsitek LLC; 11d, Igumnovskoe Shosse, Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod Region, 606000, Russia

Abstract

Introduction. A scar is a newly formed connective tissue that develops at the site of deep skin defects accompanied with the destruction of the dermis due to ulcerations, burns, cracking, and inflammatory processes. Each stage of cicatricial deformation is characterized by specific morphological changes such as alteration and inflammation, fibroblast proliferation and formation of the granulation tissue, epithelialization of the defect, scar tissue maturation and remodelling.

Aim. To identify the genetic predisposition to the formation of cicatricial deformities in patients showing signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) and to develop an optimal algorithm for the prevention and correction of striae distensae using Linerase collagen replacement therapy.

Materials and methods. The study was conducted at the laboratory of Melsytech LLC (Nizhny Novgorod). A total of 52 patients (men and women, average age of 21.9 ± 4.4 years) were enrolled in the study. These patients sought advice from the Melsytech clinics (Moscow) in the period from 2022 to 2024. An UCTD screening questionnaire and genetic marker testing was used to diagnose signs of UCTD. A clinical examination of patients, identification of cicatricial changes in the skin and wound healing pattern were carried out separately.

Results. The study showed that the risk of predisposition to atrophic scars correlates with the degree of predisposition to UCTD. Incidence rates of a special type of skin healing with the formation of characteristic "cigarette paper" scars, and predisposition to atrophic striae not associated with pregnancy or weight change are higher in patients with UCTD.

Conclusions. The risk of predisposition to atrophic scars correlates with the degree of predisposition to UCTD. Replenishment of the building material deficiency and stimulation of collagen I and III gene expression are a pathogenetic therapy option for the correction of atrophic scars and striae.

Keywords: dermis, collagen, striae, atrophic scars, collagen, laser

For citation: Morzhanaeva MA, Svechnikova EV, Rzhetskaya EV, Starkina OV. Clinical and genetic rationale for the use of collagen preparation in the prevention and correction of atrophic scars. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(2):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-086>.

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

ВВЕДЕНИЕ

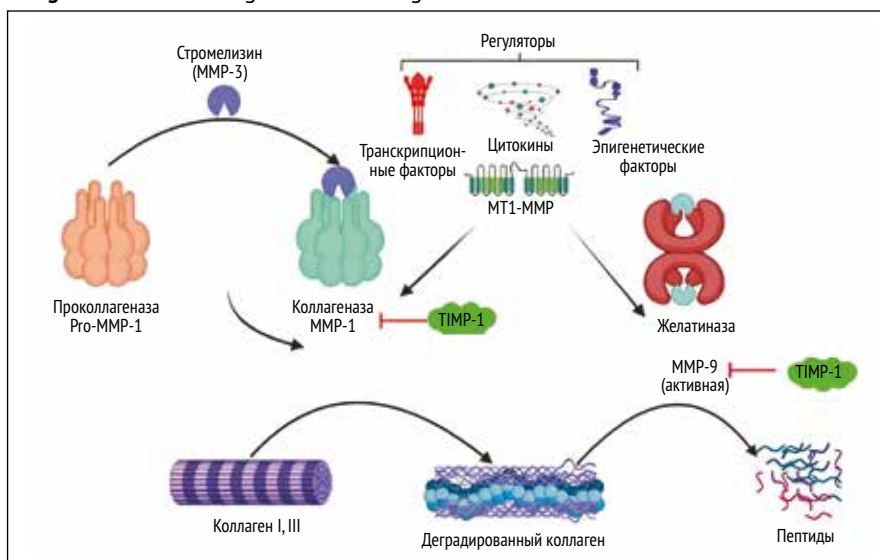
Изменение экспрессии коллагена типа I и III имеет решающее значение при повреждении тканей и ремоделировании внеклеточного матрикса (ВКМ). Коллагены могут напрямую изменять микросреду раны, действовать как каркас для прикрепления и функционирования клеток. Коллаген типа I имеет большее количество неполярных остатков, благодаря чему способен быстро собирать мономеры на стороне фибриллы, чтобы сделать ее больше. На начальных стадиях ремоделирования ткани или травмы экспрессия коллагена III увеличивается, поскольку он более гидрофилен, чем коллаген I, и его образование фибрилл происходит медленно и случайно. Дальнейшая реорганизация коллагена происходит путем ковалентного сшивания фибрилл, что приводит к созреванию коллагена в сложные структуры и в конечном итоге восстанавливает прочность фибрилл на разрыв, которая является свойством коллагена I [1–3]. Коллагены типа I и типа III необходимы для заживления ран и регенерации тканей, с увеличением синтеза коллагена типа III на ранних фазах и увеличением синтеза коллагена типа I на поздних стадиях. Понимание роли коллагенов типа I и III, участвующих в ремоделировании ВКМ при повреждении тканей и регенерации,

имеет важное значение для разработки новых стратегий в терапии рубцов [4, 5].

Основные регуляторы уровней коллагена в тканях и клетках (таких как фибробласты) включают матриксные металлопротеиназы (ММР) и тканевые ингибиторы металлопротеиназы (ТИМР), которые также необходимы для гомеостаза ВКМ (рис. 1). ММР являются протеолитическими ферментами, которые расщепляют белки ВКМ, тогда как ТИМР являются ингибиторами ММР, которые контролируют процессы производства и деградации.

Ряд исследований предоставили информацию о роли ММР в келоидах и гипертрофических рубцах. Многие из

● **Рисунок 1.** Основные регуляторы уровней коллагена в тканях и клетках
● **Figure 1.** The main regulators of collagen levels in tissue and cells



ММР, участвующих в формировании рубцов, секретируются самими фибробластами. Дисбаланс между экспрессией ММР и ТИМР может быть вероятным механизмом нарушения синтеза коллагена и деградации, что и приводит к развитию келоидных и гипертрофических рубцов.

Было обнаружено, что ММР-1 (коллагеназа), которая инициирует деградацию коллагена типа I, снижается как по уровню мРНК, так и по активности в келоидах и гипертрофических рубцах. Это может быть связано с ТИМР-1, уровень которого повышен в гипертрофических рубцах человека по сравнению с нормальной кожей.

В исследовании К.В. Исмаиляна и соавт. было установлено, что в сыворотке крови пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи установлены исходно сниженные уровни ММР-1 и ММР-9 при высоких значениях ТИМР-1, что позволяет рассматривать сниженную экспрессию в качестве важного звена патогенеза фибропролиферативного процесса в коже, обуславливающего избыточное отложение компонентов ВКМ [6].

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ РУБЦОВ

При повреждении кожа подвергается сложному процессу заживления, в котором участвуют клетки крови и паренхимы, факторы роста, цитокины, протеазы и белки ВКМ (ЕСМ), что в конечном итоге приводит к ее восстановлению. Этот процесс можно разделить на три перекрывающиеся фазы: гемостаз/воспаление, пролиферация и ремоделирование.

ГЕМОСТАЗ И ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

Тромбоциты являются первыми клетками, которые прибывают к месту повреждения, и они играют важную роль в гемостазе, воспалении, реэпителизации, фиброплазии и ангиогенезе. В течение первых минут после ранения (5–10 мин) тромбоциты способствуют вазоконстрикции, чтобы уменьшить потерю крови и агрегировать при инициировании каскада коагуляции. Образуется тромбоцитарная пробка и сгусток сшитого фибрина, плазменного фибронектина, белков ЕСМ, витронектина и тромбоспондинов, устанавливая временное закрытие раны. Сгусток крови действует как резервуар для цитокинов и факторов роста и представляет собой временную матрицу каркаса для миграции лейкоцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. После первоначальной вазоконстрикции сосуды расширяются, а проницаемость капилляров увеличивается (через 20 мин после ранения), позволяя большему количеству тромбоцитов и воспалительных клеток достичь временной матрицы раны. В результате рана становится гиперемизированной и отечной.

Через несколько минут после травмы нейтрофилы мигрируют к месту раны в ответ на активацию комплемента, дегрануляцию тромбоцитов и бактериальную деградацию и очищают пораженную область от внешних частиц и микроорганизмов, погибая через несколько дней. Нейтрофилы также выделяют хемоаттрактанты и провоспалительные молекулы, такие как фактор

некроза опухоли альфа, интерлейкин (ИЛ)-1 β и ИЛ-6, чтобы усилить воспалительную реакцию [7]. Вскоре после этого тучные клетки и моноциты инфильтрируют рану (в течение 2–3 дней), где моноциты дифференцируются в макрофаги и фагоцитарные патогены, оставшиеся нейтрофилы и тканевые остатки. Макрофаги выделяют дополнительные факторы роста и цитокины, которые вызывают миграцию клеток, пролиферацию и выработку нового ВКМ.

ПРОЛИФЕРАЦИЯ

Пролиферативная фаза длится 2–10 дней после ранения, в основном характеризуется пролиферацией и миграцией клеток и включает в себя реэпителизацию, ангиогенез и фиброплазию. Факторы роста и цитокины, выделяемые воспалительными и эпителиальными клетками в краях раны, вызывают пролиферацию и миграцию кератиноцитов, чтобы закрыть рану новым эпидермисом. Примерно через 4 дня после ранения рана начинает заполняться новой стромой, также называемой грануляционной тканью из-за ее высокой плотности в фибробластах, гранулоцитах, макрофагах, капиллярах и коллагене [8]. В ответ на различные факторы роста и под воздействием тромбина кровеносные сосуды вблизи раны начинают прорастать и давать начало новым сосудам, которые снабжают питательными веществами и кислородом растущую ткань и отвечают за ее зернистый вид. Одновременно фибробласты и макрофаги мигрируют к месту раны. Фибробласты размножаются и производят большое количество коллагена и молекул ЕСМ (фиброплазия), которые заменяют временный матрикс. Фибробласты постепенно дифференцируются в миофибробласты, которые секретируют ЕСМ и сокращаются, уменьшая размер раны. Этот новый матрикс играет важную роль в поддержке миграции эндотелиальных клеток и роста сосудов. Макрофаги выделяют факторы роста и цитокины, которые дополнительно стимулируют фиброплазию и ангиогенез.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Фаза ремоделирования является последней стадией восстановления кожи, происходит от 2–3 нед. до 2 лет после травмы и в основном характеризуется сокращением раны и реорганизацией ЕСМ. Сокращение раны в основном опосредовано миофибробластами и достигает своего максимума через 2 нед. после ранения [9]. Грануляционная ткань подвергается процессу ремоделирования путем деградации большинства волокон коллагена типа III, которые были синтезированы во время пролиферативной фазы, и синтеза более прочной формы коллагена типа I. Этот процесс в основном опосредован ММР, секретируемыми макрофагами, эпидермальными клетками, эндотелиальными клетками и фибробластами [10, 11]. Большинство миофибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток подвергаются апоптозу или покидают поврежденный участок,

останавливая формирование грануляционной ткани и прекращая ангиогенез. Эти изменения типа коллагена в месте раны, наряду с закрытием раны и уменьшением количества сосудов, ответственны за замену грануляционной ткани рубцом. Рубцовая ткань менее эластична, чем неповрежденная кожа, и не имеет структур придатков, таких как волосные фолликулы, сальные и потовые железы.

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОЖИ

ММР представляют собой семейство эндопротеиназ, состоящее из «классических» ММР, мембранно-связанных ММР, ADAM (дезинтегрин и металлопротеиназы, также известные как адамлизины) и ADAMTS (ADAM с мотивом тромбоспондина).

Классические ММР включают 24 секретируемых и связанных с поверхностью цинк-зависимых фермента, которые подразделяются на коллагеназы (ММР-1, ММР-8, ММР-13 и ММР-18), желатиназы (ММР-2 и ММР-9), стромелизины (ММР-3, ММР-10 и ММР-11), матрилизины (ММР-7 и ММР-26), связанные с мембраной ММР (ММР-14, ММР-15, ММР-16, ММР-17, ММР-24 и ММР-25) и другие ММР (ММР-12, ММР-19, ММР-20, ММР-21, ММР-23, ММР-27 и ММР-28). С момента открытия ММР Гроссом и Лапьером в хвостах головастика эти ферменты в первую очередь были связаны с деградацией ВКМ [12, 13]. Однако с появлением генетически модифицированных моделей было обнаружено, что ММР имеют множество других нематриксных субстратов, таких как цитокины, хемокины, факторы роста, их связывающие белки и рецепторы.

Активность ММР строго регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне. Несколько типов клеток, таких как кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и воспалительные клетки, могут контролировать активность ММР путем регуляции экспрессии генов в ответ на цитокины, факторы роста, гормоны, онкогены и контакт с другими клетками или ВКМ [13]. Для некоторых ММР регуляция также происходит посредством модификации хроматина, стабилизации информационной РНК и во время секреции фермента. Важно, что все ММР синтезируются как неактивные зимогены и требуют активации другими протеазами, такими как плазминоген, фурин или другие ММР. Наконец, активные ММР контролируются ТИМР, семейством из четырех секретируемых белков (ТИМР-1, ТИМР-2, ТИМР-3 и ТИМР-4), которые обратимо ингибируют активность ММР.

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ОСТРЫХ РАН

Хотя уровни ММР очень низкие в нормальной коже, их экспрессия и активность сильно увеличиваются при травме. Имеются данные об увеличении экспрессии генов во время заживления ран ММР-2, ММР-3, ММР-9,

ММР-11, ММР-12, ММР-13 и ММР-14. После ранения ММР секретируются воспалительными клетками и очищают рану от поврежденного ВКМ [14]. ММР также играют важную роль в формировании грануляционной ткани, воздействуя на базальные мембраны артериол. Это помогает мигрирующим эндотелиальным клеткам из новых сосудов достичь раневого ложа. В ответ на факторы роста эндотелиальные клетки существующих сосудов активируют сигнальные каскады, которые достигают кульминации в высвобождении ММР, что обеспечивает пролиферацию и миграцию эндотелия посредством переваривания тканевого матрикса. Аналогично, мигрирующие кератиноциты секретируют ММР-1. В фазу ремоделирования фибробласты и миофибробласты высвобождают ММР, которые деградируют нерегулярные части матрикса, составляют рубец и помогают в сокращении новообразованной рубцовой ткани (рис. 2). Важно, что ММР также регулируют воспалительную реакцию и сигнализацию «клетка – клетка» и «клетка – матрикс» путем активации или инактивации цитокинов, хемокинов и факторов роста. Таким образом, ММР играют решающую роль на всех этапах заживления ран, и, как следствие, неконтролируемая активность этих протеаз считается одной из основных причин нарушений процессов регенерации [15, 16].

Цель – определить генетическую предрасположенность к формированию рубцовых деформаций у пациентов с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и продемонстрировать способ профилактики и коррекции с помощью препарата Linerase.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

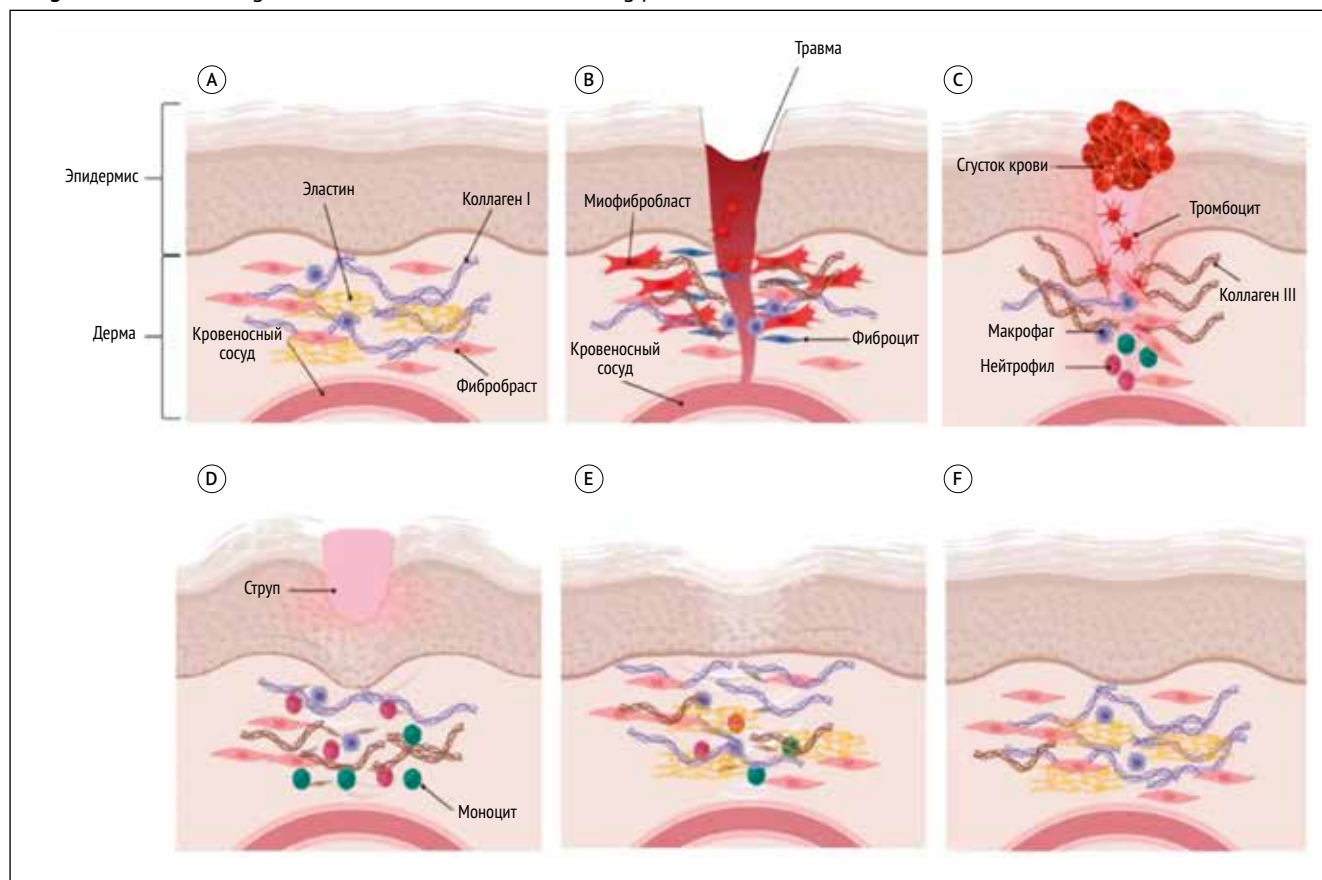
Исследование проводилось на базе лаборатории ООО «Мелситек» (г. Нижний Новгород). В исследовании участвовало 52 пациента (мужчины и женщины, средний возраст $21,9 \pm 4,4$ года), обратившихся в клинику «Мелситек» (г. Москва) в период с 2022 по 2024 г.

Критериями включения в исследование являлись: наличие внешних и/или висцеральных признаков НДСТ, возраст пациентов 18–35 лет, подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: моногенные наследственные синдромы (Марфана, Элерса – Данлоса и др.), артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, инфекционный эндокардит, травмы грудной клетки, диффузные болезни соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность, ожирение, острые и хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, эндокринная патология, злокачественные заболевания, беременность.

Для диагностики признаков НДСТ использовалась скрининговая анкета по выявлению признаков НДСТ и анализ генетических маркеров. Отдельно проводился клинический осмотр пациентов, выявление рубцовых изменений кожи, определялся характер заживления ран.

● **Рисунок 2.** Различные фазы процесса заживления раны и травмы
 ● **Figure 2.** Different stages of the wound and trauma healing process



А – нормальная кожа, имеющая эпидермис и дерму; В – повреждение и приток крови к месту травмы; С – после травмы образуется сгусток, предотвращающий потерю крови; макрофаги способствуют ремоделированию ткани, и на этой стадии уровень col III начинает повышаться; D – сокращение раны и образование струпа; Е – созревание ткани приводит к образованию рубцовой ткани из-за ремоделирования ECM, где col III заменяется col I; F – восстановление нормальной кожи после заживления раны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании скрининговой анкеты [17] по выявлению признаков НДСТ пациенты были разделены на 4 группы: низкий, средний, высокий риск НДСТ и отсутствие признаков. Всем пациентам было проведено генетическое тестирование (COL1A1, MMP1, MMP3, ELN, COL3A1, TIMP1).

Результаты корреляции показателей представлены в табл. 1.

Согласно проведенному исследованию, риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. У пациентов с НДСТ с большей частотой встречается особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги», а также предрасположенность к атрофическим стриям, не связанным с беременностью или изменением массы тела [17]. Стоит предположить, что наличие полиморфизмов генов увеличивает вероятность возникновения рубцовых деформаций.

Наше раннее исследование, посвященное анализу пролиферативной активности и экспрессии генов (COL1a1, MMP1a, MMP1b, MMP3, VCAN, ELN) в фибробластах после воздействия препаратов коллагена, показало, что для препарата Linerase через 48 ч наблюдается более высокая экспрессия гена COL1a1 по сравнению с остальными препаратами [18]. Таким образом, назначение

заместительной коллагенотерапии Linerase является оправданным этапом при регенерации тканей, особенно у пациентов с риском несостоятельности синтеза коллагена при атрофических рубцах.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования сделан вывод о клинко-патогенетической значимости экспрессии коллагена, MMP и TIMP1 в развитии фибропластических процессов, что позволяет рассматривать эти параметры в качестве критериев при выборе тактики ведения пациентов.

Идентификация и использование генетических маркеров заживления ран сложны, поскольку траектория заживления раны зависит от типа раны и от конкретных характеристик раны, таких как ее площадь, глубина, месторасположение и скорость закрытия. Несмотря на это разнообразие, часто встречающиеся патологии ран, такие как гипертрофические рубцы и келоиды, как правило, характеризуются чрезмерным синтезом и отложением коллагена. А атрофические изменения в большей степени связаны с высокой активностью MMP и полиморфизмами гена COL3.

Таким образом, идентифицированные в ходе исследования с помощью генетического тестирования маркеры могут использоваться для прогнозирования типа рубца (табл. 2).

● **Таблица 1.** Результаты корреляции показателей
 ● **Table 1.** Indicator correlation results

Переменные	Все	Риска нет 0	Низкий риск 1	Средний риск 2	Высокий риск 3	p	Попарное сравнение
rs1800012_COL1A1	(n = 52)	(n = 5)	(n = 15)	(n = 22)	(n = 10)	p = 0,765	p ₀₋₁ = 0,278
1	40 (77,0%)	5 (100,0%)	12 (80,0%)	16 (73,0%)	7 (70,0%)		p ₀₋₂ = 0,416
2	9 (17,0%)	0 (0%)	3 (20,0%)	4 (18,0%)	2 (20,0%)		p ₀₋₃ = 0,392
3	3 (6,0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,0%)	1 (10,0%)		p ₁₋₂ = 0,486
							p ₁₋₃ = 0,454
							p ₂₋₃ = 0,987
rs1799750_MMP1	(n = 52)	(n = 5)	(n = 15)	(n = 22)	(n = 10)	p = 0,271	p ₀₋₁ = 0,167
1	14 (27,0%)	0 (0%)	4 (27,0%)	8 (36,0%)	2 (20,0%)		p ₀₋₂ = 0,210
2	25 (48,0%)	4 (80,0%)	5 (33,0%)	9 (41,0%)	7 (70,0%)		p ₀₋₃ = 0,523
3	13 (25,0%)	1 (20,0%)	6 (40,0%)	5 (23,0%)	1 (10,0%)		p ₁₋₂ = 0,525
							p ₁₋₃ = 0,156
							p ₂₋₃ = 0,309
rs35068180_MMP3	(n = 52)	(n = 5)	(n = 15)	(n = 22)	(n = 10)	p = 0,516	p ₀₋₁ = 0,705
1	16 (31,0%)	2 (40,0%)	4 (27,0%)	8 (36,0%)	2 (20,0%)		p ₀₋₂ = 0,945
2	22 (42,0%)	2 (40,0%)	5 (33,0%)	8 (36,0%)	7 (70,0%)		p ₀₋₃ = 0,535
3	14 (27,0%)	1 (20,0%)	6 (40,0%)	6 (27,0%)	1 (10,0%)		p ₁₋₂ = 0,695
							p ₁₋₃ = 0,156
							p ₂₋₃ = 0,203
rs7787362_ELN	(n = 52)	(n = 5)	(n = 15)	(n = 22)	(n = 10)	p = 0,005*	p ₀₋₁ = 0,787
1	10 (19,0%)	2 (40,0%)	5 (33,0%)	3 (14,0%)	0 (0%)		p ₀₋₂ = 0,180
2	27 (52,0%)	3 (60,0%)	10 (67,0%)	11 (50,0%)	3 (30,0%)		p ₀₋₃ = 0,016*
3	15 (29,0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (36,0%)	7 (70,0%)		p ₁₋₂ = 0,024*
							p ₁₋₃ < 0,001*
							p ₂₋₃ = 0,161
rs1800255_COL3A1	(n = 52)	(n = 5)	(n = 15)	(n = 22)	(n = 10)	p = 0,326	p ₀₋₁ = 0,573
1	29 (56,0%)	4 (80,0%)	10 (67,0%)	11 (50,0%)	4 (40,0%)		p ₀₋₂ = 0,223
2	22 (42,0%)	1 (20,0%)	5 (33,0%)	11 (50,0%)	5 (50,0%)		p ₀₋₃ = 0,325
3	1 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10,0%)		p ₁₋₂ = 0,315
							p ₁₋₃ = 0,262
							p ₂₋₃ = 0,309
rs4898_TIMP1	(n = 52)	(n = 5)	(n = 15)	(n = 22)	(n = 10)	p = 0,861	p ₀₋₁ = 0,518
1	15 (29,0%)	2 (40,0%)	3 (20,0%)	8 (36,0%)	2 (20,0%)		p ₀₋₂ = 0,754
2	21 (40,0%)	1 (20,0%)	7 (47,0%)	8 (36,0%)	5 (50,0%)		p ₀₋₃ = 0,509
3	16 (31,0%)	2 (40,0%)	5 (33,0%)	6 (28,0%)	3 (30,0%)		p ₁₋₂ = 0,564
							p ₁₋₃ = 0,983
							p ₂₋₃ = 0,631

Примечание. * Выделенные группы статистически значимо (p > 0,05) не различаются по: (5)

- rs1800012_COL1A1
- rs1799750_MMP1
- rs35068180_MMP3
- rs7787362_ELN
- rs1800255_COL3A1
- rs4898_TIMP1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 37 лет, обратилась с жалобами на стрии в области живота, появившиеся после беременности. Объемно: на передней брюшной стенке отмечаются белые линейные атрофии (стрии), представленные множественными полосами, расположенными перпендикулярно линиям натяжения кожи.

Пациентке провели генетическое тестирование (табл. 3) и анкетирование по выявлению признаков НДСТ [17]. Результаты скрининговой анкеты: 16 баллов, что соответствует средней степени тяжести признаков НДСТ.

- **Таблица 2.** Идентифицированные с помощью генетического тестирования маркеры для прогнозирования типа рубца
- **Table 2.** Prognostic markers for scar types identified through genetic testing

Атрофический рубец		
Генетический маркер	Риск, если:	
TIMP1	(mut/mut)	(mut/norm)
MMP1	(mut/mut)	(mut/norm)
MMP3	(norm/norm)	
COL3A1	(mut/mut)	(mut/norm)
Нормотрофический рубец		
Генетический маркер	Риск, если:	
TIMP1	(norm/norm)	
MMP1	(mut/mut)	(mut/norm)
MMP3	(norm/norm)	
COL3A1	(norm/norm)	
Гипертрофический рубец		
Генетический маркер	Риск, если:	
TIMP1	(norm/norm)	
MMP1	(norm/norm)	
MMP3	(mut/mut)	(mut/norm)
COL3A1	(norm/norm)	

- **Рисунок 3.** Курс процедур заместительной коллагенотерапии Linerase в среднем состоит из 4 сессий один раз в 2 нед.
- **Figure 3.** Linerase collagen replacement therapy in a course of approx. 4 sessions in two-week intervals



Используя разработанный алгоритм, можно сделать вывод, что у пациентки высокая вероятность развития атрофических рубцов, что коррелирует с данными клинической картины.

Для коррекции рубцовых деформаций используется достаточно большой арсенал инъекционных и аппаратных методик. Однако обоснованным с точки зрения патофизиологических и генетических аспектов является назначение заместительной коллагенотерапии препаратом Linerase.

Препарат Linerase – лошадиный коллаген типа I (регистрационное удостоверение №РЗН 2021/14792 от 09.08.2024). При добавлении к лиофилизированному гетерологическому коллагену типа I физиологического раствора (натрия хлорид 0,9%) происходит самопроизвольный гидролиз этого белка с получением аминокислот и трипептидов массой 3–6 кДа. Курс процедур состоит из 4 сессий один раз в 2 нед. (рис. 3).

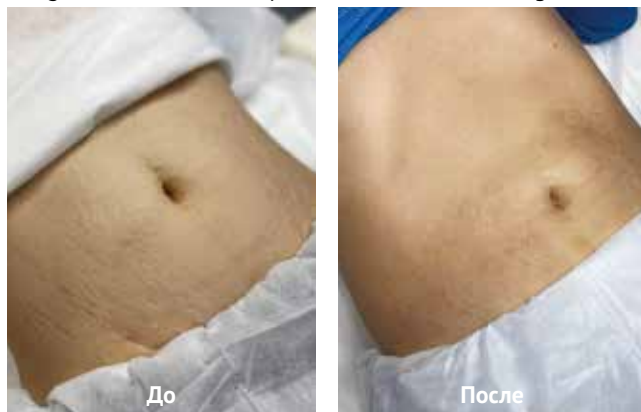
Перед подкожным введением препарата Linerase пациентам проводилась топическая анестезия кремом, содержащим 0,025 г лидокаина и 0,025 г прилокаина в количестве 4–5 г (РУ №. П N014033/01) под окклюзию пищевой полиэтиленовой пленкой с экспозицией 20 мин.

Препарат Linerase был разведен в 5 мл NaCl и инъецировался иглами 32G 4–6 мм интрадермально. Общий объем препарата на зону живота составил 5 мл. Курс составил 4 процедуры один раз в 2 нед. (рис. 4).

- **Таблица 3.** Результаты генетического скрининга пациентки С., 37 лет
- **Table 3.** Results of genetic screening for patient S., 37 years old

Атрофический рубец	
Генетический маркер	Риск, если:
TIMP1	(mut/mut)
MMP1	(mut/norm)
MMP3	(norm/norm)
COL3A1	(mut/mut)
ELN	(mut/mut)

- **Рисунок 4.** Результат коррекции атрофических стрий препаратом Linerase
- **Figure 4.** Results of atrophic striae correction using Linerase



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. Восполнение дефицита строительного материала и усиление экспрессии генов коллагена I и III является патогенетическим вариантом терапии при коррекции атрофических рубцов и стрий. Благодаря заместительной коллагенотерапии Linerase и алгоритму прогноза генетических маркеров рубцовых деформаций можно значительно улучшить качество жизни пациента и профилировать возможные косметические симптомы НДСТ.

Поступила / Received 17.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2025
Принята в печать / Accepted 16.01.2025

Список литературы / References

1. Стенько АГ, Круглова ЛС, Шматова АА, Течиева СГ. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. *Вестник эстетической медицины*. 2014;13(2):42–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sqbqnp>. Stenko AG, Kruglova LS, Shmatova AA, Techiyeva SG. Conservative healing of forming scars: the latest technologies review. *Bulletin of Aesthetic Medicine*. 2014;13(2):42–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sqbqnp>.
2. Тарасенкова МС, Юцковская ЯА, Наумчик ГА, Кизей ИН. Современные методы профилактики постоперационных патологических рубцов кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2010;3(3):50–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mslzmz>. Tarasenkova MS, Yutkovskaya YaA, Naumchik GA, Kizei IN. Current methods for prevention of postoperative pathological skin scars. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology*. 2010;3(3):50–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mslzmz>.
3. Roh YS, Seo CH, Jang KU. Effects of a skin rehabilitation nursing program on skin status, depression, and burn-specific health in burn survivors. *Rehabil Nurs*. 2010;35(2):65–69. <https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.2010.tb00033.x>.
4. Mamalis A, Jagdeo J. Light-emitting diode-generated red light inhibits keloid fibroblast proliferation. *Dermatol Surg*. 2015;41(1):35–39. <https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000452650.06765.51>.
5. Wang AW, Zhang WF, Liang F, Li JY, Zhang XF, Niu XT. Pre-expanded thoracodorsal artery perforator-based flaps for repair of severe scarring in cervicofacial regions. *J Reconstr Microsurg*. 2014;30(8):539–546. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361839>.
6. Исмаилян КВ, Нагорнев СН, Круглова ЛС, Фролков ВК. Организация микроциркуляторного русла незрелых гипертрофических рубцов кожи и патогенетическое обоснование комплексного применения импульсного лазера на красителе и фонофореза коллагеназ в коррекции параметров микроциркуляторно-тканевых систем. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(31):22–27. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/organizatsiya_mikrotsirkulyatornogo_rusla_nezrelykh_gipertroficheskikh_rubtsov_kozhi_i_patogeneticheskoe.html. Ismailyan KV, Nagornev SN, Kruglova LS, Frolov VK. Organization of the Microcirculatory Bed of Immature Hypertrophic Scars of the Skin and Pathogenetic Substantiation of the Complex Use of a Pulsed Dye Laser and Phonophoresis of Collagenases in the Correction of Parameters of Microcirculatory Tissue Systems. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(31):22–27. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/organizatsiya_mikrotsirkulyatornogo_rusla_nezrelykh_gipertroficheskikh_rubtsov_kozhi_i_patogeneticheskoe.html.
7. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):514–525. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>.
8. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83(3):835–870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>.
9. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):526–537. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700613>.
10. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221–233. <https://doi.org/10.1038/nrm2125>.
11. Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen*. 1999;7(6):423–432. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.1999.00423.x>.
12. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med*. 2008;29(5):258–289. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.001>.
13. Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1962;48(6):1014–1022. <https://doi.org/10.1073/pnas.48.6.1014>.
14. Rodríguez D, Morrison CJ, Overall CM. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):39–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbammcr.2009.09.015>.
15. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463–516. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.463>.
16. Overall CM, López-Otin C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(9):657–672. <https://doi.org/10.1038/nrc884>.
17. Свечникова ЕВ, Моржанаева МА, Горская АА, Максимова ЮВ. Протоколы коррекции признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью аппаратных и инъекционных методов у пациентов косметологического профиля. *Медицинский совет*. 2023;17(2):15–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>. Svechnikova EV, Morzhanaeva MA, Gorskaya AA, Maximova YV. Protocols on correction of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia using hardware and injection techniques in cosmetic patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>.
18. Моржанаева МА, Свечникова ЕВ, Бабин ЮЮ, Старкина ОВ. Исследование пролиферативной активности и экспрессии генов (col1a1, mmp1a, mmp1b, mmp3, vcan, eln) в фибробластах после воздействия препаратов коллагена. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2024;3(3):102–112. <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.3.102>. Morzhanaeva MA, Svechnikova EV, Babin YY, Starkina OV. Study of proliferative activity and gene expression (col1a1, mmp1a, mmp1b, mmp3, vcan, eln) in fibroblasts after exposure to collagen preparations. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2024;3(3):102–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.3.102>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Свечникова, М.А. Моржанаева

Написание текста – М.А. Моржанаева, Е.В. Свечникова

Сбор и обработка материала – М.А. Моржанаева, О.В. Старкина

Обзор литературы – М.А. Моржанаева, О.В. Старкина, Е.В. Ржевская

Редактирование – Е.В. Свечникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Свечникова, М.А. Моржанаева, Е.В. Ржевская

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Svechnikova, Maria A. Morzhanaeva

Text development – Maria A. Morzhanaeva, Elena V. Svechnikova

Collection and processing of material – Maria A. Morzhanaeva, Olga V. Starkina

Literature review – Maria A. Morzhanaeva, Olga V. Starkina, Elena V. Rzhetskaya

Editing – Elena V. Svechnikova

Approval of the final version of the article – Elena V. Svechnikova, Maria A. Morzhanaeva, Elena V. Rzhetskaya

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

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

Информация об авторах:

Моржанаева Мария Андреевна, врач-косметолог, медицинский советник ООО «Бьюти Эксперт Медикал»; 107076, Россия, Москва, Стромьинский пер., д. 6; maria_morzhanaeva@mail.ru

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Медицинский институт непрерывного образования, 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

Ржевская Елена Васильевна, к.м.н., главный врач, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; nolamz@mail.ru

Старкина Ольга Васильевна, руководитель лаборатории биотехнологии, ООО «Мелситек»; 606000, Россия, Нижегородская обл., Дзержинск, Игумновское шоссе, 11д; starkina@melsytech.com

Information about the authors:

Maria A. Morzhanaeva, Cosmetologist, Medical Adviser, Beauty Expert Medical LLC; 6, Stromynsky Lane, Moscow, 107076, Russia; maria_morzhanaeva@mail.ru

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

Elena V. Rzhetskaya, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; nolamz@mail.ru

Olga V. Starkina, Head of the Biotechnology Laboratory, Melsitek LLC; 11d, Igumnovskoe Shosse, Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod Region, 606000, Russia; starkina@melsytech.com

Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при инволюционных изменениях кожи: клиническая, ультразвуковая и гистологическая оценка

Е.А. Разумовская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>, razumovskaya@mail.ru

О.М. Капулер², <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>, olga_kapuler@icloud.com

С.В. Мураков^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>, Stanislav@doctor.com

А.М. Главнова⁴, <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>, stepanicheva.anastasia@yandex.ru

¹ Ренессанс-Косметология; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н

² Центр косметологии, пластической и реконструктивной хирургии; 450037, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Комсомольская, д. 37

³ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

⁴ Лотос 288; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1

Резюме

Введение. Применение поли-L-молочной кислоты (PLLA) оказывает многофакторное воздействие на инволюционные изменения кожи, способствуя увеличению содержания основных структурных элементов внеклеточного матрикса. Высокомолекулярная гиалуроновая кислота (ГК) обладает способностью к обеспечению высокого уровня увлажненности кожи и ингибированию выработки матриксных металлопротеиназ. Сочетание PLLA и ГК представляется перспективным с учетом синергизма их действия.

Цель. Оценить эффективность и безопасность гибридного протокола одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК при инволюционных изменениях кожи с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологической диагностики.

Материалы и методы. PLLA в стандартном разведении вводили на глубину 3–4 мм в области передней брюшной стенки 6 здоровым женщинам с последующим внутрикожным введением ГК на глубину 2–3 мм. Эффективность и безопасность оценивали через 24 ч и 6 нед. на основе визуального осмотра, фотодокументирования, УЗИ и гистологического исследования.

Результаты. Через 6 нед. после процедуры наблюдалось уплотнение и выравнивание рельефа кожи. По результатам УЗИ выявлены зоны различной акустической плотности, свидетельствующие о постепенном увеличении плотности соединительнотканых структур. Повышение эхогенности свидетельствовало о структурной перестройке и увеличении количества соединительнотканых компонентов. Гистологическое исследование биоптатов подтвердило активный процесс реструктуризации соединительной ткани. Сравнение с гистологической картиной, наблюдаемой до процедуры, установило формирование более плотной сети коллагеновых волокон на уровне дермы и подкожной жировой клетчатки.

Выводы. Разработанный гибридный протокол характеризовался благоприятным профилем клинической эффективности и безопасности на фоне гистологически и сонографически подтвержденной структурной реорганизации соединительной ткани с накоплением коллагеновых волокон на уровнях дермы и подкожной жировой клетчатки.

Ключевые слова: поли-L-молочная кислота, гиалуроновая кислота, УЗИ, гистологическое исследование, эстетическая медицина, косметология

Для цитирования: Разумовская ЕА, Капулер ОМ, Мураков СВ, Главнова АМ. Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при инволюционных изменениях кожи: клиническая, ультразвуковая и гистологическая оценка. *Медицинский совет.* 2025;19(2):125–134. <https://doi.org/10.21518/ms2025-087>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hybrid one session treatment with poly-L-lactic acid and high-molecular weight hyaluronic acid for skin rejuvenation: Clinical, ultrasound and histological assessment

Elena A. Razumovskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>, razumovskaya@mail.ru

Olga M. Kapuler², <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>, olga_kapuler@icloud.com

Stanislav V. Murakov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>, Stanislav@doctor.com

Anastasia M. Glavnova⁴, <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>, stepanicheva.anastasia@yandex.ru

¹ Renaissance Kosmetologiya; 106n, Novo-Sadovaya, Samara, 443068, Russia

² Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37 Komsomolskaya St., Ufa, 450037, Russia

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia

⁴ Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia

Abstract

Introduction. Poly-L-lactic acid (PLLA) has a multifactorial effect on skin aging. It stimulates extracellular matrix components synthesis. High-molecular weight hyaluronic acid (HA) offers the advantage of maintaining optimal skin hydration and inhibiting matrix metalloproteinases. The combination of these agents appears to be promising, as evidenced by the synergistic effect observed in their actions.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a hybrid one session treatment with PLLA and high-molecular weight HA for skin rejuvenation using both ultrasound (US) and histological diagnosis.

Materials and methods. Reconstituted PLLA was injected to a depth of 3–4 mm into the anterior abdominal wall in six healthy females. Intradermal injections of HA were conducted to a depth of 2–3 mm. The efficacy of the injection treatments was assessed after 24 hours and 6 weeks based on visual assessment, photography, US, and histologic examination.

Results. Six weeks after the treatment, the clinical signs included skin thickening and visual smoothing of the skin relief. Ultrasound results demonstrated zones of varying acoustic density, indicative of a gradual increase in connective tissue density. Areas of hyperechogenic density indicated structural reorganization and an increase in the number of connective tissue components. Histological examination of biopsy specimens confirmed active connective tissue restructuring. A comparison with the pre-treatment histology confirmed the formation of a denser network of collagen fibers at the level of dermis and subcutaneous adipose tissue.

Conclusions. The developed hybrid protocol was characterized by a favorable clinical efficacy and safety profile. These results were confirmed by histology and US, and were characterized by structural reorganization of connective tissue, with an accumulation of collagen fibers in the dermis and subcutaneous fat.

Keywords: poly-L-lactic acid, hyaluronic acid, ultrasound, histological examination, esthetic medicine, cosmetology

For citation: Razumovskaya EA, Kapuler OM, Murakov SV, Glavnova AM. Hybrid one session treatment with poly-L-lactic acid and high-molecular weight hyaluronic acid for skin rejuvenation: clinical, ultrasound and histological assessment. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(2):125–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-087>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инъекционная коррекция представляет собой одно из наиболее популярных и быстро развивающихся направлений эстетической медицины, ориентированных на устранение возрастных изменений и бютификацию. С момента появления на рынке первых препаратов было проведено значительное усовершенствование их составов и методов введения, что позволило повысить эффективность и безопасность процедур, а также расширить спектр применения препаратов, обеспечивая получение естественных результатов и сводя к минимуму риск осложнений. Основные задачи инъекционной косметологии заключаются не только в устранении внешних дефектов, но и в повышении качества жизни пациентов, укреплении уверенности в себе и улучшении психоэмоционального состояния.

Среди инъекционных имплантатов лидирующие позиции по количеству выполняемых процедур занимает гиалуроновая кислота (ГК), за которой следуют стимуляторы синтеза коллагена, например поли-L-молочная кислота (Poly-L-Lactic Acid, PLLA)¹. Являясь основным полисахаридным компонентом внеклеточного матрикса, ГК играет важную роль в организации микроархитектуры тканей. За счет взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности ГК обеспечивает регуляцию клеточных функций и активацию внутриклеточной передачи сигналов,

участвующих в процессах морфогенеза [1]. Помимо аугментации мягких тканей и увлажнения кожи, ГК, как свидетельствуют результаты гистологических исследований, способствует повышению экспрессии трансформирующего фактора роста бета (Transforming Growth Factor β , TGF- β), основного регулятора синтеза коллагена, эластина, протеогликанов, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса [2, 3]. В частности, механизм регуляции процесса неоколлагеногенеза в фибробластах реализуется посредством сигнального пути TGF- β , опосредованного транскрипционными модуляторами SMAD (Small Mothers Against Decapentaplegic Homolog), играющими существенную роль в процессах клеточного роста, апоптоза и морфогенеза [4]. При исследовании надосадочной жидкости культивированных дермальных фибробластов человека установлено, что концентрация TGF- β 1 статистически значимо коррелирует с уровнем коллагена I типа [5]. Кроме того, подтверждена способность ГК к ингибированию выработки матриксных металлопротеиназ (Matrix Metalloproteinase, MMP), в частности MMP-1, которая активируется в процессе старения, являясь одним из основных факторов возрастной деградации коллагеновых волокон [3, 6].

Коллаген-стимулирующий эффект PLLA реализуется за счет опосредованного провоспалительными цитокинами (IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа – TNF- α) субклинического воспалительного ответа на микросферы препарата, распознаваемые иммунной системой как

¹ Global Survey 2023: Full Report and Press Releases. Available at: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/global-survey-2023-full-report-and-press-releases>.

инородное тело. Данный воспалительный ответ, характеризующийся увеличением экспрессии IL-10, включает повышение выработки TGF- β за счет макрофагов M2, активацию фибробластов и, как следствие, синтез коллагена I типа во внеклеточном матриксе на фоне ингибирования экспрессии MMP и стимуляции выработки их тканевых ингибиторов [7–10]. Воспалительный ответ сопровождается усилением процессов образования новых сосудистых структур на фоне активации различных факторов роста, в т. ч. фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), который способствует выработке TGF- β и формированию компонентов внеклеточного матрикса. Так, трансдермальное введение крысам микрочастиц PLLA сопровождалось повышением экспрессии TGF- β и активацией фибробластов с последующей интенсификацией процесса неокollaгенеза [11]. Кроме того, недавние исследования подтвердили, что сигнальные пути киназ Akt, p38 и JNK, осуществляющих регуляцию клеточных процессов в условиях стресса, играют немаловажную роль в стимуляции выработки коллагена фибробластами. Помимо усиления процесса неокollaгенеза, опосредованная макрофагами M2 выработка TGF- β и активация фибробластов являются одним из пусковых механизмов пролиферации адипозных стволовых клеток, которые с возрастом утрачивают способность к адипогенезу (*рис. 1*) [12].

Несколько лет назад на российском рынке инъекционных имплантатов появилась линейка MiraLine (Южная Корея). В их число входят препараты на основе PLLA (MiraLine PLLA 28) и высокомолекулярной нестабилизированной ГК (MiraLine HYDRO). Биоревитализант MiraLine HYDRO, содержащий высокомолекулярный гиалуронат натрия в концентрации 13 мг/мл, обеспечивает восполнение объема мягких тканей и способствует значительно повышению увлажненности кожи. Гиалуронат натрия регулирует диффузию питательных веществ, метаболитов и гормонов между клетками, а также стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, что приводит к последующей продукции коллагена. Это обеспечивает эффективную коррекцию дефектов кожи, возникших в т. ч. в процессе старения. MiraLine PLLA 28, стимулятор естественной выработки коллагена, предназначен для введения в глубокие слои дермы или подкожную клетчатку с целью инъекционной коррекции морщин и восполнения объема за счет стимуляции синтеза коллагена фибробластами. Препарат содержит 150 мг PLLA и 50 мг натрия карбоксиметилцеллюлозы в качестве суспензирующего агента, который обеспечивает равномерное распределение микросфер при добавлении воды. Благодаря сферической форме частиц PLLA размером 25–50 мкм достигается легкость введения через иглу или канюлю, снижается риск агрегации компонентов препарата, обеспечивается предсказуемый макрофагальный ответ, а также минимизируются болезненные ощущения во время процедуры.

В одном из исследований была представлена высокая клиническая эффективность MiraLine PLLA 28, подтвержденная ультразвуковой картиной и гистологической диагностикой [13]. Препарат вводился в различных разведениях и на разную глубину пациенткам в возрасте

40–70 лет с возрастными изменениями кожи живота. Через 6 нед. после процедуры более выраженные результаты были достигнуты при введении 150 мг PLLA, восстановленной 10 мл воды для инъекций, на уровне границы дермы и гиподермы, а также при введении на уровне гиподермы с использованием 20 мл воды для инъекций.

Авторы другого исследования подтвердили синергетический эффект коррекции PLLA и воздействия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) в рамках одной процедуры у пациентов с инволюционными изменениями кожи [14]. Воздействие осуществляли в 4 зонах внутренней части плеча. По сравнению с аппаратной коррекцией в виде монотерапии введение PLLA как отдельно, так и в сочетании с HIFU демонстрировало статистически значимо более высокие показатели увлажненности, эластичности и эхогенности кожи. Гистологические исследования показали более высокую плотность коллагеновых волокон.

Препараты на основе ГК и PLLA являются одними из наиболее широко изученных инъекционных имплантатов. Их эффективность и безопасность подтверждены многочисленными исследованиями и эмпирическими данными, однако вопрос о синергизме их действия при комбинированном применении освещен ограниченно. В связи с этим представляется перспективным оценить эффективность и безопасность препаратов в рамках гибридного протокола, сочетающего введение PLLA и высокомолекулярной ГК за одну процедуру. Для подтверждения клинического результата гибридной коррекции, основанного на визуальном осмотре и фотодокументировании, может применяться ультразвуковое и гистологическое исследование. Это позволит объективно оценить структуру мягких тканей и выявить морфологические изменения после применения исследуемых имплантатов.

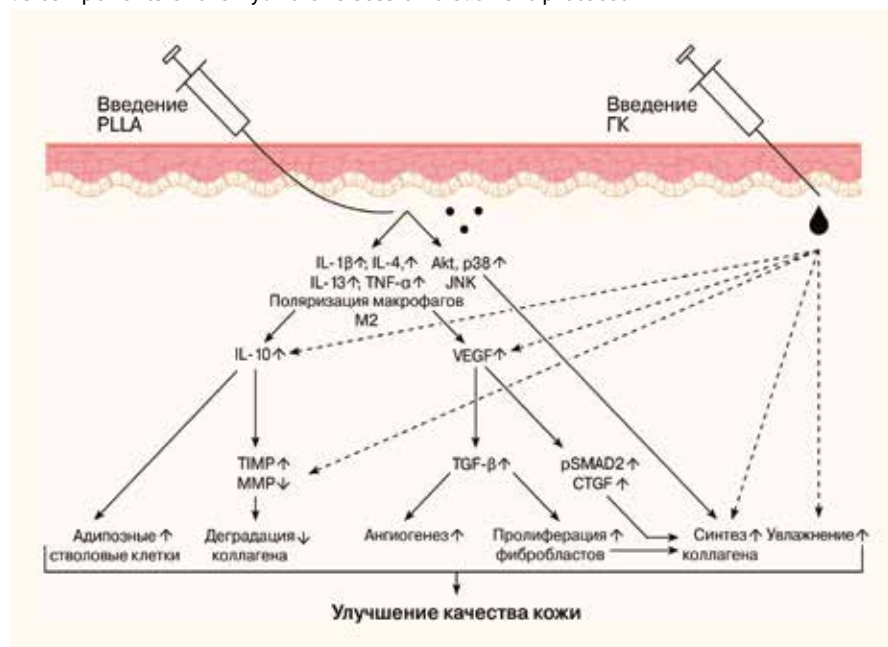
Цель – оценить эффективность и безопасность гибридного протокола одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК при инволюционных изменениях кожи с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологической диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

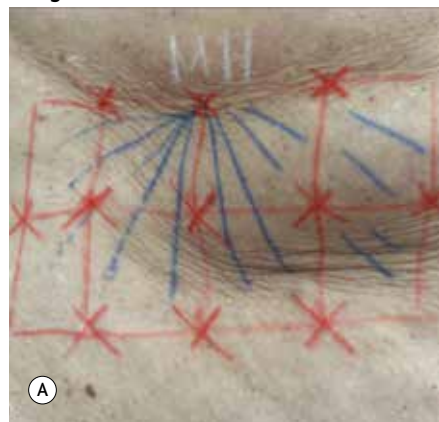
В исследование были включены 6 здоровых женщин в возрасте от 53 до 65 лет, предоставивших информированное согласие на участие и обработку персональных данных. Субъектам исследования вводили 75 мг (1/2 флакона) PLLA (MiraLine PLLA 28) в стандартном разведении в две зоны передней брюшной стенки, каждая размером 15 × 20 см. PLLA восстанавливали 20 мл воды для инъекций и 2 мл 2%-ного раствора лидокаина. Препарат вводился в векторной технике канюлей 25G или 23G на глубину 3–4 мм (уровень гиподермы). После введения PLLA выполняли инъекции нестабилизированной ГК (MiraLine HYDRO) на глубину 2–3 мм в каждую из двух зон передней брюшной стенки (размером по 15 × 20 см), используя две техники введения («Роса юности» или «K-beauty») по следующей схеме:

■ Зона I: передняя брюшная стенка (справа), техника «K-beauty», по сетке с размером ячейки 5×3 см из точек,

- **Рисунок 1.** Механизм действия поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты в составе гибридного протокола коррекции инволюционных изменений кожи
- **Figure 1.** Mechanism of action of poly-L-lactic acid (PLLA) and hyaluronic acid (HA) as components of the hybrid one session treatment protocol

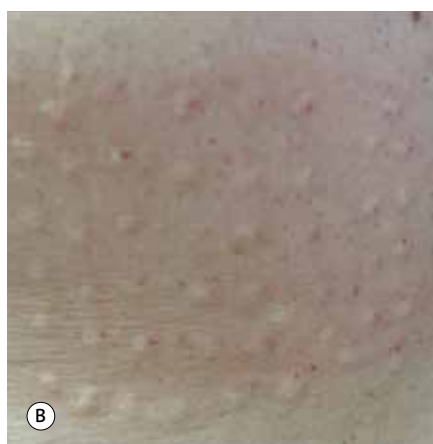
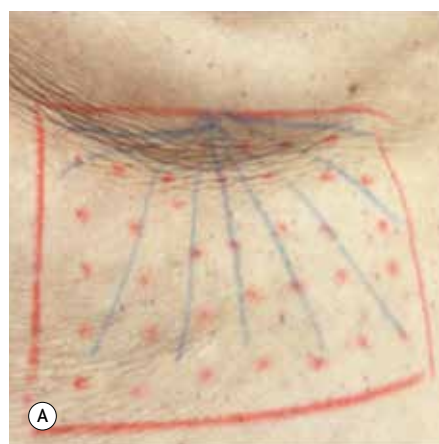


- **Рисунок 2.** Область коррекции в зоне I
- **Figure 2.** Treatment area in zone I



A – разметка области введения ГК; B – состояние кожи после введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты.

- **Рисунок 3.** Область коррекции в зоне II
- **Figure 3.** Treatment area in zone II



A – разметка области введения ГК; B – состояние кожи после введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты

имитирующих 11 точек доступа при выполнении инъекций на одной половине лица (рис. 2). Расход препарата при применении данной техники составил 1 мл.

■ Зона II: передняя брюшная стенка (слева), применялась техника «Роса юности» с множественными инъекциями, расстояние между точками составляло 1 см без визуализации папул (рис. 3). При этом расход препарата составил 1 мл.

Для оценки состояния кожных покровов и мягких тканей до процедуры, а также для контроля процесса восстановления и выявления нежелательных явлений после введения препаратов участники исследования проходили визуальный осмотр дважды: через 24 ч и 6 нед. после инъекций. Для фиксации состояния кожи пациентов до процедуры и отслеживания динамики после инъекционного введения препаратов использовалась цифровая фотокамера (рис. 4).

До выполнения процедуры было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ), направленное на определение характеристик структуры мягких тканей и подтверждение отсутствия инъекционных имплантатов в зонах предполагаемой коррекции. Метод УЗИ отличается высокой достоверностью результатов, позволяет с большой точностью определять наличие препарата в мягких тканях и проводить неинвазивную диагностику структуры кожи в режиме реального времени [15, 16]. Исследование выполнялось на двух уровнях (дерма-гиподерма и гиподерма) с использованием аппарата Mindray MX7 и линейного датчика L20-5s. Повторное УЗИ выполняли через 6 нед. после процедуры с целью оценки степени выраженности структурных изменений.

Гистологическое исследование было проведено для изучения морфологических изменений в тканях после коррекции, выполненной по гибриднему протоколу. Взятие биоматериала проводили до инъекционного введения препаратов, а также через 6 нед. после процедуры из каждой зоны методом панч-биопсии (диаметр биоптата 3 мм, глубина забора 4–5 мм). С целью качественной оценки и характеристики коллагеновых

и эластических волокон проводили окраску биоптатов по Массону и Ван Гизону с последующим изучением микропрепаратов под микроскопом. Границу дермы и подкожной жировой клетчатки на микропрепаратах определяли по присутствию потовых и сальных желез, а также волосных фолликулов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Визуальный осмотр области коррекции через 24 ч после процедуры выявил незначительные остаточные явления, такие как легкий отек, небольшие кровоизлияния и сохранение микроболлюсов ГК. Спустя 6 нед. после процедуры период реабилитации был завершен и нежелательные явления полностью разрешились (рис. 5–7).

● **Рисунок 4.** Область коррекции после введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты в зонах I (слева) и II (справа)

● **Figure 4.** Treatment area after injection of PLLA and HA in zones I (left) and II (right)



● **Рисунок 5.** Состояние кожных покровов (пациент 1)

● **Figure 5.** Skin status (patient 1)



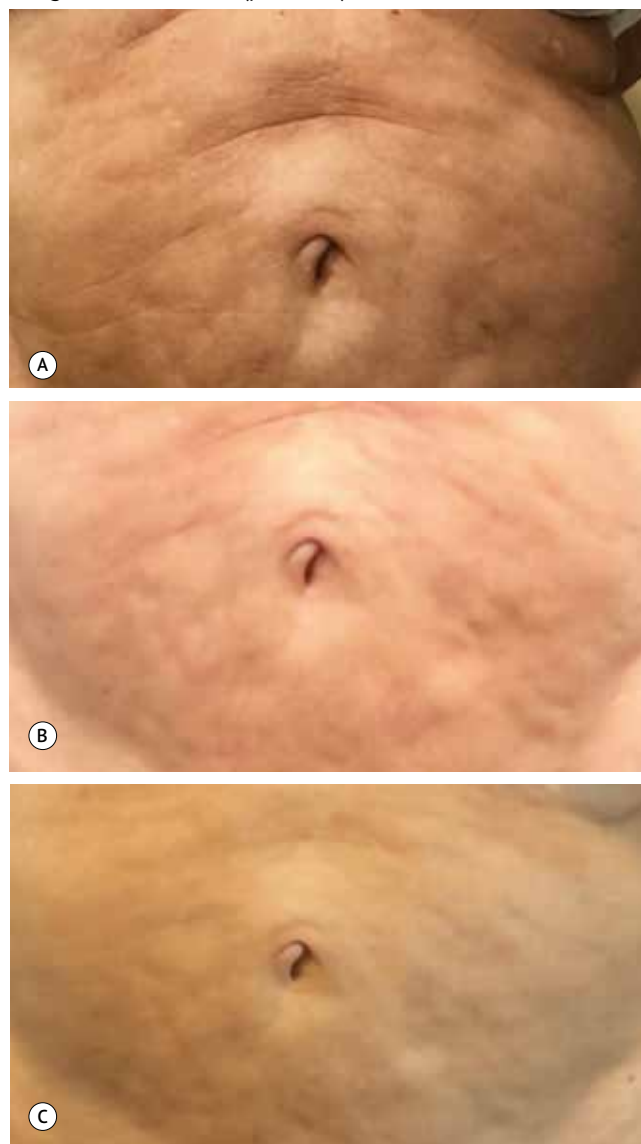
А – до проведения коррекции; В – через 24 часа после процедуры; С – через 6 недель после процедуры.

Участники исследования отметили отсутствие гематом, болезненности и отечности. Клиническая картина характеризовалась уплотнением кожи передней брюшной стенки и визуальным выравниванием ее рельефа.

УЗИ, проведенное у всех участников до процедуры, подтвердило отсутствие инородных тел, в т. ч. инъекционных имплантатов, в области предполагаемой коррекции. Визуализировались морфологические структуры дермы и подкожной жировой клетчатки, а также граница дермы и гиподермы при наличии в последней многочисленных горизонтальных септ (рис. 8А, 9А). Через 6 нед. после процедуры наблюдалось наличие зон с различной акустической плотностью, что, вероятно, обусловлено постепенным увеличением плотности соединительнотканых структур. Области гиперэхогенной плотности указывали на структурную перестройку и увеличение количества соединительнотканых компонентов, т. к. компактно расположенные коллагеновые волокна являются основными

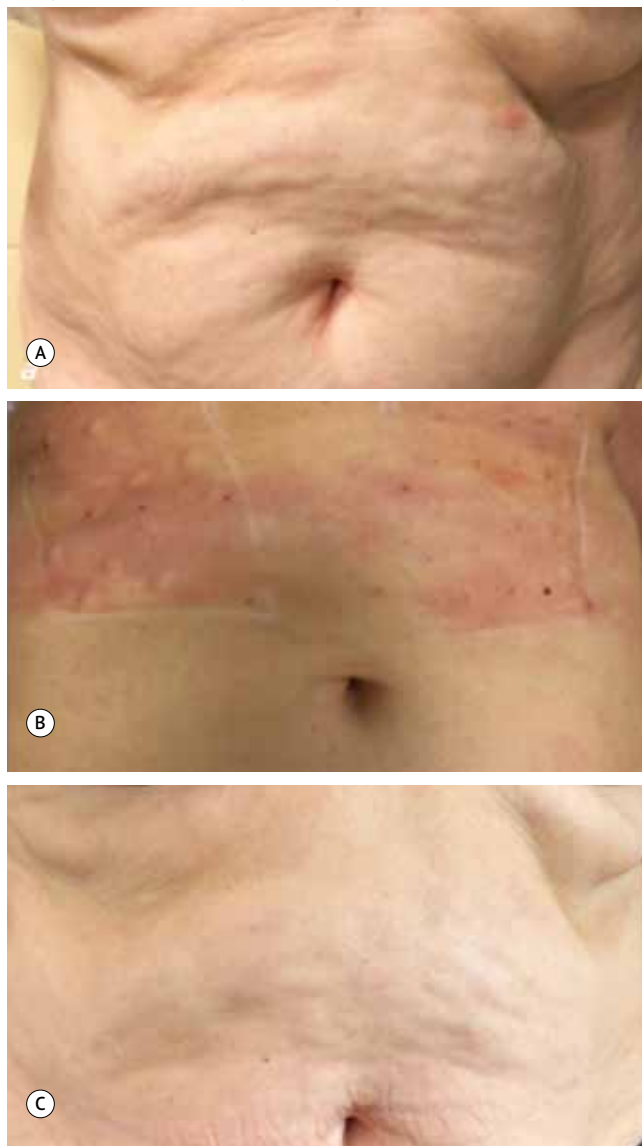
● **Рисунок 6.** Состояние кожных покровов (пациент 2)

● **Figure 6.** Skin status (patient 2)



А – до проведения коррекции; В – через 24 часа после процедуры; С – через 6 недель после процедуры.

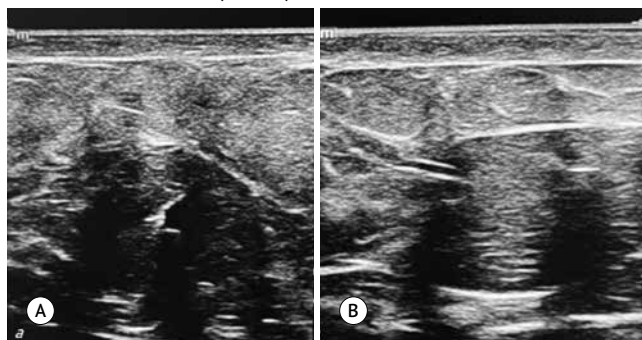
- **Рисунок 7.** Состояние кожных покровов (пациент 3)
- **Figure 7.** Skin status (patient 3)



A – до проведения коррекции; B – через 24 часа после процедуры; C – через 6 недель после процедуры.

- **Рисунок 8.** Динамика изменений акустической плотности соединительной ткани на уровне дермы/гиподермы в месте введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты (зона I)

- **Figure 8.** Dynamics of changes in echodensity of connective tissue at the dermal and subcutaneous levels in zone of injection of PLLA and HA (zone I)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

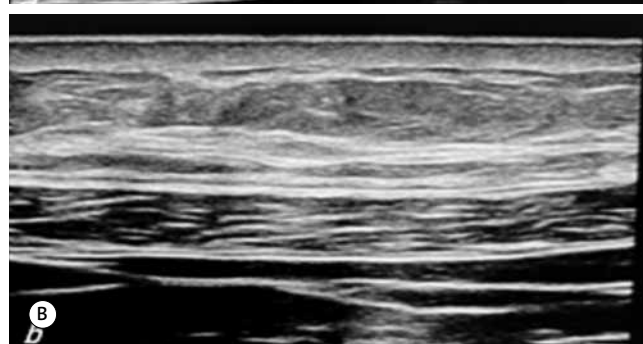
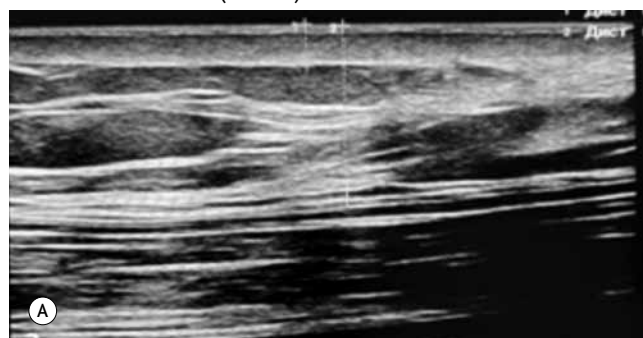
отражающими элементами для ультразвуковых волн (рис. 8B, 9B).

Гистологическое исследование образцов интактной кожи, окрашенных по Массону (рис. 10A, 11A) и Ван Гизону (рис. 12A, 13A), свидетельствовало о четкой выраженности эпидермиса при наличии умеренной складчатости. На исследуемых фрагментах наблюдались уплотненность и равномерность глубины сосочкового слоя дермы. При этом коллагеновые волокна формировали узкопетлистую сеть. Клеточные элементы сетчатого слоя дермы были представлены небольшим количеством фибробластов, единичными макрофагами и лейкоцитами, локализованными вблизи кровеносных сосудов. Пучки коллагеновых волокон среднего диаметра из сетчатого слоя распространялись в подкожную жировую клетчатку, где характеризовались более рыхлой структурой. Нижние слои были представлены адипоцитами.

Исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки, полученных из двух зон коррекции через 6 нед. после введения PLLA и ГК, подтвердило наблюдаемый при УЗИ активный процесс реструктуризации соединительной ткани в зоне введения препаратов. В исследуемых зонах кожного лоскута передней брюшной стенки через 6 нед. после коррекции на основе гибридного протокола наблюдалось максимальное увеличение толщины кожи в верхних слоях гиподермы. Данный уровень характеризовался появлением новых коллагеновых волокон, компактно расположенных в виде широкопетлистой сетки. Микросферы PLLA, визуализированные на уровне

- **Рисунок 9.** Динамика изменений акустической плотности соединительной ткани на уровне дермы/гиподермы в месте введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты (зона II)

- **Figure 9.** Dynamics of changes in echodensity of connective tissue at the dermal and subcutaneous levels in zone of injection of PLLA and HA (zone II)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

инъекции, имели различный размер и были окружены соединительнотканными волокнами. Агрегация воспалительных клеток отсутствовала (рис. 10–13В). Сравнение с гистологической картиной, полученной при исследовании биоптатов кожи до инъекций, подтвердило формирование более плотной сети коллагеновых волокон на уровне дермы и подкожной жировой клетчатки через 6 нед. после введения PLLA и высокомолекулярной ГК (рис. 14).

При проведении клинической, ультразвуковой и гистологической оценки не было выявлено значительных различий между зонами I и II.

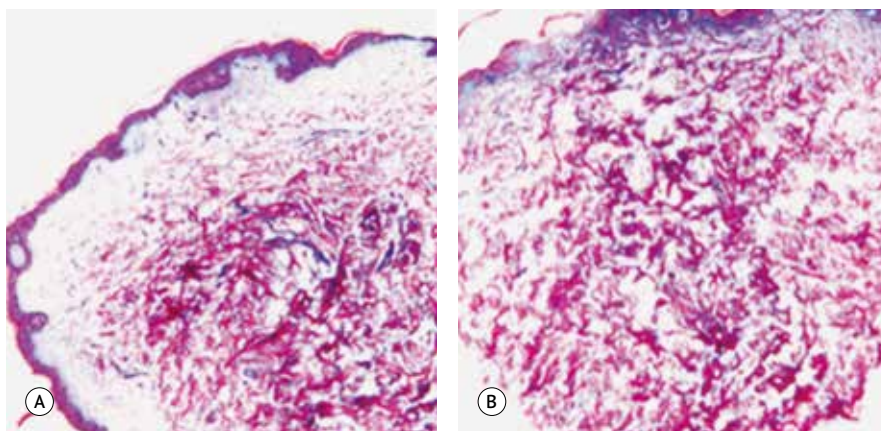
ОБСУЖДЕНИЕ

Старение кожи – это многофакторный процесс, сопровождающийся физиологически обусловленными морфофункциональными изменениями всех слоев кожи и подлежащих тканей. Он происходит на фоне снижения биологической активности клеток и замедления процессов синтеза внутриклеточных и внеклеточных компонентов [17]. Современная концепция естественного и гармоничного омоложения базируется на комплексном подходе, который позволяет воздействовать на различные механизмы старения. Этот подход предусматривает сочетание препаратов и техник для обеспечения коррекции, учитывающей индивидуальные потребности каждого пациента. Исследования показывают, что комбинированные методы коррекции оказывают синергетический эффект, обеспечивая более выраженный и длительный эффект по сравнению с протоколами, основанными на использовании одного препарата или метода при сопоставимом профиле безопасности [18, 19].

Наше исследование, посвященное гибриднему протоколу одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК при инволюционных изменениях кожи, наглядно демонстрирует высокую эффективность комбинации препаратов, обусловленную их синергетическим действием. Клиническая оценка области коррекции подтверждает

● **Рисунок 10.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона I. Окраска по Массону (x220)

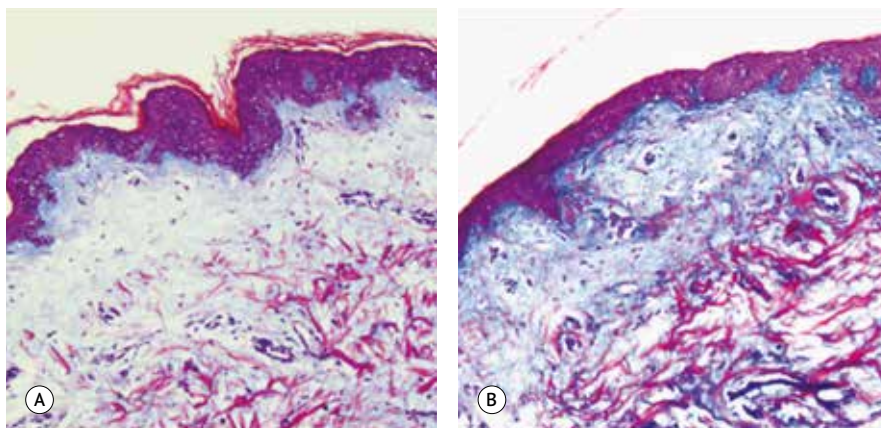
● **Figure 10.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone I. Masson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 11.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона II. Окраска по Массону (x220)

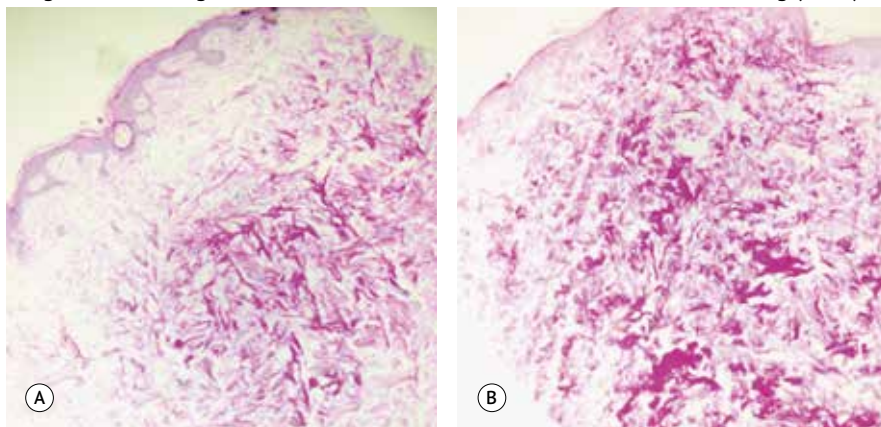
● **Figure 11.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone II. Masson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 12.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона I. Окраска по Ван Гизону (x220)

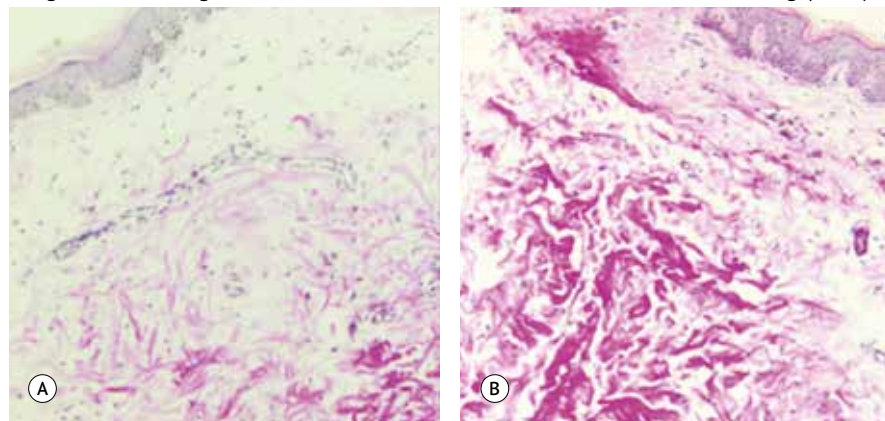
● **Figure 12.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone I. Van Gieson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 13.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона II. Окраска по Ван Гизону (x220)

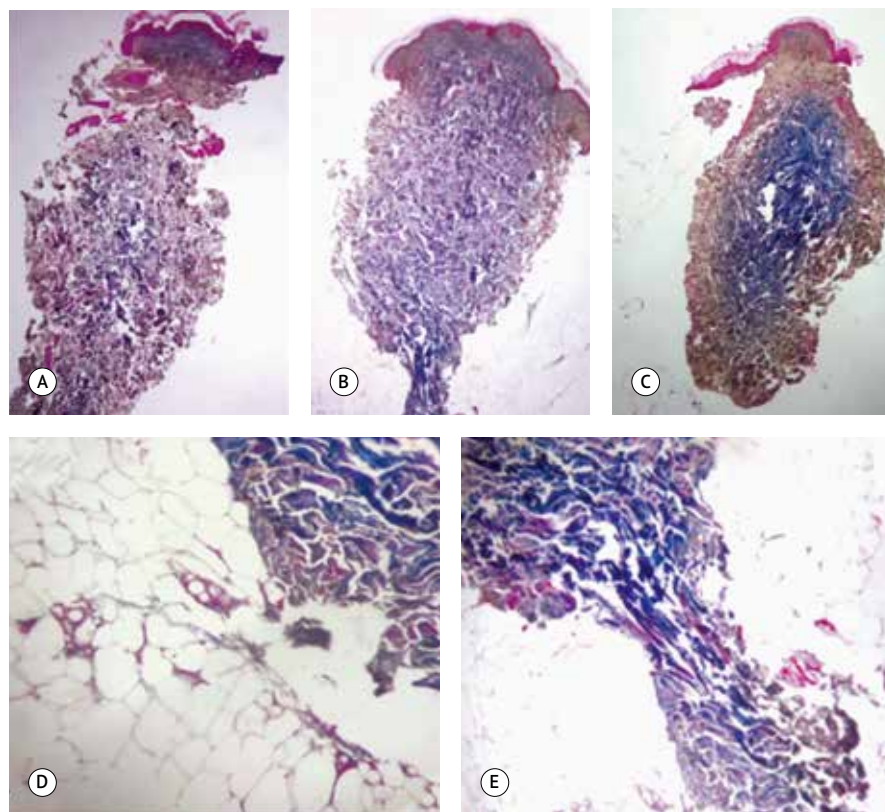
● **Figure 13.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone II. Van Gieson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 14.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Окраска по Массону (x220)

● **Figure 14.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Masson's staining (x220)



A – интактная кожа пациента; B – зона I через 6 недель после процедуры; C – зона II через 6 недель после процедуры; D – микросферы PLLA на уровне гиподермы; E – фибробласты, плотная сеть коллагеновых волокон.

уплотнение кожи передней брюшной стенки и визуальное выравнивание ее рельефа через 6 нед. после процедуры. УЗИ показало структурную перестройку области коррекции и увеличение количества соединительнотканых компонентов, что свидетельствует о характерной динамике процессов неоколлагеногенеза на уровне дермы. Гистологическая диагностика подтвердила процесс активной

физиологической структурной реорганизации соединительной ткани и накопления коллагеновых волокон в составе дермы и подкожной жировой клетчатки. Следует отметить, что при клинической, ультразвуковой и гистологической оценке существенных различий в зонах I и II не наблюдалось. Таким образом, выбор техники введения может определяться индивидуально.

Полученные нами результаты согласуются с выводами, сделанными в ходе других исследований. Так, H. Oh et al. подтвердили эффективность, безопасность и биосовместимость композита с содержанием PLLA и ГК *in vitro* и *in vivo* при сохранении восстановленного объема тканей в течение 24 нед. [20].

Другие авторы представили результаты введения полимеризованных с полиэтиленгликолем микросфер PLLA, взвешенных в ГК. Гистологическое исследование фрагментов тканей, полученных через 4, 12 и 24 нед. после введения комбинированного препарата белым кроликам, показало повышение числа фибробластов и макрофагов, являющихся маркерами воспалительного ответа на микросферы PLLA. Было зафиксировано усиление неоколлагеногенеза, сопровождающееся повышением плотности сформированных коллагеновых волокон. Клиническую оценку после введения препарата 10 пациентам в различные области лица выполняли через 3 и 12 мес. после процедуры. В указанные временные точки исследователи наблюдали значимое улучшение показателей по шкале Face-Q ($p < 0,05$) и шкале общего эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS) при отсутствии серьезных нежелательных явлений. УЗИ подтвердило увеличение объема после введения препарата с достижением плато на 4-й нед. и последующим снижением на 12-й и 24-й нед. [21].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном R. Kollipara, введение биостимулятора неоколлагеногенеза на основе PLLA позволило устранить дряблость кожи над коленями у женщин 30–65 лет с сохранением результата до 168 дней после проведения коррекции [22]. В другом исследовании PLLA применялась для устранения дряблости кожи различных

участков тела (ягодицы, бедра, живот, руки) у 45 женщин 29–71 года. Улучшение состояния кожи в области коррекции по результатам оценки по шкале GAIS было зарегистрировано у 90% пациентов [23]. Высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности характеризовалась комбинация ГК с другим биостимулятором неоколлагеногенеза – гидроксиапатитом кальция при коррекции контура нижней челюсти у 41 пациента (средний возраст 47,5 года) с сохранением достигнутых результатов в течение 12 мес. [24].

В представленном нами гибридном протоколе эффективно реализуется способность PLLA к формированию воспалительного ответа на клеточном уровне с активацией процесса неоколлагеногенеза и образованием соединительной ткани. Сочетание PLLA и ГК способствует повышению подвижности и пролиферативной активности фибробластов, ингибированию синтеза MMP и длительному сохранению в тканях синтезируемых коллагеновых волокон. Таким образом, гибридные протоколы коррекции возрастных изменений кожи, основанные на синергизме действия высокомолекулярной ГК и биостимулятора неоколлагеногенеза, в частности PLLA, обеспечивают эффективную коррекцию инволюционных изменений, улучшение механических свойств дермы и микрорельефа кожи за счет непосредственного эффекта аугментации и активации процессов синтеза компонентов внеклеточного матрикса. На основании полученных нами результатов,

а также данных, представленных другими исследователями, можно сделать вывод о большом потенциале дальнейшего изучения комбинированных методов инъекционной коррекции в ходе более крупных рандомизированных исследований.

ВЫВОДЫ

Разработанный гибридный протокол одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК характеризовался выраженными клиническими результатами на фоне гистологически и сонографически подтвержденной структурной реорганизации соединительной ткани с накоплением коллагеновых волокон в составе дермы и подкожной жировой клетчатки. Комфортность процедуры, сокращение периода реабилитации до 1–2 дней, наряду с отсутствием серьезных нежелательных явлений, свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности предложенного гибридного протокола. Этот метод коррекции позволяет сократить количество процедур и визитов в клинику, что является значительным преимуществом. Дальнейшие исследования комбинации PLLA и ГК позволят более глубоко изучить возможности применения гибридного протокола в клинической практике.

Поступила / Received 20.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2025
Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules*. 2020;10(11):1525. <https://doi.org/10.3390/biom10111525>.
- Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, Voorhees JJ. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):155–163. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.2.155>.
- Chen F, Guo X, Wu Y. Skin antiaging effects of a multiple mechanisms hyaluronan complex. *Skin Res Technol*. 2023;29(6):e13350. <https://doi.org/10.1111/srt.13350>.
- Qin Z, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Actin cytoskeleton assembly regulates collagen production via TGF- β type II receptor in human skin fibroblasts. *J Cell Mol Med*. 2018;22(9):4085–4096. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13685>.
- Vari S, Minorette P, Emanuele E. Human dermal fibroblast response to hyaluronic acid-based injectable dermal fillers: an in vitro study. *Adv Dermatol Allergol*. 2022;39(6):1088–1092. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.114927>.
- Главнова АМ, Калашникова НГ, Капулер ОМ, Мураков СВ, Разумовская ЕА, Терентьева ЛВ, Тимофеев АВ. Консенсус по применению биоревитализации в составе моно- и комбинированных протоколов эстетической коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(5):601–610. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051601>.
- Главнова АМ, Калашникова НГ, Капулер ОМ, Мураков СВ, Разумовская ЕА, Терентьева ЛВ, Тимофеев АВ. Consensus recommendations on the use of biorevitalization in mono- and combination protocols of aesthetic treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2024;23(5):601–610. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051601>.
- Oh S, Seo SB, Kim G, Batsukh S, Son KH, Byun K. Poly-D,L-Lactic Acid Stimulates Angiogenesis and Collagen Synthesis in Aged Animal Skin. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7986. <https://doi.org/10.3390/ijms24097986>.
- Ao YI, Yi Y, Wu GH. Application of PLLA (Poly-L-Lactic acid) for rejuvenation and reproduction of facial cutaneous tissue in aesthetics: A review. *Medicine*. 2024;103(11):e37506. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037506>.
- Dong Y, Zhang Y, Yu H, Zhou L, Zhang Y, Wang H et al. Poly-L-lactic acid microspheres delay aging of epidermal stem cells in rat skin. *Front Immunol*. 2024;15:1394530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1394530>.
- Oh S, Lee JH, Kim HM, Batsukh S, Sung MJ, Lim TH, Lee MH, Son KH, Byun K. Poly-L-Lactic Acid Fillers Improved Dermal Collagen Synthesis by Modulating M2 Macrophage Polarization in Aged Animal Skin. *Cells*. 2023;12(9):1320. <https://doi.org/10.3390/cells12091320>.
- Chuang FJ, Zhang YW, Chang LR, Chang CY, Cheng HY, Kuo SM. Enhanced skin neocollagenesis through the transdermal delivery of poly-L-lactic acid microparticles by using a needle-free supersonic atomizer. *Biomater Adv*. 2023;154:213619. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213619>.
- Byun KA, Lee JH, Lee SY, Oh S, Batsukh S, Cheon G woo, Lee D et al. Piezo1 Activation Drives Enhanced Collagen Synthesis in Aged Animal Skin Induced by Poly-L-Lactic Acid Fillers. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7232. <https://doi.org/10.3390/ijms25137232>.
- Разумовская ЕА, Капулер ОМ, Мураков СВ, Главнова АМ. Введение поли-L-молочной кислоты при инволюционных изменениях кожи тела: клиническая, ультразвуковая и гистологическая оценка эффективности. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2024;3(3):62–70. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202403162>.
- Razumovskaya EA, Kapuler OM, Murakov SV, Glavnova AM. The use of poly-L-lactic acid in case of involutional changes in the body skin: clinical, ultrasound and histological assessment of effectiveness. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2024;3(3):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202403162>.
- Калашникова НГ, Мураков СВ. Клиническая оценка эффективности сочетанной стимуляции неоколлагеногенеза с применением высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) и поли-L-молочной кислоты (PLLA) при инволюционных изменениях кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(6):691–702. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423061691>.
- Kalashnikova NG, Murakov SV. Clinical Evaluation of the Effectiveness of Combined Neocollagenogenesis Stimulation with High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Poly-L-Lactic Acid (PLLA) in Involutional Skin Changes. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2024;23(6):691–702. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202423061691>.
- Urdiales-Gálvez F, De cabo-Francés FM, Bové I. Ultrasound patterns of different dermal filler materials used in aesthetics. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(5):1541–1548. <https://doi.org/10.1111/jocd.14032>.
- Czajkowska J, Juszczak J, Bugdol MN, Glenc-Ambroży M, Polak A, Piejko L, Pietka E. High-frequency ultrasound in anti-aging skin therapy monitoring. *Sci Rep*. 2023;13:17799. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45126-y>.
- Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017;26(1):37–46. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.03.002>.
- de Melo F, Carrijo A, Hong K, Trumbic B, Vercesi F, Waldorf HA, Zenker S. Minimally Invasive Aesthetic Treatment of the Face and Neck Using Combinations of a PCL-Based Collagen Stimulator, PLLA/PLGA Suspension Sutures, and Cross-Linked Hyaluronic Acid. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:333–344. <https://doi.org/10.2147/CCID.S248280>.

19. Tam E, Choo JPS, Rao P, Webb WR, Carruthers JDA, Rahman E. A Systematic Review on the Effectiveness and Safety of Combining Biostimulators with Botulinum Toxin, Dermal Fillers, and Energy-Based Devices. *Aesthetic Plast Surg.* 2024. <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04627-5>.
20. Oh H, Lee S, Na J, Kim JH. Comparative Evaluation of Safety and Efficacy of a Novel Hyaluronic Acid-poly-nucleotide/Poly-L-lactic Acid Composite Dermal Filler. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45(4):1792–1801. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02295-3>.
21. Su D, Yang W, He T, Wu J, Zou M, Liu X et al. Clinical applications of a novel poly-L-lactic acid microsphere and hyaluronic acid suspension for facial depression filling and rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(11):3508–3516. <https://doi.org/10.1111/jocd.16446>.
22. Kollipara R, Hoss E, Boen M, Alhaddad M, Fabi SG. A Randomized, Split-Body, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Poly-L-lactic Acid for the Treatment of Upper Knee Skin Laxity. *Dermatol Surg.* 2020;46(12):1623–1627. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002685>.
23. Mazzucco R, Dal'Forno T, Hessel D. Poly-L-Lactic Acid for Nonfacial Skin Laxity. *Dermatol Surg.* 2020;46(Suppl. 1):S86–S88. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002390>.
24. Fakh-Gomez N, Kadouch J. Combining Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications: Efficacy of an Innovative Hybrid Filler. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(1):373–381. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02479-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, С.В. Мураков, А.М. Главнова

Написание текста – Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, С.В. Мураков, А.М. Главнова

Сбор и обработка материала – Е.А. Разумовская, О.М. Капулер

Обзор литературы – С.В. Мураков, А.М. Главнова

Анализ материала – Е.А. Разумовская, О.М. Капулер

Редактирование – С.В. Мураков, А.М. Главнова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, С.В. Мураков, А.М. Главнова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Text development – Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Collection and processing of material – Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler

Literature review – Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Material analysis – Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler

Editing – Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Approval of the final version of the article – Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Информация об авторах:

Разумовская Елена Александровна, врач-косметолог, пластический хирург, главный врач, ООО «Ренессанс-Косметология»; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н; razumovskaya@mail.ru

Капулер Ольга Марселевна, д.м.н., профессор, врач высшей категории, главный внештатный специалист Управления здравоохранения г. Уфы по косметологии, внештатный врач-эксперт по косметологии Росздравнадзора по Республике Башкортостан, заслуженный врач РФ; врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, Центр косметологии, пластической и реконструктивной хирургии; 450037, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Комсомольская, д. 37; olga_kapuler@icloud.com

Мураков Станислав Вячеславович, д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; медицинский директор, заведующий косметологическим центром, врач-косметолог, «Лотос 288»; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1; Stanislav@doctor.com

Главнова Анастасия Михайловна, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, медицинский советник, «Лотос 288»; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1; stepanicheva.anastasia@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Razumovskaya, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Medical Director of Rennessans Kosmetologiya, Limited Liability Company; 106n, Novo-Sadovaya, Samara, 443068, Russia; razumovskaya@mail.ru

Olga M. Kapuler, Dr. Sci. (Med.), Professor, Board Certified Doctor, Chief Consultant for Esthetic Medicine in the Ufa Health Department, External Medical Officer for Esthetic Medicine in the Bashkortostan Department of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, Distinguished Physician of the Russian Federation; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37 Komsomolskaya St., Ufa, 450037, Russia; olga_kapuler@icloud.com

Stanislav V. Murakov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia; Medical Director, Head of the Cosmetology Center, Cosmetologist, Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia; Stanislav@doctor.com

Anastasia M. Glavnova, Dermatologist, Venereologist, Cosmetologist, Medical Advisor, Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia

Диффузная телогеновая алопеция: этиология, патогенез, комплексный подход к лечению

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Е.А. Глухова^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

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

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

³ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Диффузная телогеновая алопеция представляет собой распространенное состояние, характеризующееся временной потерей волос вследствие преждевременного перехода волосных фолликулов в фазу телогена. В данной статье рассматриваются основные этиологические факторы, патогенетические механизмы и современные подходы к диагностике и лечению данного состояния. Диффузная телогеновая алопеция может развиваться как следствие физиологических процессов, таких как беременность и послеродовой период, а также под воздействием патологических состояний. Особое внимание уделяется влиянию стрессовых факторов, инфекционных заболеваний, эндокринных дисфункций, тяжелых соматических заболеваний, метаболических нарушений, дефицита микроэлементов и побочного действия лекарственных препаратов на возникновение и прогрессирование данного состояния. Выявление триггерных факторов имеет решающее значение для определения эффективной тактики лечения. Диагностика при диффузной телогеновой алопеции требует комплексного подхода, включающего детальный сбор анамнеза, клиническое обследование, проведение трихоскопии и лабораторных исследований, направленных на выявление потенциальных причин выпадения волос. Терапия диффузной телогеновой алопеции носит мультидисциплинарный характер и основывается на устранении первопричинного фактора, нормализации обменных процессов, нервной и гормональной регуляции, улучшении микроциркуляции кожи головы и стимуляции роста волос. В статье обсуждается применение системы средств, состоящей из специализированных косметических продуктов и лекарственного препарата, содержащих активные природные компоненты, которые позволяют достичь устойчивых терапевтических результатов. Подробно разобран состав средств и фармакодинамические механизмы усиления микроциркуляции кожи головы и восстановления метаболической активности волосных фолликулов. Продемонстрирована эффективность комплексного подхода на клиническом примере успешного лечения постинфекционной диффузной телогеновой алопеции у 10-летнего мальчика.

Ключевые слова: алопеция, диффузная алопеция, телогеновая алопеция, инфекция COVID-19, рост волос, метаболизм фолликула

Для цитирования: Тамразова ОБ, Глухова ЕА. Диффузная телогеновая алопеция: этиология, патогенез, комплексный подход к лечению. *Медицинский совет*. 2025;19(2):136–142. <https://doi.org/10.21518/ms2025-063>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diffuse telogen effluvium: Etiology, pathogenesis, and a comprehensive approach to treatment

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Evgeniia A. Glukhova^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

¹ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

Abstract

Diffuse telogen alopecia is a common condition characterized by temporary hair loss due to the premature transition of hair follicles into the telogen phase. This article examines the key etiological factors, pathogenetic mechanisms, and modern approaches to the diagnosis and treatment of this condition. Diffuse telogen alopecia can develop as a result of physiological processes such as pregnancy and the postpartum period, as well as due to pathological conditions. Special attention is given to the impact of stress factors, infectious diseases, endocrine dysfunctions, severe systemic illnesses, metabolic disorders, micro-nutrient deficiencies, and adverse drug reactions on the onset and progression of this condition. Identifying triggering factors is crucial for determining an effective treatment strategy. The diagnosis of diffuse telogen alopecia requires a comprehensive approach, including a detailed medical history, clinical examination, trichoscopy, and laboratory investigations aimed at iden-

tifying potential causes of hair loss. The treatment of diffuse telogen alopecia is multidisciplinary and focuses on eliminating the primary causative factor, normalizing metabolic processes, regulating the nervous and endocrine systems, improving scalp microcirculation, and stimulating hair growth. This article discusses the application of a therapeutic system consisting of specialized cosmetic products and a pharmaceutical preparation containing active natural ingredients that contribute to achieving stable therapeutic results. The composition of these agents and their pharmacodynamic mechanisms for enhancing scalp microcirculation and restoring the metabolic activity of hair follicles are analyzed in detail. The effectiveness of a comprehensive treatment approach is demonstrated through a clinical case of successful management of post-infectious diffuse telogen alopecia in a 10-year-old boy.

Keywords: alopecia, diffuse effluvium, telogen effluvium, COVID-19 infection, hair growth, follicle metabolism

For citation: Tamrazova OB, Glukhova EA. Diffuse telogen effluvium: Etiology, pathogenesis, and a comprehensive approach to treatment. *MeditSinkiy Sovet*. 2025;19(2):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-063>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема выпадения волос (алопеция) представляет собой актуальную и многогранную проблему, затрагивающую как физиологические, так и психологические аспекты здоровья пациента. Все алопеции принято разделять на две большие группы: нерубцовые алопеции, т. е. без фиброзных изменений в волосяных фолликулах, и рубцовые. В 2019 г. было проведено многоцентровое ретроспективное исследование, целью которого было проанализировать частоту различных типов алопеций среди пациентов, обращающихся в специализированные клиники по лечению волос. В исследование было включено более 3000 случаев. Были продемонстрированы следующие результаты: 73% пациентов страдали нерубцовыми формами алопеции (андрогенной – 37,7%, очаговой – 18,2% и диффузной – 11,3%), 27% – рубцовыми (фронтальной фиброзной алопецией – 10,8%, красным плоским лишаем – 7,6%, декальвирующим фолликулитом – 2,8%) [1]. Учитывая тот факт, что некоторые пациенты часто не обращаются к специалистам с данной проблемой ввиду отсутствия субъективного дискомфорта при невыраженном выпадении волос или при спокойном отношении к изменениям в своей внешности (что характерно для мужчин), оценка истинной распространенности диффузной алопеции среди всех больных с выпадением волос может быть заниженной. Эти причины определяют недостоверность статических данных об истинной распространенности заболевания [2]. По некоторым данным, в структуре диагноза «Алопеция» диффузная форма занимает второе место после андрогенетической алопеции [3].

Диффузная алопеция характеризуется равномерным выпадением волос по всей поверхности волосистой части головы в результате сбоя в физиологическом цикле развития волоса. Выпадение волос в данном случае является симптоматическим состоянием (симптоматическая алопеция) по отношению к первопричинному фактору, основному заболеванию или состоянию, вовлекшим в патологический процесс волосяные фолликулы. Встречается во всех возрастных группах: как среди мужчин, так и женщин [4]. В зависимости от фазы цикла, в котором выпадают волосы, диффузную алопецию классифицируют на две формы:

■ анагеновая, при которой волосяная луковица повреждается в фазу активного роста (анагене) в очень короткие сроки (спустя 1–3 нед.) после воздействия провоцирующего фактора. При данном состоянии волос не успевает перейти в фазу катагена и телогена. Такая форма алопеции характерна для пациентов, получающих цитостатические препараты, например при химиотерапии по поводу онкологического заболевания, или подвергшихся отравлению тяжелыми металлами или радиацией [5];

■ телогеновая, при которой волос под действием провоцирующего фактора сокращает фазу анагена и преждевременно переходит сначала в катаген, а затем и в телогеновую фазу и выпадает через 3–4 мес. Продолжающееся телогеновое выпадение длительностью более 6 мес. является хроническим и, как правило, обусловлено наличием хронического соматического заболевания [6].

В данной статье рассмотрены основы патогенеза, этиология и лечение диффузной телогеновой алопеции.

ТЕЛОГЕНОВАЯ АЛОПЕЦИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В 1993 г. J. Headington, изучая процесс телогенового выпадения волос, выделил и описал 5 функциональных типов:

1. Немедленный выход из анагена, т. е. преждевременное завершение анагена и переход волоса в фазу телогена. Состояние часто наблюдается после стрессовых для организма состояний: посттравматических, постинфекционных, после психогенных или эмоциональных потрясений, после заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, после обширных хирургических вмешательств, голоданий и строгих диет.

2. Отсроченный переход в телоген, когда под действием эстрогенов во вторую половину беременности происходит увеличение числа волос в стадии анагена до 95%. Выпадение волос происходит в послеродовом периоде, когда волосы, чей анаген был продлен, синхронно переходят в фазу катагена и телогена. Процесс является физиологичным и разрешается самостоятельно в сроки 6–12 мес. после родов. В случае длительного выпадения волос (более 12 мес.) стоит исключать другие причины алопеции.

3. Немедленное прекращение телогена, когда происходит экзогенное стимулирование фазы анагена, за счет

чего длительность фазы покоя резко сокращается, а волос из волосяного фолликула начинает выпадать за счет активного роста новой луковицы. Данная форма телогеновой алопеции наблюдается на начальных этапах терапии топическими стимуляторами роста волос, например раствором миноксидила. Данный тип алопеций является физиологической реакцией на лечение, а выраженность напрямую коррелирует с эффективностью терапии.

4. Задержка фазы телогена, когда волос, уже потерявший связь с луковицей, длительно не выпадает, препятствуя формированию фазы анагена. Для данной формы алопеций характерен повышенный уровень волос в телогене (более 20–25%). Выпадение волос в данном случае сопряжено с одномоментным переходом множества волос в фазу анагена. Процесс лежит в основе линьки у млекопитающих и эволюционно обоснован сохранением тепла благодаря волосяному покрову в зимний период. Волосяные фолликулы человека также подвержены цикличности и зависимости от температуры окружающей среды и степени освещенности: так, по данным исследования, выделены два пика сезонного выпадения волос у человека: в июль и в апреле.

5. Короткая фаза анагена (синдром слабого анагена) – наследственное состояние, при котором нарушается адгезия волосяного стержня к волосяному фолликулу, в результате чего волосы не растут длинными. Данная форма алопеций может быть вариантом нормы для детей со светлыми волосами и самостоятельно разрешается в процессе взросления. Такой же процесс описан в случае старческой алопеции [7–9].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЛОГЕНОВЫХ АЛОПЕЦИЙ

Телогеновая алопеция может быть проявлением как физиологических процессов, например беременности, менопаузы и др., так и многочисленных патологических состояний: инфекций, стрессов, заболевания эндокринной системы, обменных нарушений, приема некоторых лекарственных препаратов (табл.). Выявление этиологического фактора является самым важным этапом обследования пациента для определения наиболее эффективной тактики терапии.

Развитие структурных изменений волос при диффузной алопеции в значительной степени определяется метаболическими процессами, происходящими в волосяных фолликулах. Для обеспечения полноценного роста волос фолликул должен получать достаточное количество аминокислот, белков, витаминов, а также микро- и макроэлементов.

Одной из часто встречаемых причин телогенового выпадения волос, особенно у женщин, является дефицит железа, который признан наиболее распространенной формой недостаточности питательных веществ в мире. Снижение железа в организме может быть обусловлено диетическими ограничениями, нарушением всасывания в желудочно-кишечном тракте вследствие заболеваний или хирургических вмешательств, а также увеличенной кровопотерей, например в период менструаций у женщин.

Железо играет важную биологическую роль: обеспечивает транспорт кислорода и участвует в окислительных процессах в тканях. Его дефицит приводит к развитию железодефицитной анемии, которая сопровождается трофическими и метаболическими нарушениями. Одним из ранних клинических проявлений таких нарушений часто становится выпадение волос. Кроме того, железо является компонентом более чем ста ферментов, которые повышают устойчивость барьерных тканей к негативным воздействиям окружающей среды, поддерживают оптимальное функционирование иммунной системы, а также участвует в энергетическом обмене клеток. Учитывая, что железо не синтезируется организмом, его регулярное поступление с пищей необходимо для сохранения здоровья и обеспечения нормальной жизнедеятельности [10, 11].

Дефицит цинка также нередко приводит к диффузной телогеновой алопеции. Цинк регулирует транскрипцию и трансляцию генов, поддерживая нормальную структуру и функцию белков и нуклеиновых кислот, которые необходимы для физиологических процессов во всех клетках, в т. ч. в волосяных фолликулах. Наиболее ярким клиническим примером недостатка цинка в организме является наследственное заболевание – энтеропатический акродерматит, обусловленное мутацией гена белка-переносчика цинка в двенадцатиперстной кишке. Патология дебютирует в период перехода ребенка с грудного вскармливания на прикорм или искусственное вскармливание и проявляется поражением кожи, алопецией и диареей [12, 13].

Важность алиментарного фактора в поддержании здоровья волос была продемонстрирована на пациентах, перенесших бариатрические операции. В исследовании сравнивали две группы пациентов после проведенной операции по степени выраженности выпадения волос: 1-я группа не

- **Таблица.** Этиологические факторы телогеновых алопеций
- **Table.** Etiological factors of telogen alopecia

Алиментарный фактор	Диетические ограничения Быстрая потеря массы тела
Эндокринные причины	• Гипертиреоз • Гипотиреоз • Роды • Прекращение приема эстрогенсодержащих препаратов
Стрессовые для организма состояния	• Заболевание, сопровождающиеся лихорадкой • Эмоциональный стресс • Обширные травмы и операции • Голодание • Катаболические болезни (печеночная, почечная недостаточность, онкология)
Лекарства	• Пероральные ретиноиды (этретинат и ацитретин) • Антигиперлипидные препараты • Противосудорожные препараты • Гиполипидемические препараты • Бета-блокаторы • Каптоприл • Амфетамины
Токсическое действие топических средств	Применение краски для волос

получала нутритивную поддержку, 2-й были назначены пищевые добавки с повышенным содержанием белка и железа. Была выявлена статистическая значимость в результатах исследования: во 2-й группе пациенты в меньшем количестве страдали телогеновой алопецией [14].

Метаболизм фолликула также напрямую контролируется гормонами щитовидной железы. Они оказывают влияние на все фазы цикла роста волос: стимулируют клеточную пролиферацию и метаболическую активность в волосяных фолликулах, что способствует началу и поддержанию фазы анагена, а также регулируют продолжительность фазы катагена и телогена. Нарушение роста волос часто наблюдается у пациентов и с гипотиреозом, и с гипертиреозом, хотя механизмы выпадения волос различаются. При гипотиреозе наблюдается прямое угнетение деления клеток эпидермиса и его придатков, что приводит к укорочению длительности анагена. При гипертиреозе процесс повреждения деления клеток обусловлен окислительным стрессом, т. е. избыточным образованием свободных радикалов в митохондриях вследствие повышенной продукции активных форм кислорода [15, 16].

Среди провоцирующих факторов диффузной телогеновой алопеции в отдельную группу выделяют стрессовые факторы – это все те патологические процессы, которые приводят к нарушению гомеостаза: выраженные психоэмоциональные переживания, хронические соматические заболевания тяжелого течения, инфекции и лихорадочные состояния, обширные операции и травмы [17]. На сегодняшний день известны следующие механизмы перехода волоса из фазы анагена в катаген под действием стресса:

- активированные тучные клетки стимулируют высвобождение субстанции Р, которая в свою очередь способствует высвобождению иммунными клетками цитокинов с воспалительной, антипролиферативной и проапоптотической функциями, подавляющими нормальный цикл развития в эпителии волосяного фолликула. Кроме того, субстанция Р считается ключевым медиатором триходинии (болезненность и другие неприятные субъективные ощущения при прикосновении к коже головы);

- активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНЧ) стимулирует повышенный уровень синтеза глюкокортикостероидов, к действию антипролиферативного эффекта которых чувствительны стволовые клетки фолликула [18–20].

В период пандемии вирусной инфекции COVID-19 значительно увеличилось число пациентов с постинфекционной телогеновой алопецией, что послужило причиной для изучения этиопатогенеза данного процесса. В ходе многочисленных исследований был определен многофакторный характер поражения волосяных фолликулов в случае заражения вирусом SARS-CoV-2:

- непосредственно прямая цитотоксичность вируса по отношению к стволовым клеткам фолликула;
- иммуноопосредованный микротромбоз артериол и капилляров, что приводит к трофическим нарушениям;
- цитокиновый шторм с высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β, ИЛ-6, ФНО-α, ИФ-1, ИФ-2), индуцирующих апоптоз кератиноцитов в волосяном фолликуле;

- прием антикоагулянтов;

- психоэмоциональное напряжение (стресс) ввиду разных причин (страх за свое здоровье, ограничение свободного перемещения и т. д.) [21].

Сложный этиопатогенез постковидной телогеновой алопеции является причиной жалоб пациента на выпадение волос даже на фоне бессимптомного или легкого течения вирусной инфекции. Также выпадение волос было зарегистрировано и после вакцинации от вируса SARS-CoV-2 [22–24].

Многие лекарственные препараты вызывают выпадение волос, но только некоторые из них вызывают телогеновую алопецию. В базе данных Physician's Desk Reference было выявлено 295 различных препаратов, вызывающих алопецию. Чаще всего это противосудорожные препараты (например, фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин), препараты для лечения щитовидной железы (например, пропилтиоурацил, метимазол), антикоагулянты (особенно гепарин), β-адреноблокаторы (например, пропранолол), ретиноиды [25]. В клинической практике дерматологи часто встречаются с телогеновой алопецией у пациентов, получающих терапию ацетритином или изотретиноином в высоких дозах. Метаболит данных препаратов, трансретиноевая кислота, вызывает преждевременную регрессию волосяных фолликулов (катаген) за счет повышения уровня трансформирующего фактора роста-бета-2 в дермальных сосочках [26]. Помимо эндогенных факторов, телогеновую алопецию может спровоцировать выраженная местная воспалительная реакция в ответ на контакт с внешними раздражителями. Так, нередко аллергический контактный дерматит на парафенилендиамин, входящий в состав краски для волос, сопровождается диффузным выпадением волос [27].

Рост волос является сложным многокомпонентным процессом, требующим как слаженного и физиологичного функционирования всех систем организма: эндокринной, иммунной, нервной системы и др., так и соблюдения стандартов здорового образа жизни: сбалансированного питания, сохранения оптимального режима труда и отдыха, исключения использования токсических наружных средств на кожу головы. Дисфункция одного или нескольких из перечисленных звеньев нормального функционирования волосяного фолликула может стать причиной диффузной телогеновой алопеции. Таким образом, диагностика и лечение пациентов должны быть комплексными, направленными на выявление и коррекцию сразу всех триггерных факторов выпадения волос.

ТЕРАПИЯ ДИФFUЗНОЙ ТЕЛОГЕНОВОЙ АЛОПЕЦИИ

Лечение диффузной телогеновой алопеции, независимо от ее этиологии, представляет собой сложную клиническую задачу, требующую многоуровневого и комплексного подхода. Эффективная терапия направлена на достижение следующих целей: остановку выпадения волос и стабилизацию патологического процесса, выявление и устранение провоцирующих факторов, улучшение микроциркуляции кожи головы, обеспечивающее

полноценное питание волосных фолликулов, стимуляцию роста новых, здоровых волос. В контексте лечения и профилактики диффузной телогеновой алопеции терапевтический подход можно разделить на два ключевых этапа: устранение первопричины, т. е. триггерных факторов, инициировавших патологический процесс, и применение активных средств, способствующих восстановлению волосяного покрова.

Многочисленные исследования, направленные на изучение физиологии роста волос, их жизненного цикла и влияющих на них факторов, послужили основой для разработки эффективной системы Селенцин® для лечения выпадения волос. Данная линейка препаратов включает многокомпонентный лекарственный препарат и специализированные косметические средства – сыворотку, маску, шампуни, бальзамы, лосьоны, крем-спреи. Комплекс средств Селенцин® полностью соответствует целям терапии алопеции: укрепляет волосные фолликулы, защищает их от негативного воздействия внешних факторов, улучшает микроциркуляцию кожи головы, стимулирует рост новых волос и нормализует доставку питательных веществ к волосным луковицам. Благодаря этому система оказывает комплексное воздействие, включая улучшение нервной регуляции, оптимизацию кровообращения, нормализацию обменных процессов и поддержание гормонального баланса. Такой системный и всесторонний подход обеспечивает высокую эффективность в лечении алопеции.

Основными активными компонентами лекарственного препарата Селенцин® являются кремниевая кислота и селен, которые способствуют усилению пролиферации кератиноцитов и активации клеточного метаболизма волосного сосочка. Эффективность и безопасность системного применения препарата Селенцин® подтверждены многочисленными исследованиями. Согласно их результатам уже через два месяца терапии наблюдался полный регресс патологического выпадения волос. По завершении курса отмечено увеличение количества волос в фазе активного роста на 30%, общего числа волос на 42%, а также утолщение их диаметра на 40%. При этом нежелательные лекарственные реакции, за исключением случаев индивидуальной непереносимости компонентов, не выявлены¹ [28–30].

Косметические средства линейки Селенцин® включают в свой состав два запатентованных комплекса (Anageline® и Seveov®), кофеин; витамины (биотин, витамины А и Е, пантенол); экстракты растений (крапивы, репейника, перца, хмеля, мяты); белково-минеральные комплексы (кератин, гидролизат коллагена, аллантоин, ментол).

Зпатентованный комплекс Anageline® – основной действующий ингредиент линейки Селенцин® Hair Therapy (шампунь от выпадения волос, бальзам от выпадения волос, маска от выпадения волос, лосьон-спрей от выпадения волос) – синтезирован из сладкого белого люпина. Применение только косметических средств Hair Therapy в течение 3 мес. увеличивает густоту волос на 17% [31].

Anageline® оказывает многофакторное воздействие на волосяной фолликул:

- ингибирует активность фермента 5-α-редуктазы, который катализирует процесс превращения тестостерона в 5α-дигидротестостерон – молекулу, являющуюся центральным звеном патогенеза андрогенетической алопеции. Снижение активности 5-α-редуктазы позволяет предотвратить миниатюризацию волосных фолликулов, что способствует сохранению их структуры и предотвращает выпадение волос;
- стимулирует синтез фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), что способствует усилению микроциркуляции, увеличению поступления кислорода и питательных веществ к клеткам и удлинению фазы активного роста волос (анагена);
- активирует синтез трансглутаминазы-1 – фермента, регулирующего дифференциацию кератиноцитов, таким образом увеличивая метаболическую активность клеток волосных луковиц на 21% при использовании 0,5%-ного раствора и на 44% при использовании 1%-ного раствора².

Зпатентованный комплекс Seveov® представляет собой ключевой активный ингредиент в составе продуктов линии Селенцин® Active Pro (шампунь для роста волос, бальзам для роста волос, лосьон-спрей для роста волос). Данный компонент производится из клубней растения маки перуанской и направлен на формирование защитного барьера путем синтеза коллагена. Это повышает устойчивость волос к стрессовым факторам внешней и внутренней среды. Также использование средства с комплексом Seveov® повышает метаболическую активность клеток волосных фолликулов. Согласно данным исследований *in vitro*, Seveov® увеличивает рост волос на 93%.

В производстве косметической линии Селенцин® используются ингредиенты премиального качества, поставляемые ведущими мировыми производителями и разработчиками косметического сырья. Основу состава составляют экстракты растительного происхождения (включая крапиву, репейник, мяту и другие растения), полученные методом сверхкритической углекислотной экстракции. Данный технологический процесс обеспечивает экстрактам повышенную биологическую активность по сравнению с традиционными способами экстракции, одновременно исключая присутствие растворителей и посторонних примесей в конечном продукте.

Эффективность применения стимулирующего рост волос лосьона-спрея Селенцин® Active Pro продемонстрирована на клиническом примере: мальчик 10 лет, перенесший инфекцию COVID-19, по поводу чего в течение 2 нед. находился в реанимационном отделении. За время лечения основного заболевания на коже затылочной области волосистой части головы в результате длительного механического трения образовались пролежни. После выздоровления и заживления пролежней отмечается отсутствие роста волос в месте травматизации и поредение волос по всей поверхности волосистой части головы (рис. А). Пациенту был назначен Селенцин® лосьон-спрей Active Pro для

¹ Гаджигороева А.Г. Изучение эффективности, безопасности и переносимости препарата «Селенцин» производства ООО «Алкой», Россия, при лечении пациентов с диффузной алопецией и диффузным выпадением волос: отчет по клиническому испытанию. ГУ ЦНИКВИ; 2003. 10 с. Режим доступа: <https://selencin.ru/upload/iblock/315/616e0bew5dakf0e0fayqu4bg6jx07ey2.pdf>

² Tenseurs naturels: innovations, expertise et savoir-faire natural tensors: innovation, expertise and know-how expression cosmétique: guide des ingrédients cosmétiques. Guide of cosmetic ingredients in November. 2011.

● **Рисунок.** Динамика течения диффузной телогеновой алопеции и посттравматической алопеции на фоне лечения лосьоном-спреем Селенцин® Active Pro для роста волос

● **Figure.** Dynamics of the course of diffuse telogen alopecia and posttraumatic alopecia against the background of treatment with Selencin® Active Pro lotion-spray



А – до лечения, В – после лечения

роста волос для ежедневного использования на 3 мес. На контрольном осмотре наблюдается восстановление роста волос по всей волосистой части головы, в т. ч. на местах бывшей травматизации, исключая локализации с рубцовыми изменениями (рис. В).

ВЫВОДЫ

Таким образом, комплексная терапевтическая система Селенцин® представляет собой инновационный подход к профилактике выпадения волос и лечебному уходу

за кожей головы. Эта линия продуктов предлагает безопасное и эффективное решение для восстановления роста волос, особенно при диффузной алопеции. Формулы продуктов разработаны на основе тщательно сбалансированного комплекса активных компонентов, которые объединяют современные достижения науки с биологическим потенциалом натуральных ингредиентов, что позволяет достигать устойчивых терапевтических результатов.

Поступила / Received 12.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 22.01.2025
Принята в печать / Accepted 24.01.2025

Список литературы / References

1. Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Blume-Peytavi U, Cucchia J, Dlova NC, Gavazzoni Dias MFR et al. Frequency of the Types of Alopecia at Twenty-Two Specialist Hair Clinics: A Multicenter Study. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(5):309–315. <https://doi.org/10.1159/000496708>.
2. Asghar F, Shamim N, Farooque U, Sheikh H, Aqeel R. Telogen effluvium: a review of the literature. *Cureus.* 2020;12(5):e8320. <https://doi.org/10.7759/cureus.8320>.
3. Фицпатрик Т, Джонсон Р, Вульф К, Полано М, Сюрмонд Д. *Дерматология. Атлас-справочник*. М.: Практика; 1999. 1248 с.
4. Malkud S. Telogen Effluvium: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):WE01–WE3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15219.6492>.
5. Saleh D, Nasserredin A, Saleh HM, Cook C. Anagen Effluvium. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482293>.
6. Whiting DA. Chronic telogen effluvium. *Dermatol Clin.* 1996;14(4):723–731. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70398-3](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70398-3).
7. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol.* 1993;129(3):356–363. <https://doi.org/10.1001/archderm.129.3.356>.
8. Kunz M, Seifert B, Trüeb RM. Seasonality of hair shedding in healthy women complaining of hair loss. *Dermatology.* 2009;219(2):105–110. <https://doi.org/10.1159/000216832>.
9. Samrao A, Mirmirani P. Postpartum Telogen Effluvium Unmasking Traction Alopecia. *Skin Appendage Disord.* 2022;8(4):328–332. <https://doi.org/10.1159/000521705>.
10. İbiş S, Aksoy Saraç G, Akdağ T. Evaluation of MCV/RDW Ratio and Correlations With Ferritin in Telogen Effluvium Patients. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(3):e2022151. <https://doi.org/10.5826/dpc.1203a151>.
11. Akyurek FT, Demirbas GU, Demirek F, Kurtipek GS. Retrospective evaluation of laboratory data of patients with telogen effluvium. *Ann Med Res.* 2019;26(12):2754–2757. <https://doi.org/10.5826/dpc.1203a151>.
12. Zufishan S, Haque Z, Nazar S, Afaq E, Aamir E, Rafique S. Role of zinc in chronic telogen effluvium in serum and hair of patients with alopecia. *J Pak Med Assoc.* 2024;74(Suppl. 2):S47–S50. <https://doi.org/10.47391/JPMA-DUHS-S10>.
13. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients.* 2017;9(12):1286. <https://doi.org/10.3390/nu9121286>.
14. Smolarczyk K, Meczekalski B, Rudnicka E, Suchta K, Szeliga A. Association of Obesity and Bariatric Surgery on Hair Health. *Medicina.* 2024;60(2):325. <https://doi.org/10.3390/medicina60020325>.
15. Owecka B, Tomaszewska A, Dobrzeński K, Owecki M. The Hormonal Background of Hair Loss in Non-Scarring Alopecias. *Biomedicines.* 2024;12(3):513. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030513>.
16. Hussein RS, Atia T, Bin Dayel S. Impact of Thyroid Dysfunction on Hair Disorders. *Cureus.* 2023;15(8):e43266. <https://doi.org/10.7759/cureus.43266>.
17. Passeron T, Zouboulis CC, Tan J, Andersen ML, Katta R, Lyu X et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):1963–1975. <https://doi.org/10.1111/jdv.17432>.
18. Shin H, Choi SJ, Cho AR, Kim DY, Kim KH, Kwon O. Acute Stress-Induced Changes in Follicular Dermal Papilla Cells and Mobilization of Mast Cells: Implications for Hair Growth. *Ann Dermatol.* 2016;28(5):600–606. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.5.600>.
19. Willmann B, Trüeb RM. Hair pain (trichodynia): frequency and relationship to hair loss and patient gender. *Dermatology.* 2002;205(4):374–377. <https://doi.org/10.1159/000066437>.
20. Rebora A. Trichodynia: a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2016;55(4):382–384. <https://doi.org/10.1111/ijd.13204>.
21. Chávez-Chavira G. Review of the post-COVID-19 syndrome associated to acute telogen effluvium. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(4):496–501. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8200471>.
22. Iancu GM, Molnar E, Ungureanu L, Şenilă SC, Haşegan A, Rotaru M. SARS-CoV-2 Infection-A Trigger Factor for Telogen Effluvium: Review of the Literature with a Case-Based Guidance for Clinical Evaluation. *Life.* 2023;13(7):1576. <https://doi.org/10.3390/life13071576>.
23. Alharbi M. Telogen effluvium after COVID-19 vaccination among public in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(10):6056–6060. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_377_22.
24. Aryanian Z, Balighi K, Hatami P, Afshar ZM, Mohandes NA. The role of SARS-CoV-2 infection and its vaccines in various types of hair loss. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15433. <https://doi.org/10.1111/dth.15433>.

25. Alhanshali L, Buontempo M, Shapiro J, Lo Sicco K. Medication-induced hair loss: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(2 Suppl.):S20–S28. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.04.022>.
26. Foitzik K, Spexard T, Nakamura M, Halsner U, Paus R. Towards dissecting the pathogenesis of retinoid-induced hair loss: all-trans retinoic acid induces premature hair follicle regression (catagen) by upregulation of transforming growth factor-beta2 in the dermal papilla. *J Invest Dermatol*. 2005;124(6):1119–1126. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23686.x>.
27. Palaniappan V, Karthikeyan K, Anusuya S. Dermatological adverse effects of hair dye use: A narrative review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;27:1–17. https://doi.org/10.25259/IJDVL_745_2022.
28. Кубанов АА., Галлямова ЮА, Селезнева ОА. Оценка терапевтической эффективности препарата Селенцин в комплексной терапии алопеций. *Фарматека*. 2016;16(Suppl. 2):34–42. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32672>.
29. Кубанов АА, Галлямова ЮА, Селезнева ОА. Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Selencin in combined therapy of alopecia. *Farmateka*. 2016;16(Suppl. 2):34–42. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32672>.
30. Баткаев ЭА, Галлямова ЮА, Кантимирова ЮА. Гомеопатический препарат «Селенцин» в лечении telogen effluvium. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2002;(3):42–43.
31. Баткаев ЭА, Галлямова ЮА. The complex homeopathic drug Selentsin in the treatment of telogen effluvium. *Journal of Postgraduate Medical Education*. 2002;(3):42–43. (In Russ.)
32. Баткаев ЭА, Галлямова ЮА, Кантимирова ЮА. *Гомеопатические препараты в практике дерматолога*. М.; 2006. 30 с.
33. Горячкина ВЛ, Иванова МЮ, Цомартова ДА, Карташкина НЛ, Кузнецов СЛ, Ломоносов КМ, Заборова ВА. Физиология волосных фолликулов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;(3):51–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/twqaah>.
34. Горячкина ВЛ, Иванова МЮ, Цомартова ДА, Карташкина НЛ, Кузнецов СЛ, Ломоносов КМ, Заборова ВА. Modern concepts on the histophysiology of hair follicles. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(3):51–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/twqaah>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Б. Тамразова
 Написание текста – О.Б. Тамразова, Е.А. Глухова
 Редактирование – О.Б. Тамразова, Е.А. Глухова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga B. Tamrazova
 Text development – Olga B. Tamrazova, Evgeniia A. Glukhova
 Editing – Olga B. Tamrazova, Evgeniia A. Glukhova

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

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

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор РАН, руководитель направления детской дерматологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; anait_tamrazova@mail.ru

Глухова Евгения Александровна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; врач-дерматовенеролог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, Head of Pediatric Dermatology Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of the Department of Dermatovenereology with a Cosmetology course at the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; anait_tamrazova@mail.ru

Evgeniia A. Glukhova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; Dermatovenereologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Актуальные возможности и стратегии лечения гнездной алопеции при коморбидности с atopическими заболеваниями

Н.Н. Потекаев^{1,3}, Г.П. Терещенко^{1,2}✉, gala_ter@mail.ru, Э.Р. Гуменная⁴, А.С. Боткина⁴, С.А. Согомонян², А.Г. Гаджигороева^{1,2}

¹ Московский 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

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

⁴ Российская детская клиническая больница; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме

Введение. Гнездная алопеция (ГА), ассоциированная с atopическими заболеваниями (АЗ), характеризуется специфически-ми клинико-эпидемиологическими и иммунологическими особенностями, что позволяет выделить «атопический тип» ГА. В настоящее время существуют определенные методы лечения, которые могут быть эффективны как при ГА, так и при АЗ.

Цель. Оценить актуальные возможности лечения «атопического типа» ГА на основе литературных данных и клинического опыта.

Материалы и методы. Изучение публикаций, касающихся связи ГА с atopией, и методов лечения, оценка клинико-лабораторных данных и результатов терапии пациентов с ГА и АЗ.

Результаты. Проанализированы 78 публикаций и описаны два клинических наблюдения. В первом случае у пациентки, получающей дупилумаб, отмечен положительный эффект в отношении универсальной ГА, atopического дерматита (АтД) и бронхиальной астмы. У второго пациента с АтД и субтотальной ГА достигнута неполная ремиссия в результате комбинированной терапии, включающей УФБ 311 нм и антигистаминный препарат. Выделены определенные варианты лечения при коморбидности ГА и АЗ. В частности, фототерапия, применяемая при АтД, может способствовать восстановлению волос; антигистаминные препараты, используемые для купирования симптомов АЗ, также потенциально эффективны при ГА, особенно в активную стадию. При необходимости системной терапии ГА и АтД следует рассматривать пероральные ингибиторы JAK: барицитиниб, упадацитиниб и аброцитиниб. Дупилумаб может быть препаратом выбора при ГА в сочетании с тяжелым АтД и респираторными аллергиями, в т. ч. у пациентов младшего детского возраста.

Выводы. Стратегия лечения пациентов с сочетанием ГА и АЗ должна быть направлена на снижение фармакологической нагрузки и улучшение качества жизни. Современные методы терапии позволяют выбрать тактику лечения с возможностью одновременного воздействия на общие механизмы патогенеза заболеваний с учетом тяжести патологий и возраста пациентов.

Ключевые слова: гнездная алопеция, atopические заболевания, atopический дерматит, коморбидность, JAK-ингибиторы, дупилумаб, антигистаминные препараты, фототерапия

Для цитирования: Потекаев НН, Терещенко ГП, Гуменная ЭР, Боткина АС, Согомонян СА, Гаджигороева АГ. Актуальные возможности и стратегии лечения гнездной алопеции при коморбидности с atopическими заболеваниями. *Медицинский совет.* 2025;19(2):143–152. <https://doi.org/10.21518/ms2025-073>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current options and treatment strategies for alopecia areata in comorbidity with atopical diseases

Nikolay N. Potekaev^{1,3}, Galina P. Tereshchenko^{1,2}✉, gala_ter@mail.ru, Elvira R. Gumennaia⁴, Alexandra S. Botkina⁴, Sofi A. Soghomonyan², Aida G. Gadzhigorieva^{1,2}

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

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

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

⁴ Russian Children's Clinical Hospital; 117, Leninsky Ave., Moscow, 119571, Russia

Abstract

Introduction. Alopecia areata (AA) associated with atopical diseases (AD) is characterized by specific clinical, epidemiological, and immunological features, allowing the identification of an “atopic type” of AA. Currently, certain treatment methods may be effective for both AA and AD.

Aim. To analyze current treatment options for “atopic” AA based on literature and clinical experience.

Materials and methods. Review of publications concerning the connection between AA and atopy and treatment methods; assessment of clinical and laboratory data and treatment outcomes for patients with AA and AD.

Results. Seventy-eight publications were analyzed, and two clinical cases were described. In the first case, a patient receiving dupilumab showed positive effects on universal AA, atopical dermatitis (AtD), and bronchial asthma. The second patient with

AtD and subtotal AA achieved partial remission through combined therapy, including UVB 311 nm and antihistamines. Specific treatment options for comorbid AA and AD were identified. Notably, phototherapy used for AtD may aid in hair restoration; antihistamines used for AD symptoms are potentially effective for AA, particularly during active stage. For systemic therapy needs in AA and AtD, oral JAK inhibitors – baricitinib, upadacitinib, and abrocitinib – should be considered. Dupilumab may be the treatment of choice for AA with severe AtD and respiratory allergies, including in younger pediatric patients.

Conclusions. The treatment strategy for patients with concomitant AA and AD should focus on reducing pharmacological burden and improving quality of life. Modern therapeutic approaches provide options for addressing shared pathological mechanisms while considering diseases severity and patient age.

Keywords: alopecia areata, atopic diseases, atopic dermatitis, comorbidity, JAK-inhibitors, dupilumab, antihistamines, phototherapy

For citation: Potekaev NN, Tereshchenko GP, Gumennaia ER, Botkina AS, Soghomonyan SA, Gadzhigoroieva AG. Current options and treatment strategies for alopecia areata in comorbidity with atopic diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(2):143–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-073>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) представляет собой распространенное хроническое заболевание, проявляющееся стойким или временным выпадением волос разной степени выраженности, от единичных очагов до полной потери волос на теле. К одним из наиболее значимых коморбидных патологий при ГА относятся атопические заболевания (АЗ), такие как атопический дерматит (АтД) и респираторные аллергии (аллергический ринит, бронхиальная астма) [1, 2]. По результатам эпидемиологических исследований АЗ встречаются почти в 2 раза чаще у пациентов с ГА, чем в общей популяции [3]. Наличие АЗ влияет на течение ГА и ухудшает прогноз: у пациентов с атопией отмечаются более ранние проявления ГА, частые рецидивы и повышенный риск развития тяжелых форм – тотальной и универсальной алопеции [4, 5]. Предполагается, что наличие АЗ может изменять иммунный профиль ГА [6]. Так, основным звеном патогенеза ГА считается аутоиммунный механизм повреждения клеток анагеновых волосных фолликулов, связанный с активацией Th1/IFN- γ и Th17-путей [7]. Однако современные исследования указывают на вовлечение различных типов иммунорегуляторных клеток, и прежде всего активное участие Th2-иммунного ответа [8]. Иммунные реакции, связанные с активацией медиаторов «2-го типа», вероятно, играют более значимую роль в патогенезе ГА при ассоциации с АЗ. На это указывают результаты восстановления волос даже при тяжелых формах ГА у пациентов с сопутствующим АтД, получавших лечение дупилумабом, блокирующим рецепторы IL-4/13 – ключевых цитокинов Th2-воспаления [6, 9]. Таким образом, при ГА, как и при АтД, предполагается гетерогенность иммунопатогенетических механизмов и наличие определенных эндотипов, характеризующихся преимущественной активацией конкретных иммунных осей [10]. Клинико-эпидемиологические особенности ассоциации ГА с АЗ, вместе с результатами иммунологических исследований, позволяют в настоящее время обосновать выделенный Т. Ikeda еще в 1965 г. специфический клинико-патогенетический вариант ГА – «атопический тип» [11].

Современные принципы лечения ГА определяют площадь поражения кожи головы и тела и степенью

влияния заболевания на качество жизни пациентов. При легких формах потери волос (SALT < 25% по шкале тяжести ГА) в качестве терапии первой линии показаны кортикостероиды для наружного и внутриочагового применения. При среднетяжелой (SALT = 25–49%) и тяжелой степени ГА (SALT $\geq$ 50%), а также при неэффективности топических препаратов и существенных нарушениях качества жизни, даже если площадь выпадения волос не очень обширная, рекомендуется применять системную иммуносупрессивную терапию [12]. Наиболее сложной для лечения является ГА, возникающая у пациентов детского возраста, равно как длительно существующие формы тотальной и универсальной алопеции. При ГА, ассоциированной с АЗ, могут рассматриваться определенные терапевтические воздействия, оказывающие влияние на общие патогенетические механизмы этих патологий, которые должны назначаться с учетом активности и степени тяжести заболеваний, возраста пациентов и наличия возможных противопоказаний.

Цель исследования – провести анализ актуальных возможностей и стратегий лечения ГА при ассоциации с АЗ на основе литературных данных и собственного клинического опыта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска информации использовались интернет-ресурсы в базах данных eLIBRARY, PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, «КиберЛенинка». Применялись ключевые слова: «гнездная алопеция», «атопия», «атопический дерматит», «лечение», «коморбидность». Анализировались медицинская документация, данные анамнеза, результаты клинического и лабораторного обследования до и после назначенной терапии у пациентов, представленных в клинических наблюдениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ 78 научных публикаций, посвященных патогенетической связи и методам лечения ГА и АЗ. На основании изученной литературы выделены определенные стратегии, которые могут применяться в качестве

основной или дополнительной терапии у пациентов с ГА, имеющих сопутствующие заболевания atopического круга.

Пероральные ингибиторы JAK

Внедрение в клиническую практику ингибиторов янус-киназ (JAK) во многом изменило парадигму лечения ряда иммунозависимых заболеваний, в т. ч. ГА и АтД. На сегодняшний день препараты этой группы рассматриваются как терапия первой линии для лечения тяжелых форм ГА и АтД, вытесняя более ранние иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, метотрексат и системные глюкокортикостероиды. Это связано не только с большей эффективностью ингибиторов JAK для достижения контроля заболеваний, но и с лучшей переносимостью и более приемлемым профилем безопасности по сравнению с традиционными иммунодепрессантами [13]. Ингибиторы JAK представляют собой низкомолекулярные соединения, которые снижают регуляцию внутриклеточных модуляторов воспаления путем связывания с тирозинкиназами в сигнальной системе JAK-STAT. Группа ингибиторов JAK представлена несколькими препаратами, различающимися селективностью действия в отношении определенных изоформ семейства JAK [14]. На сегодняшний день единственным ингибитором JAK, официально одобренным на территории Российской Федерации для лечения как ГА, так и АтД, является барицитиниб, который представляет собой блокатор изоформ JAK-1 и JAK2 [15, 16]. Барицитиниб показан для лечения пациентов с 18 лет, при этом проводятся активные исследования возможности его применения у детей и подростков¹ [17].

К препаратам, обладающим избирательным действием в отношении изоформы JAK1, относятся упадацитиниб и аброцитиниб, рекомендованные для пациентов с тяжелым АтД с 12 лет. Несмотря на отсутствие ГА в показаниях к применению этих препаратов, представлено большое количество положительных результатов лечения алопеции аброцитинибом и упадацитинибом при наличии этого заболевания у пациентов с АтД, а также у пациентов с ГА, не страдающих АтД [18]. Это позволяет рассматривать применение упадацитиниба и аброцитиниба в качестве приоритетной стратегии при необходимости системной терапии у подростков с корбидностью АтД и ГА.

Следует отметить, что одним из первых препаратов из группы ингибиторов JAK является тофацитиниб, который официально одобрен для лечения ревматологических заболеваний и псориаза. Он относится к неселективным пан-ингибиторам с преимущественным связыванием изоформ JAK1 и JAK3. Тофацитиниб по-прежнему остается одним из наиболее часто назначаемых системных препаратов для лечения ГА «вне зарегистрированных показаний» [19]. Несмотря на наличие описанных положительных результатов лечения тофацитинибом АтД [20], этот препарат также не включен в рекомендации по лечению АтД.

В целом пероральные ингибиторы JAK обладают доказанной клинической эффективностью и позволяют в большинстве случаев успешно контролировать заболевания с

аутоиммунным механизмом развития, к которым относятся ГА и АтД. Сохраняют актуальность вопросы долгосрочной безопасности этих препаратов в отношении рисков сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных осложнений [21]. Предполагается, что селективность JAK-ингибиторов может снижать вероятность побочных эффектов, связанных с их иммуносупрессивным действием, однако эти данные достоверно не подтверждены [22].

Дупилумаб

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с рецептором интерлейкина-4 (IL-4Rα) и интерлейкина-13 (IL-13Rα1) и блокирует сигнальные пути этих цитокинов. Клинические отчеты о «непредвиденном» положительном эффекте дупилумаба в отношении ГА у пациентов, которым этот препарат был назначен для лечения АтД, стали основным поводом для углубленного изучения патогенетической роли Th-2-иммунного пути в развитии ГА [23, 24]. Возможность применения дупилумаба для лечения ГА была подтверждена в недавно проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором пациенты, получавшие дупилумаб, после 48 нед. лечения достигли улучшения индекса SALT на 30% (32,5% пациентов), 50% (22,5% пациентов) и 75% (15% пациентов), при этом у пациентов с повышенным уровнем общего IgE (≥ 200 МЕ/мл) и atopическим статусом показатели ответа на терапию дупилумабом были значительно выше [25]. В рамках этого исследования также изучались биомаркеры в коже головы на 24-й и 48-й нед. терапии дупилумабом. Было отмечено прогрессивное снижение экспрессии Th2-медиаторов в очагах поражения, которое сопровождалось пропорциональным повышением активности генов синтеза кератинов волос [26]. Несмотря на оптимистичные прогнозы относительно возможности лечения ГА дупилумабом, случаи «двойственного» эффекта, связанного с развитием или прогрессированием ГА на фоне применения этого препарата, по-прежнему требуют разъяснения [27]. Выдвинуто предположение, что влияние дупилумаба на течение ГА зависит от варианта сопутствующего АтД, обусловленного наличием IgE-сенситизации [6]. Так, «IgE-зависимый» и «IgE-независимый» типы АтД характеризуются определенными иммунологическими особенностями: при наличии IgE-сенситизации наблюдается выраженное усиление Th-2-иммунного ответа, тогда как «IgE-независимый» АтД ассоциируется с дополнительной к Th-2 активацией Th-1 и Th-17 осей. В случае отсутствия гиперпродукции IgE дупилумаб еще больше сдвигает иммунологический профиль в сторону Th-1 и Th-17, что провоцирует развитие ГА [6]. Некоторые исследователи считают, что развитие ГА на фоне лечения дупилумабом следует рассматривать как вариант нежелательной лекарственно-индуцированной или парадоксальной реакции [28–30]. Таким образом, высокий уровень IgE и наличие других АЗ можно расценивать как потенциальные индикаторы успешного ответа на дупилумаб, хотя положительные результаты терапии ГА наблюдаются и в случаях с нормальным значением IgE [9].

¹ A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children From 6 Years to Less Than 18 Years of Age With Alopecia Areata (BRAVE-AA-PEDS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05723198>.

При этом маркеры, указывающие на риски ухудшения ГА на фоне лечения дупилумабом, еще не определены. В качестве возможных предикторов ответа на лечение ГА дупилумабом в настоящее время обсуждаются такие факторы, как пол, возраст, тяжесть и продолжительность заболевания [27].

Дупилумаб зарегистрирован для лечения не только АтД, но и некоторых других заболеваний, при которых основные патогенетические механизмы обусловлены воспалением 2-го типа: бронхиальной астмы, хронического полипозного риносинусита, эозинофильного эзофагита, узловатого пруриго. Учитывая таргетность действия в отношении передачи сигналов конкретных цитокинов, дупилумаб рассматривается как один из наиболее безопасных современных системных препаратов, что подтверждается крупными клиническими исследованиями. В связи с этим дупилумаб одобрен с 6 мес. для лечения АтД и с 6 лет – при бронхиальной астме [31–33]. Таким образом, дупилумаб можно рассматривать как приемлемый вариант системной терапии у пациентов с ГА и АтД младшего детского возраста, а также у детей и взрослых с ГА в сочетании с высоким IgE и/или наличием других сопутствующих АЗ, например бронхиальной астмы.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты (АГП), применяемые в дерматологической и аллергологической практике, являются специфическими антагонистами рецепторов гистамина 1-го типа. Эти препараты широко используются для уменьшения зуда, лечения крапивницы и для купирования симптомов аллергического воспаления. В некоторых исследованиях показано, что антигистаминные средства, прежде всего фексофенадин и эбастин, могут быть эффективны при ГА [34]. Косвенным подтверждением участия гистамина в воспалительных реакциях при ГА является обнаружение тучных клеток и эозинофилов в инфильтрате вокруг волосяных фолликулов [35]. Считается, что гистамин может способствовать коллапсу иммунной привилегии и взаимодействию аутоантигенов волосяных фолликулов с цитотоксическими CD8⁺-лимфоцитами [36]. Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов за счет подавления влияния гистамина на иммунные клетки могут снижать выработку некоторых провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 [37]. Кроме того, АГП ингибируют хемотаксис эозинофилов и экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которые обеспечивают взаимодействие между Т-лимфоцитами и эпителиальными клетками [38]. В одном сравнительном исследовании две группы пациентов с ГА получали местное лечение топическими кортикостероидами в сочетании с криотерапией, при этом пациентам одной из групп дополнительно были назначены фексофенадин или эбастин в стандартных дозировках. В результате у пациентов, получавших комбинированную терапию с антигистаминами, наблюдался более выраженный положительный ответ на лечение как по скорости возобновления роста волос, так и по показателям значительного уменьшения индекса SALT (более чем на 60% и полное отрастание волос) [39]. Также сообщалось

о случае полного отрастания волос у пациента с офиазисом при монотерапии фексофенадином после неэффективности предшествующего лечения [40].

Эти данные указывают на то, что АГП могут участвовать в подавлении иммунных реакций в области волосяных фолликулов, что обосновывает их применение в активной стадии ГА в сочетании с другими противовоспалительными средствами. Учитывая то, что достоверная эффективность АГП при ГА не установлена, в настоящий момент их следует рассматривать как дополнительную терапию, в основном у пациентов, имеющих сопутствующие АЗ. АГП 2-го поколения обладают низким седативным эффектом и высоким профилем безопасности с возможностью применения у детей младшего возраста.

Фототерапия

Существует много методов фототерапии ГА и АтД; они отличаются, прежде всего, по спектру ультрафиолетового (УФ) излучения и применяются в зависимости от клинических ситуаций. Для пациентов с ГА в основном рекомендовано применение ультрафиолетового эксимерного света с длиной волны 308 нм при локальных очагах, а также общая или селективная ПУВА-терапия, сочетающая применение псораленовых фотосенсибилизаторов с облучением УФА-спектра с длиной волны 320–400 нм. При среднетяжелом и тяжелом течении АтД показаны узкополосная УФБ-терапия с длиной волны 311 нм, ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1-терапия с длиной волны 340–400 нм), селективная фототерапия (широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 280–320 нм) и ПУВА [15, 16]. Фототерапию при ГА чаще назначают в виде монотерапии, при АтД – в комплексе с медикаментозными средствами.

Механизм действия при ультрафиолетовом облучении кожи основан на влиянии света на многие иммунные клетки кожи, включая кератиноциты, лимфоциты, дендритные клетки, тучные клетки, и на его способности оказывать противовоспалительное, иммуносупрессивное, антипролиферативное действие [41]. Основной иммуносупрессивный эффект фототерапии связывают с индукцией апоптоза активированных Т-лимфоцитов и супрессией антиген-презентирующей функции клеток Лангерганса [42]. Проникающая способность ультрафиолетового излучения зависит от длины волны: длинноволновые лучи (УФА) достигают сетчатого и сосочкового слоев дермы, тогда как средневолновой спектр (УФБ) оказывает действие в основном в эпидермисе. При ГА, учитывая локализацию инфильтрата в области волосяных фолликулов, патогенетически обоснованы методы фототерапии УФА-спектра. Однако ультрафиолетовая терапия длинноволнового диапазона, особенно ПУВА-терапия, имеет ряд ограничений, связанных, прежде всего, с высоким канцерогенным потенциалом [43]. Кроме того, эффективность методов УФА-терапии при ГА не является достаточной, чтобы оправдать высокие риски побочных эффектов.

Для лечения АтД широкое распространение в клинической практике получила узкополосная УФБ-терапия

с длиной волны 311 нм. Этот метод считается одним из самых безопасных и может применяться у детей старше 5 лет, у беременных и кормящих женщин. Безопасность УФБ-311 сочетается с высокой эффективностью и хорошей переносимостью процедур [44]. Использование УФБ при ГА изучалось в нескольких исследованиях, в которых авторы пришли к выводам, что УФБ может быть полезна в качестве дополнительного метода терапии [45, 46]. Клиническое улучшение ГА на фоне УФБ-терапии связывают с уменьшением уровня некоторых провоспалительных медиаторов в сыворотке крови, а также с повышением синтеза витамина Д, который участвует в пролиферации и дифференцировке кератиноцитов [47, 48]. Кроме того, восстановление волос у пациентов с ГА и сопутствующим АтД, получавших УФБ-терапию, может быть обусловлено подавлением иммунных реакций атопического спектра, которые также участвуют в патогенезе ГА [46]. Одним из преимуществ применения узкополосной УФБ у пациентов ГА и АтД является возможность одновременного воздействия на проявления обоих заболеваний, локализующихся на различных участках кожного покрова, с помощью аппаратов для облучения всего тела, при этом минимально рискуя в отношении развития побочных эффектов.

Традиционные системные препараты

Из этой группы препаратов основными являются системные глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин и метотрексат. Метотрексат не входит в клинические рекомендации по лечению АтД и других АЗ. Применение циклоспорина и метотрексата при тяжелых формах ГА и АтД может быть оправдано в ряде случаев, однако их назначение в клинической практике становится все реже. Это обусловлено недостаточной эффективностью этих препаратов по сравнению с другими методами терапии, а также ограничениями длительного приема из-за высокого риска тяжелых побочных эффектов. Кроме того, после отмены этих препаратов наблюдается высокая частота рецидивов как ГА, так и АтД [49–51]. Для лечения распространенных форм ГА предложены системные ГКС, которые используются в моно- или спарринг-терапии вместе с циклоспорином или метотрексатом, по разным схемам и на протяжении нескольких месяцев [17]. В то же время лечение АЗ системными ГКС рекомендуется в виде кратковременных курсов для купирования выраженного обострения. Это не позволяет рассматривать терапию системными ГКС в качестве приемлемой методики при ассоциации ГА и АЗ.

Для подтверждения возможности применения и эффективности описанных выше методов лечения «атопического» типа ГА в реальной клинической практике представляем собственный опыт ведения пациентов с ГА и сопутствующими АЗ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Под нашим наблюдением находится пациентка 15 лет с диагнозами: «атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение; гнездная алопеция, универсальная форма, бронхиальная астма, атопическая,

среднетяжелое течение, контролируемая; аллергический ринит круглогодичный; сенсибилизация к эпидермальным аллергенам, пыльце деревьев, клещам домашней пыли».

Анамнез заболеваний: первые проявления АтД отмечены в возрасте 4–5 мес., в 6 лет присоединились симптомы аллергического ринита и бронхиальной обструкции, а в 9 лет выставлен диагноз «бронхиальная астма». В этом же возрасте, после нескольких предшествующих эпизодов очагового выпадения волос, на фоне инфекционного заболевания развилась универсальная алопеция. Пациентка неоднократно получала амбулаторное и стационарное лечение. В 12 лет ей был назначен курс системной терапии циклоспорином, в процессе которого сначала отмечалась положительная динамика в отношении ГА: частичное отрастание ресниц, бровей, пушковых волос на голове и туловище. Однако через 3–4 мес. после начала лечения наблюдалось полное выпадение волос; эффект от терапии на проявления АтД также был недостаточным. Данные лабораторных исследований: очень высокий уровень общего IgE в сыворотке крови – более 2500 МЕ/мл, дефицит витамина Д (25-ОН) – 15,71 нг/мл (норма 30–100), низкое содержание ферритина – 12,1 нг/мл (норма – 15–30).

Учитывая тяжесть атопических заболеваний, в возрасте 14 лет пациентке была инициирована терапия дупилумабом в начальной дозе 600 мг, затем 300 мг каждые 14 дней. До начала терапии дупилумабом индекс тяжести АтД SCORAD был равен 64,3 балла, индекс тяжести ГА SALT – 95,5% (рис. 1А, В). Через 8 нед. от начала терапии наблюдалось достижение клинически значимого ответа на терапию в отношении АтД, аллергического ринита и бронхиальной астмы, показатель SCORAD уменьшился до 22,8 балла. Также наблюдались признаки оживления фолликулярного аппарата в области скальпа, бровей и ресниц. На 38-й нед. лечения индекс SCORAD сохранился в пределах значений для легкого течения АтД (23,2 балла), отмечен активный рост терминальных волос на волосистой части головы и лице: SALT составил 39,8% (рис. 1С, D). Таким образом, фармакологический спектр дупилумаба в данном случае позволил достичь медикаментозной ремиссии всех коморбидных заболеваний, при этом значительно уменьшив лекарственную нагрузку на организм.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент А., 18 лет, диагноз: «гнездная алопеция, субтотальная форма; атопический дерматит, распространенный, среднетяжелое течение; сезонный аллергический ринит, сенсибилизация к пыльце деревьев, сорных и луговых трав».

Впервые очаг алопеции в области затылка появился в 3 года, затем было еще несколько эпизодов. В возрасте 16 лет отметил значительное выпадение волос на голове, в области бровей и ресниц, что связывает с перенесенной респираторной инфекцией. В результате проведенной топической терапии, которая была назначена в других лечебных учреждениях и включала 3 курса внутриочагового введения кортикостероидов, наружные

● **Рисунок 1.** Пациентка Д., 15 лет. А, В – кожный процесс до начала терапии дупилумабом, SALT – 95,5%, SCORAD – 64,3 балла; С, D – динамика кожного процесса через 38 нед. терапии дупилумабом, SALT – 39,8%, SCORAD – 23,2 балла

● **Figure 1.** Patient D., 15 years old. A, B – baseline before the dupilumab therapy, SALT – 95.5%, SCORAD – 64.3 score; C, D – 38 weeks from the start of dupilumab therapy, SALT – 39.8%, SCORAD – 23.2 score



ГКС-препараты и плазмотерапию, наблюдался незначительный эффект в виде локального роста пушковых депигментированных волос на голове. Анамнез по atopическим заболеваниям включает наличие atopического дерматита с 2 лет, в 8 лет стали проявляться симптомы поллиноза в весенне-летний период.

При первичном обращении в филиал «Юго-Западный» ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» патологический процесс на коже головы был представлен распространенными сливными очагами нерубцовой потери волос, частичной потерей волос в области левой брови и частичным отсутствием ресниц с обеих сторон; индекс тяжести SALT составлял 75,2%, что соответствует тяжелому течению ГА. Проявления atopического дерматита характеризовались высыпаниями в области сгибательных поверхностей локтевых, лучезапястных суставов и тыльной поверхности кистей, которые были представлены очагами эритемы, папулами, шелушением, инфильтрацией, геморрагическими корочками и эксфолиациями; индекс SCORAD оценен в 40,3 балла (рис. 2А, В, С). В лабораторных анализах отмечен повышенный уровень общего IgE до 543,4 МЕ/мл, 3-й класс сенсibilизации к пыльце березы, сорным и луговым травам.

Пациенту было проведено лечение: на волосистую часть головы – клотбетазол 0,05% в форме мази 1 раз в день в течение 3 нед., миноксидил 5%-ный раствор – 1 мл 1 раз в день – 8 нед.; на очаги алопеции в области бровей – крем мометазон 0,1% 1 раз в день 14 дней. На кожу туловища для лечения atopического дерматита использовался комбинированный препарат бетаметазона валеат 0,1% + гентамицин 0,1% в форме крема в течение 2 нед., эмоленты длительным курсом. Для уменьшения зуда и в качестве десенсибилизирующей терапии

был назначен антигистаминный препарат фексофенадин 180 мг внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в течение 4 нед. Также с учетом тяжести atopического дерматита пациенту был проведен курс общей средневолновой узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм (УФБ 311 нм) в количестве 25 процедур с достижением общей кумулятивной дозы 6,0 Дж/см². Через 2 мес. после проведенной терапии была отмечена хорошая клиническая ремиссия atopического дерматита: SCORAD после лечения составил 8,4 балла. Кроме этого, наблюдалась выраженная положительная динамика в отношении ГА, проявляющаяся зарастанием терминальными пигментированными волосами значительной поверхности скальпа, появлением светлых волос в зоне роста бровей и ресниц; индекс SALT составил 17,8% (рис. 2D, E, F). Таким образом, комбинированная терапия, включающая наружное лечение, применение антигистаминного препарата и УФБ 311 нм, не только оказала положительное влияние на кожный воспалительный процесс atopического характера, но и способствовала косметически приемлемому восстановлению волос у пациента с распространенной формой ГА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам нашего аналитического исследования можно сделать вывод, что терапевтические возможности при ГА, ассоциированной с АЗ, могут быть в определенной степени расширены за счет методов, не указанных в клинических руководствах и методических рекомендациях по лечению ГА. В этих случаях обоснованием применения этих методов является наличие коморбидной atopической патологии. Кроме того, многие из рекомендованных лекарственных препаратов не имеют официальных

● **Рисунок 2.** Пациент А., 18 лет, А, В, С – кожный процесс до лечения, SALT – 75,2%, SCORAD – 40,3 балла; D, Е, F – через 8 нед. от начала комбинированной терапии, включающей наружные препараты, антигистаминный препарат и курс УФВ 311 нм, SALT – 39,8%, SCORAD – 23,2 балла

● **Figure 2.** Patient A., 18 years old. A, B, C – baseline, SALT – 75.2%, SCORAD – 40.3 score; D, E, F – 8 weeks from the start of combined therapy, including topical agents, antihistamine and a course of UVB 311 nm, SALT – 39.8%, SCORAD – 23.2 score



показаний для лечения ГА, и предложенные варианты терапии основываются преимущественно на большом опыте их использования при данной нозологии. Следует учитывать, что современные разработки и клинические исследования во многом опережают процесс создания и официального принятия руководящих документов.

С другой стороны, наличие у пациентов одновременно ГА и АЗ в ряде случаев может ограничить назначение некоторых терапевтических опций. Это касается в первую очередь системных ГКС, которые показаны при тяжелом течении ГА, но их применение в необходимых дозах на длительный срок для лечения АЗ не рекомендуется. В свою очередь, ГА может влиять на выбор тактики лечения АЗ. Так, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), широко применяемая для лечения определенных АЗ, имеет в числе противопоказаний аутоиммунные заболевания в стадии обострения и декомпенсации. Учитывая патогенетическую связь между ГА и АЗ, некоторые авторы предполагают, что АСИТ, как один из вариантов десенсибилизирующей терапии, может оказать положительное влияние на течение и прогноз ГА [52]. Однако в настоящее время данных по применению АСИТ у пациентов с ГА недостаточно, в связи с чем точное влияние этого метода на

течение алопеции и возможность его назначения в случаях сопутствующей ГА не определены.

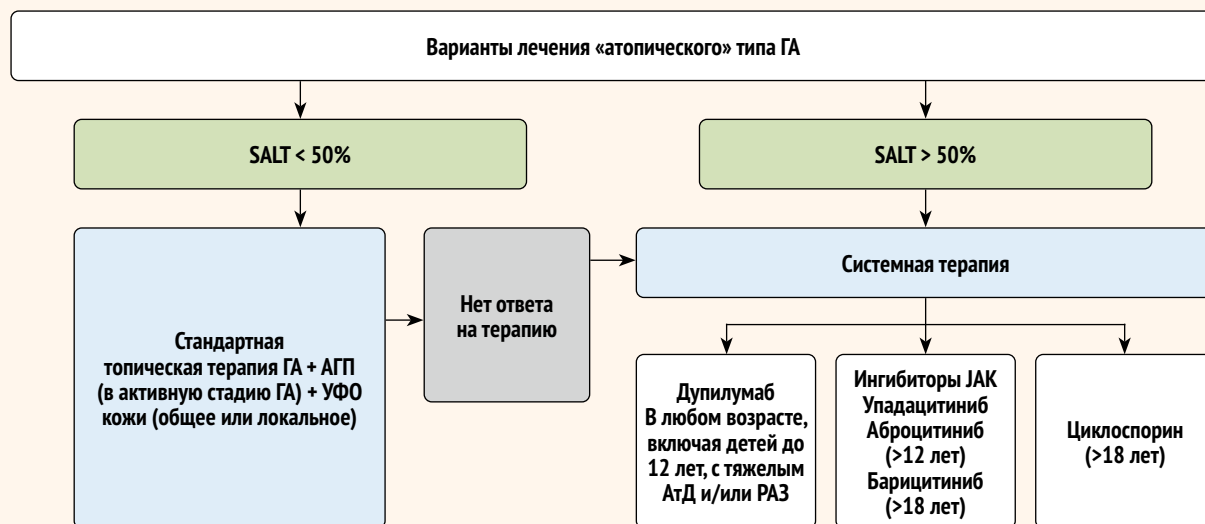
Алгоритм возможных стратегий лечения «атопического типа» ГА, которые могут быть применимы в настоящее время, представлен на *рис. 3*.

ВЫВОДЫ

Изучение коморбидной патологии направлено, главным образом, на выявление общих патогенетических механизмов этих заболеваний. В настоящее время исследования в области молекулярной иммунологии и современные возможности лечения иммунозависимых заболеваний позволяют в некоторых случаях одновременно воздействовать на общие патогенетические механизмы коморбидных состояний, что обеспечивает персонализированный подход, снижение медикаментозной нагрузки на организм и повышение эффективности лечебных воздействий.

На основании анализа научных исследований и собственного клинического опыта можно выделить определенные варианты терапии для пациентов, имеющих коморбидность ГА и АтД. Таким пациентам по показаниям для АтД и в качестве дополнительного метода терапии

● **Рисунок 3.** Варианты лечения атопического типа гнездной алопеции
 ● **Figure 3.** Treatment options for atopic alopecia areata



Примечание: АГП – антигистаминные препараты; АтД – атопический дерматит; РАЗ – респираторные аллергические заболевания; ГА – гнездная алопеция; УФО – ультрафиолетовое облучение.

ГА возможно применение фототерапии, в частности УФА 311 нм. В активную стадию ГА и при наличии симптомов АЗ, таких как зуд и проявления респираторных аллергозов, положительный эффект могут оказать антигистаминные препараты 2-го поколения в сочетании с местными и/или другими системными препаратами. При необходимости системной терапии ГА и АтД оптимальным методом лечения являются пероральные ингибиторы JAK, такие как барицитиниб, упадацитиниб и аброцитиниб, выбор которых зависит, прежде всего, от возраста пациентов. У маленьких детей с тяжелым течением АтД и ГА, а также у пациентов любого возраста, имеющих еще и другие

респираторные АЗ, основной стратегией лечения, влияющей на механизмы патогенеза всех сочетанных заболеваний, может быть назначение дупилумаба в качестве моно- или комбинированной терапии. Дальнейшая разработка персонализированных подходов и оптимальных тактик лечения, основанная на иммунологических исследованиях и клинических испытаниях, поможет значительно повысить качество медицинской помощи пациентам с ГА, коморбидной с АЗ.

Поступила / Received 13.01.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2025
 Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):466–477. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.015>.
- Sung CT, Choi FD, Juhász M, Mesinkovska NA. The Immunological Association between Alopecia Areata and Respiratory Diseases: A Systematic Review. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(4):230–237. <https://doi.org/10.1159/000496445>.
- Kridin K, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Cohen AD. Alopecia Areata Is Associated with Atopic Diathesis: Results from a Population-Based Study of 51,561 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1323–1328. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.052>.
- Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated with Alopecia Areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):789–794. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.3049>.
- Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):581–591. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.031>.
- Kageyama R, Ito T, Hanai S, Morishita N, Nakazawa S, Fujiyama T et al. Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2618. <https://doi.org/10.3390/ijms22052618>.
- Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsong C. Alopecia Areata: An Autoimmune Disease of Multiple Players. *Immunotargets Ther*. 2021;10:299–312. <https://doi.org/10.2147/ITT.S266409>.
- 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>.
- Huang J, Jian J, Li T, Li M, Luo K, Deng S et al. Dupilumab therapy for alopecia areata: a case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2024;35(1):2312245. <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2312245>.
- Migayron L, Bordes S, Closs B, Seneschal J, Boniface K. Type-2 immunity associated with type-1 related skin inflammatory diseases: friend or foe? *Front Immunol*. 2024;15:1405215. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1405215>.
- Ikedo T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica*. 1965;131(6):421–445. <https://doi.org/10.1159/000254503>.
- Rudnicka L, Trzeciak M, Alpsoy E, Arenberger P, Alper S, Benáková N et al. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1353354. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1353354>.
- 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>.
- Potekaev NN, Tereshchenko GP, Gadzhigoroewa 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>.
- Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1615–1627. <https://doi.org/10.1002/eji.202048922>.
- Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Волнухин ВА, Дворников АС, Ильина НИ, Заславский ДВ и др. Атопический дерматит: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=486976#pOAOBqUydsHwbcha2>.

16. Кубанов АА, Кондрахина ИН, Галлямова ЮА, Асоскова ВА. Гнездная алопеция: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/196_2.
17. Wollenberg A, Ikeda M, Chu CY, Eichenfield LF, Seyger MMB, Prakash A et al. Longer-term safety and efficacy of baricitinib for atopic dermatitis in pediatric patients 2 to <18 years old: a randomized clinical trial of extended treatment to 3.6 years. *J Dermatol Treat*. 2024;35(1):2411834. <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2411834>.
18. Corbella-Bagot L, Riquelme-McLoughlin C, Morgado-Carrasco D. Long-Term Safety Profile and Off-Label Use of JAK Inhibitors in Dermatological Disorders. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(9):784–801. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.06.012>.
19. 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>.
20. Dhar S, De A, Sarda A, Godse K, Lahiri K. Real-World Efficacy and Safety of Oral Tofacitinib in Patients with Refractory Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Multicenter Retrospective Study. *Indian J Dermatol*. 2024;69(4):292–295. https://doi.org/4103/ijid.ijd_843_22.
21. Докторова СА, Рафальский ВВ, Грабовецкая ЮЮ, Коренев СВ. Ингибиторы JAK: клиническая фармакология и перспективы применения. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;20(4):421–434. <https://doi.org/10.17816/RCF204421-434>.
Doktorova SA, Rafalskiy VV, Grabovetskaya YY, Korenev SV. JAK-inhibitors: clinical pharmacology and application perspectives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(4):421–434. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RCF204421-434>.
22. 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, Schegoleva EM, Moiseev SV. Janus kinase inhibitors: pharmacologic 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>.
23. McKenzie PL, Castelo-Soccio L. Dupilumab therapy for alopecia areata in pediatric patients with concomitant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1691–1694. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.046>.
24. Darrigade AS, Legrand A, Andreu N, Jacquemin C, Boniface K, Taïeb A, Seneschal J. Dual efficacy of dupilumab in a patient with concomitant atopic dermatitis and alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):534–536. <https://doi.org/10.1111/bjd.16711>.
25. 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>.
26. 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>.
27. Starace M, Cedirian S, Quadrelli F, Pampaloni F, Brunetti T, Chessa MA et al. Dupilumab and Alopecia Areata: A Possible Combined or Disturbance Therapy? A Review of The Literature. *Dermatol Pract Concept*. 2024;14(4):e2024270. <https://doi.org/10.5826/dpc.1404a270>.
28. Park S, Park SH, Byun YJ, Choi SA. Short communication: Comments on hair disorders associated with dupilumab based on VigiBase. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0270906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270906>.
29. Flanagan K, Sperling L, Lin J. Drug-induced alopecia after dupilumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2018;5(1):54–56. <https://doi.org/10.1016/j.jdcrr.2018.10.010>.
30. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(3):651–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.010>.
31. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908–919. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2).
32. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–1650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1).
33. Ferrante G, Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Severe pediatric asthma therapy: Dupilumab. *Front Pediatr*. 2022;10:963610. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.963610>.
34. Pham C, Sung C, Juzasz M, Yuan J, Senna M, Khera P, Mesinkovska N. The Role of Antihistamines and Dupilumab in the Management of Alopecia Areata: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(10):1070–1083. <https://doi.org/10.36849/jdd.6553>.
35. Zhang B, Zhao Y, Cai Z, Caulloo S, McElwee KJ, Li Y et al. Early stage alopecia areata is associated with inflammation in the upper dermis and damage to the hair follicle infundibulum. *Australas J Dermatol*. 2013;54(3):184–191. <https://doi.org/10.1111/ajd.12065>.
36. Bertolini M, Zilio F, Rossi A, Kleditzsch P, Emelianov VE, Gilhar A et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e94260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094260>.
37. Hsieh CY, Tsai TF. Use of H-1 Antihistamine in Dermatology: More than Itch and Urticaria Control: A Systematic Review. *Dermatol Ther*. 2021;11(3):719–732. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00524-w>.
38. Nori M, Iwata S, Munakata Y, Kobayashi H, Kobayashi S, Umezawa Y et al. Ebastine inhibits T cell migration, production of Th2-type cytokines and proinflammatory cytokines. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1544–1554. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01701.x>.
39. Lee YB, Lee WS. Efficacy of antihistamines in combination with topical corticosteroid and superficial cryotherapy for treatment of alopecia areata: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):1152–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1026>.
40. Nonomura Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Case of intractable ophiasis type of alopecia areata presumably improved by fexofenadine. *J Dermatol*. 2012;39(12):1063–1064. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01571.x>.
41. Потекаев НН, Волнухин ВА, Жукова ОВ, Львов АН, Фриго НВ, Бородулина КС и др. *Протоколы фототерапии хронических дерматозов*. М.; 2019.
42. Волнухин ВА. Фототерапия заболеваний кожи. Часть I: основные аспекты применения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(6):78–84. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181706178>.
Volnukhin VA. Skin disease phototherapy. Part I: basic aspects of application (in Russian only). *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(6):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181706178>.
43. Kurz B, Berneburg M, Bäuml W, Karrer S. Phototherapy: Theory and practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(8):882–897. <https://doi.org/10.1111/ddg.15126>.
44. Жилова МБ, Городничев ПВ. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(6):44–53. <https://doi.org/10.25208/vdv1293>.
Zhilova MB, Gorodnichev PV. Narrow-band phototherapy in the treatment of atopic dermatitis: mechanisms of action, methodology of implementation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):43–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1293>.
45. Esen Salman K, Kivanç Altunay İ, Salman A. The efficacy and safety of targeted narrowband UVB therapy: a retrospective cohort study. *Türk J Med Sci*. 2019;49(2):595–603. <https://doi.org/10.3906/sag-1810-110>.
46. Терещенко ГП, Потекаев НН, Гадзигороева АГ, Жукова ОВ, Андреев ОН. Эффективность узкополосной средневолновой терапии 311нм при лечении пациентов с гнездной алопецией, ассоциированной с атопическим дерматитом. *Медицинский совет*. 2023;17(14):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-271>.
Tereshchenko GP, Potekaev NN, Gadzhigoroewa AG, Zhukova OV, Andreenko ON. Efficacy of therapy with 311nm narrow-band UVB 311nm in the treatment of patients with alopecia areata associated with atopic dermatitis. *Medsitskiy Sovet*. 2023;17(14):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-271>.
47. Morsy H, Maher R, Negm D. Correlation between serum IL-17A level and SALT score in patients with alopecia areata before and after NB-UVB therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):533–537. <https://doi.org/10.1111/jocd.12664>.
48. El Taïeb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, Osman AB, Abualhamd M. Topical calcipotriol vs narrowband ultraviolet B in treatment of alopecia areata: a randomized-controlled trial. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(8):629–636. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01943-8>.
49. Lai WY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):694–701. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.053>.
50. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.064>.
51. Yim HJ, Jean T, Ong PY. Comparison of Old and New Systemic Treatments for Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024;24(5):289–301. <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01145-x>.
52. Zhang X, McElwee KJ. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients. *Exp Dermatol*. 2020;29(3):239–242. <https://doi.org/10.1111/exd.14027>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева

Концепция и дизайн исследования – Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева

Написание текста – Г.П. Терещенко, Э.Р. Гуменная, С.А. Согомонян

Сбор и обработка материала – Г.П. Терещенко, А.С. Боткина, А.Г. Гаджигороева

Обзор литературы – Г.П. Терещенко, С.А. Согомонян

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

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева

Information about the authors:

Concept of the article – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigorieva

Study concept and design – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigorieva

Text development – Galina P. Tereshchenko, Elvira R. Gumennaia, Sofi A. Soghomonyan

Collection and processing of material – Galina P. Tereshchenko, Alexandra S. Botkina, Aida G. Gadzhigorieva

Literature review – Galina P. Tereshchenko, Sofi A. Soghomonyan

Editing – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigorieva

Approval of the final version of the article – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigorieva

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:

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, аллерголог-иммунолог, 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; <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>; gala_ter@mail.ru

Гуменная Эльвира Равильевна, заведующая отделением дерматовенерологии, Российская детская клиническая больница; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; <https://orcid.org/0000-0002-8097-2816>; elvgumenny@mail.ru

Боткина Александра Сергеевна, врач-дерматовенеролог, Российская детская клиническая больница; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; <https://orcid.org/0000-0001-6890-2041>; botkina@gmail.com

Согомонян Софи Арамаисовна, врач-ординатор 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/0000-0002-2569-6652>; sofi.sogomonyan@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; 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/0000-0003-0489-0576>; aida2010@mail.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; 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; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Dermatologist, Allergologist-Immunologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>; gala_ter@mail.ru

Elvira R. Gumennaia, Head of the Department of Dermatovenereology, Russian Children's Clinical Hospital; 117, Leninsky Ave., Moscow, 119571, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8097-2816>; elvgumenny@mail.ru

Alexandra S. Botkina, Dermatologist, Department of Dermatovenereology, Russian Children's Clinical Hospital; 117, Leninsky Ave., Moscow, 119571, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6890-2041>; botkina@gmail.com

Sofi A. Soghomonyan, Resident Doctor, Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2569-6652>; sofi.sogomonyan@mail.ru

Aida G. Gadzhigorieva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor, Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>; aida2010@mail.ru