



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 14

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ДЕРМАТОЛОГИЯ / КОСМЕТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: 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.

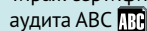
Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 сентября 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	«Акушерство и 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 / Аллергология» 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	«Акушерство и 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 / Аллергология» 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:
REMIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: 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
September 30, 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 ed-
ucation 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, Gastroenter-
ology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonol-
ogy, 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 sup-
porting 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 Feder-
ation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The jour-
nal 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 of-
fice in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the jour-
nal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the jour-
nal'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 / Allergology <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 / Allergology <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 Брюссель (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*)

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

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

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

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, Kolacek, 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*)

Мизерничий 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., профессор, 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. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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. Vladimirsky (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. Mikhlin, 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.), Prof., 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

Дворянкова Е.В. Изотретиноин: факты и противоречия	8
Турчик Е.В., Филипенко Д.Е., Шестерня П.А., Винник Ю.Ю. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными формами псориаза и псориатического артрита	16
Жукова О.В., Артемьева С.И. Азелаиновая кислота как препарат выбора при акне легкой степени тяжести	23
Жукова О.В., Артемьева С.И. Прерывание ГИБТ при псориазе и перспективы восстановления клинического эффекта	30
Воронцова Е.И., Трухачев М.М. Комбинированное лечение мелазмы широкополосным импульсным светом и биоревитализацией гелем, содержащим трегалозу и гиалуроновую кислоту	39
Арсеньева А.А., Грибкова О.В., Ерещенко А.А., Лямин А.В., Мигачева Н.Б. Иммунологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза	50
Тамразова О.Б., Тамразова А.В., Баграмова Г.Э. Спорные вопросы гиперинвазии клещами рода <i>Demodex</i> при розацеа и акне	57
Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Сычева Н.Л., Умаханова С.Р. Патомимия: от ошибок диагностики к междисциплинарному взаимодействию	64
Ковалева Ю.С., Барсукова Н.И., Соловьев А.В. Хронические воспалительные заболевания наружных половых органов у мужчин	73
Абдаллах Н.С.А., Чепрасова А.В., Касихина Е.И., Острцова М.Н., Полевщикова С.А., Жучкина А.В., Жукова О.В., Солнцев В.В. Микроспория: особенности современного клинического течения, диагностики и терапии	86
Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грекова Е.В., Яцкова О.С., Гуца П.И., Максимов И.С. Оценка эффективности терапии нетакимабом псориаза проблемных локализаций: ретроспективное одноцентровое исследование	93
Лебедева Е.В., Радионова Е.Е., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Хронические раны на фоне аутоиммунных заболеваний: взгляд дерматолога	102
Михеева Э.С., Чех А.С., Жукова О.В., Корсунская И.М. Терапевтический потенциал плазмафереза при красной волчанке: биомаркеры и динамика	108
Жукова О.В., Артемьева С.И. Дупилумаб при atopическом дерматите: обзор данных и опыт применения	116
Хисматулина И.М., Лисовская С.А., Герман Я.Э., Кравцова О.А., Сеница А.М., Богачев М.И., Каюмов А.Р. Акне: выявление ключевых факторов акне и лечение фиксированной комбинацией «адапален + метронидазол»	125
Арсеньева А.А., Мигачева Н.Б., Лямин А.В., Курмаев Д.П., Халиулин А.В. Эозинофилы в крови и коже – сложная роль в патогенезе псориаза	136
Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А. Роль половых гормонов в развитии atopического дерматита у женщин	146
Сакания Л.Р., Каткова К.В., Корсунская И.М. Сложности терапии инфекций кожи у соматически отягощенных пациентов на примере сахарного диабета	153
Евдокимов Е.Ю., Свечникова Е.В., Понежева Ж.Б., Тагирова З.Г., Антипат Н.А., Ханова Д.С. Особенности себорейной экземы на фоне герпес-вирусных инфекций	160

Косметология

Разумовская Е.А., Мураков С.В., Капулер О.М., Калашникова Н.Г., Главнова А.М., Князькова Е.Н., Тимофеев А.В. Экзосомы в эстетической медицине и дерматологии: обзор и опыт клинического применения	168
Шперлинг Н.В., Чаплыгин А.В., Чаплыгина Н.В. Гипергликемия в фокусе профилактики возрастных изменений кожи	184
Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Эпигенетика старения кожи: от механизмов к поиску способов коррекции	193
Моржанаева М.А., Свечникова Е.В., Горская А.А., Артемьева Н.О. Комплексные протоколы коррекции возрастных изменений, вызванных лекарственно-индуцированной потерей подкожно-жировой клетчатки лица и тела, с помощью препаратов на основе PLA	202

Трихология

Гаджигороева А.Г., Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Жукова О.В., Новожилова О.Л., Толстогузова О.Л., Березовская Е.М., Вурдов Ю.Д., Питерская Е.П. Эпидемиология гнездной алопеции и ее ассоциации с atopическим дерматитом: сравнительный анализ данных Московского центра дерматовенерологии и косметологии и федерального регистра	212
--	-----

Content

Dermal diseases

Dvoriankova E.V. Isotretinoin: Facts and contradictions	8
Turchik E.V., Filipenko D.E., Shesternya P.A., Vinnik Yu.Yu. Assessment of cardiovascular risk in patients with different forms of psoriasis and psoriatic arthritis	16
Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Azelaic acid as the treatment of choice for mild acne	23
Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Withdrawal of biologic therapy in psoriasis and prospects of clinical response recovery	30
Vorontsova E.I., Trukhachev M.M. Combination treatment of melasma with intense pulsed light and biorevitalization injections of trehalose and hyaluronic acid	39
Arsenyeva A.A., Gribkova O.V., Ereshchenko A.A., Lyamin A.V., Migacheva N.B. Immunologic biomarkers to predict efficacy of biological and systemic therapies for psoriasis	50
Tamrazova O.B., Tamrazova A.V., Bagramova G.E. Controversial issues of hyperinfestation with <i>Demodex</i> mites in rosacea and acne	57
Tlish M.M., Shavilova M.E., Sycheva N.L., Umakhanova S.R. Pathomimia: From diagnostic errors to interdisciplinary interaction	64
Kovaleva Yu.S., Barsukova N.I., Solov'yev A.V. Chronic inflammatory diseases of the external genitalia in men	73
Abdallah N.S.A., Cheprasova A.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Polevshchikova S.A., Zhuchkina A.V., Zhukova O.V., Solntsev V.V. Microsporum infection: features of the modern clinical course, diagnosis and therapy	86
Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Grekova E.V., Yatskova O.S., Gushcha P.I., Maximov I.S. Evaluation of the efficacy of netakimab therapy for psoriasis involving difficult-to-treat sites: A retrospective single-center study	93
Lebedeva E.V., Radionova E.E., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. Chronic wounds in patients with underlying autoimmune diseases: A dermatological point of view	102
Mikheeva E.S., Cheh A.S., Zhukova O.V., Korsunskaya I.M. Therapeutic potential of plasmapheresis in lupus erythematosus: Biomarkers and follow-up control	
Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Dupilumab in atopic dermatitis: Review of data and clinical experience	116
Khismatulina I.M., Lisovskaya S.A., German Ya.E., Kravtsova O.A., Sinitca A.M., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Revealing the key factors associated with acne development and treatment with a fixed combination adapalene + metronidazole	125
Arsenyeva A.A., Migacheva N.B., Lyamin A.V., Kurmayev D.P., Khaliulin A.V. Eosinophils in blood and skin – a complex role in the pathogenesis of psoriasis	136
Kandrashkina Yu.A., Orlova E.A. The role of sex hormones in the development of atopic dermatitis in women	146
Sakaniya L.R., Katkova K.V., Korsunskaya I.M. Challenges in the treatment of skin infections in patients with high somatic burden as exemplified by diabetes mellitus	153
Evdokimov E.Yu., Svechnikova E.V., Ponezheva Z.B., Tagirova Z.G., Antipyat N.A., Khanova D.S. Features of seborrheic eczema with underlying herpes-viral infections	160

Cosmetology

Razumovskaya E.A., Murakov S.V., Kapuler O.M., Kalashnikova N.G., Glavnova A.M., Knyzkova E.N., Timofeev A.V. Exosomes in aesthetic medicine and dermatology: A review and clinical experience	168
Shperling N.V., Chaplygin A.V., Chaplygina A.V. Hyperglycemia in the focus of prevention of age-related skin changes	184
Tlish M.M., Shavilova M.E. Epigenetics of skin aging: From mechanisms to the search for methods of correction	193
Morzhanaeva M.A., Svechnikova E.V., Gorskaya A.A., Artemyeva N.O. Complex protocols for correction of age-related changes caused by drug-induced loss of subcutaneous fat tissue of the face and body using a PLA-based preparation	202

Trichology

Gadzhigoroeva A.G., Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Zhukova O.V., Novozhilova O.L., Tolstoguzova E.V., Berezovskaya E.M., Vurdov D.Yu., Piterskaya E.P. Epidemiology of alopecia areata and its association with atopic dermatitis: A comparative analysis of data from the Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology and the Federal Registry	212
---	-----

Изотретиноин: факты и противоречия

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

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

Резюме

Акне является одним из распространенных заболеваний кожи, приводящих к стойкой стигматизации и негативно влияющих на качество жизни больных. В настоящее время существует много методов лечения данного заболевания, однако наиболее эффективным в отношении тяжелых форм акне и тех случаев, когда предшествовали неудачи при использовании других форм терапии, является изотретиноин. Изотретиноин – это пероральный ретиноид, применяемый в клинической практике около 40 лет. Это лекарственное средство оказывает влияние на все ключевые звенья патогенеза акне, что определяет его высокую эффективность. Изучению механизмов действия данного лекарственного средства, особенностям его назначения, нежелательным побочным эффектам посвящено множество клинических исследований. Тем не менее на сегодняшний день как среди пациентов, так и среди докторов существует целый ряд заблуждений, связанных с использованием изотретиноина, что порождает опасения по поводу его назначения, ошибок в тактике лечения и низкой приверженности к лечению. В настоящей статье рассмотрены основные вопросы о механизмах действия изотретиноина, особенностях его назначения, показаниях и противопоказаниях к назначению, нежелательных побочных реакциях и способах их коррекции, а также разобраны противоречия в тактике назначения данного препарата, препятствующие его эффективному использованию. Особое внимание уделено выбору оптимальной терапевтической дозы изотретиноина и продолжительности курса лечения. Кроме этого, в статье рассмотрены основные факторы, приводящие к неудачам в терапии системными ретиноидами: замедлению наступления клинического ответа, развитию рецидивов после лечения, среди которых выделяют особенности течения заболевания, возраст больного, его гормональный фон, а также особенности дозирования препарата и продолжительность его приема.

Ключевые слова: акне, изотретиноин, лечение, дозировка, побочные эффекты

Для цитирования: Дворянкова ЕВ. Изотретиноин: факты и противоречия. *Медицинский совет.* 2025;19(14):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2025-357>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Isotretinoin: Facts and contradictions

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

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

Abstract

Acne is one of the most common skin diseases that leads to persistent stigmatization and negatively affects the quality of life of patients. Currently, there are many treatments for this disease, but isotretinoin is the most effective against severe forms of acne and those cases where other forms of therapy have failed. Isotretinoin is an oral retinoid used in clinical practice for about 40 years. This drug affects all the key links in the pathogenesis of acne, which determines its high effectiveness. Many clinical studies have been devoted to the study of the mechanisms of action of this drug, the specifics of its purpose, and undesirable side effects. However, today, both patients and doctors have a number of misconceptions about the use of this drug, which raises concerns about its administration, errors in treatment tactics and low adherence to treatment. This article discusses the main issues about the mechanisms of action of isotretinoin, the specifics of its administration, indications and contraindications for use, undesirable side effects and ways to correct them, as well as the contradictions in the tactics of prescribing this drug that prevent its effective use. Special attention is paid to choosing the optimal therapeutic dose of isotretinoin and the duration of the course of treatment. In addition, the article discusses the main factors leading to failures in systemic retinoid therapy: slowing the onset of clinical response, the development of relapses after treatment, among which are the features of the course of the disease, the age of the patient, his hormonal background, as well as the dosage of the drug and the duration of its administration.

Keywords: acne, isotretinoin, treatment, dosage, side effects

For citation: Dvoriankova EV. Isotretinoin: Facts and contradictions. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(14):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-357>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пероральный ретиноид изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), одобренный для лечения акне в 1982 г., остается наиболее эффективным средством для терапии данного заболевания [1]. Кроме этого, из всех методов лечения акне изотретиноин оказывает наилучшее влияние на качество жизни пациентов [2]. Однако, несмотря на то, что изотретиноин успешно используется уже более четырех десятилетий, среди специалистов все еще существует ряд противоречий относительно схем его назначения. Отчасти это является результатом низкого качества имеющихся результатов клинических исследований, которые, как показал один из Кокрановских обзоров, затрудняют точно определить роль этого лекарственного средства в клинической практике, а также схем его назначения для достижения наиболее высокого профиля эффективности и безопасности [3]. Кроме этого, среди пациентов, и даже врачей распространено достаточно большое количество заблуждений относительно особенностей терапии изотретиноином, подбора адекватной дозы препарата, нежелательных побочных эффектов, что в ряде случаев несколько ограничивает назначение данного лекарственного средства, приводит к неоправданым преждевременным отменам.

Для развенчания мифов и заблуждений относительно терапии акне системными ретиноидами в настоящей статье рассмотрим актуальную информацию о фармакокинетике, механизме действия, противопоказаниях, взаимодействиях и подходящем режиме дозирования изотретиноина при лечении угревой болезни.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) – природный ретиноид, содержащийся в сыворотке крови человека, который вырабатывается после перорального введения витамина А. После приема внутрь биодоступность изотретиноина составляет приблизительно 25% [4]. В связи с тем что изотретиноин обладает высокой липофильностью, его относительная биодоступность в 1,5–2 раза повышается при приеме с пищей [5]. Это послужило причиной появления рекомендаций принимать данное лекарственное средство исключительно во время или сразу после приема пищи, желательно жирной. Однако современные препараты изотретиноина содержат липидные агенты, которые позволяют принимать его независимо от приема пищи [6]. Поступив в организм, значительная часть изотретиноина связывается с белками плазмы, особенно с альбумином. Он быстро распределяется как в эпидермисе, так и в дерме, но в более низких концентрациях по сравнению с плазмой крови [7].

Метаболизм действия изотретиноина связан с метаболизмом его изомера. Основным метаболитом изотретиноина является 13-цис-4-оксо-ретиноевая кислота. Однако существует и ряд других метаболитов: транс-ретиноевая кислота, глюкуронидные метаболиты 13-цис,

13-цис-4-оксо- и полностью транс-ретиноевая кислота. Было показано, что изотретиноин и 4-оксо-изотретиноин достигают равновесных концентраций в сыворотке крови в течение 10 дней при приеме в дозе 40 мг 2 раза в день [6]. Основной метаболит, 13-цис-4-оксо-ретиноевая кислота, достигает устойчивых концентраций, которые в 2–5 раз превышают дозу неизмененного лекарственного средства. При этом enteroгепатическая рециркуляция препарата может играть важную роль в фармакокинетике изотретиноина.

Изотретиноин и его метаболиты выводятся в одинаковых количествах с калом и мочой. У пациентов, получающих этот препарат в дозах 0,5–1 мг/кг/сут, концентрация как исходного лекарственного средства, так и метаболитов возвращается к эндогенным концентрациям в течение 2 нед. после прекращения приема [6].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Считается, что изотретиноин обладает высокой эффективностью в терапии акне за счет уменьшения размера сальных желез и выработки ими кожного сала, нормализации ороговения протоков сально-волосяных фолликулов, подавления роста бактерий *Cutibacterium acnes*, за счет изменения фолликулярной среды и уменьшения воспаления.

В отношении себоцитов изотретиноин действует как пролекарство, которое подвергается внутриклеточной изомеризации и затем связывается со специфическими рецепторами. Кроме этого, было показано, что изотретиноин оказывает себосупрессивное действие посредством независимого от рецепторов ретиноевой кислоты механизма, вызывая остановку клеточного цикла и индуцируя апоптоз в себоцитах [8]. При этом апоптоз себоцитов может быть опосредован повышенной индукцией ключевых генов, включая гены, кодирующие этот процесс. Так, остановка клеточного цикла может быть опосредована индукцией *FOXO1*, который также подавляет пролиферацию кератиноцитов, усиливая как их дифференцировку, так и запрограммированную гибель [9]. Было обнаружено, что дозировка принимаемого изотретиноина влияет на выраженность апоптоза себоцитов и их клеток-предшественников, что объясняет более длительный себосупрессивный эффект относительно больших доз препарата (в течение 40 нед. после курса 0,1 мг/кг/сут против 80 нед. после курса 1,0 мг/кг/сут) [10].

Противовоспалительное действие изотретиноина осуществляется за счет уменьшения количества *S. acnes* на фоне подавления выделения кожного сала и, возможно, уменьшения размера сально-волосяного фолликула, т. е. в результате уменьшения количества субстрата для жизнедеятельности этих микроорганизмов. Также изотретиноин оказывает противовоспалительное действие за счет снижения уровня Toll-подобного рецептора-2 в моноцитах и ослабления последующего воспалительного цитокинового ответа на *S. acnes*. Кроме этого, данное лекарственное вещество ингибирует хемотаксис нейтрофилов и моноцитов [11], а также приводит к снижению

содержания матриксной металлопротеиназы-9 и матриксной металлопротеиназы-13 в каждом сале [12].

Типичным представителем современных системных ретиноидов является Акнекутан, действующим веществом которого является изотретиноин – стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина). Акнекутан обладает всеми вышеуказанными фармакологическими свойствами системных ретиноидов и эффективно применяется для лечения тяжелых форм акне (узловато-кистозные, конглобатные) или акне с риском образования рубцов, а также тех форм заболевания, которые не поддаются другим видам терапии. Собственный клинический опыт показывает, что Акнекутан эффективен при лечении акне, хорошо переносится, а также удобен в подборе и коррекции дозы в связи с тем, что выпускается в двух дозировках – 16 и 8 мг.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИЗОТРЕТИНОИНА

Показания к применению изотретиноина варьируют в зависимости от страны и локальных клинических рекомендаций, но включают лечение тяжелых форм угревой сыпи, акне средней тяжести, не поддающихся лечению, а также угревой болезни, которая приводит к образованию рубцов на коже или выраженным психоэмоциональным расстройствам [13]. Так, Акнекутан показан для лечения тяжелых форм акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов), а также акне, не поддающегося другим видам терапии.

Решение о том, начинать прием изотретиноина или нет, должно приниматься совместно лечащим врачом и пациентом после обсуждения альтернативных вариантов лечения и с учетом таких факторов, как тяжесть заболевания, реакция на предшествующую терапию, наличие или вероятность образования рубцов, а также влияние угревой болезни на качество жизни больного.

К абсолютным противопоказаниями к применению изотретиноина относится беременность, кроме этого, не следует назначать препарат тем пациенткам, которые с высокой долей вероятности могут забеременеть или планируют беременность. Изотретиноин обладает выраженным, абсолютным тератогенным действием, поэтому женщина, ведущая половую жизнь и принимающая данный препарат в любой дозе, даже непродолжительное время, а также в течение месяца после окончания терапии должна использовать надежные методы контрацепции. Так, тест на беременность проводят в день назначения Акнекутана или за 3 дня до визита пациентки к врачу. Во время терапии пациентка должна посещать врача каждые 28 дней. И через 5 нед. после окончания лечения проводится тест для исключения беременности. Что касается мужчин, то существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что концентрация изотретиноина, поступившего в организм женщины из семени и семенной жидкости мужчины, принимающего этот препарат, недостаточна для развития тератогенных эффектов при наступлении возможной беременности [14].

Повышенная чувствительность к изотретиноину или компонентам препарата, гипervитаминоз А тоже являются абсолютными противопоказаниями к назначению препарата. Относительными ограничениями к применению изотретиноина являются выраженные лейкопения, гиперлипидемия, печеночная недостаточность, сопутствующая терапия тетрациклинами, повышенная чувствительность к активному действующему веществу или вспомогательным веществам препарата, детский возраст до 12 лет. Как правило, относительные противопоказания зависят от дозы назначаемого препарата. Кроме этого, многие лекарственные средства на основе изотретиноина, например Акнекутан, содержат в своем составе гидрированное или рафинированное масло соевых бобов, поэтому при их назначении следует уточнить у пациента, имеется ли у него непереносимость арахиса и сои. Тем не менее в научной литературе имеется несколько сообщений о безопасном применении изотретиноина у пациентов с установленной аллергией на арахис и сою. Это, вероятно, связано с тем, что белки, содержащиеся в соевом масле, обладают незначительной антигенностью у лиц с непереносимостью сои [15–17]. Таким образом, аллергия на арахис и сою является относительным противопоказанием к приему изотретиноина, однако перед назначением этого лекарственного средства целесообразно выяснить у пациента с аллергией на указанные продукты, в каком именно виде проявлялась аллергическая реакция, и не развивались ли у него симптомы анафилаксии.

В настоящее время нет единого мнения об оптимальном подходе к лечению больных акне, нуждающихся в изотретиноине, у которых имеется известная аллергия на арахис или сою. При отягощенном аллергологическом анамнезе на эти продукты представляется разумным вводить первую дозу изотретиноина под наблюдением врача, который может оказать необходимую медицинскую помощь.

ВЫБОР ДОЗЫ

На сегодняшний день не утихают дискуссии относительно выбора оптимальной дозы изотретиноина и продолжительности лечения этим лекарственным средством больных с акне. Выбор дозы данного препарата зависит от степени тяжести заболевания, массы пациента и колеблется от 0,1–1,0 мг/кг/сут [17]. Продолжительность лечения изотретиноином зависит от скорости достижения желаемого терапевтического эффекта. В то же время существует распространенная рекомендация достижения кумулятивной дозы от 120 до 150 мг/кг, что в настоящее время не подкреплено убедительными доказательствами. Такая рекомендация часто подтверждается данными исследований, которые не были разработаны для оценки влияния кумулятивной дозы на частоту рецидивов [18]. Во многих случаях в этих исследованиях использовалась фиксированная продолжительность лечения, что не часто встречается в обычной клинической практике. Кроме этого, в таких исследованиях в основном оценивалась частота рецидивов только через 6–12 мес. после

прекращения лечения, а не в более долгосрочной перспективе, например, через 3–5 лет, что больше соответствовало бы естественному течению акне. Результаты исследований, в которых не использовалась фиксированная продолжительность лечения, обычно не демонстрировали взаимосвязи между риском рецидива и набранной кумулятивной дозой более 120 мг/кг по сравнению с аналогичным показателем менее чем 120 мг/кг [3, 19]. Также следует не забывать, что при описании дизайна клинических исследований или клинических случаев авторы часто указывают стартовую и общую кумулятивную дозу, получаемую пациентами, однако в рутинной клинической практике целесообразно ориентироваться не на эти показатели, а на клинический эффект от проводимой терапии. Поэтому в последние годы наблюдается тенденция к использованию более низких, но оптимальных для достижения терапевтических суточных доз изотретиноина без учета кумулятивной дозы.

Что касается выбора суточной дозы изотретиноина, то на сегодняшний день существует несколько сравнительных и непараметрических исследований, в которых изучалась эффективность этого препарата в различных суточных дозировках [20–22]. Было показано, что более продолжительное лечение акне, но относительно низкими дозами изотретиноина не только лучше переносилось больными, но и обладало высокой эффективностью и низким уровнем рецидивов после окончания терапии. Оптимальная продолжительность такой терапии, согласно данным клинических исследований, составляет от 16 до 32 нед. [23]. Однако и в этом случае следует ориентироваться на клинический эффект терапии, а не на ее продолжительность. Основными причинами развития рецидивов акне после терапии изотретиноином, как правило, являлось у женщин наличие гинекологической патологии, сопровождающейся изменением гормонального фона, а также перенесение больными обоего пола тяжелых соматических заболеваний, оперативное лечение.

В ряде клинических рекомендаций по лечению акне имеются указания о начале приема изотретиноина пациентами с тяжелыми формами акне в дозе 0,5 мг/кг/сут с последующим увеличением до 1 мг/кг/сут и о продолжении лечения до достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг [13]. Однако в международном консенсусе, опубликованном Глобальным альянсом по улучшению результатов лечения акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne), напротив, нет конкретных рекомендаций относительно дозировок изотретиноина, а рекомендуется продолжать прием препарата до полного излечения плюс дополнительный месяц, независимо от накопленной дозы [19]. Так, например, Акнекутан для большинства пациентов назначается в дозе от 0,4 до 0,8 мг/кг/сут. Ожидать существенной дополнительной пользы от приема препарата при суммарной дозе свыше 100–120 мг/кг, которая является оптимальной, не следует. При этом длительность лечения зависит от индивидуальной ежедневной дозы, клинической картины заболевания, и для достижения ремиссии обычно бывает достаточно курса терапии продолжительностью 16–24 нед. У пациентов,

которые очень плохо переносят рекомендованную дозу препарата, лечение можно проводить в меньшей дозе, но более продолжительное время.

Таким образом, на основании современных опубликованных научных данных, а также собственного клинического опыта считаем целесообразным выбор дозы изотретиноина, адекватной тяжести заболевания и массе тела пациента, с последующим медленным ее снижением [24].

ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИВЕСТИ К ЗАМЕДЛЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ИЗОТРЕТИНОИН И РЕЦИДИВУ АКНЕ

Несмотря на то что изотретиноин по праву считается высокоэффективным лекарственным средством для лечения акне, в некоторых случаях может наблюдаться замедление наступления терапевтического эффекта, что, несомненно, снижает приверженность к терапии пациентов и вызывает сомнения в целесообразности назначения данного лекарственного средства у врачей. К факторам, способствующим замедлению наступления улучшения у больных акне на фоне лечения изотретиноином, относятся наличие множественных закрытых комедонов и макрокомедонов [25]. Изменение фона половых гормонов у женщин, в частности синдром поликистоза яичников, развитие гиперандрогении, вызванной приемом анаболических стероидов или добавок, содержащих андрогены, также могут predispose к замедлению реакции на препарат. Таким же эффектом обладает и курение пациентов. При наличии у больных персистирующих пустул или узловых элементов целесообразно взять мазки из очагов поражения, чтобы исключить стафилококковую инфекцию, которая также может уменьшать эффективность изотретиноина и требует назначения топических или системных антибиотиков [25]. Следует отметить, что большинство больных с медленным развитием терапевтического эффекта в конечном итоге удовлетворительно реагируют на терапию изотретиноином. При этом увеличение суточной дозы препарата редко приносит пользу. Поэтому при замедленном или недостаточном эффекте от приема изотретиноина следует выявить и исключить возможные факторы риска, рекомендовать больным отказ от курения, приема пищевых добавок с анаболическими гормонами, при наличии множественных комедонов – проводить косметические чистки, женщинам – проконсультироваться у гинеколога.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКом РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ПРИЕМА ИЗОТРЕТИНОИНА

Основными факторами, повышающими риск наступления рецидива акне после окончания курса лечения изотретиноином, считают молодой возраст пациента на момент начала терапии [20], препубертатные акне, наличие высыпаний как на лице, так и на теле, угревую болезнь в семейном анамнезе [26] и тяжелое течение заболевания с большим количеством узловых и кистозных

элементов. Кроме этого, неудачи при проведении лечения изотретиноином часто наблюдаются у женщин с поздними акне (особенно старше 25 лет), с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенией [27], а также, как указывалось выше, у лиц, принимающих пищевые добавки с андрогенами.

Следует отметить, что увеличение суточной дозы изотретиноина редко влияет на частоту рецидивов, однако для достижения стойкого терапевтического эффекта рекомендуется продолжать лечение до полного исчезновения угревой сыпи, а затем еще в течение последующих 1–3 мес. Для достижения стойкой ремиссии целесообразно медленное, на протяжении нескольких месяцев снижение стартовой дозы препарата, которое следует начинать после достижения стойкого улучшения состояния кожи и на фоне отсутствия новых воспалительных элементов.

В случае наступления рецидива заболевания в ряде случаев имеет смысл не проводить повторный курс лечения изотретиноином, а назначить ретиноиды местного действия или адапален. В случае выбора повторного курса изотретиноина препарат назначают в более низких дозах, менее продолжительное время, спустя 3 мес. после предыдущего [28].

Нужно отметить, что лишь небольшое количество пациентов (1–2%) нуждаются в многократных или даже многолетних непрерывных курсах изотретиноина для достижения полного контроля над акне, что еще раз подтверждает высокую эффективность данного лекарственного средства [29].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В настоящее время эффективность изотретиноина в отношении акне не вызывает сомнения. Применение этого лекарственного средства у большинства пациентов позволяет достигнуть стойкий положительный клинический эффект. Однако использование данного препарата имеет ряд ограничений и может быть связано с развитием нежелательных побочных эффектов, что иногда приводит к снижению приверженности терапии у больных или даже к отказу от препарата, а также вызывает определенные сложности и опасения среди докторов, особенно тех, кто не имел надлежащего опыта работы с этим лекарственным средством.

Для устранения и предупреждения развития подобных затруднений необходимо соблюдать порядок обследования пациентов перед назначением изотретиноина, а также в процессе лечения, необходимо четкое представление о симптоматике возможных побочных эффектов и методов их коррекции. Кроме этого, чрезвычайно важной составляющей эффективного и безопасного применения изотретиноина является разъяснительная беседа с пациентом о характере возможных побочных эффектов, сроках лечения, необходимости соблюдения определенных протоколов терапии.

Одним из распространенных нежелательных побочных эффектов, развивающихся на фоне приема

изотретиноина, является так называемый ретиноидный дерматит, который наблюдаются у 90% пациентов. Он характеризуется выраженной сухостью кожи и слизистых оболочек, вызванной снижением выработки кожного сала и толщины рогового слоя, а также изменением кожного барьера. Ретиноидный дерматит проявляется хейлитом, ксерозом, иногда эритемой кожи, зудом, шелушением, повышенной чувствительностью кожного покрова, сухостью слизистой носовой полости, носовыми кровотечениями, сухостью глаз, блефаритом, иногда конъюнктивитом. Эти симптомы являются дозозависимыми, предсказуемыми, контролируемыми и обратимыми [30]. Для профилактики и коррекции данных проявлений необходимо с первого дня лечения начинать использовать мягкие моющие средства, увлажняющие продукты специализированной косметики (например, Перфэктоин® Интенсивное увлажнение), предназначенной для ухода за сухой, очень сухой и чувствительной кожей лица и тела, гигиенические помады и бальзамы для губ, увлажняющие капли для глаз (например, Оптинол®) и носа (например, Аква Марис® Плюс).

Другими побочными эффектами изотретиноина является головная боль, алопеция, артралгии, мышечные боли (в основном у спортсменов), бессонница и гипертония [31]. Эти симптомы развиваются относительно редко. Так же как и ретиноидный дерматит, они являются дозозависимыми, обратимыми, корректируются приемом нестероидных противовоспалительных средств, а также стандартными методами лечения в случае развития поредения волос.

У больных с тяжелым воспалительным процессом на коже, обилием макрокомедонов, отягощенным семейным анамнезом может наблюдаться псевдообострение заболевания в течение первых 6–8 нед. терапии изотретиноином. Этот нежелательный побочный эффект связан с интенсивным апоптозом себоцитов, последующим высвобождением антигенов и развитием локального воспаления, которое спонтанно проходит у 15–18% пациентов даже без дополнительного терапевтического воздействия. В ряде случаев такие проявления на коже побуждают лечащих врачей снижать дозу принимаемого препарата, что, на наш взгляд, не является оправданным, поскольку указанные симптомы в подавляющем большинстве удается контролировать с помощью топических средств для лечения акне (например, препаратов с антибактериальным компонентом Зеркалин®, Зеркалин® Интенсив) и адекватного ухода за кожей [1].

Еще одним чрезвычайно важным аспектом, который может повлиять на лечение больных акне изотретиноином, являются изменения лабораторных показателей крови, которые соответствуют примерно 2% нежелательных явлений: повышение уровня триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП, трансаминаз. Они редки или дискретны у пациентов без выраженной, декомпенсированной соматической патологии и, как правило, возникают в начале лечения [1, 31]. Различные ретроспективные клинические исследования подтверждают рекомендации проводить предварительные

биохимические анализы крови, которые следует повторить через 1–2 мес. после начала терапии. Нужно отметить, что полная отмена изотретиноина показана лишь при трехкратном увеличении указанных выше биохимических показателей крови по сравнению с исходным значением [32, 33].

И наконец, определенные опасения у клиницистов вызывает возможное развитие психиатрической патологии на фоне применения изотретиноина. Связь этого лекарственного средства с депрессией, суицидальными мыслями и попытками противоречива, точный фармакологический механизм того, каким образом препарат приводит к подобным психическим симптомам, неизвестен. Необходимо соблюдать особую осторожность у пациентов с депрессией в анамнезе и наблюдать всех пациентов на предмет признаков депрессии в ходе лечения препаратом, при необходимости направляя их к соответствующему специалисту.

Акне действительно является заболеванием кожи, при котором часто наблюдаются различные психоэмоциональные расстройства, связанные в первую очередь с переживанием больными своего косметического дефекта на фоне изменений внешности. Однако в настоящее время достоверной связи между приемом изотретиноина и развитием психических расстройств у больных акне не установлено [34–37]. Кроме этого, множество проспективных контролируемых исследований продемонстрировали значительное улучшение качества жизни пациентов на фоне приема изотретиноина. Таким образом, этот лекарственный препарат не должен быть противопоказан пациентам с какими-либо психическими расстройствами в анамнезе или на момент курации, что подтверждается собственным клиническим опытом работы с пациентами, страдающими различными психическими заболеваниями.

Что касается Акнекутана, то этот препарат отличается хорошей переносимостью. Безусловно, свойственные системным ретиноидам нежелательные побочные эффекты возникают на фоне приема этого средства, но они выражены в меньшей степени по сравнению с аналогами. Это, безусловно, является преимуществом препарата и существенно повышает приверженность к лечению у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение изотретиноина для лечения тяжелых, резистентных к другим лекарственным средствам акне является современным и эффективным методом терапии данного заболевания. Кроме этого, назначение изотретиноина обеспечивает наилучшее соотношение цены и качества проводимого лечения, поскольку в большинстве случаев удается достигнуть стойкой ремиссии заболевания уже после одного курса.

Пероральный прием ретиноидами должен быть назначен больным акне как можно раньше, в случаях отсутствия положительного ответа на другие варианты лечения. Идея использования низкой суточной дозы изотретиноина для приема внутрь без учета общей

кумулятивной дозы и продолжительности лечения не нова. Однако наш собственный клинический опыт, а также данные ряда литературных источников показывают, что назначение низких доз данного препарата, их постепенное повышение не дает стойкого клинического эффекта, а в ряде случаев бывает ассоциировано с рецидивами заболевания. Также низкие дозы изотретиноина не предотвращают развитие наиболее частого нежелательного побочного эффекта – ретиноидного дерматита, течение которого эффективно контролируется при использовании специальных средств лечебной косметики без изменения дозировки принимаемого лекарственного препарата.

Беспокойство по поводу тератогенности изотретиноина также не является препятствием для назначения этого лекарственного средства. Но действительно важным является установление доверительных отношений между врачом и пациенткой и обсуждение различных эффективных методов контрацепции, а также разъяснение необходимости в применении таких средств.

Еще одним поводом для беспокойства, связанным с назначением изотретиноина, является его возможное влияние на биохимические показатели крови, демонстрирующие состояние гепатобилиарной системы. Однако действительным показанием для отмены этого препарата является лишь 2–3-кратное увеличение содержания трансфераз, щелочной фосфатазы, билирубина, липопротеидов в сыворотке крови больного, причем не одного из этих показателей, а сразу нескольких. Также непрерывное мониторирование этих лабораторных показателей не является необходимым, согласно литературным данным и на основании нашего опыта. Достаточно проведения лабораторного скрининга перед началом терапии, а также спустя месяц, затем через 2–3 мес. Развитие лекарственной патологии печени, являющейся показанием для отмены препарата, должно быть установлено при проведении комплексного обследования пациента и заключения, сделанного соответствующим специалистом.

Акнекутан является современным представителем линейки изотретиноина, эффективным средством для лечения акне, к которому в полной мере относятся все вышеуказанные сведения об этой группе лекарственных средств, в то же время собственный опыт работы с препаратом говорит о благоприятном уровне его переносимости в сравнении с другими препаратами изотретиноина.

Таким образом, успешное лечение изотретиноином зависит от того, сможет ли врач уделить время, главным образом на первой консультации, для подробного объяснения механизма действия этого препарата, продолжительности лечения, развеять мифы и противоречия, связанные с ним, а также дать исчерпывающие рекомендации по предотвращению и контролю ожидаемых нежелательных побочных эффектов и, конечно, установлению доверительных отношений с пациентом.



Поступила / Received 16.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2025
Принята в печать / Accepted 15.08.2025

Список литературы / References

1. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, Patten SB. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):76–85. <https://doi.org/10.1111/bjd.15668>.
2. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Evers AWM et al. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1410–1419. <https://doi.org/10.1111/jdv.15048>.
3. Costa CS, Bagatin E, Martimbiano ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, Riera R. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009435.pub2>.
4. Gollnick H, Ehlerl R, Rinck G, Orfanos CE. Retinoids: an overview of pharmacokinetics and therapeutic value. *Methods Enzymol*. 1990;190:291–304. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)90034-x](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)90034-x).
5. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol*. 1983;23(11-12):534–539. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb01800.x>.
6. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):762–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.036>.
7. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 Pt 3):S8–S12. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70438-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70438-4).
8. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2178–2189. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700289>.
9. Shi G, Liao PY, Cai XL, Pi XX, Zhang MF, Li SJ et al. FoxO1 enhances differentiation and apoptosis in human primary keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2018;27(11):1254–1260. <https://doi.org/10.1111/exd.13775>.
10. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):518–523. <https://doi.org/10.1111/ijd.12942>.
11. Norris DA, Osborn R, Robinson W, Tonnesen MG. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Dermatol*. 1987;89(1):38–43. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12580370>.
12. Papakonstantinou E, Aletas AJ, Glass E, Tsogas P, Dionysopoulos A, Adjaye J et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):673–684. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23848.x>.
13. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
14. Altman EM. Isotretinoin and pregnancy prevention: do we need to take a long, hard look at ourselves? *JAMA Dermatol*. 2014;150(4):361–362. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6973>.
15. Spierings NM, Natkunaraiah J, Bansal A, Ostlere L. Should we be prescribing isotretinoin to patients with peanut allergies. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(7):824–825. <https://doi.org/10.1111/ced.12750>.
16. Pierret L, Grosber M, Gutermuth J. Is isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(1):140–141. <https://doi.org/10.1111/jdv.12630>.
17. Hulstaert E, Van Autryve E, Temmerman L. Is isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? Reply. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):376. <https://doi.org/10.1111/jdv.12807>.
18. Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet*. 1980;2(8203):1048–1049. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92273-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92273-4).
19. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
20. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1094–1098. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03933.x>.
21. De D, Kanwar AJ. Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin in the management of moderate to severe acne: a preliminary open-label, prospective, non-comparative, single-centre study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(8):599–604. <https://doi.org/10.2165/11539570-000000000-00000>.
22. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*. 2006;212(2):145–149. <https://doi.org/10.1159/000090655>.
23. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris – a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):747–754. <https://doi.org/10.1111/jdv.12170>.
24. Сакания ЛР, Мильдзихова ДР, Пирюзян АЛ, Корсунская ИМ. Стратегия терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(3):400–403. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031400>.
25. Sakaniya LR, Mildzikhova DR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Therapy strategy for moderate to severe acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2022;21(3):400–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031400>.
26. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162–169. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.9364>.
27. Quéreux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology*. 2006;212(2):168–176. <https://doi.org/10.1159/000090658>.
28. Moradi T, Tachay S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinoti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15029. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.29>.
29. Cakir GA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol*. 2013;52(3):371–376. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05691.x>.
30. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(8):885–897. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796637>.
31. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*. 2021;60(4):451–460. <https://doi.org/10.1111/ijd.15089>.
32. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A, Bettoli V. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology*. 2009;218(2):178–180. <https://doi.org/10.1159/000182270>.
33. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.025>.
34. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):35–44. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3091>.
35. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):701–706. <https://doi.org/10.2340/00015555-1638>.
36. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000;136(10):1231–1236. <https://doi.org/10.1001/archderm.136.10.1231>.
37. Ault A. Isotretinoin use may be linked with depression. *Lancet*. 1998;351(9104):730. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78502-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78502-0).
38. Дворянкова ЕВ, Шевченко НА, Жукова ОВ. Психиатрическая коморбидность и психоэмоциональный статус больных с акне. *Медицинский совет*. 2022;16(13):38–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-38-46>.
39. Dvoriankova EV, Shevchenko NA, Zhukova OV. Psychiatric comorbidity and psycho-emotional status of patients with acne. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;1(3):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-38-46>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными формами псориаза и псориатического артрита

Е.В. Турчик[✉], <https://orcid.org/0009-0006-9805-9060>, turchikev@mail.ru

Д.Е. Филипенко, <https://orcid.org/0000-0002-3097-1073>, darya.filipenko.96@mail.ru

П.А. Шестерня, <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>, sci-prorector@krasgmu.ru

Ю.Ю. Винник, <https://orcid.org/0009-0001-9321-1696>, vinnik33@mail.ru

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Введение. Псориаз и псориатический артрит представляют собой хронические иммуновоспалительные заболевания, сопровождающиеся высокой частотой сердечно-сосудистой коморбидности. Особое значение приобретает ранняя диагностика субклинического атеросклероза у пациентов молодого возраста, когда традиционные шкалы стратификации риска часто недооценивают его выраженность.

Цель. Оценить сердечно-сосудистый риск и распространенность субклинического атеросклероза у пациентов с различными формами псориаза и псориатического артрита.

Материалы и методы. В исследование включены 106 пациентов, разделенных на три группы: с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом (n = 31), с бляшечным псориазом и псориатическим артритом (n = 37), с бляшечным псориазом без артрита (n = 38). Всем пациентам проведены ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и периферических артерий, исследование липидного спектра и стратификация риска по шкале Framingham-30. Статистический анализ включал корреляционный и регрессионный методы.

Результаты. Субклинический атеросклероз выявлен у 45,9% пациентов с псориатическим артритом, у 41,9% с пустулезным псориазом и лишь у 23,7% с бляшечным псориазом. При этом поражения артерий нижних конечностей преобладали над изменениями сонных артерий. У пациентов с пустулезным псориазом отмечались более высокие уровни общего холестерина и ЛПНП, однако значения коэффициента атерогенности не различались между группами. Шкала Framingham-30 продемонстрировала высокую чувствительность, но низкую специфичность в прогнозировании сосудистых изменений.

Выводы. У пациентов молодого возраста с псориатическим артритом и пустулезным ладонно-подошвенным псориазом частота субклинического атеросклероза существенно выше, чем при изолированном бляшечном псориазе. Данные подтверждают необходимость использования инструментальных методов оценки сосудистого статуса наряду с традиционными шкалами риска, что позволит своевременно выявлять и корректировать факторы сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, коморбидность, сердечно-сосудистый риск, субклинический атеросклероз, липидный спектр

Благодарности. Исследование выполнено в рамках научного проекта «Разработка прогностической модели сертификации риска развития и течения различных фенотипов псориатического артрита, поддержанного грантом Российского научного фонда (соглашение №25-25-20174) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (соглашение №40).

Для цитирования: Турчик ЕВ, Филипенко ДЕ, Шестерня ПА, Винник ЮЮ. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными формами псориаза и псориатического артрита. *Медицинский совет.* 2025;19(14):16–22. <https://doi.org/10.21518/ms2025-366>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of cardiovascular risk in patients with different forms of psoriasis and psoriatic arthritis

Evgeniya V. Turchik[✉], <https://orcid.org/0009-0006-9805-9060>, turchikev@mail.ru

Darya E. Filipenko, <https://orcid.org/0000-0002-3097-1073>, darya.filipenko.96@mail.ru

Pavel A. Shesternya, <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>, sci-prorector@krasgmu.ru

Yuri Yu. Vinnik, <https://orcid.org/0009-0001-9321-1696>, vinnik33@mail.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Psoriasis and psoriatic arthritis are chronic immune-inflammatory diseases accompanied by a high frequency of cardiovascular comorbidity. Early diagnosis of subclinical atherosclerosis in young patients is of particular importance, when traditional risk stratification scales often underestimate its severity.

Aim. To assess the cardiovascular risk and prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with various forms of psoriasis and psoriatic arthritis.

Materials and methods. The study included 106 patients divided into three groups: with pustular palmoplantar psoriasis ($n = 31$), with plaque psoriasis and psoriatic arthritis ($n = 37$), with plaque psoriasis without arthritis ($n = 38$). All patients underwent ultrasound duplex scanning of the brachiocephalic and peripheral arteries, lipid spectrum analysis and risk stratification according to the Framingham-30 scale. Statistical analysis included correlation and regression methods.

Results. Subclinical atherosclerosis was detected in 45.9% of patients with psoriatic arthritis, in 41.9% with pustular psoriasis and only in 23.7% with plaque psoriasis. At the same time, lesions of the arteries of the lower extremities prevailed over changes in the carotid arteries. Patients with pustular psoriasis had higher levels of total cholesterol and LDL, but the atherogenicity coefficient values did not differ between the groups. The Framingham-30 scale demonstrated high sensitivity but low specificity in predicting vascular changes.

Conclusions. In young patients with psoriatic arthritis and pustular psoriasis, the frequency of subclinical atherosclerosis is significantly higher than in isolated plaque psoriasis. The obtained data confirms the necessity to use instrumental methods for assessing vascular status along with traditional risk scales, which will allow for timely identification and correction of cardiovascular risk factors.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, comorbidity, cardiovascular risk, subclinical atherosclerosis, lipid spectrum

Acknowledgments. The study was carried out within the framework of the scientific project "Development of a prognostic model for certification of the risk of development and course of various phenotypes of psoriatic arthritis", supported by a grant from the Russian Science Foundation (agreement No. 25-25-20174) and the Krasnoyarsk Regional Foundation for the Support of Scientific and Scientific-Technical Activities (agreement No. 40).

For citation: Turchik EV, Filipenko DE, Shesternya PA, Vinnik YuYu. Assessment of cardiovascular risk in patients with different forms of psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(14):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-366>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность псориаза, разнообразие клинических форм и высокая медико-социальная значимость определяют внимание медицинской науки, сфокусированное на решении многочисленных нерешенных вопросов в этой области. Коморбидность псориаза является известной, вместе с тем понятия «коморбидность» и «мультиморбидность» весьма существенно различаются [1]. Ключевым различием этих двух понятий является наличие у коморбидности патофизиологической или хронологической взаимосвязи [2].

Концепция псориатического заболевания, выходящей за пределы поражения кожи и костно-мышечной системы, включает все компоненты метаболического синдрома: ожирение, артериальную гипертензию и сахарный диабет 2-го типа. Общность патогенеза обусловлена метаболической активностью провоспалительных цитокинов, оказывающих влияние на сосудистую стенку, жировую ткань и липидный обмен; значительным влиянием психоэмоциональных факторов [3]. Все больше накапливается данных о наличии перекрестных, генетически детерминированных каскадов, участвующих в реализации иммунного ответа, воспалении, стресс-реакциях [4, 5].

При этом с клинической точки зрения коморбидность является важнейшим параметром при выборе лечебной стратегии у конкретного пациента и оказывает влияние на активность индексного заболевания, скорость прогрессирования функциональных нарушений, участвует в развитии фармакорезистентных и трудно поддающихся лечению форм, повышает смертность [6–8]. Именно поэтому оценка сердечно-сосудистого риска, своевременная коррекция факторов риска и фармакотерапия

сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом являются важной клинической задачей.

Подавляющее большинство опубликованных исследований посвящено изучению ассоциации бляшечного псориаза и псориатического артрита с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 10]. Данные о коморбидности и оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с редкими формами псориаза крайне ограничены. Существующие патогенетические различия между пустулезным и бляшечным псориазом (ось интерлейкина 17/23 играет ведущую роль при бляшечном псориазе, тогда как при пустулезных формах доминирует ось интерлейкина-36) гипотетически могут значительно исказить общепринятую концепцию [11].

Целью нашей работы была оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого возраста с различными формами псориаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в КГБУЗ «Красноярский кожно-венерологический диспансер №1» (ККВД) в период с 12.03.2022 г. по 01.12.2024 г. и приглашенные на обследование по результатам ретроспективного анализа обращений с 01.01.2018 г. по 12.03.2022 г. (в отношении редких форм псориаза).

В результате было сформировано три группы: группа 1 – 31 пациент с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом (плпПсО), группа 2 – 37 пациентов с бляшечным псориазом и наличием псориатического артрита (блПсО + ПсА), группа 3 – 38 пациентов с бляшечным псориазом (блПсО). Группы формировались на основании критериев включения: возраст старше 18 лет,

верифицированный диагноз «пустулезный ладонно-подошвенный псориаз» (группа 1); возраст от 18 до 45 лет, верифицированный диагноз «бляшечный псориаз» и наличие псориатического артрита (группа 2); возраст от 18 до 45 лет, верифицированный диагноз «бляшечный псориаз» (группа 3). Все пациенты подписывали форму информированного согласия. Исследование полностью соответствовало требованиям надлежащей клинической практики и было одобрено локальными этическими комитетами ККВД (протокол №1 от 17.02.2022 г.) и Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №114/2022 от 05.10.2022 г.).

Всем пациентам проведено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, исследование липидного спектра (холестерин общий, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды, расчет коэффициента атерогенности и концентрации холестерина не-ЛПВП, аполипопротеина А и аполипопротеина В. Диагноз «псориатический артрит» устанавливался на основании критериев CASPAR [12]. Тяжесть псориаза оценивалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по индексу PASI [13]. Сердечно-сосудистый риск оценивался по шкале Framingham-30 [14].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS Statistics версии 27.0. Проверка нормальности распределения значений переменных проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных при нормальном распределении признака – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна – Уитни. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при p -value < 0,05. Определение диагностической ценности итоговой модели проведено с помощью построения ROC-кривой и определения значения площади под ROC-кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из поставленной цели, в группы 2 и 3 включались пациенты молодого возраста – 36,0 [31,0; 40,0] лет в группе 2 и 35,0 [28,0; 40,0] лет в группе 3, в то время как пациенты с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом были существенно старше. Данное обстоятельство обусловлено не только относительной редкостью, но и более поздним дебютом данной формы пустулезного псориаза (табл. 1). Пациенты с псориатическим артритом имели

несколько больший стаж заболевания, по остальным параметрам, включавшим гендерный состав групп, тяжесть псориаза, частоту курения и наиболее распространенные в данной когорте пациентов коморбидные состояния, статистически значимых различий между группами не было.

Не выявлено различий между группами по частоте применения базисной противовоспалительной терапии,

- **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика групп
- **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the samples

Параметры	Группа 1 (плпПсО)	Группа 2 (блПсО + ПсА)	Группа 3 (блПсО)	P-value
Возраст пациента, лет	43,0 [34,0; 50,0]	36,0 [31,0; 40,0]	35,0 [28,0; 40,0]	p1-2 = 0,011 p1-3 = 0,004 p2-3 = 0,514
Пол, мужской/ женский	12 (38,7 ± 8,8%) / 19 (61,3 ± 8,8%)	20 (54,1 ± 8,2%) / 17 (45,9 ± 8,2%)	19 (50,0 ± 8,1%) / 19 (50,0 ± 8,1%)	p1-2 = 0,207 p1-3 = 0,349 p2-3 = 0,726
Возраст дебюта псориаза, лет	35,5 [25,0; 42,0]	21,0 [16,5; 30,0]	21,0 [17,0; 30,0]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,363
Стаж болезни, лет	7,0 [5,0; 9,0]	10,0 [7,0; 18,0]	7,0 [5,0; 15,0]	p1-2 = 0,002 p1-3 = 0,168 p2-3 = 0,094
PASI	-	20,0 [5,0; 30,5]	14,5 [8,4; 21,0]	p2-3 = 0,731
Курение	6 (19,4 ± 7,1%)	9 (24,3 ± 7,1%)	4 (10,5 ± 5,0%)	p1-2 = 0,843 p1-3 = 0,327 p2-3 = 0,137
Гипертоническая болезнь	10 (32,3%)	12 (32,4%)	7 (18,4%)	p1-2 = 0,988 p1-3 = 0,185 p2-3 = 0,259
Сахарный диабет	3 (9,7%)	2 (5,4%)	2 (5,3%)	p1-2 = 0,653 p1-3 = 0,651 p2-3 = 1,000
Нарушения ритма сердца	0 (0,0%)	3 (8,1%)	1 (2,6%)	p1-2 = 0,244 p1-3 = 1,000 p2-3 = 0,358
Ожирение	11 (35,5%)	11 (29,7%)	9 (23,7%)	p1-2 = 0,614 p1-3 = 0,420 p2-3 = 0,741
Индекс массы тела	27,8 [24,5; 31,4]	27,7 [24,5; 30,0]	24,9 [22,2; 29,5]	p1-2 = 0,834 p1-3 = 0,146 p2-3 = 0,082
Метотрексат	10 (32,3%)	18 (48,6%)	12 (31,6%)	p1-2 = 0,172 p1-3 = 0,952 p2-3 = 0,132
Циклоспорин	2 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p1-2 = 0,204 p1-3 = 0,198 p2-3 = 1,000
Сульфасалазин	0 (0,0%)	1 (2,7%)	0 (0,0%)	p1-2 = 1,000 p1-3 = 1,000 p2-3 = 1,000
ГИБП	2 (6,5%)	8 (21,6%)	1 (2,6%)	p1-2 = 0,097 p1-3 = 0,584 p2-3 = 0,014

Примечание. PASI – Psoriasis Area and Severity Index; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; плпПсО – пустулезный ладонно-подошвенный псориаз; блПсО – бляшечный псориаз; ПсА – псориатический артрит.

генно-инженерные биологические препараты чаще получали пациенты группы 2, имевшие псориаз и псориатический артрит. Топические глюкокортикоиды применялись в группе 1 – в 77,4% случаев, в группах 2 и 3 – 70,3 и 76,3% соответственно ($p_{1-2} = 0,697$, $p_{1-3} = 0,914$, $p_{2-3} = 0,741$).

Пациенты с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом имели статистически значимо более высокие уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сравнении с пациентами с бляшечным псориазом. Однако с учетом более высоких показателей липопротеинов высокой плотности по индексу атерогенности статистически значимых различий между всеми группами не выявлено (табл. 2). Сопоставимыми были все показатели липидного спектра между группами 2 и 3.

Всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование двух бассейнов: брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Субклинический атеросклероз диагностировался при утолщении комплекса «интима – медиа» $> 0,9$ мм у мужчин и $> 0,8$ мм у женщин. Критериями наличия атеросклеротической бляшки являлось локальное увеличение толщины комплекса «интима – медиа» более чем 0,5 мм или 50% по сравнению с толщиной комплекса «интима – медиа» прилежащих участков стенки сосуда или наличие структуры, выступающей в просвет сосуда $> 1,5$ мм [15].

Ключевым результатом работы является выявленная высокая частота субклинического атеросклероза у пациентов с бляшечным псориазом, имеющих псориатический артрит, выявленный практически у половины – 45,9%. Обращает внимание, что у двух третей из них патологические изменения локализовались в магистральных артериях ног. Псориатический артрит в данной группе был представлен следующими клиническими вариантами: полиартрит – 12 пациентов (32,5%), ассиметричный олигоартрит – 11 (29,7%), спондилоартрит – 14 (37,8%). Частота начального атеросклероза в группе с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом была сопоставимой – 41,9%, а в группе с бляшечным псориазом существенно ниже – 23,7% (табл. 3).

Оценка 30-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале Framingham-30 производилась в онлайн-калькуляторе <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-30-year-risk> (табл. 4). Данная шкала, являющаяся основой для последующих модификаций NCEP ATP III, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator, позволяет оценить «сосудистый возраст» у лиц в возрасте от 20 до 60 лет с указанием оптимального и нормального уровней риска для человека определенного пола и возраста и является уникальным инструментом для этой возрастной когорты [16].

В дальнейшем был проведен корреляционный анализ между полученными результатами оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале Framingham-30 с наличием атеросклероза по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий. Выявлена умеренная отрицательная корреляция в 1-й группе ($r = -0,517$, $p < 0,001$), во 2-й группе: ($r = -0,468$, $p = 0,002$), в 3-й группе ($r = -0,471$, $p = 0,018$). Оценка чувствительности (Se)

● Таблица 2. Показатели липидного профиля
● Table 2. Lipid profile indicators

Параметры	Группа 1 (плпПсО)	Группа 2 (блПсО + ПсА)	Группа 3 (блПсО)	P-value
Холестерин общий, ммоль/л	5,37 [4,74; 6,31]	5,13 [4,32; 5,84]	4,56 [4,02; 5,40]	$p_{1-2} = 0,172$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,153$
Холестерин не-ЛПВП, ммоль/л	4,03 [3,25; 4,60]	4,05 [3,04; 4,60]	3,40 [3,00; 4,20]	$p_{1-2} = 0,913$ $p_{1-3} = 0,136$ $p_{2-3} = 0,214$
Коэффициент атерогенности	2,70 [2,10; 3,70]	3,50 [2,45; 4,40]	3,2 [2,5; 3,8]	$p_{1-2} = 0,252$ $p_{1-3} = 0,565$ $p_{2-3} = 0,523$
ЛПВП, ммоль/л	1,39 [1,05; 1,68]	1,13 [0,99; 1,28]	1,04 [0,93; 1,40]	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,380$
ЛПНП, ммоль/л	3,29 [2,94; 4,00]	3,28 [2,46; 3,66]	2,70 [2,42; 3,21]	$p_{1-2} = 0,198$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,071$
ЛПОНП, ммоль/л	0,60 [0,40; 0,70]	0,60 [0,40; 0,95]	0,60 [0,40; 0,90]	$p_{1-2} = 0,530$ $p_{1-3} = 0,630$ $p_{2-3} = 0,875$
ТГ, ммоль/л	1,26 [0,89; 1,56]	1,30 [0,79; 2,08]	1,31 [0,88; 1,89]	$p_{1-2} = 0,633$ $p_{1-3} = 0,873$ $p_{2-3} = 0,703$
Апо А, г/л	1,69 [1,49; 1,99]	1,43 [1,25; 1,54]	1,40 [1,28; 1,59]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,817$
Апо В, г/л	1,08 [0,95; 1,28]	1,00 [0,76; 1,16]	0,90 [0,80; 1,09]	$p_{1-2} = 0,065$ $p_{1-3} = 0,011$ $p_{2-3} = 0,555$

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; Апо А – аполипопротеин А; Апо В – аполипопротеин В; плпПсО – пустулезный ладонно-подошвенный псориаз; блПсО – бляшечный псориаз; ПсА – псориатический артрит.

● Таблица 3. Результаты ультразвукового дуплексного сканирования артерий
● Table 3. Results of ultrasound duplex scanning of arteries

Характеристика	Группа 1 (плпПсО)	Группа 2 (блПсО + ПсА)	Группа 3 (блПсО)	P-value
Наличие атеросклероза	13 (41,9%)	17 (45,9%)	9 (23,7%)	$p_{1-2} = 0,741$ $p_{1-3} = 0,104$ $p_{2-3} = 0,042$
Из них, изолированное поражение БЦА	5 (38,5 ± 13,5%)	3 (17,6 ± 9,3%)	3 (30,0 ± 15,7%)	$p_{1-2} = 0,203$ $p_{1-3} = 0,226$ $p_{2-3} = 0,375$
Из них, изолированное поражение АНК	5 (38,5 ± 13,5%)	11 (64,7 ± 11,6%)	3 (30,0 ± 15,7%)	$p_{1-2} = 0,152$ $p_{1-3} = 0,806$ $p_{2-3} = 0,125$
Из них, комбинированное поражение БЦА и АНК	3 (23%)	3 (17,6%)	3 (33,3%)	$p_{1-2} = 0,713$ $p_{1-3} = 0,598$ $p_{2-3} = 0,375$

Примечание. БЦА – брахиоцефальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей; плпПсО – пустулезный ладонно-подошвенный псориаз; блПсО – бляшечный псориаз; ПсА – псориатический артрит.

● **Таблица 4.** Стратификация риска по шкале Framingham-30
● **Table 4.** Framingham-30 risk stratification

Оценка риска	Группа 1 (плпПсО)	Группа 2 (блПсО + ПсА)	Группа 3 (блПсО)	P-value
Низкий (<10%)	7 (22,6%)	11 (29,7%)	13 (34,2%)	p1-2 = 0,476 p1-3 = 0,003 p2-3 = 0,024
Умеренный (10–20%)	6 (19,3%)	10 (27,0%)	19 (50,0%)	
Высокий (>20%)	18 (58,1%)	16 (43,3%)	6 (15,8%)	

Примечание. плпПсО – пустулезный ладонно-подошвенный псориаз; блПсО – бляшечный псориаз; ПсА – псориатический артрит.

и специфичности (Sp) шкалы Framingham-30 в отношении результатов ультразвукового дуплексного сканирования артерий составила в 1-й группе (Se = 100%, Sp = 38,8%), во 2-й группе (Se = 88,2%, Sp = 45,0%), в 3-й группе (Se = 88,9%, Sp = 41,4%). Низкая специфичность в данном контексте свидетельствует о 55–60%-ной вероятности ошибки при установлении низкого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Многофакторный регрессионный анализ для определения вероятности наличия атеросклероза в группе с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом был использован в построении двух моделей (рисунк).

Уровень значимости первой модели < 0,001, R² Нейджелкерка составил 0,646, коэффициент правдоподобия – 18,7. Площадь под ROC-кривой данной модели составила 0,846 (0,677–1,000), что намного превышает любой из предикторов в однофакторном варианте. Чувствительность такой модели 83,33% (51,59–97,91%), а специфичность 92,86% (66,13–99,82%).

Вторая модель включила в себя 2 предиктора (возраст более 42,5 лет и КА более 3,55). Уровень значимости модели < 0,001, R² Нейджелкерка составил 0,616, коэффициент правдоподобия – 19,8. Площадь под ROC-кривой данной модели составила 0,862 (0,717–1,000), что

намного превышает любой из предикторов в однофакторном варианте и выше первой модели, хотя включает всего 2 фактора. Однако чувствительность такой модели стала ниже по сравнению с первой: 66,67% (34,89–90,08%), а специфичность осталась на прежнем уровне: 92,86% (66,13–99,82%). Таким образом, у пациентов с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом вероятность развития атеросклероза ассоциировалась с возрастом пациентов, а также коэффициентом атерогенности выше 3,55 и дебютом заболевания в возрасте старше 31,5 года.

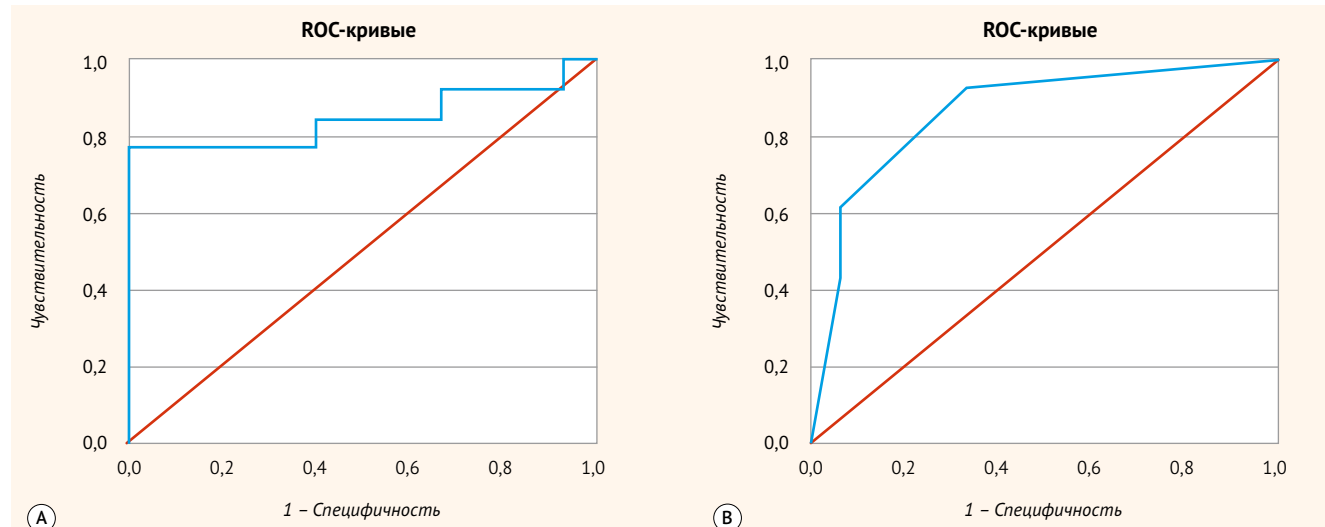
ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста и активное выявление начальных, зачастую асимптомных признаков уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний является ощутимым резервом снижения риска последующих фатальных и нефатальных сосудистых «катастроф». В этом контексте пациенты с псориазом заслуживают особого внимания. В крупной работе Ю.С. Ковалевой с соавт. убедительно продемонстрировано нарастание частоты осложненных форм и сочетания нескольких сердечно-сосудистых заболеваний с тяжестью псориаза [17]. В зависимости от степени тяжести псориаза по шкале PASI частота симптомного атеросклероза брахиоцефальных артерий/артерий нижних конечностей составила при легкой степени тяжести 0/0%, умеренной – 0,9/0,9%, тяжелой – 3,0/6,0%. При этом псориатический артрит как артропатическая форма псориаза был диагностирован лишь у 34 из 406 пациентов (8,4 ± 1,4%), что значительно ниже общепризнанного уровня.

Полученные нами результаты подтверждают имеющиеся данные о более высоком риске развития атеросклероза у пациентов с псориатическим артритом. Так, среднее

● **Рисунок.** Многофакторные регрессионные модели вероятности наличия субклинического атеросклероза у пациентов с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом

● **Figure.** Multivariable regression models for identifying the likelihood of subclinical atherosclerosis in patients with pustular palmoplantar psoriasis



А – независимых факторов количественного типа (возраст, общий холестерин, холестерин не-ЛПВП, коэффициент атерогенности, липопротеины высокой плотности);

В – с добавлением новых переменных категориального типа, созданных исходя из их уровней cut of value

значение толщины комплекса «интима – медиа» общей сонной артерии в группе больных псориазическим артритом было достоверно выше в сравнении с контрольной группой ($1,2 \pm 0,1$ и $0,9 \pm 0,1$ мм, $p = 0,036$), частота выявления атеросклеротической бляшки составила 27,4%, а утолщения комплекса «интима – медиа» – 9,5% у 84 пациентов с псориазическим артритом [18].

В нашей работе утолщение комплекса «интима – медиа» выявлено у 17 из 37 (45,9%) пациентов, имевших псориазический артрит и бляшечный псориаз, и у 9 из 38 (23,7%) пациентов с бляшечным псориазом, при том что возраст в группах составил 36,0 [31,0; 40,0] и 35,0 [28,0; 40,0] лет соответственно. У 2/3 из них изменения локализовались в магистральных артериях ног, фактически являясь облигатным спутником артритов крупных суставов нижних конечностей.

Учитывая явное занижение уровня сердечно-сосудистого риска, невозможность использования общепринятой шкалы SCORE у лиц моложе 40 лет, обследование пациентов молодого возраста с псориазическим артритом, на наш взгляд, должно обязательно дополняться ультразвуковым дуплексным сканированием артерий брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

В доступной литературе опубликованных работ, посвященных изучению данного вопроса, при достаточной редкой форме пустулезного ладонно-подошвенного псориаза нами не найдено. По данным различных

национальных регистров, частота этой достаточно редкой формы псориаза составляет от 0,05 до 0,12% [19]. Коморбидность со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом в нашем исследовании соотносится с данными наиболее крупного шведского регистра: гипертоническая болезнь отмечена у 32,3 и 27,0%, сахарный диабет 2-го типа – 9,7 и 11,0% пациентов соответственно [20]. Накопленные данные свидетельствуют о глубинных патогенетических различиях пустулезного ладонно-подошвенного и бляшечного псориаза [21]. Полученные результаты представляют несомненную практическую значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз и псориазический артрит представляют чрезвычайно интересную модель для дальнейшего изучения сложных патогенетических взаимосвязей с развитием атеросклероза. Вместе с тем в настоящее время в арсенале диагностических методов у врача-интерниста есть все возможности для своевременного выявления начальных субклинических проявлений этого грозного, длительно молчащего заболевания.



Поступила / Received 11.06.2025

Поступила после рецензирования / Received 13.08.2025

Принята в печать / Accepted 15.08.2025

Список литературы / References

- Harrison C, Fortin M, van den Akker M, Mair F, Calderon-Larranaga A, Boland F et al. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters. *J Multimorb Comorb.* 2021;2;11:2633556521993993. <https://doi.org/10.1177/2633556521993993>.
- Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Болдуева СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):5–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
- Scarpa R, Caso F, Costa L, Peluso R, Del Puente A, Olivieri I. Psoriatic Disease 10 Years Later. *J Rheumatol.* 2017;44(9):1298–1301. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161402>.
- Тимечко ЕЕ, Турчик ЕВ, Филипенко ДЕ, Якимов АМ, Дмитренко ДВ, Шестерня ПА. Псориаз и коморбидные состояния: исследование молекулярных механизмов на основе метаанализа данных РНК-секвенирования. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(6):5–13. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/2462_smo_6_150_2024_timechko_e.e._5-13.pdf. Timechko EE, Turchik EV, Filipenko DE, Yakimov AM, Dmitrenko DV, Shesternya PA. Psoriasis and comorbidities: an investigation of molecular mechanisms based on a meta-analysis of RNA-sequencing data. *Siberian Medical Review.* 2024;(6):5–13. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/2462_smo_6_150_2024_timechko_e.e._5-13.pdf.
- Смирнова ИЮ, Владимиров ИС. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2020;(6):18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-18-21>. Smirnova IO, Vladimirova IS. Psoriasis and cardiovascular comorbidity (literature review). *Medical Alphabet.* 2020;(6):18–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-18-21>.
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориазическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориазическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):275–281. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-275-281>. Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):275–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-275-281>.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Маркелова ЕИ. Оптимальный менеджмент коморбидных пациентов со спондилоартритами: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(9):20–27. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-9-20-27>. Karateev DE, Luchikhina EL, Markelova EI. Optimal management of comorbid patients with spondyloarthritis: Focus on cardiovascular safety. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(9):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-9-20-27>.
- Богданова ЕВ. Оценка вероятности и классификация риска наличия псориазического артрита у российских пациентов с псориазом (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023;99(4):96–102. <https://doi.org/10.25208/vdv14140>. Bogdanova EV. Predictive model and classification for psoriatic arthritis risk assessment for Russian patients with psoriasis (on registry data). *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2023;99(4):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv14140>.
- Муминова МС, Жукова ОВ, Плиева КТ, Корсунская ИМ. Псориаз в контексте коморбидности: фокус на гипертоническую болезнь. *Врач.* 2025;36(4):41–44. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/679101>. Muminova MS, Zhukova OV, Plieva KT, Korsunskaya IM. Psoriasis in the context of comorbidity: focus for hypertension. *Vrach.* 2025;36(4):41–44. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/679101>.
- Трапезникова ЕА, Якубович АИ, Гайдарова ЭГ. Структура коморбидности у пациентов с псориазом по данным дерматологического отделения. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2024;(2):33–36. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2024-2-33-36>. Trapeznikova EA, Yakubovich AI, Gaydarova EG. Comorbidity structure in psoriasis patients according to dermatology department data. *Pacific Medical Journal.* 2024;(2):33–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2024-2-33-36>.
- Шатохина ЕА, Егшина ИГ, Бридан-Ростовская АС, Круглова ЛС. Современные представления о пустулезном псориазе: патогенез, диагностика, лечение. *Медицинский алфавит.* 2024;(25):73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-73-79>. Shatikhina EA, Egoshina IG, Bridan-Rostovskaya AS, Kruglova LS. Current concepts of pustular psoriasis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Medical Alphabet.* 2024;(25):73–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-73-79>.
- Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2069–2070. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843760>.

13. Кубанов АА, Карамова АЭ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-кр-рф-2023/17540>.
14. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078–3084. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.816694>.
15. Балахонова ТВ, Погорелова ОА, Трипотень МИ, Ершова АИ, Кошурникова МВ, Рогоза АН. Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):62–68. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-62-68>.
16. Balakhonova TV, Pogorelova OA, Tripoten MI, Ershova AI, Koshurnikova MV, Rogoza AN. Abbreviated protocol for ultrasound duplex scanning of the carotid arteries in the evaluation of preclinical atherosclerosis in order to clarify cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-62-68>.
17. Веретюк ВВ, Цыганкова ОВ, Аметов АС. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин. *Доктор.Ру*. 2023;22(4):7–17. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17>.
18. Veretyuk VV, Tsygankova OV, Ametov AS. Evaluation of a Cardiovascular Risk in Young Men. *Doctor.Ru*. 2023;22(4):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17>.
19. Ковалева ЮС, Ведлер АА. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность – взаимоотношающаяся связь. *Медицинский совет*. 2023;17(13):24–31. <https://doi.org/10.21518/ms2023-102>.
20. Kovaleva YS, Vedler AA. Psoriasis and cardiovascular comorbidity – a mutually aggravating relationship. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-102>.
21. Муталова ЭГ, Арсланова РМ, Хисматуллина ЗР, Нигматуллина ВР, Галаяутдинова ГЯ, Камалтдинова ГВ и др. Кардиоваскулярная коморбидность у пациентов с псориазом. *Вестник современной клинической медицины*. 2024;17(3):67–72. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17\(3\).67-72](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(3).67-72).
22. Mutaalova EG, Arslanova RM, Khismatullina ZR, Nigmatullina VR, Galyautdinova GYa, Kamaltdinova GV et al. Cardiovascular comorbidity in patients with psoriasis. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2024;17(3):67–72. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17\(3\).67-72](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(3).67-72).
23. Ramcharan D, Strober B, Gordon K, DeKlotz C, Fakharzadeh S, Yang YW et al. The Epidemiology of Palmoplantar Pustulosis: An Analysis of Multiple Health Insurance Claims and Electronic Health Records Databases. *Adv Ther*. 2023;40(11):5090–5101. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02669-w>.
24. Löfvendahl S, Norlin JM, Schmitt-Egenolf M. Comorbidities in palmoplantar pustulosis: a Swedish population-based register study. *Br J Dermatol*. 2023;189(2):230–232. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad134>.
25. Лихонос ЛМ, Смирнова ИО. Ладонно-подошвенный пустулез: патогенетические, клинические и эпидемиологические особенности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;(3):4–12. <https://doi.org/10.17116/klinderma20171634-12>.
26. Likhonos LM, Smirnova IO. Palmoplantar pustulosis: pathogenetic, clinical and epidemiological features. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;(3):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20171634-12>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Турчик, П.А. Шестерня
Концепция и дизайн исследования – П.А. Шестерня, Ю.Ю. Винник
Написание текста – Е.В. Турчик
Сбор и обработка материала – Е.В. Турчик, Д.Е. Филипенко, Ю.Ю. Винник
Обзор литературы – Е.В. Турчик, П.А. Шестерня, Д.Е. Филипенко, Ю.Ю. Винник
Анализ материала – Е.В. Турчик, Д.Е. Филипенко
Статистическая обработка – Д.Е. Филипенко
Редактирование – П.А. Шестерня, Ю.Ю. Винник
Утверждение окончательного варианта статьи – П.А. Шестерня

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniya V. Turchik, Pavel A. Shesternya
Study concept and design – Pavel A. Shesternya, Yuri Yu. Vinnik
Text development – Evgeniya V. Turchik
Collection and processing of material – Evgeniya V. Turchik, Darya E. Filipenko, Yuri Yu. Vinnik
Literature review – Evgeniya V. Turchik, Pavel A. Shesternya, Darya E. Filipenko, Yuri Yu. Vinnik
Material analysis – Evgeniya V. Turchik, Darya E. Filipenko
Statistical processing – Darya E. Filipenko
Editing – Pavel A. Shesternya, Yuri Yu. Vinnik
Approval of the final version of the article – Pavel A. Shesternya

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:

Турчик Евгения Владимировна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; turchikev@mail.ru
Филипенко Дарья Евгеньевна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; darya.filipenko.96@mail.ru
Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; sci-prorector@krasgmu.ru
Винник Юрий Юрьевич, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; vinnik33@mail.ru

Contribution of authors:

Evgeniya V. Turchik, Postgraduate Student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; turchikev@mail.ru
Darya E. Filipenko, Postgraduate Student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; darya.filipenko.96@mail.ru
Pavel A. Shesternya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sci-prorector@krasgmu.ru
Yuri Yu. Vinnik, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; vinnik33@mail.ru

Азелаиновая кислота как препарат выбора при акне легкой степени тяжести

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

Акне легкой степени тяжести является одним из наиболее распространенных дерматологических состояний, особенно в подростковом и молодом взрослом возрасте. Несмотря на благоприятное течение, даже легкие формы акне могут существенно снижать качество жизни пациентов и требуют своевременной эффективной терапии. Азелаиновая кислота, входящая в состав современных топических средств, обладает доказанным комедонолитическим, противовоспалительным и бактериостатическим действием, не вызывая при этом устойчивости микрофлоры. Это делает ее важным компонентом терапии, особенно в условиях амбулаторной практики. В настоящей работе представлен обзор современных подходов к лечению акне легкой степени тяжести с акцентом на клинический потенциал азелаиновой кислоты. Дополнительно описан опыт применения лекарственного средства Скиноклир, выпускаемого в форме крема с концентрацией 20% и геля с концентрацией 15%. Препарат применялся в рамках амбулаторной практики с документированной фотофиксацией кожного процесса до и после терапии. У всех пациентов было отмечено снижение количества воспалительных и невоспалительных элементов в течение 4–8 нед. Лечение переносилось хорошо, случаев выраженных побочных реакций или отмены терапии не зарегистрировано. Таким образом, азелаиновая кислота в составе препарата Скиноклир демонстрирует хорошую клиническую эффективность и переносимость, подтверждая свою значимость как компонента выбора в терапии акне легкой степени тяжести.

Ключевые слова: акне легкой степени тяжести, азелаиновая кислота, топическая терапия, угревая болезнь, клиническая эффективность

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Азелаиновая кислота как препарат выбора при акне легкой степени тяжести. *Медицинский совет*. 2025;19(14):23–28. <https://doi.org/10.21518/ms2025-358>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Azelaic acid as the treatment of choice for mild acne

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 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

Mild acne is one of the most common dermatological conditions, particularly among adolescents and young adults. Despite its generally favorable course, even mild forms of acne can significantly reduce patients' quality of life and require timely and effective treatment. Azelaic acid, included in modern topical formulations, has well-documented comedolytic, anti-inflammatory, and bacteriostatic properties, without contributing to microbial resistance. This makes it an important component of acne therapy, especially in outpatient clinical settings. This paper presents a review of current approaches to the treatment of mild acne, with a focus on the clinical potential of azelaic acid. In addition, the authors describe clinical experience with the topical medication Skinoclear, available in cream form with a 20% concentration and gel form with a 15% concentration. The product was used in outpatient practice, with photographic documentation of the skin condition before and after treatment. All patients showed a reduction in both inflammatory and non-inflammatory lesions within 4 to 8 weeks. The treatment was well tolerated, with no reported significant adverse reactions or treatment discontinuations. Thus, azelaic acid as part of the Skinoclear formulation demonstrates good clinical efficacy and tolerability, supporting its role as a treatment of choice in the management of mild acne.

Keywords: mild acne, azelaic acid, topical therapy, acne vulgaris, clinical efficacy

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. Azelaic acid as the treatment of choice for mild acne. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-358>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акне – это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез.

Акне легкой степени тяжести является одним из наиболее распространенных дерматологических состояний, особенно в подростковом возрасте. Наряду с высокой распространенностью, даже легкие формы угревой болезни могут значительно ухудшать качество жизни и требуют своевременного, хорошо переносимого и эффективного лечения. В последние десятилетия азелаиновая кислота (АЗК) заняла устойчивое место в терапии акне благодаря своей высокой безопасности, многофакторному механизму действия и хорошей переносимости.

АЗК широко распространена в природе – она содержится в злаках, таких как рожь, пшеница и ячмень [1].

В организме человека она в небольшом количестве присутствует в моче здоровых людей в качестве физиологического метаболита, образующегося при оксидации жирных кислот. Кроме того, на поверхности кожи человека АЗК синтезируется и выделяется *Pityrosporum ovale*.

Открытие дерматологического значения АЗК относится к 1970-м гг., когда в Риме дерматолог впервые обратил внимание на выраженную депигментацию очагов отрубевидного лишая [2].

Впоследствии было установлено, что дрожжеподобный гриб *Malassezia furfur*, являющийся нормальным кожным сапрофитом, способен разрушать ненасыщенные жирные кислоты с образованием дикарбоновых кислот с длиной цепи от C8 до C12, включая АЗК, обладающую ингибирующим действием на меланоциты [3].

Впервые АЗК была применена в комбинации с хирургическим лечением у пациентов с меланомой в 1980 г. [4].

В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили, что АЗК обладает широким спектром биологических эффектов: антибактериальным, противовоспалительным, антиоксидантным и кератолитическим. В настоящее время АЗК активно используется в лечении таких кожных заболеваний, как розацеа, акне, мелазма, поствоспалительная гиперпигментация и поствоспалительная эритема.

В последние годы наблюдается рост интереса к АЗК в косметологии, что подчеркивает ее высокий потенциал для широкого применения.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АЗЕЛАИНОВОЙ КИСЛОТЫ

АЗК представляет собой предельную (насыщенную) дикарбоновую кислоту с линейной цепью, имеет молекулярную формулу $C_9H_{16}O_4$ и молекулярную массу 188,22 г/моль. Благодаря наличию двух карбоксильных групп она диссоциирует как слабая кислота в водных растворах, имея два значения кислотности: $pK_{a1} = 4,5$ и $pK_{a2} = 5,3$.

Поглощение АЗК кожей значительно зависит от pH среды и степени диссоциации в составе препарата для наружного применения. В отличие от большинства веществ, повышение степени диссоциации способствует увеличению

скорости проникновения АЗК в кожу. Вероятно, это связано с тем, что при большей диссоциации повышается растворимость АЗК в препарате, что, в свою очередь, улучшает ее общую проницаемость через кожный барьер [5].

Механизм действия азелаиновой кислоты многокомпонентен

Одним из ключевых терапевтических эффектов АЗК является ее бактериостатическая активность. Согласно результатам исследований *in vitro*, АЗК ингибирует рост ряда микроорганизмов, включая *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Показано, что эффективность антибактериального действия АЗК зависит от концентрации препарата и pH среды – при более высокой концентрации и низком pH эффект выражен значительно сильнее.

АЗК не вызывает развития резистентности у бактерий, что особенно важно в условиях распространенной антибиотикорезистентности среди кожной микробиоты. Более того, АЗК демонстрирует активность против антибиотикоустойчивых штаммов *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus aureus*, что подтверждает уникальность ее механизма действия.

На молекулярном уровне предполагается, что АЗК проникает через бактериальную мембрану неспецифическим путем, используя ионные транспортеры, и снижает внутриклеточный pH, нарушая тем самым кислотно-щелочной гомеостаз бактерии. Для поддержания жизненно важного pH-баланса микроорганизм вынужден тратить значительные энергетические ресурсы, что приводит к снижению его жизнеспособности и, в ряде случаев, к гибели. Дополнительно установлено, что АЗК ингибирует активность бактериального фермента тiorедоксинредуктазы, участвующего в синтезе белков и ДНК, что еще более усиливает ее антимикробное действие.

Данные клинических исследований подтверждают влияние АЗК на микробиом кожи. В одном из исследований 55 пациентов с акне ежедневно наносили 15% гель с АЗК на протяжении 28 дней. В результате было отмечено улучшение микробного разнообразия в области поражений: отмечалось умеренное снижение численности бактерий рода *Propionibacterium* и стафилококков, а также значительное увеличение количества лактобактерий, ассоциированных со здоровой кожей. При длительном применении уровни *Propionibacterium* и *Staphylococcus* приближались к таковым у здоровых участников без акне.

Кроме того, в другом эксперименте *in vitro* была изучена активность микро- и нанокристаллической формы АЗК против *Propionibacterium acnes*. Полученные результаты подтвердили ее более выраженное антибактериальное и противовоспалительное действие по сравнению со стандартной формулой АЗК, что открывает перспективы для разработки усовершенствованных лекарственных форм с повышенной биодоступностью и клинической эффективностью [6–10].

Одним из важных патогенетических звеньев в развитии акне является фолликулярный гиперкератоз, приводящий к закупорке устьев сальных желез и формированию комедонов. АЗК проявляет умеренное, обратимое антигиперкератотическое действие, влияя на пролиферацию

и дифференцировку кератиноцитов. Установлено, что этот эффект является дозо- и времязависимым.

Механизм антикератотического действия АЗК связан с ее влиянием на митохондриальный и эндоплазматический аппарат кератиноцитов. Исследования показали, что под действием АЗК наблюдается набухание митохондрий и дилатация гранулярной эндоплазматической сети, что нарушает процессы дифференцировки, особенно терминальной дифференцировки кератиноцитов.

Ключевыми маркерами терминальной дифференцировки эпидермальных клеток являются кератогиалиновые гранулы и филлагрин. Филлагрин отвечает за агрегацию кератиновых филаментов и образование тенофиламентных пучков – структурного каркаса зрелых кератиноцитов. Под действием АЗК отмечается замедление синтеза филлагрина, уменьшение размера и количества кератогиалиновых гранул, а также редукция тенофиламентных структур, что приводит к нормализации процессов ороговения.

Дополнительно АЗК обратимо ингибирует синтез ДНК, РНК и белков в кератиноцитах, ограничивая их чрезмерную пролиферацию, не вызывая при этом необратимых повреждений, что делает ее безопасной для длительного применения.

Эффективность антикератотического действия АЗК была подтверждена в ряде клинических исследований. Так, при нанесении дважды в день 20% крема с АЗК в течение 8–12 нед. у пациентов с акне наблюдалось существенное снижение степени интра- и интерфолликулярного гиперкератоза, а также значительное уменьшение количества и размеров кератогиалиновых гранул в фолликулярных и эпидермальных кератиноцитах.

В другом сравнительном исследовании изучали влияние 20% крема АЗК, 0,05% крема с ретиноевой кислотой (РК) и плацебо на показатели кератинизации при акне. 30 пациентов были случайным образом распределены на 3 равные группы, получавшие либо 20% крем АЗК дважды в день, либо РК один раз в день, либо плацебо. Оба активных препарата – АЗК и РК – показали достоверное снижение количества комедонов по сравнению с плацебо, причем эффект АЗК по уменьшению фолликулярного гиперкератоза оказался сопоставимым с действием РК [11–13].

Уникальным свойством АЗК является ее селективная способность подавлять активность меланоцитов, участвующих в патологической пигментации кожи. В отличие от большинства веществ, оказывающих депигментирующее действие, АЗК избирательно влияет на гиперактивные или трансформированные меланоциты, не затрагивая при этом нормальные клетки. Предполагается, что данная селективность обусловлена повышенной проницаемостью мембраны атипичных меланоцитов для молекул АЗК, что позволяет ей проникать в клетки-мишени с большей эффективностью.

Механизм антимеланогенного действия АЗК реализуется через несколько взаимодополняющих путей. Во-первых, *in vitro* исследования показали, что АЗК способна проникать в цитоплазму меланоцитов, нарушать митохондриальное дыхание и вызывать дилатацию шероховатой эндоплазматической сети, что сопровождается угнетением синтеза ДНК и, как следствие, снижением пролиферации

и дифференцировки меланоцитов. Таким образом, препарат оказывает тормозящее влияние на клеточную активность пигментных клеток.

Во-вторых, АЗК конкурентно ингибирует тирозиназу – ключевой фермент в биосинтезе меланина. Подавляя активность тирозиназы, АЗК эффективно прерывает цепь биохимических превращений, ведущих к синтезу меланина, что делает ее особенно эффективной при нарушениях пигментации.

Клинические исследования подтверждают эффективность АЗК в терапии различных состояний, сопровождающихся гиперпигментацией. Наиболее широко АЗК применяется при таких дерматологических патологиях, как мелазма и поствоспалительная гиперпигментация. Применение кремов с 20% концентрацией АЗК в течение 8–24 нед. приводит к достоверному снижению интенсивности пигментации и выравниванию тона кожи, при этом препарат хорошо переносится и может использоваться в течение длительного времени без выраженных побочных эффектов [14–16].

Помимо антибактериальных, кератолитических и депигментирующих эффектов, АЗК демонстрирует выраженные антиоксидантные и противовоспалительные свойства, что расширяет спектр ее клинического применения в дерматологии. Эти эффекты тесно взаимосвязаны и реализуются через несколько ключевых молекулярных механизмов. Антиоксидантное действие АЗК обусловлено ее способностью конкурентно ингибировать активность ряда окислительно-восстановительных ферментов, включая тирозиназу и тиоредоксинредуктазу. В условиях окислительного стресса, характерного для воспалительных кожных заболеваний, особенно важным является влияние АЗК на нейтрофилы – основные источники реактивных форм кислорода в ранние фазы воспаления. Исследования показали, что АЗК дозозависимо ингибирует продукцию гидроксильных радикалов ($\text{OH}\cdot$) и супероксид-анионов ($\text{O}_2\cdot^-$), подавляя активацию NADPH-оксидазы (NOX) – ферментного комплекса, ответственного за генерацию реактивных форм кислорода в нейтрофилах.

Противовоспалительное действие АЗК также реализуется через влияние на внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие экспрессию провоспалительных цитокинов. Было показано, что АЗК ингибирует фосфорилирование белка p38 MAPK и нарушает транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B в ядро, тем самым подавляя активацию каскада воспалительных реакций. Кроме того, АЗК активирует ядерный рецептор PPAR γ , который играет регуляторную роль в угнетении транскрипции NF- κ B, снижая синтез цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α . Дополнительный вклад в противовоспалительный эффект АЗК вносит ее способность ингибировать перекисное окисление арахидоновой кислоты, снижая продукцию таких медиаторов воспаления, как простагландин E2, тромбоксан и лейкотриены, которые играют ключевую роль в хронизации воспаления.

Особое значение имеет участие АЗК в регуляции врожденного иммунитета кожи. В частности, АЗК ингибирует экспрессию Toll-подобного рецептора 2 (TLR2). Этот рецептор, участвующий в распознавании патогенов, играет ключевую роль в патогенезе розacea и акне.

Повышенная экспрессия TLR2 у пациентов с розацеа приводит к стимуляции кератиноцитов, синтезирующих сериновые протеазы, такие как KLK5, которые, в свою очередь, активируют антимикробный пептид LL-37. LL-37 усиливает воспаление, связываясь с TLR2 и активируя путь NF-κB, формируя порочный круг хронического воспаления.

Исследования продемонстрировали, что АЗК эффективно подавляет TLR2, KLK5 и LL-37, что служит обоснованием ее эффективности при папуло-пустулезной форме розацеа. Аналогичные механизмы отмечаются и при акне: *Propionibacterium acnes* активирует TLR2, что провоцирует воспалительную реакцию. АЗК, ингибируя этот путь, способствует уменьшению воспалительных проявлений при акне, одновременно воздействуя на ключевые звенья иммунного ответа кожи [17–22].

Таким образом, АЗК, благодаря сочетанию кератолитического, бактериостатического, антимеланогенного, антиоксидантного и противовоспалительного действий, оказывает комплексное влияние на патогенез воспалительных дерматозов. АЗК ингибирует NF-κB, MAPK, IL-1β, TNF-α, IL-6 и TLR2, снижая воспаление; нормализует процессы ороговения и уменьшает формирование комедонов; оказывает устойчивый антимикробный эффект без индукции резистентности и восстанавливает микробиом кожи; селективно подавляет активность меланоцитов и синтез меланина, устраняя гиперпигментацию. Эти свойства делают ее эффективным и безопасным средством терапии акне, розацеа, мелазмы и поствоспалительных изменений кожи.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПРИ АКНЕ

АЗК зарекомендовала себя как эффективное средство для лечения как невоспалительных, так и воспалительных форм акне, проявляя сопоставимую эффективность с адапаленом. Препарат чаще всего используется в концентрациях 15% и 20%, а в клинической практике его все чаще назначают в качестве средства второй линии, особенно при наличии противопоказаний или чувствительности к ретиноидам и антибиотикам. Согласно клиническим рекомендациям, АЗК получила средний уровень доказательности для лечения акне и рекомендована как поддерживающая терапия, способная пролонгировать ремиссию и предотвращать рецидивы заболевания.

Одним из предполагаемых механизмов действия АЗК при акне является ингибирование секреции кожного сала, хотя точный молекулярный путь этого действия пока не установлен. В клиническом исследовании с участием 35 пациентов с акне было показано, что нанесение 30% раствора АЗК (pH 2.4) на кожу лица в течение 10 мин каждые 2 нед. (всего 6 процедур) приводит к значительному снижению секреции себума, уменьшению общего числа высыпаний и их выраженности. В другом исследовании оценивалось влияние 20% раствора АЗК на активность сальных желез. Результаты показали, что снижение их активности сохранялось даже через 12 нед. после окончания терапии, что указывает на длительный ингибирующий эффект пилингов с АЗК и устойчивое улучшение течения акне.

Особое значение имеет влияние АЗК на поствоспалительные изменения кожи, включая поствоспалительную эритему и гиперпигментацию. В исследовании с участием 72 пациентов с легкой и среднетяжелой формой акне пациенты были разделены на 2 группы: одна применяла 15% гель АЗК дважды в день в течение 12 нед., другая – плацебо. У пациентов, получавших АЗК, наблюдалось существенное снижение индекса оценки гиперпигментации и уровня меланина в очагах поражения, а также меньшее количество побочных эффектов, что подтверждает эффективность и безопасность АЗК в коррекции постакне.

Важным аспектом терапии акне является улучшение качества жизни пациента, особенно у женщин с хроническим или рецидивирующим течением. В крупном исследовании с участием 251 женщины с акне легкой и средней степени тяжести применение 20% крема АЗК дважды в день в течение 12 нед. привело к снижению индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index) с медианного значения 9 до 5. Более 90% врачей и пациентов оценили переносимость терапии как «хорошую» или «отличную».

Совокупность клинических данных последних лет подтверждает, что АЗК – это безопасное, эффективное и хорошо переносимое средство в лечении акне. В ряде обзоров и метаанализов, проведенных за последние 5 лет, отмечен рост интереса к применению АЗК как в виде монотерапии, так и в составе комплексных схем лечения [23–31].

Препарат Скиноклир – это наружное средство на основе АЗК, предназначенное для лечения акне и связанных с ним кожных проявлений, включая поствоспалительную гиперпигментацию. Препарат обладает противовоспалительным, антибактериальным, себорегулирующим и кератолитическим действием. АЗК подавляет рост *Propionibacterium acnes*, нормализует процесс ороговения, снижает выработку кожного сала и осветляет пигментные пятна, что делает Скиноклир эффективным как при воспалительных, так и при невоспалительных формах акне.

Препарат выпускается в 2 формах:

- Гель Скиноклир 15% – оптимален для жирной и комбинированной кожи, быстро впитывается и не закупоривает поры.
- Крем Скиноклир 20% – подходит для сухой, чувствительной или нормальной кожи, может быть предпочтителен при наличии выраженной поствоспалительной гиперпигментации.

Выбор между формами зависит от типа кожи и клинической картины: гель рекомендуется пациентам с активными воспалительными элементами и повышенной сальностью, крем – при сухости, чувствительности и необходимости выравнивания тона кожи.

Скиноклир наносится дважды в день – утром и вечером – на предварительно очищенную и высушенную кожу. При возникновении раздражения частоту нанесения можно сократить до одного раза в день. Видимый эффект обычно развивается в течение 2–4 нед., а устойчивое улучшение достигается при курсовом применении.

Клинические исследования и постмаркетинговые данные показывают, что АЗК снижает количество воспалительных элементов (папул и пустул) на 30–60% уже через месяц применения; способствует регрессу комедонов

● **Рисунок 1.** Пациентка Д., 19 лет. Динамика на фоне 16 нед. терапии препаратом Скиноклир

● **Figure 1.** Patient D., 19 years old. Progress over 16 weeks of therapy with Skinoclear



и гиперпигментированных пятен; может быть эффективна в поддерживающей терапии после курсов системных ретиноидов или антибиотиков; хорошо переносится и допускается к применению у беременных и кормящих женщин по согласованию с врачом.

Скиноклир получил положительные оценки за комбинацию эффективности и мягкости действия, что делает его удобным и безопасным средством для длительной терапии и профилактики рецидивов акне.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Под нашим наблюдением находились 3 пациентки с акне, которым была назначена топическая терапия препаратом Скиноклир. 2 пациентки (рис. 1, 2) использовали Скиноклир в форме 15% геля, оптимального для жирной кожи с преобладанием воспалительных элементов; 3-й пациентке (рис. 3) с чувствительной кожей и поствоспалительной гиперпигментацией был рекомендован 20% крем. Продолжительность терапии составила от 12 до 16 нед. Во всех случаях наблюдалась положительная динамика: уже к концу 2-го мес. лечения количество воспалительных и невоспалительных элементов снизилось в среднем на 60%, улучшилось общее состояние кожи, уменьшилась выраженность поствоспалительных пятен. Фотофиксация до и после лечения (рис. 1–3) продемонстрировала клинически значимое улучшение. Все пациентки хорошо переносили препарат, случаев отмены лечения или выраженных побочных эффектов зарегистрировано не было. Таким образом, данные наблюдения подтверждают высокую эффективность и безопасность препарата Скиноклир в клинической практике.

● **Рисунок 2.** Пациентка М., 23 года. Динамика на фоне 12 нед. терапии препаратом Скиноклир

● **Figure 2.** Patient M., 23 years old. Progress over 12 weeks of therapy with Skinoclear




● **Рисунок 3.** Пациентка О., 21 год. Динамика на фоне 16 нед. терапии препаратом Скиноклир

● **Figure 3.** Patient O., 21 years old. Progress over 16 weeks of therapy with Skinoclear



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря многофакторному механизму действия, низкому риску развития резистентности и хорошей переносимости АЗК является эффективным и безопасным средством для лечения акне. В последние годы она зарекомендовала себя как перспективный препарат как для монотерапии, так и в составе комбинированных схем. Данные многочисленных клинических исследований подтверждают ее значимость и устойчивое место в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов. 

Поступила / Received 16.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2025

Принята в печать / Accepted 16.07.2025

Список литературы / References

1. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(6):1033–1041. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(87\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70294-1).
2. Nazzaro-Porro M, Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol.* 1978;71(3):205–208. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12547184>.
3. Pandey A, Mishra RK, Tiwari AK, Kumar A, Bajaj AK, Dikshit A. Management of cosmetic embarrassment caused by *Malassezia* spp. with fruticose lichen *Cladia* using phylogenetic approach. *Biomed Res Int.* 2013;2013:169794. <https://doi.org/10.1155/2013/169794>.
4. Nazzaro-Porro M, Passi S, Zina G, Bernengo A, Breathnach A, Gallagher S, Morpurgo G. Effect of azelaic acid on human malignant melanoma. *Lancet.* 1980;1(8178):1109–1111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)91555-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)91555-X).
5. Li N, Wu X, Jia W, Zhang MC, Tan F, Zhang J. Effect of ionization and vehicle on skin absorption and penetration of azelaic acid. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012;38(8):985–994. <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.635376>.
6. Charnock C, Brudeli B, Klaveness J. Evaluation of the antibacterial efficacy of diesters of azelaic acid. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(5):589–596. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2003.12.006>.
7. Ozkan M, Durmaz G, Sabuncu I, Saraçoğlu N, Akgün Y, Ürer SM. Clinical Efficacy of Topical Clindamycin Phosphate and Azelaic Acid on Acne Vulgaris and Emergence of Resistant Coagulase-Negative Staphylococci. *Turk J Med Sci.* 2000;30(5):483–488. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol30/iss5/14/>.
8. Maple PA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sul-

- phadiazine and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 1992;29(6):661–668. <https://doi.org/10.1093/jac/29.6.661>.
9. Farmer M, Jones C, Eady E, Cove J, Cunliffe W. In vitro activity of azelaic acid, benzoyl peroxide and zinc acetate against antibiotic-resistant propionibacteria from acne patients. *J Dermatol Treat*. 1994;5(2):63–65. <https://doi.org/10.3109/09546639409084531>.
 10. Yu W, Shen H, Cai B, Xie Y, Wang Y, Wang J. 15% Azelaic acid gel modify the skin microbiota of acne vulgaris. *J Dermatol Sci Cosmet Technol*. 2024;1(4):100041. <https://doi.org/10.1016/j.jdsct.2024.100041>.
 11. Nguyen QH, Bui TP. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol*. 1995;34(2):75–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1995.tb03583.x>.
 12. Gollnick H. Azelaic acid-pharmacology, toxicology and mechanisms of action on keratinization in vitro and in vivo. *J Dermatol Treat*. 1993;4(1 Suppl.):S3–S7. <https://doi.org/10.3109/09546639309082151>.
 13. Barbareschi M, Hendricks IE, Angius AG, Cattaneo M, Monti M. The anticom- edonic activity of azelaic acid investigated by means of scanning electron microscopy on horny layer biopsy. *J Dermatol Treat*. 1991;2(2):55–57. <https://doi.org/10.3109/09546639109086775>.
 14. Breathnach A. Pharmacological properties of azelaic acid: a rationale for clinical use. *Clin Drug Investig*. 1995;10(Suppl. 2):27–33. <https://doi.org/10.2165/00044011-199500102-00005>.
 15. Mazurek K, Pierzchała E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(3):269–282. <https://doi.org/10.1111/jocd.12217>.
 16. Shucheng H, Zhou X, Du D, Li J, Yu C, Jiang X. Effects of 15% Azelaic Acid Gel in the Management of Post-Inflammatory Erythema and Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Acne Vulgaris. *Dermatol Ther*. 2024;14(5):1293–1314. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01176-2>.
 17. Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotol P, Tuo A et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):570–577. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.019>.
 18. Panday A, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol*. 2015;12(1):5–23. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.89>.
 19. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, Miyachi Y, Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(3):162–166. <https://doi.org/10.1007/BF00372056>.
 20. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl.):S1–S37. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.618>.
 21. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5 Suppl.):S1–S50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.01.019>.
 22. Briganti S, Flori E, Mastrofrancesco A, Kovacs D, Camera E, Ludovici M et al. Azelaic acid reduced senescence-like phenotype in photo-irradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPARγ. *Exp Dermatol*. 2013;22(1):41–47. <https://doi.org/10.1111/exd.12066>.
 23. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Ali Khan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
 24. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>.
 25. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
 26. Thielitz A, Lux A, Wiede A, Kropf S, Papakonstantinou E, Gollnick H. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):789–796. <https://doi.org/10.1111/jdv.12823>.
 27. Szymańska A, Budzisz E, Erkiert-Polguj A. Long-term effect of azelaic acid peel on sebum production in acne. *Dermatol Ther*. 2022;35(1):e15186. <https://doi.org/10.1111/dth.15186>.
 28. Kainz JT, Berghammer G, Auer-Grumbach P, Lackner V, Perl-Convalexius S, Popa R, Wolfesberger B. Azelaic acid 20 % cream: effects on quality of life and disease severity in adult female acne patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(12):1249–1259. <https://doi.org/10.1111/ddg.12889>.
 29. Schaller M, Sebastian M, Röss C, Seidel D, Hennig M. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):966–973. <https://doi.org/10.1111/jdv.13541>.
 30. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(4):282–287. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2011.00580.x>.
 31. Mahajan R, Kanwar AJ, Parsad D, Kumaran MS, Sharma R. Glycolic Acid peels/azelaic Acid 20% cream combination and low potency triple combination lead to similar reduction in melasma severity in ethnic skin: results of a randomized controlled study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(2):147–152. Available at: https://journals.lww.com/ijd/fulltext/2015/60020/glycolic_acid_peels_azelaic_acid_20_cream.6.aspx.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

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

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

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, 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
Артемьева Софья Иосифовна, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института; Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@inbox.ru
Sofya I. Artemyeva, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Researcher of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

Прерывание ГИБТ при псориазе и перспективы восстановления клинического эффекта

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 (IL-23), к которым относится гуселькумаб, демонстрируют высокую эффективность и устойчивый клинический ответ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Однако в реальной клинической практике пациенты нередко сталкиваются с внеплановым прерыванием терапии – по медицинским, социальным или организационным причинам. В данной работе рассматриваются причины отмены, ее клинические последствия и перспективы восстановления ремиссии при возобновлении лечения. Данные исследования VOYAGE 2 и последующих анализов показали, что отмена терапии приводит к постепенной утрате клинического эффекта (медиана времени до потери PASI 90 составляет 15–27 нед.). Тем не менее повторное назначение гуселькумаба позволяет восстановить клинический ответ у 80% и более пациентов. Сохранение ремиссии после отмены терапии ассоциировано с продолжительным подавлением уровней ключевых цитокинов оси IL-23/Th17 – IL-17A, IL-17F и IL-22. Несмотря на потенциал восстановления клинического эффекта, плановая отмена терапии ингибиторами IL-23 не рекомендуется из-за высокого риска рецидива и потери контроля над заболеванием. Однако селективное действие IL-23-блокаторов позволяет модулировать патогенные популяции Th17- и Th22-клеток, сохраняя возможность «перезапуска» иммунного ответа после прерывания. В отличие от других терапевтических опций IL-23-блокаторы в меньшей степени истощают иммунную память и реже вызывают устойчивую утрату ответа. Накопленные данные подчеркивают важность индивидуализированного подхода и рационального выбора терапевтической мишени при управлении псориазом.

Ключевые слова: псориаз, ингибиторы IL-23, гуселькумаб, прерывание терапии, восстановление клинического ответа

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Прерывание ГИБТ при псориазе и перспективы восстановления клинического эффекта. *Медицинский совет*. 2025;19(14):30–36. <https://doi.org/10.21518/ms2025-356>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Withdrawal of biologic therapy in psoriasis and prospects of clinical response recovery

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

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

Abstract

Interleukin-23 (IL-23) inhibitors, including guselkumab, demonstrate high efficacy and a sustained clinical response in patients with moderate-to-severe psoriasis. However, in real-world clinical practice, patients often experience unplanned treatment interruptions due to medical, social, or logistical reasons. This review examines the causes of treatment discontinuation, its clinical consequences, and the prospects for remission recovery upon therapy reinitiation. Data from the VOYAGE 2 study and subsequent analyses have shown that discontinuation of IL-23 inhibitor therapy leads to a gradual loss of clinical effect, with the median time to PASI 90 loss ranging from 15 to 27 weeks. Nevertheless, reinitiation of guselkumab therapy restores a high level of clinical response in 80% or more of patients. Sustained remission after treatment interruption is associated with continued suppression of key cytokines along the IL-23/Th17 axis, including IL-17A, IL-17F, and IL-22. Despite the potential for regaining clinical effect, planned discontinuation of IL-23 inhibitors is not recommended due to the high risk of disease relapse and loss of disease control. However, the selective targeting of IL-23 enables modulation of pathogenic Th17 and Th22 cell populations, preserving the possibility of “resetting” the immune response after interruption. Unlike other therapeutic options, IL-23 inhibitors are less likely to deplete immunological memory and rarely result in a permanent loss of response. The accumulated evidence underscores the importance of an individualized treatment approach and the rational selection of therapeutic targets in the management of psoriasis.

Keywords: psoriasis, IL-23 inhibitors, guselkumab, treatment interruption, clinical response recovery

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. Withdrawal of biologic therapy in psoriasis and prospects of clinical response recovery. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(14):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-356>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуновоспалительное заболевание с системными проявлениями, оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов. В последние годы биологические препараты (ГИБП), нацеленные на ключевые цитокины патогенеза заболевания, радикально изменили терапевтические подходы. Особенно важную роль в этом контексте играют ингибиторы интерлейкина-23 (IL-23), которые продемонстрировали высокую эффективность и стойкость клинического ответа у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом [1].

Более того, по мере накопления клинических данных возрастает интерес к концепции модификации течения заболевания, предполагающей достижение устойчивой ремиссии. Раннее и продолжительное применение гуселькумаба как одного из представителей IL-23-блокаторов ассоциировано с выраженным клиническим эффектом и потенциалом изменения естественного хода псориазической болезни [1].

Тем не менее в реальной клинической практике пациенты нередко сталкиваются с вынужденной «внеплановой» отменой или временным прекращением терапии – по медицинским (инфекции, побочные эффекты), социальным (смена медицинского учреждения, переезд) или организационным причинам (ограниченный доступ к терапии).

ПРЕРЫВАНИЕ ТЕРАПИИ ГИБП: ПРИЧИНЫ, ОБОСНОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

Основные обоснованные причины временного прерывания терапии ГИБП

1. Инфекционные заболевания

Тяжелые острые инфекции, такие как пневмония, грипп, COVID-19 или бактериальные осложнения, требуют временного прекращения иммуносупрессивной терапии, чтобы избежать ухудшения состояния.

В большинстве рекомендаций (например, EADV, AAD), а также в инструкциях по применению препаратов указано, что терапию ГИБП следует приостанавливать на время активной инфекции, особенно если она сопровождается лихорадкой или системными проявлениями. Возобновление терапии происходит в момент разрешения или начала адекватной терапии инфекции. Однако решение принимается индивидуально, в т. ч. после согласования с врачом-терапевтом или инфекционистом. Пациенты, получающие терапию ГИБП, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков клинически значимой хронической или острой инфекции им следует обратиться за медицинской помощью.

2. Вакцинация

Проведение вакцинации у пациентов с псориазом, получающих генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) или традиционные системные препараты, представляет собой важный аспект комплексного ведения, особенно в контексте повышенного риска инфекций.

Вопрос вакцинации на фоне ГИБП особенно актуализировался в пандемию COVID-19.

Инактивированные вакцины (например, против гриппа или COVID-19) считаются безопасными и не требуют отмены терапии. Однако проведение такой вакцинопрофилактики не должно совпадать с датой очередного введения ГИБП, а инициацию ГИБТ следует также отложить в индивидуальном порядке.

Напротив, живые вакцины противопоказаны на фоне ГИБТ и требуется отмена препарата за 4–12 нед. (за 2–3 периода полувыведения препарата) до вакцинации, также рекомендована отсрочка возобновления терапии после вакцинации на 2–4 нед.

При этом ингибиторы IL-23, обладая высокой избирательностью и минимальным влиянием на иммунную память, теоретически представляют собой более безопасный класс для возможного возобновления терапии после вакцинации.

В условиях пандемий, глобальных программ иммунизации и частых внеплановых медицинских вмешательств, вакцинация становится неотъемлемым элементом долгосрочной стратегии лечения пациентов с псориазом, получающих иммуносупрессивную терапию. В связи с этим рекомендуется рассматривать вопрос вакцинации пациентов до инициации ГИБТ [2].

3. Беременность и планирование семьи

Тератогенность и отмена терапии. Несмотря на то что большинство ГИБП, в частности моноклональные антитела (например, ингибиторы IL-23), не обладают доказанной тератогенностью, беременность по-прежнему рассматривается как противопоказание к их применению, особенно в первом триместре. Гуселькумаб классифицируется как препарат с ограниченными данными по безопасности при беременности, и его использование не рекомендовано без крайней необходимости.

При планировании беременности терапию часто отменяют заранее с учетом периода полувыведения препарата (например, за 15–20 нед. до зачатия).

Данные систематических обзоров. Согласно систематическому обзору и метаанализу Sánchez-García, в литературе представлено лишь ограниченное число систематических обзоров, касающихся безопасности применения ГИБП при беременности [3].

Большинство из них включают женщин с различными иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, что ограничивает возможность экстраполяции результатов на пациенток с псориазом, поскольку режимы терапии, характеристики, сопутствующие заболевания и особенности течения разных воспалительных болезней различаются.

Недостаток информации часто приводит к отмене биологической терапии на этапе планирования беременности и во время гестации, что способствует обострениям болезни. Это создает высокий спрос на научные доказательства.

Дефицит знаний у специалистов. Опрос специалистов в 2021 г. показал [4], что врачи-дерматовенерологи

и ревматологи испытывают недостаточную уверенность в вопросах беременности и планирования семьи при ведении пациентов с псориазом; предпочитают передавать обсуждение этих вопросов врачам-акушерам-гинекологам; склонны считать все ГИБП противопоказанными при беременности.

Аналогичные результаты показало исследование PREGNAN-PSO: только 28% дерматологов были знакомы с актуальными рекомендациями по лечению псориаза во время беременности и лишь 21% считали их адекватными [5].

Переживания пациенток. Согласно онлайн-опросу, 24% женщин с кожными и суставными иммуновоспалительными заболеваниями отмечали, что заболевание повлияло на их решение о планировании беременности, главным образом из-за страха обострений и потенциального вреда терапии для плода [6].

Результаты исследований: PSOLAR и другие данные. Результаты метаанализа, охватившего 739 беременностей, описанных в 51 исследовании, большинство из которых представлены клиническими случаями (45,1%) и сериями случаев (29,4%) [3] и данных регистра PSOLAR [7], показали, что:

- Частота выкидышей (10–20%) и врожденных аномалий (2–5,5%) сопоставима с общей популяцией.

- В PSOLAR частота врожденных аномалий (0,8%) была ниже среднего показателя по США (около 3%).

- Частота преждевременных родов в PSOLAR составила 9,1%, что выше, чем в общей европейской популяции (5–9%).

Беременность была относительно распространена у женщин со среднетяжелым и тяжелым псориазом по данным регистра PSOLAR. Однако ежегодный коэффициент фертильности (18,9 на 1000 женщин 18–45 лет) был ниже, чем в общей популяции США (59,1 на 1000 женщин 15–44 лет). В 56,4% случаев наблюдалось воздействие ГИБП в пренатальный период, и в целом исходы беременности были положительными.

Исходы беременности в целом были схожими во всех группах, получавших биологические препараты, а исходы родов при воздействии ГИБП не отличались от таковых у пациентов, получающих небιологические методы лечения. [7]

Противоречия в литературе. Некоторые метаанализы указывают на повышенный риск преждевременных родов и врожденных аномалий при приеме ингибиторов ФНО, в то время как другие не выявили отличий от общей популяции. Следует учитывать, что сопутствующие заболевания (ожирение, депрессия, гипертония) могут искажать результаты [8, 9].

Механизмы трансплацентарной передачи IgG. Наибольший тератогенный риск приходится на первый триместр, когда транспорт IgG через плаценту ограничен. Уровни IgG в пупочной вене плода не превышают материнские до третьего триместра, когда активный перенос усиливается за счет экспрессии неонатальных Fc-рецепторов на синцитиотрофобласте [10, 11].

Во втором и третьем триместрах происходит активная передача IgG1 – наиболее легко транспортируемого подтипа. Сюда относятся: адалимумаб, инфликсимаб,

секукинумаб, устекинумаб, гуселькумаб, ризанкизумаб, тилдракизумаб, бимекизумаб.

IgG4 (иксекизумаб), IgG3 и IgG2 (бродалумаб) обладают меньшей проницаемостью.

Цертолизумаб пегол и этанерцепт почти не проникают через плаценту из-за отсутствия Fc-рецептора [12].

Ограниченность данных и перенос в поздние сроки. Исследования указывают, что большинство случаев воздействия ГИБП (72,4%) происходило в первом триместре, что ограничивает возможность обобщения данных. Хотя перенос антител IgG начинается во втором триместре, не все моноклональные антитела одинаково связываются с Fc-рецепторами [13, 14].

Иммуносупрессия новорожденных и долгосрочные риски. Продолжение терапии в третьем триместре связано с потенциальным иммуносупрессивным эффектом у новорожденных, в связи с чем в настоящее время рекомендовано избегать применения живых вакцин у таких детей до 6 мес.

Тем не менее долгосрочные последствия практически не исследованы: только 12 публикаций упоминали отдаленные исходы и лишь два случая неонатальных инфекций были задокументированы.

Таким образом, данные показывают, что воздействие ГИБП во время беременности не связано с повышенным риском выкидышей или врожденных аномалий. Результаты остаются согласованными для различных классов генно-инженерных биологических препаратов. Однако для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования, в частности крупные когортные исследования с учетом сопутствующих факторов и создание специализированных регистров фармаконадзора для женщин с псориазом.

4. Плановые хирургические вмешательства

При подготовке к оперативным вмешательствам, особенно с риском инфицирования, ГИБП могут быть временно отменены.

Как правило, ориентируются на длительность периода полураспада препарата и делают перерыв на 1–2 интервала дозирования до и после вмешательства.

Возобновление терапии возможно после стабилизации послеоперационного состояния и отсутствия признаков инфекции.

5. Личные и социальные причины отмены ГИБП

Некоторые пациенты временно прекращают терапию из-за финансовых трудностей, переезда или смены медицинского учреждения, перерывов в поставках препарата, самостоятельного желания «отдохнуть» от лечения.

Хотя эти причины не являются медицински обоснованными, в реальной клинической практике они часто встречаются и требуют понимания со стороны врача и четкого плана мониторинга.

Тактика ведения при прерывании терапии

Планирование и информирование пациента. Пациент должен быть осведомлен о возможных рисках возврата симптомов и потери контроля при отмене ГИБП. Важно

объяснить, что даже временная отмена может привести к ухудшению состояния.

Рекомендуется проводить регулярные осмотры и контроль PASI, DLQI и других индикаторов активности заболевания.

Реинициация терапии. При повторном назначении ГИБП, особенно ингибиторов IL-23, таких как гуселькумаб, не требуется проведения повторного инициального курса, и большинство пациентов восстанавливают ответ без потери эффективности. Однако в случае выраженного обострения на фоне отмены и более длительного перерыва введений возможно проведение и повторной инициации по схеме.

Альтернативные меры в период отмены. При необходимости временного контроля во время отмены ГИБП могут применяться наружные средства, фототерапия (на любом этапе) или классические системные препараты (например, метотрексат, циклоспорин) как временная мера (только в случае отмены терапии по личным или социальным причинам).

Гуселькумаб при вынужденной отмене терапии: анализ ремиссии и повторного ответа

Появление ингибиторов интерлейкина-23 (IL-23) ознаменовало важный этап в эволюции терапии псориаза. Препараты данной группы, в частности гуселькумаб, селективное моноклональное антитело к субъединице p19 IL-23, продемонстрировали высокую эффективность в ряде ключевых клинических исследований (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ECLIPSE), обеспечивая устойчивое достижение PASI 90 и PASI 100 при благоприятном профиле безопасности и низкой частоте вторичной утраты ответа [15–18].

Современные представления о патогенезе псориаза и результаты последних клинических исследований позволяют рассматривать ингибиторы IL-23, препарат гуселькумаб, не только как высокоэффективное средство контроля симптомов, но и как инструмент потенциальной модификации течения заболевания. Концепция модификации заболевания (МЗ), предполагающая устойчивое снижение воспалительной активности с возможностью достижения длительной ремиссии без активной терапии, нашла подтверждение в данных исследования GUIDE. Раннее назначение гуселькумаба у пациентов с коротким анамнезом тяжелого псориаза (≤ 2 лет) значительно повышает частоту достижения статуса суперответчика (PASI = 0) и ассоциировано с более длительными периодами ремиссии без терапии по сравнению с пациентами, у которых заболевание имеет длительное течение. Более того, у этих пациентов наблюдается высокий уровень поддержания клинического ответа даже после отмены препарата. Эти данные подчеркивают не только терапевтический потенциал гуселькумаба, но и его значение в изменении естественного течения псориазической болезни, особенно при раннем вмешательстве [1].

Длительное применение препарата демонстрирует устойчивость клинического эффекта, снижение системного воспаления и улучшение показателей качества жизни,

что подтверждает его роль как ключевого компонента стратегии долговременного управления псориазом [1].

Хотя непрерывное применение ГИБП является предпочтительной стратегией достижения и поддержания ремиссии, реальная клиническая практика нередко требует временного прерывания терапии. В таких случаях встает важный клинический вопрос: какова устойчивость ремиссии после отмены препарата и возможно ли ее восстановление при возобновлении терапии?

Исследование VOYAGE 2, включавшее рандомизированную часть по отмене терапии гуселькумабом, продемонстрировало, что у пациентов, достигших PASI 90 на 28-й нед. и прошедших рандомизацию в группу отмены гуселькумаба, в 30,6% случаев отмечена потеря $\geq 50\%$ PASI-ответа к 52-й нед., 49,1% – к 60-й нед., 67,6% – к 72-й нед., а остальные 32,4% сохраняли клинический эффект и были повторно переведены на терапию на 72-й нед. по протоколу. Таким образом, медианное время до клинически значимой потери ответа составило от 15 до 27 нед. в зависимости от пациента и определения потери (например, PASI < 75 или потеря $\geq 50\%$ от ответа на 28-й нед.).

Более 80% среди данных пациентов при повторном введении препарата вновь достигли исходного уровня клинического эффекта без необходимости в инициальном курсе. Эти данные были подтверждены в ретроспективных и проспективных исследованиях, что указывает на высокую вероятность полного восстановления ответа после отмены IL-23-блокаторов [19, 20].

По данным многоцентрового когортного исследования Huang, в которое были включены 991 пациент со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавших ГИБП, наибольшую продолжительность ремиссии после отмены биологического препарата продемонстрировали ингибиторы IL-23, тогда как более короткий период до рецидива отмечен при терапии ингибиторами ФНО- α . Анализ с использованием расширенной модели Кокса выявил ряд значимых прогностических факторов рецидива: механизм действия биопрепарата, число предыдущих отмен терапии (ОР 1,23; 95% ДИ 1,13–1,33), длительность достижения PASI 50 (ОР 1,01; 95% ДИ 1,00–1,02), максимальное улучшение PASI (ОР 0,98; 95% ДИ 0,98–0,99) и уровень PASI на момент отмены (ОР 1,03; 95% ДИ 1,01–1,05). Авторы подтвердили, что повторное назначение биологической терапии может быть эффективным, но вероятность достижения прежнего уровня ответа снижается с каждым новым циклом терапии. Это подчеркивает необходимость осторожного подхода к стратегии прерывания и возобновления лечения, особенно у пациентов с частыми рецидивами. Авторы также указывают, что возобновление терапии ингибиторами IL-23 связано с лучшими результатами по сравнению с другими ГИБП [21].

Подобные результаты объясняются уникальным механизмом действия IL-23-ингибиторов, направленным на селективную модуляцию оси IL-23/Th17 без полного подавления иммунной активности. IL-23 регулирует устойчивые популяции Th17/Th22-клеток, не вызывая их истощения, что обеспечивает сохранение иммунной памяти и возможность

перезапуска иммунного контроля при повторной экспозиции. Более того, фармакодинамические особенности гуселькумаба обеспечивают длительное подавление ключевых провоспалительных цитокинов – IL-17A, IL-17F и IL-22 даже после прекращения терапии, что у части пациентов позволяет сохранять ремиссию в течение более длительного срока.

В отличие от ингибиторов TNF- α или IL-17, для которых после отмены терапии наблюдается более высокая частота вторичной неэффективности и выработки нейтрализующих антител, IL-23-блокаторы демонстрируют меньшую склонность к устойчивой утрате ответа. Это делает их предпочтительным выбором в сценариях вынужденной отмены лечения [22, 23].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Под нашим наблюдением на базе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» находится пациент 48 лет с анамнезом вульгарного псориаза продолжительностью более 10 лет. Ранее получал различные методы терапии: наружные средства, курсы узкополосной фототерапии, а также системное лечение метотрексатом, которое сопровождалось кратковременным улучшением и последующим обострением. При обращении уровень активности заболевания оценивался как тяжелый: индекс PASI составлял 47,3 (рис. 1), индекс DLQI – 18 баллов.

На основании тяжести клинической картины и неэффективности предыдущих методов терапии пациенту была инициирована терапия препаратом гуселькумаб по стандартной схеме. Уже к 16-й нед. лечения наблюдалось практически полное очищение кожи (PASI 90), далее достижение PASI 100, что соответствовало полному клиническому очищению кожи (рис. 2) при значительном улучшении качества жизни (DLQI 1).

Терапия продолжалась с сохранением полной ремиссии вплоть до 70-й нед., когда лечение было прервано в связи с переездом пациента в другой регион. На фоне отмены препарата в течение последующих недель наблюдалось сохранение ремиссии, первые признаки рецидива появились к 96-й нед. с увеличением площади поражения, зуда и снижением PASI-ответа до PASI 50 (рис. 3).

С 96-й нед. терапия гуселькумабом была возобновлена без повторной инициальной фазы. Уже к 108-й нед. (12-я нед. после возобновления лечения) был вновь достигнут уровень PASI 90 (рис. 4),

а к 120-й нед. – повторное достижение PASI 100, что подтверждало высокую вероятность восстановления клинического эффекта после вынужденного перерыва.

Данный случай подчеркивает клиническую значимость IL-23-блокаторов как терапевтического класса, сохраняющего эффективность при реинициации терапии, а также необходимость продолжения лечения в рамках длительного контроля хронического воспалительного процесса (рис. 5).

Тем не менее, несмотря на устойчивость клинического эффекта IL-23-блокаторов, плановая отмена терапии без объективных показаний не рекомендуется, учитывая хронический рецидивирующий характер псориаза. В каждом клиническом случае требуется индивидуализированный подход с учетом факторов риска потери ответа, мониторинга состояния пациента и оценки перспектив восстановления эффекта при повторном введении препарата.

Таким образом, накопленные данные подтверждают, что ингибиторы IL-23, и в частности гуселькумаб, обладают

● **Рисунок 1.** Клинические проявления у пациента до начала терапии гуселькумабом (неделя 0, PASI 47,3)

● **Figure 1.** Clinical presentation of the patient before initiation of guselkumab therapy (week 0, PASI 47.3)



● **Рисунок 2.** Достижение полной ремиссии у пациента (PASI 100) на 16-й нед. терапии гуселькумабом

● **Figure 2.** Achievement of complete remission in the patient (PASI 100) at week 16 of guselkumab therapy



● **Рисунок 3.** Рецидив псориаза после отмены терапии гуселькумабом (96-я нед. наблюдения)

● **Figure 3.** Recurrence of psoriasis after discontinuation of guselkumab therapy (week 96 of follow-up)



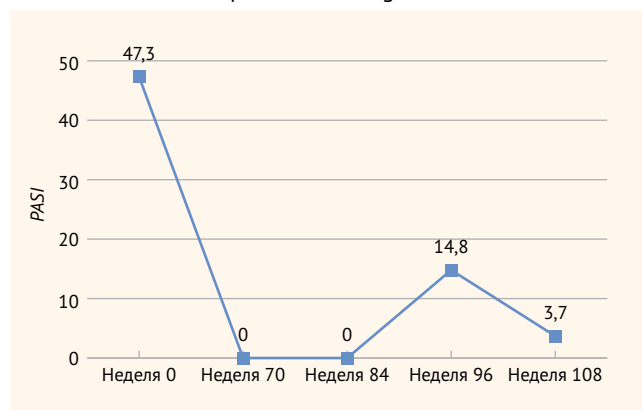
● **Рисунок 4.** Восстановление клинического ответа (PASI 90) на фоне повторного введения гуселькумаба (108-я нед.)

● **Figure 4.** Restoration of clinical response (PASI 90) following reinitiation of guselkumab therapy (week 108)



● **Рисунок 5.** Динамика индекса PASI у пациента на фоне первичной терапии гуселькумабом, отмены на 70-й нед. и восстановления ответа после реинициации

● **Figure 5.** Dynamics of the PASI score in the patient during initial guselkumab therapy, discontinuation at week 70, and restoration of response following reinitiation



высоким потенциалом восстановления клинической эффективности после вынужденного перерыва. Это открывает возможности для гибкости в ведении пациентов, обеспечивая персонализированный подход в условиях, когда непрерывность терапии может быть нарушена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прерывание терапии генно-инженерными биологическими препаратами, включая ингибиторы интерлейкина-23, остается актуальной клинической задачей, обусловленной как медицинскими, так и немедицинскими причинами. Несмотря на хронический и рецидивирующий характер псориаза, данные клинических исследований

и реальной клинической практики показывают, что гуселькумаб способен обеспечивать устойчивый клинический эффект даже после временной отмены, а повторное введение препарата позволяет большинству пациентов восстановить исходный уровень ответа без необходимости повторного инициального курса.

Помимо этого, раннее и продолжительное применение гуселькумаба может не только обеспечивать клинический контроль, но и способствовать модификации течения псориаза, открывая новые возможности для долговременного управления заболеванием.

Фармакодинамические особенности IL-23-блокаторов, включая избирательное действие на ось IL-23/Th17, длительное подавление провоспалительных цитокинов и меньшую склонность к формированию нейтрализующих антител, определяют их преимущество в сценариях вынужденной отмены терапии.

Однако плановая, необоснованная с медицинской точки зрения отмена лечения категорически не рекомендуется, поскольку она сопряжена с высоким риском рецидива, ухудшения течения заболевания и возможной утратой достигнутого клинического эффекта.

Таким образом, ингибиторы IL-23, и в частности гуселькумаб, представляют собой терапевтическую опцию с высоким потенциалом восстановления ответа в условиях вынужденных перерывов. Ведение таких пациентов требует индивидуализированного подхода, включающего взвешенную оценку рисков, своевременное принятие решений о возобновлении терапии и регулярный мониторинг клинического статуса.



Поступила / Received 21.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2025

Принята в печать / Accepted 21.08.2025

Список литературы / References

1. 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>. 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>.
2. Chat VS, Ellebrecht CT, Kingston P, Gondo G, Bell S, Cordoro KM et al. Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Delphi consensus from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(6):1170–1181. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.070>.
3. Sánchez-García V, Hernández-Quiles R, de-Miguel-Balsa E, Giménez-Richarte Á, Ramos-Rincón JM, Belinchón-Romero I. Exposure to biologic therapy before and during pregnancy in patients with psoriasis: Systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1971–1990. <https://doi.org/10.1111/jdv.19238>.
4. Murray S, Augustyniak M, Murase JE, Fischer-Betz R, Nelson-Piercy C, Peniuta M, Vlaev I. Barriers to shared decision-making with women of reproductive age affected by a chronic inflammatory disease: a mixed-methods needs assessment of dermatologists and rheumatologists. *BMJ Open*. 2021;11(6):e043960. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043960>.
5. Maccari F, Fougereuse AC, Esteve E, Frumholtz L, Parier J, Hurabiel C et al.; GEM RESOPSO and the ADerm. Crossed looks on the dermatologist's position and the patient's preoccupations as to psoriasis and pregnancy: preliminary results of the PREGNAN-PSO study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):880–885. <https://doi.org/10.1111/jdv.15423>.
6. Johansen CB, Laurberg TB, Egeberg A, Jensen UA, Hansen AL, Skov L et al. Awareness and Expectations Surrounding Family Planning and Pregnancy Among Danish Patients with Chronic Inflammatory Disease of the Skin or Joints: Results from an Online Survey. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1419–1433. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00348-2>.
7. Kimball AB, Guenther L, Kalia S, de Jong EMGJ, Lafferty KP, Chen DY et al. Pregnancy Outcomes in Women With Moderate-to-Severe Psoriasis From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2021;157(3):301–306. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.5595>.
8. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178:95–102. <https://doi.org/10.1111/bjd.15802>.
9. Barenbrug L, Groen M, Hoentjen F, van Drongelen J, Reek JMPAVD, Joosten I et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor- α during pregnancy: a systemic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2021;122:102676. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102676>.
10. Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):21–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.12.003>.
11. Takeuchi S, Kamata M, Uchida H, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K et al. Serum infliximab level in an infant delivered from a mother with psoriatic arthritis receiving infliximab. *J Dermatol*. 2020;47(1):e28–e29. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15124>.
12. Belinchón I, Velasco M, Ara-Martín M, Armesto Alonso S, Baniandrés Rodríguez O, Ferrándiz Pulido L et al. Management of Psoriasis during Preconception, pregnancy, postpartum, and breastfeeding: a consensus statement. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(3):225–241. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.10.002>.
13. Tirelli LL, Luna PC, Cristina E, Larralde M. Psoriasis and pregnancy in the biologic era, a feared scenario. What do we do now? *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13137. <https://doi.org/10.1111/dth.13137>.
14. Kurizky PS, Ferreira CC, Nogueira LSC, da Mota LMH. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):367–375. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153113>.

15. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418–431. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.
16. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405e17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
17. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831–839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31773-8).
18. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):114–123. <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>.
19. 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.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.016>.
20. Zhuang J, Zhang F, Zhong Y, Chen Y. A retrospective study of time to relapse following guselkumab withdrawal in patients with psoriasis. *Derm Ther.* 2023;2023(1):8466545. <https://doi.org/10.1155/2023/8466545>.
21. Huang YH, Hung SJ, Lee CN, Wu NL, Hui RC, Tsai TF et al. Predicting the Time to Relapse Following Withdrawal from Different Biologics in Patients with Psoriasis who Responded to Therapy: A 12-Year Multicenter Cohort Study. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(6):997–1008. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00887-8>.
22. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.025>.
23. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, Cua DJ. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21(7):719–729. <https://doi.org/10.1038/nm.3895>.

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:

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 Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Артемяева Софья Иосифовна, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

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

Sofya I. Artemyeva, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Researcher of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

Комбинированное лечение мелазмы широкополосным импульсным светом и биоревитализацией гелем, содержащим трегалозу и гиалуроновую кислоту

Е.И. Воронцова¹, <https://orcid.org/0009-0001-7559-7716>, riko7272@mail.ru

М.М. Трухачев^{2,3✉}, <https://orcid.org/0009-0001-0788-0077>, m_truhachv@mail.ru

¹ Центр красоты и здоровья Prime Beauty; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Николая Островского, д. 120

² Центр эстетики Primaе (ООО «Авитон-Пресс»); 125466, Россия, Москва, ул. Родионовская, д. 12

³ ООО «СИРИУС»; 115432, Россия, Москва, 2-й Кожуховский проезд, д. 29, к. 2, стр. 16

Резюме

Введение. Патогенез мелазмы основан на взаимодействии множества факторов, среди которых особую роль играют повреждения базальной мембраны, нарушения аутофагии, последствия окислительного стресса и усиленная васкуляризация. Для достижения наилучших результатов лечения необходимо опираться на комбинированные протоколы, направленные на нормализацию процесса меланогенеза и устранение основных патогенетических факторов.

Цель. Подтвердить преимущества комбинированного применения широкополосного импульсного света и биоревитализации гелем на основе нативной гиалуроновой кислоты и трегалозы у пациентов с мелазмой.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 30 пациенток в возрасте 36–60 лет с диагнозом мелазмы, которые были определены в группы исследования. В группе 1 было проведено 3 процедуры воздействия широкополосным импульсным светом (IPL) с введением геля-биоревитализанта на основе гиалуроновой кислоты (1,5%) и трегалозы (0,03%). В группе 2 выполнено 3 процедуры введения геля-биоревитализанта, а в группе 3 – IPL-терапия без биоревитализации. Оценку состояния кожи, выраженности пигментации и телеангиоэктазий выполняли с помощью валидированных клинических шкал и аппарата для 3D-диагностики Antera 3D.

Результаты. Снижение выраженности дисхромии отмечено во всех группах исследования при наибольшей разнице, зарегистрированной в группе комбинированного применения IPL-терапии и биоревитализации (группа 1 – на 1,2 балла; группа 2 – на 0,4 балла; группа 3 – на 0,2 балла). В группе 1 средний показатель выраженности телеангиоэктазий снизился на 0,8 балла, в группе 2 – на 0,3 балла, в группе 3 – на 0,6 балла. После выполнения 3 процедур комбинированного лечения пациенты группы 1 остались в большей степени удовлетворены результатами проведенной коррекции, чем пациенты из групп 2 и 3. Отсутствие нежелательных явлений позволило высоко оценить переносимость сравниваемых методов и сделать вывод о сопоставимости их профилей безопасности.

Выводы. Результаты исследования подтверждают синергетическое действие и безопасность комбинированного метода лечения мелазмы. Сочетание IPL-терапии и геля-биоревитализанта на основе гиалуроновой кислоты, стабилизированной трегалозой, представляет собой перспективный метод лечения мелазмы, позволяющий достичь высокой клинической эффективности при хорошей переносимости процедур.

Ключевые слова: мелазма, патогенез, комбинированное лечение, широкополосный импульсный свет, биоревитализация, гиалуроновая кислота, трегалоза

Для цитирования: Воронцова ЕИ, Трухачев ММ. Комбинированное лечение мелазмы широкополосным импульсным светом и биоревитализацией гелем, содержащим трегалозу и гиалуроновую кислоту. *Медицинский совет.* 2025;19(14):39–49. <https://doi.org/10.21518/ms2025-364>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination treatment of melasma with intense pulsed light and biorevitalization injections of trehalose and hyaluronic acid

Elena I. Vorontsova¹, <https://orcid.org/0009-0001-7559-7716>, riko7272@mail.ru

Mikhail M. Trukhachev^{2,3✉}, <https://orcid.org/0009-0001-0788-0077>, m_truhachv@mail.ru

¹ Prime Beauty Clinic; 120, Nikolay Ostrovsky St., Novosibirsk, 630005, Russia

² Primaе Clinic (Aviton-Press); 12, Rodionovskaya St., Moscow, 125466 Russia

³ SIRIUS; 29, Block 2, Bldg. 16; 2nd Kozhukhovskiy Proezd, Moscow, 115432, Russia

Astract

Introduction. The pathogenesis of melasma is multifactorial, involving a complex interplay of various factors, including damage to the basement membrane, disrupted autophagy, oxidative stress, and vascularization. To achieve optimal treatment outcomes, a multifaceted approach is recommended, focusing on the normalization of melanogenesis and the suppression of the primary causative factors.

Aim. To confirm the benefits of the combined use of intense pulsed light (IPL) and hyaluronic acid/trehalose injections in patients with melasma.

Materials and methods. The study involved 30 female patients aged 36–60 years diagnosed with melasma, who were divided into three study groups. Group 1 received three procedures of IPL exposure combined with intradermal administration of hyaluronic acid (1.5%) and trehalose (0.03%). Group 2 received three intradermal injections of hyaluronic acid (1.5%) and trehalose (0.03%). Group 3 received three IPL treatments without adjunctive biorevitalization. Skin condition, pigmentation, and telangiectasias were evaluated using validated clinical scales and Antera 3D skin analysis.

Results. A noteworthy finding was the observed decrease in the severity of dyschromia across all study groups. The most significant difference of IGA 1.2 was recorded in Group 1, which received a combination of IPL and biorevitalization. Groups 2 and 3 demonstrated a decrease of 0.4 and 0.2, respectively. In Group 1, the mean IGA score for telangiectasias decreased by 0.8, while Group 2 and Group 3 demonstrated a respective decrease of 0.3 and 0.6. After performing 3 procedures of combined treatment, the patients of Group 1 were more satisfied with the results of the correction performed than the patients from Groups 2 and 3. The absence of adverse events indicated that treatment methods were well tolerated and demonstrated comparable safety profiles.

Conclusion. The findings of the study corroborate the synergistic effect and safety of the combination treatment for melasma. The combination of IPL and trehalose-stabilized hyaluronic acid represents a promising method of treating melasma, with the potential to achieve high clinical efficacy while minimizing adverse effects.

Keywords: melasma, pathogenesis, combination treatment, intense pulsed light, biorevitalization, hyaluronic acid, trehalose

For citation: Vorontsova EI, Trukhachev MM. Combination treatment of melasma with intense pulsed light and biorevitalization injections of trehalose and hyaluronic acid. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):39–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-364>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мелазма – приобретенное нарушение пигментации кожи, возникающее преимущественно на лице и открытых участках тела в виде диффузного или очагового гипермеланоза, по-прежнему остается предметом научных исследований в области дерматологии и эстетической медицины. В подавляющем большинстве случаев (около 90%) мелазма наблюдается у женщин при наличии выраженной корреляции с фототипом кожи: по данным эпидемиологических исследований, распространенность данной дисхромии в популяциях с III–V фототипами по классификации Фитцпатрика может достигать 41% [1].

Патогенез мелазмы основан на взаимодействии множества факторов, включающих воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения, генетическую предрасположенность, а также гормональный статус, в т. ч. на фоне беременности, заместительной гормональной терапии или приема комбинированных оральных контрацептивов. Вместе с тем результаты новых исследований, признающих роль тучных клеток, сенесцентных фибробластов, повреждения базальной мембраны, солнечного эластоза и ангиогенеза, позволяют получить более детальное представление о патогенетических механизмах формирования мелазмы [2], обуславливающих дисрегуляцию меланогенеза с аккумуляцией меланина в структурах эпидермиса и дермы [2–4]. Меланогенез представляет собой сложный процесс, опосредованный целым рядом эндогенных и экзогенных факторов, среди которых ведущая роль принадлежит воздействию УФ-излучения. Установлено, что, помимо фотостарения как одного из основных механизмов развития мелазмы, УФ-излучение вызывает повышение выработки меланина в эпидермисе посредством активации меланокортина 1 (MC1-R) – рецептора α -меланокортикостимулирующего гормона (α -MSH) [5].

Кроме того, постоянное воздействие УФ-излучения приводит к повышению экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP), способствующих деградации коллагена IV и V типов и разрушению базальной мембраны [2]. В исследовании B. Torres-Alvarez et al. нарушение целостности базальной мембраны наблюдалось у 95,5% пациентов с мелазмой [6]. Вместе с тем УФ-воздействие сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК), повышенное количество которых может приводить к развитию окислительного стресса. Данный фактор в совокупности с непрерывной стимуляцией α -MSH и способствует активации в дерме протеинкиназы p38, приводящей к усилению выработки провоспалительных цитокинов [7], что усугубляет течение заболевания. Кроме того, хроническое воздействие ультрафиолета индуцирует сенесценцию фибробластов, играющих важную роль в формировании меланогенных факторов и развитии гиперпигментации. В частности, сенесцентные фибробласты секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), MMP и эндотелин-1, а также другие факторы роста и провоспалительные цитокины, способствующие гиперактивности меланоцитов и усилению неоваскуляризации [2].

Недавние исследования подтвердили, что формирование тех или иных дисхромий, в т. ч. мелазмы, может быть обусловлено нарушением процесса аутофагии с накоплением зрелых меланосом [8]. Ингибирование аутофагии в культурах меланоцитов способствует высвобождению лигандов хемокиновых рецепторов CXCL1/2/10/12, которые участвуют в процессе индукции пигментации и экспрессии MMP, играющих не последнюю роль в патогенезе заболевания [4].

Современная дерматология и эстетическая медицина располагают широким спектром фармакологических и аппаратных методов лечения мелазмы, направленных на снижение активности меланоцитов и коррекцию

изменений, возникших вследствие фотостарения [9]. Среди методов лечения мелазмы особое место отводится методикам энергетического воздействия, которые успешно применяются как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных протоколов лечения [9, 10]. В частности, достаточно высокие показатели эффективности отмечены при проведении процедур воздействия широкополосным импульсным светом (IPL), который обладает способностью устранять избытки пигмента и воздействовать на сосудистый компонент поражения [9, 11–13]. Данный метод лечения включен в проект клинических рекомендаций по лечению мелазмы Российского общества дерматовенерологов и косметологов¹.

Вместе с тем энергетические методики коррекции нередко требуют длительной реабилитации и сопровождаются риском развития нежелательных явлений в виде эритемы, отека, гипо- или гиперпигментации в результате более значительного повреждения базальной мембраны [10, 14, 15]. Кроме того, как свидетельствуют результаты исследований, световое воздействие при мелазме не влияет на основные патогенетические механизмы заболевания, следствием чего являются частые рецидивы [9, 10]. Для достижения наилучших результатов в терапии мелазмы необходимо опираться на комбинированные протоколы лечения, основанные на применении методик, направленных на нормализацию процесса меланогенеза, устранение воспалительного и сосудистого патологических компонентов, а также последствий фотостарения кожи.

Биоревитализация – современная инъекционная методика, позволяющая обеспечить оздоровление кожи за счет введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) в комбинации с другими биологически активными компонентами. Одним из таких компонентов является трегалоза – стабильный невосстанавливающий дисахарид, в котором две единицы глюкозы связаны α -1,1-гликозидной связью [16]. Несмотря на то что основным показанием к проведению биоревитализации являются возрастные изменения кожи, применение высокомолекулярной ГК и трегалозы при лечении мелазмы представляется обоснованным, поскольку данные соединения, обладая широким спектром биологических эффектов, обеспечивают воздействие на основные механизмы патогенеза заболевания. Создавая оптимальные условия для клеточного метаболизма, ГК и трегалоза участвуют в нормализации клеточного гомеостаза кожи и обладают выраженным защитным действием в отношении окислительного стресса, снижая накопление АФК и блокируя взаимодействие свободных радикалов с белками и липидами [16, 17–19]. При этом ГК характеризуется способностью замедлять сенесценцию фибробластов за счет стимулирования процессов аутофагии и поглощения АФК [19]. Трегалоза также может выступать в качестве индуктора аутофагии, активируя процессы формирования аутофагосом и стимулируя выработку факторов, регулирующих процессы синтеза генов аутофагии [20].

Кроме того, исследования убедительно свидетельствуют о противовоспалительном действии ГК и трегалозы,

подтверждая потенциал данных соединений в отношении ингибирования пути провоспалительного транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF- κ B), а также ряда провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1 β и 6, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) [18, 21].

Можно предположить, что комбинированное применение IPL-терапии, обеспечивающей селективную коагуляцию расширенных капилляров и элиминацию избыточного накопления хромофоров, и препарата на основе ГК и трегалозы, способствующего оптимизации меланогенеза на клеточном уровне, модуляции воспалительных сигнальных путей и восстановлению физиологических параметров кожи, позволит добиться высоких клинических результатов за счет синергетического действия компонентов протокола коррекции. В связи с этим **целью** настоящего исследования является подтверждение преимуществ комбинированного применения широкополосного импульсного света и препарата на основе ГК и трегалозы у пациентов с мелаzmой в сравнении с процедурами широкополосного импульсного света и биоревитализации в виде монотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 30 пациентов женского пола в возрасте 36–60 лет с диагнозом мелазмы (МКБ-10: L81 «Другие нарушения пигментации») – эпидермальной, дермальной или смешанной формы, с II–III фототипом кожи по классификации Фицпатрика, проживающие в Москве, Московской области или Новосибирске. На протяжении исследования все пациенты в дневное время использовали солнцезащитный крем с SPF 50. Перед включением все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения пациентов в исследование являлись период беременности/грудного вскармливания; прием комбинированных оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии; нарушение целостности кожных покровов в области терапевтического воздействия; наличие гиперчувствительности к компонентам исследуемого препарата, инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований; обострение или декомпенсация хронических заболеваний; склонность к формированию гипертрофических и келоидных рубцов; проведение эстетических процедур в области вмешательства в течение последних 6 мес. до начала исследования. Пациентов исключали из исследования в случае отзыва информированного согласия или возникновения в ходе исследования заболеваний/состояний, указанных в перечне критериев не включения, а также при развитии нежелательных явлений (НЯ), препятствующих дальнейшему участию пациента в исследовании.

На этапе скрининга пациенты, включенные в исследование в каждом из указанных городов, были рандомизированы на три группы в равных пропорциях. Пациентам из группы 1 было проведено 3 процедуры воздействия широкополосным импульсным светом (IPL) с последующим интрадермальным введением геля-биоревитализанта REVI Strong (CLS International, Россия) на основе нативной

¹ Российское общество дерматовенерологов и косметологов. *Хлоазма: клинические рекомендации*. М., 2022. 39 с.

гиалуроновой кислоты (1,5%) и трегалозы (0,03%). В группе 2 выполнено 3 процедуры интрадермального введения геля-биоревитализанта REVI Strong, а в группе 3 – воздействие широкополосным импульсным светом без биоревитализации. Во всех группах процедуры проводили с интервалом 3–4 нед.

IPL-терапию проводили на аппарате KN SPECTRUM (KN TECH, Россия) на основе технологии Bi Pulsed Light с подачей двух последовательных импульсов во время одной вспышки, что обеспечивает более мягкое действие излучения. Каждый импульс характеризуется способностью равномерного поддержания стабильной мощности в течение всей своей длительности. Параметры воздействия при проведении процедур в рамках исследования устанавливали в соответствии с рекомендациями производителя, использовали фильтры 510 и 560 нм.

Для пациенток со II фототипом кожи по Фицпатрику применялся следующий режим: первый подимпульс длился 6 мс, за которым следовал интервал термической релаксации 15 мс, затем второй подимпульс длительностью 8 мс. Энергия варьировала от 13,3 до 13,9 Дж/см². Уровень контактного охлаждения устанавливался на 60%.

Для пациенток с III фототипом кожи параметры были изменены: первый подимпульс составлял 7 мс, интервал термической релаксации – 16 мс, второй подимпульс – 9 мс. Энергия находилась в пределах 12,2–13,4 Дж/см². Уровень охлаждения также составлял 60%.

Введение препарата выполняли интрадермально иглой 33G (4 мм) в объеме 2 мл в два этапа. Первый этап предусматривал введение препарата в технике внутрикожных микроинъекций с интервалом между вколами 0,8–1 см. Общий объем введенного на данном этапе препарата составил около 1,5 мл (0,01 мл/точка). Второй этап процедуры выполнялся в рамках того же сеанса введения препарата для обеспечения непрерывности лечебного воздействия. Оставшееся количество препарата (около 0,5 мл) вводили непосредственно в очаги гиперпигментации в микропапульной технике с расстоянием между вколами 0,8–1 см. Предварительно проводили очищение и дезинфекцию кожи лица.

Для оценки исходного состояния кожи, отслеживания динамики после проведенной коррекции, а также сравнения результатов лечения в трех группах до начала лечения и через 3 нед. после последней процедуры получали серию фотографий лица пациента. Кроме того, в указанные моменты времени проводили диагностику на аппарате трехмерной визуализации Antera 3D (Miravex Limited, Ирландия) с оценкой распределения меланина и гемоглобина, а также определением степени выраженности морщин и характеристик рельефа и текстуры кожи. Оценку выраженности пигментации и телеангиоэктазий проводили с помощью шкалы общей оценки заболевания исследователем IGA (Investigator's Global Assessment). Кроме того, для определения степени удовлетворенности внешним видом лица пациентам было предложено пройти анкетирование с помощью системы Face-Q, применяемой для оценки тех или иных аспектов эстетической коррекции лица.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 30 пациенток разных возрастных групп (от 36 до 60 лет) с длительным течением мелазмы. Сравнительный анализ показателей степени выраженности пигментации по шкале IGA, зарегистрированных в трех группах до начала лечения и по прошествии 3 нед. после последней процедуры, показал снижение выраженности дисхромии во всех группах исследования. Однако наиболее существенного снижения (на 1,2 балла) удалось добиться в группе комбинированного применения световой терапии и биоревитализации (на 1,2 балла), тогда как в группах 2 (REVI) и 3 (IPL) снижение пигментации являлось более умеренным – на 0,4 и 0,2 балла соответственно (рис. 1). Тенденция к снижению содержания меланина у пациентов из группы 1 позволяет ожидать дальнейшего улучшения показателя. Аналогичную динамику можно было наблюдать и по показателю выраженности телеангиоэктазий (рис. 2). Если в группе 1 средний показатель снизился на 46,2% (0,8 балла), то в группе 3 IPL-терапия без биоревитализации способствовала ослаблению сосудистого компонента на 37,5% (0,6 балла). Наименее значительное снижение выраженности телеангиоэктазий – на 16,7% (0,3 балла) ожидаемо наблюдалось в группе 2 при применении биоревитализации в виде монотерапии.

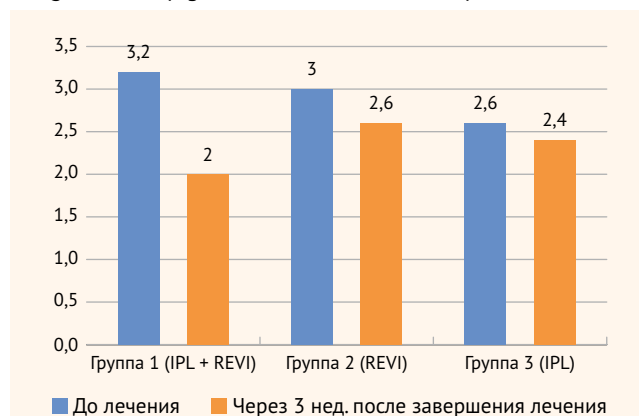
Анализ результатов 3D-диагностики на аппарате Antera 3D, полученных до и через 3 нед. после проведенного лечения в исследуемых группах, позволил установить более выраженное снижение средних значений концентрации меланина и гемоглобина при применении комбинированного протокола (рис. 3), чем в группах коррекции мелазмы с помощью IPL-терапии (рис. 4) и биоревитализации (рис. 5) в отдельности. Как указано в таблице, в группе 1 степень выраженности пигментации снизилась более чем на 40%, тогда как в группах 2 и 3 разница между показателями, свидетельствующими о выраженности пигментации, составила 24% и 22% соответственно. Аналогичным образом комбинация IPL-терапии и биоревитализации способствовала наиболее существенному ослаблению яркости телеангиоэктазий (на 17%) в сравнении с группами применения IPL-воздействия и интрадермального введения геля-биоревитализанта в виде монотерапии.

Кроме того, после выполнения 3 процедур комбинированного лечения пациенты остались в большей степени довольны результатами проведенной коррекции, что подтверждается результатами анкетирования по системе Face-Q. В группе 1 (IPL + REVI) средний показатель составил 2,4 балла, тогда как пациенты из групп 2 и 3 дали более скромные оценки результатам, достигнутому после 3 процедур лечения (рис. 6). Изучение динамики субъективных симптомов выявило существенное уменьшение ощущения сухости и стянутости кожи при снижении выраженности морщин и улучшении текстуры кожи в группе 1 по сравнению с исходным уровнем, что можно наблюдать по данным 3D-диагностики (рис. 7).

Отсутствие нежелательных явлений во всех трех группах исследования свидетельствует о благоприятном профиле безопасности проводимого лечения.

● **Рисунок 1.** Динамика показателей выраженности пигментации по шкале общей оценки исследователем (IGA) в группах 1–3

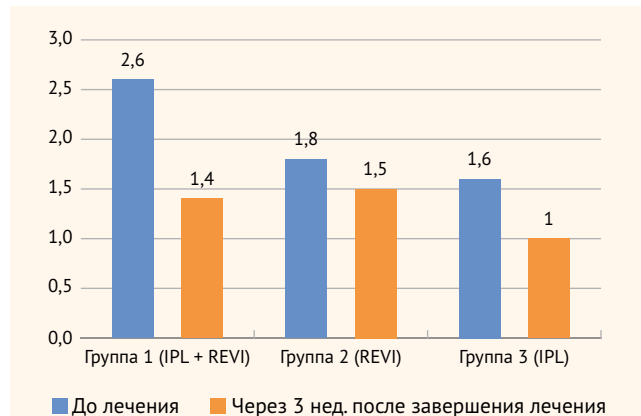
● **Figure 1.** IGA pigmentation scores for Groups 1–3



Примечание: IGA – шкала общей оценки заболевания исследователем (Investigator's Global Assessment); IPL – широкополосный импульсный свет (Intense Pulsed Light); REVI – препарат REVI Strong с гиалуроновой кислотой (1,5%) и трегалозой (0,03%).

● **Рисунок 2.** Динамика показателей выраженности телеангиоэктазий по шкале общей оценки исследователем (IGA) в группах 1–3

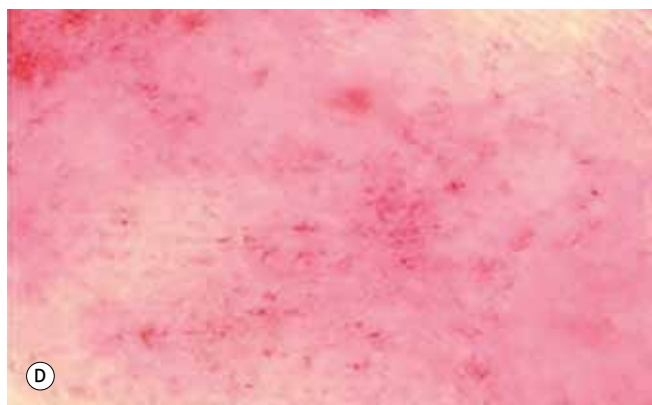
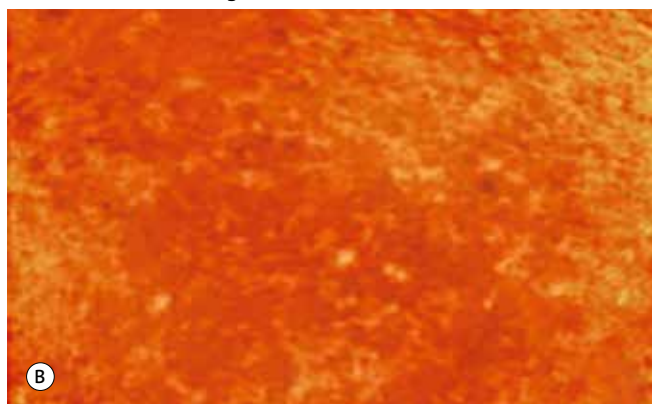
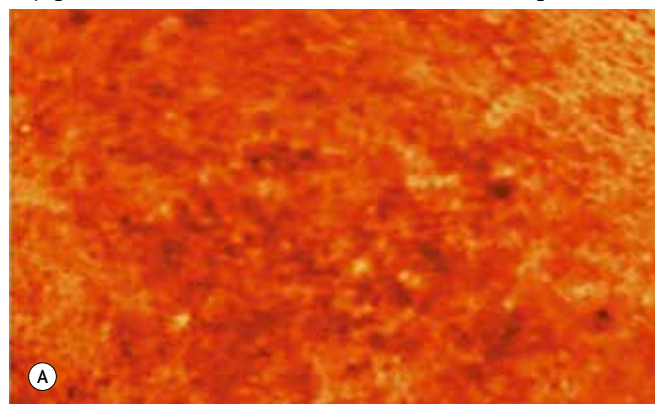
● **Figure 2.** IGA telangiectasia scores for Groups 1–3



Примечание: IGA – шкала общей оценки заболевания исследователем (Investigator's Global Assessment); IPL – широкополосный импульсный свет (Intense Pulsed Light); REVI – препарат REVI Strong с гиалуроновой кислотой (1,5%) и трегалозой (0,03%).

● **Рисунок 3.** Динамика степени выраженности пигментации и телеангиоэктазий у пациентки из группы 1 (IPL + REVI) по результатам 3D-диагностики на аппарате Antera: А) степень выраженности пигментации до лечения; В) степень выраженности пигментации через 3 нед. после завершения курса лечения; С) степень выраженности телеангиоэктазий до лечения; D) степень выраженности телеангиоэктазий через 3 нед. после завершения курса лечения

● **Figure 3.** Antera 3D pigmentation and telangiectasias, a patient from Group 1 (IPL + REVI): A, pigmentation before treatment; B, pigmentation at 3 weeks after treatment; C, telangiectasias before treatment; D, telangiectasias at 3 weeks after treatment



ОБСУЖДЕНИЕ

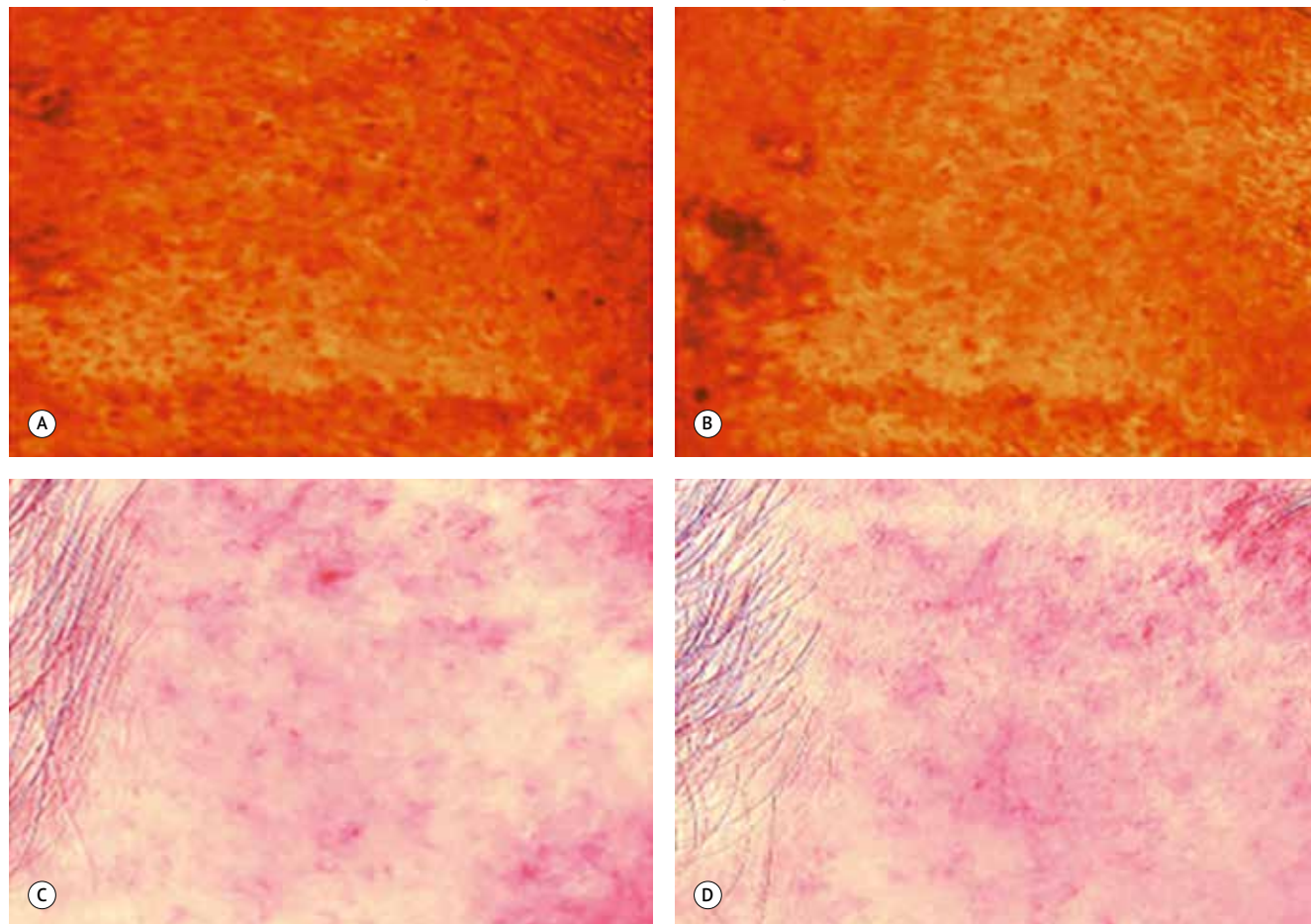
Полученные в ходе исследования результаты однозначно свидетельствуют о преимуществе комбинированного метода лечения. Эффективность сочетанного применения широкополосного импульсного света

и инъекционного препарата с ГК и трегалозой обусловлено синергетическим действием компонентов протокола коррекции.

Как показывают результаты исследований, IPL-терапия способствует разрушению избыточного пигмента, позволяя после нескольких процедур достичь выраженного

● **Рисунок 4.** Динамика степени выраженности пигментации и телеангиоэктазий у пациентки из группы 2 (REVI) по результатам 3D-диагностики на аппарате Antera: А) степень выраженности пигментации до лечения; В) степень выраженности пигментации через 3 нед. после завершения курса лечения; С) степень выраженности телеангиоэктазий до лечения; D) степень выраженности телеангиоэктазий через 3 нед. после завершения курса лечения

● **Figure 4.** Antera 3D pigmentation and telangiectasias, a patient from Group 2 (REVI): A, pigmentation before treatment; B, pigmentation at 3 weeks after treatment; C, telangiectasias before treatment; D, telangiectasias at 3 weeks after treatment



снижения уровня меланина и индекса площади и степени тяжести мелазмы MASI (Melasma Area Severity Index) [22]. Вместе с тем исследователи указывают на целесообразность проведения IPL-терапии в комбинации с другими методами лечения [22–24]. Помимо разрушения меланина, при лечении мелазмы, в частности рефрактерных и рецидивирующих форм заболевания, особое значение приобретает эффективное воздействие на основные механизмы патогенеза, в число которых входят гиперактивность меланоцитов, повреждение базальной мембраны на фоне повышенной экспрессии MMP, окислительный стресс, выработка провоспалительных цитокинов, а также ингибирование процесса аутофагии. В связи с этим представляется обоснованным включить в протокол лечения проведение курса интрадермальных инъекций с применением геля-биоревитализанта на основе высокомолекулярной ГК и трегалозы.

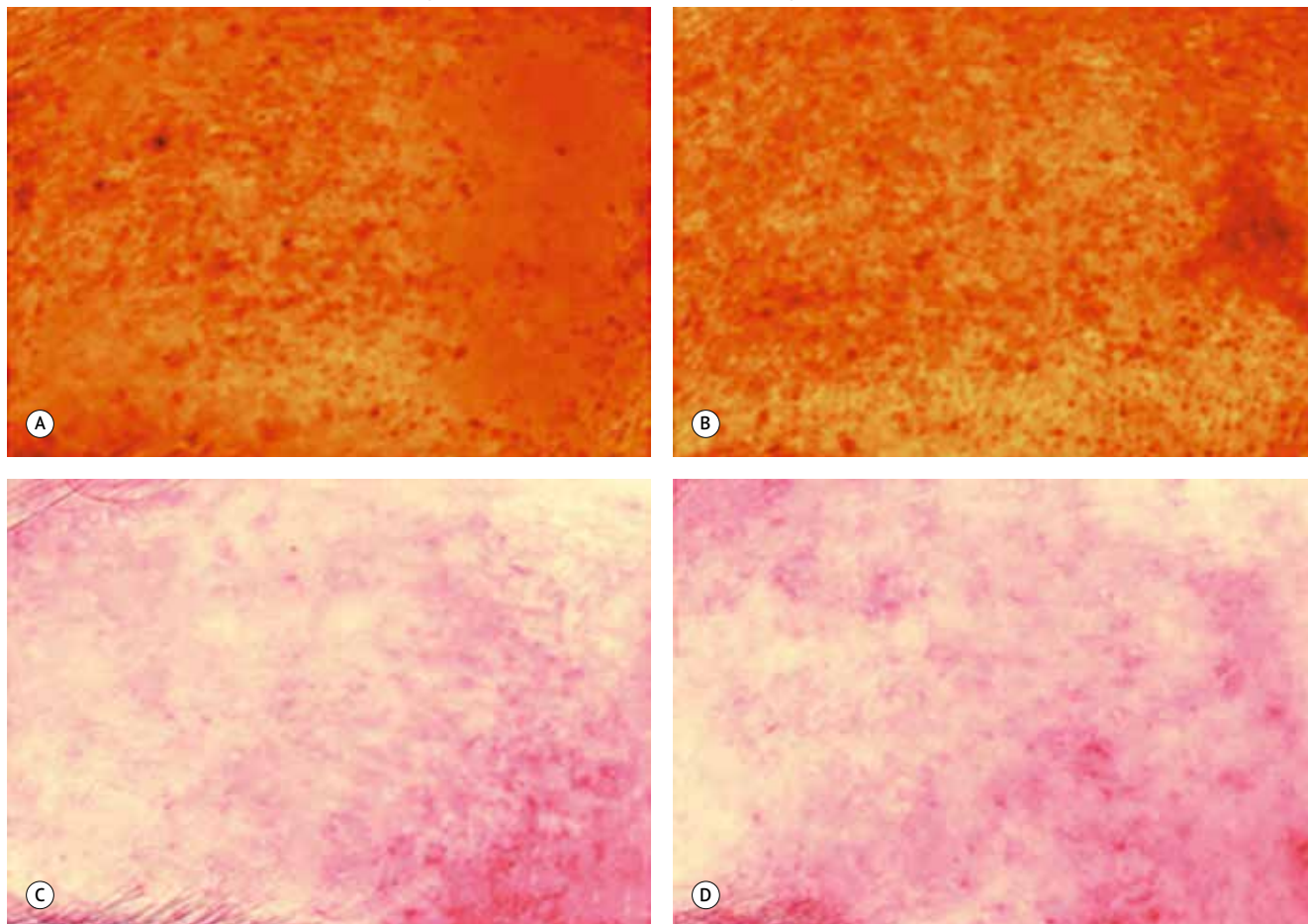
Учитывая тот факт, что в группе 1 (IPL + REVI) по прошествии 3 нед. после завершения курса лечения наблюдалось более выраженное снижение пигментации (рис. 1, табл.), чем в двух группах терапии с применением каждого из методов в отдельности, можно сделать вывод о том, что, помимо направленного устранения избыточного накопления

меланина, достигнутого с помощью селективного фототермолиза, наблюдалось антимеланогенное действие препарата за счет нормализации гомеостаза кожи на клеточном уровне. Немаловажным фактором, позволившим добиться улучшения состояния кожи у пациентов из группы 1 в ходе настоящего исследования (рис. 8), можно считать восстановление целостности базальной мембраны, осуществляемое за счет синергизма трегалозы и ГК. Известно, что повреждение базальной мембраны, возникающие как за счет активации желатиназ под воздействием УФ-излучения, так и на фоне активации молекулы клеточной адгезии кадгерина 11, способствуют развитию персистирующей мелазмы [5, 25]. Комплекс ГК и трегалозы выступает в этом отношении в качестве ингибитора MMP, с одной стороны, и активатора их тканевых ингибиторов (TIMP) – с другой. В совокупности данные процессы способствуют восстановлению коллагеновых волокон базальной мембраны, воздействуя на один из основных механизмов патогенеза мелазмы [15].

Эффективность биоревитализации при коррекции гиперпигментации была подтверждена в ряде исследований. В частности, Е.В. Круглик и С.В. Круглик [14]

● **Рисунок 5.** Динамика степени выраженности пигментации и телеангиоэктазий у пациентки из группы 3 (IPL) по результатам 3D-диагностики на аппарате Antera: А) степень выраженности пигментации до лечения; В) степень выраженности пигментации через 3 нед. после завершения курса лечения; С) степень выраженности телеангиоэктазий до лечения; D) степень выраженности телеангиоэктазий через 3 нед. после завершения курса лечения

● **Figure 5.** Antera 3D pigmentation and telangiectasias, a patient from Group 3 (IPL): A, pigmentation before treatment; B, pigmentation at 3 weeks after treatment; C, telangiectasias before treatment; D, telangiectasias at 3 weeks after treatment



● **Таблица.** Динамика показателей выраженности пигментации и телеангиоэктазий у пациентов из групп 1–3 по результатам 3D-диагностики на аппарате Antera 3D

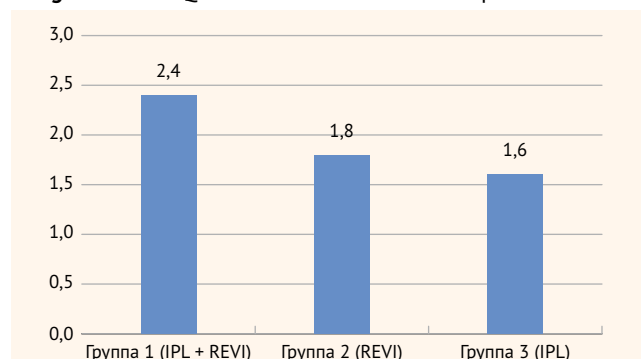
● **Table.** Antera 3D pigmentation and telangiectasias in Groups 1–3

Показатель	Группа	До лечения, %	Через 3 нед. после лечения, %
Пигментация	Группа 1 (IPL + REVI)	89	49
	Группа 2 (REVI)	87	63
	Группа 3 (IPL)	88	66
Телеангиоэктазии	Группа 1 (IPL + REVI)	90	73
	Группа 2 (REVI)	89	81
	Группа 3 (IPL)	91	80

отметили снижение пигментации через 30 дней после инъекционного введения препарата, содержащего ГК (12 мг/мл) и трегалозу (0,25 мг/мл). В другом исследовании курс мезотерапии области лица и шеи с использованием препарата на основе ГК и трегалозы способствовал

● **Рисунок 6.** Удовлетворенность пациентов результатами лечения по системе Face-Q в группах 1–3

● **Figure 6.** Face-Q satisfaction scores for Groups 1–3

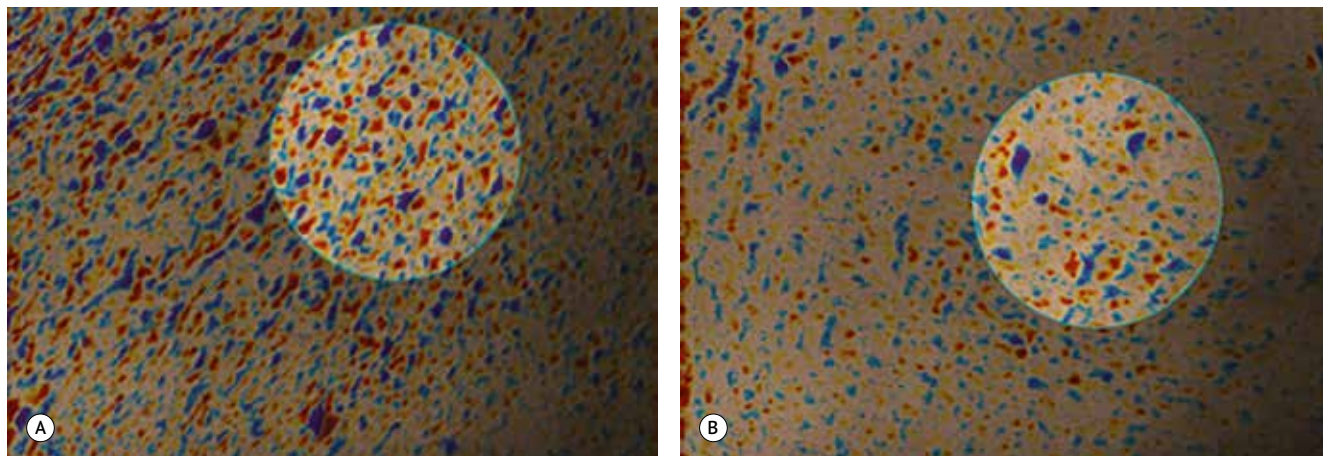


Примечание: IPL – широкополосный импульсный свет (Intense Pulsed Light); REVI – препарат REVI Strong с гиалуроновой кислотой (1,5%) и трегалозой (0,03%).

статистически значимому снижению выраженности пигментации кожи в области лба ($p < 0,001$), щек ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,01$) [26]. В работе, посвященной оценке эффективности и безопасности 3 процедур биоревитализации препаратом на основе гиалуроновой кислоты

● **Рисунок 7.** Динамика состояния текстуры кожи у пациентки из группы 1 (IPL + REVI) по результатам 3D-диагностики на аппарате Antera: А) текстура кожи до лечения; В) текстура кожи через 3 нед. после завершения курса лечения

● **Figure 7.** Antera 3D skin texture, a patient from Group 1 (IPL + REVI): А, skin texture before treatment; В, skin texture at 3 weeks after treatment



● **Рисунок 8.** Снижение степени выраженности пигментации у пациентки из группы 1 (IPL + REVI): А), С), Е) выраженность пигментации до лечения; В), D), Е) выраженность пигментации через 3 нед. после завершения курса лечения

● **Figure 8.** Pigmentation outcomes in a patient from Group 1 (IPL + REVI): А, С, Е, pigmentation before treatment; В, D, Е, pigmentation at 3 weeks after treatment



и трегалозы, было выявлено значительное снижение средних значений концентрации меланина и гемоглобина при улучшении модифицированного индекса MASI более чем на 50% [15]. В пользу антимеланогенного эффекта трегалозы говорят результаты лабораторных исследований В.-Н. Bin et al., в которых подтверждена способность

сахаров ингибировать образование меланосом в условиях гиперосмотического стресса [27].

Следует отметить, что у пациентов, принимавших участие в исследовании, выраженные дисхромии сопровождались наличием сосудистого компонента. Согласно недавним публикациям, усиление васкуляризации при

мелазме может быть обусловлено повышением индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ключевого медиатора вазодилатации, который также способствует меланогенезу, стимулируя активность тирозиназы [28]. В некоторых исследованиях была подтверждена способность процедур IPL-терапии вызывать коагуляцию патологически расширенных сосудов и разрушение хромофора гемоглобина, способствуя тем самым разрешению сосудистых проявлений [29]. Однако результаты настоящего исследования убедительно свидетельствуют (рис. 2, табл.), что только в комплексе с биоревитализацией, обеспечивающей воздействие на механизмы сосудистого воспаления, IPL-терапия позволила добиться устойчивого разрешения телеангиоэктазий без развития рецидивов. Выраженный клинический эффект биоревитализанта наглядно представлен в работе Е.А. Разумовской [16], в которой после курса лечения было отмечено заметное уменьшение выраженности эритемы и телеангиоэктазий у пациентов с розацеа.

Особое значение в контексте эффективного лечения мелазмы имеет антиоксидантный эффект препарата, реализуемый посредством воздействия его компонентов на различные молекулярные мишени. Так, одним из основных биологических свойств трегалозы является ее способность ингибировать окислительный стресс за счет уменьшения накопления активных форм кислорода и усиления экспрессии эндогенных антиоксидантных ферментов через активацию сигнального пути Keap1 – Nrf2 [30]. Вместе с тем, как отмечают в своей работе R. Chmielewski и A. Lesiak, ГК является ингибитором активации провоспалительных цитокинов и NF-κB, который связывается с конечными продуктами гликирования (AGE), обладающими способностью к активации MMP и стимулированию меланогенеза за счет повышения активности тирозиназы – ключевого фермента в биосинтезе меланина [31]. Таким образом, комплексное действие трегалозы и ГК обеспечивает не только снижение окислительного повреждения клеток, но и способствует нормализации секреции меланина меланоцитами.

В одном из исследований применение трегалозы способствовало повышению уровня маркеров аутофагии LC3II и LAMP1 в клетках роговицы человека, сопровождающемуся снижением экспрессии провоспалительных цитокинов, тем самым подтверждая противовоспалительное действие трегалозы на клеточном уровне [32]. Вместе с тем Т.С. Зубарева и соавт. [33] по результатам иммуногистохимического исследования биоптатов кожи, полученных у 14 пациентов до и после курса биоревитализации с применением препарата на основе ГК и трегалозы, подтвердили снижение экспрессии NF-κB после введения гиалуронового геля с трегалозой. Кроме того, немалый интерес представляют приведенные авторами исследования показатели митохондриальных белков PINK1 – маркера митофагии и защиты от окислительного стресса и Parkin, осуществляющего регуляцию процесса разрушения поврежденных митохондрий. После введения ГК и трегалозы наблюдалось статистически значимое снижение уровня митохондриальных белков

PINK1 и Parkin ($p < 0,05$). Это свидетельствует о воздействии компонентов препарата на сигнальный путь PINK1 – Parkin с эффективным удалением дисфункциональных митохондрий и улучшением клеточного гомеостаза. Представленные авторами данные по уровню экспрессии AQP3 – регулятора увлажнения – также говорят в пользу повышения уровня гидратации кожи, обеспечиваемой за счет синергизма действия трегалозы и ГК. Данный аспект имеет особую важность в свете нарушения барьерной функции и возникновения сухости кожи после энергетического воздействия при мелазме [13]. Способность ГК к интенсивному удержанию молекул воды в клетках дополняется ролью трегалозы в концентрировании воды вблизи белков, что находит отражение в повышении общей устойчивости клеточных структур к различным стрессовым факторам и согласуется с клиническими наблюдениями, свидетельствующими об активации репаративных процессов и улучшении гидратации кожи [16, 26, 34].

ВЫВОДЫ

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют сделать вывод о преимуществе применения комбинированного метода лечения мелазмы, включающего процедуры воздействия широкополосным импульсным светом и биоревитализацию гелем, содержащим трегалозу и гиалуроновую кислоту. Согласно основным результатам исследования, комплексный подход к терапии мелазмы обеспечивает выраженное разрешение гиперпигментации при значительном воздействии на сосудистый компонент заболевания. Благодаря синергизму компонентов сочетанного протокола, после 3 процедур коррекции удалось достичь существенного улучшения состояния кожи, о чем свидетельствуют показатели оценки выраженности пигментации и телеангиоэктазий по шкале IGA.

Дополнение метода энергетического воздействия процедурами биоревитализации позволяет задействовать важные механизмы, влияющие на формирование и течение патологического процесса: регуляцию меланогенеза, ингибирование экспрессии MMP и провоспалительных цитокинов, стимуляцию аутофагии, а также уменьшение накопления активных форм кислорода и усиление экспрессии эндогенных антиоксидантных ферментов. Комбинация широкополосного импульсного света и интрадермального введения препарата на основе высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, стабилизированной трегалозой, представляет собой перспективный метод лечения мелазмы, позволяющий достичь высокой клинической эффективности при хорошей переносимости процедур. Представляется перспективным продолжить изучение представленного комбинированного протокола в рамках более масштабных исследований с увеличением выборки пациентов и длительности периода постпроцедурного наблюдения.



Поступила / Received 15.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2025
Принята в печать / Accepted 13.08.2025

Список литературы / References

- Wang LJ, Pang YB, Li WQ, He QY, Zhang XE, Liu E, Guo J. Global research trends on melasma: a bibliometric and visualized study from 2014 to 2023. *Front Pharmacol*. 2024;15:1421499. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1421499>.
- Ali L, Al Niami F. Pathogenesis of Melasma Explained. *Int J Dermatol*. 2025;64(7):1201–1212. <https://doi.org/10.1111/ijd.17718>.
- Zheng H, Pei Q, Yao M. Understanding Melasma: From Pathogenesis to Innovative Treatments. *Dermatologic Therapy*. 2024;2206130. <https://doi.org/10.1155/2024/2206130>.
- Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K et al. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther*. 2022;12(9):1967–1988. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00779-x>.
- Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*. 2019;25(10):1. <https://doi.org/10.5070/D32510045810>.
- Torres-Álvarez B, Mesa-Garza I, Castanedo-Cázarez J, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, Moncada B. Histochemical and immuno-histochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(3):291–295. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181ef2d45>.
- Sarkar R, Bansal A, Gold M. Evolution of Pathogenesis and Trends in the Treatment of Melasma in Last Two Decades. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(1):e16758. <https://doi.org/10.1111/jocd.16758>.
- Zhu W, Zhao Z, Cheng B. The role of autophagy in skin pigmentation. *Eur J Dermatol*. 2020;30(6):655–662. <https://doi.org/10.1684/ejd.2020.3930>.
- Gan C, Rodrigues M. An Update on New and Existing Treatments for the Management of Melasma. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(5):717–733. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00863-2>.
- Чеботарева ЮЮ, Масиянская ТД. Сочетанный протокол лечения мелазмы с одновременным использованием александритового лазера с ультракоротким импульсом в пикосекундном диапазоне и дермального полиревитализанта. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(5):696–706. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221051696>.
- Чеботарева ЮЮ, Масиянская ТД. Combined treatment protocol for melasma with simultaneous use of alexandrite laser with ultra-short picosecond-range pulse and dermal polyrevitalizing agent. *Russian Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2022;21(5):696–706. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202221051696>.
- Li YH, Chen JZS, Wei HC, Wu Y, Liu M, Xu YY et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):693–700. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34130.x>.
- Vachiramon V, Sirithanabadeekul P, Sahawattong S. Low-fluence Q-switched Nd: YAG 1064-nm laser and intense pulsed light for the treatment of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1339–1346. <https://doi.org/10.1111/jdv.12854>.
- Chen J, Liu J, Wu J. Treatment of melasma by a combination of intense pulsed light with advanced optimal pulse technology and human-like collagen repair dressing: A case series study. *Medicine*. 2022;101(31):e29492. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029492>.
- Круглик ЕВ, Круглик СВ. Коррекция гиперпигментации для получения долгосрочного результата. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2022;4(4):77–83. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202204177>.
- Круглик ЕВ, Круглик СВ. Correction of hyperpigmentations for favorable long-term results. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2022;4(4):77–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202204177>.
- Трухачев ММ, Родина ЮА, Цкаева ИА. Клинико-экспериментальное изучение эффективности и безопасности биоревитализации препаратом на основе нативной гиалуроновой кислоты, модифицированной трегалозой, у пациенток с мелазмой. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(5):612–618. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051612>.
- Трухачев ММ, Родина ЮА, Цкаева ИА. Clinical experimental study of the efficacy and safety of biorevitalization using a drug based on native hyaluronic acid modified by trehalose in patients with melasma. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2024;23(5):612–618. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051612>.
- Разумовская ЕА. Сочетанное применение трегалозы и ботулинического токсина типа А в программах оздоровления кожи REVITOX. *Медицинский совет*. 2024;18(14):177–185. <https://doi.org/10.21518/ms2024-354>.
- Разумовская ЕА. Combination of trehalose and botulinum toxin type A in REVITOX skin treatment protocols. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):177–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-354>.
- Kuczyńska-Wisnik D, Stojowska-Swędryńska K, Laskowska E. Intracellular Protective Functions and Therapeutic Potential of Trehalose. *Molecules*. 2024;29(9):2088. <https://doi.org/10.3390/molecules29092088>.
- Echigo R, Shimohata N, Karatsu K, Yano F, Kayasuga-Kariya Y, Fujisawa A et al. Trehalose treatment suppresses inflammation, oxidative stress, and vasospasm induced by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Transl Med*. 2012;10(1):80. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-80>.
- Chen R, Yang W, Sun J, Liu Y, An Q, Zhang F et al. Triple Cross-Linked Hyaluronic Acid Based on Tri-Hyal Technique Has More Durable Effect on Dermal Renewal. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:691–701. <https://doi.org/10.2147/CCID.S362785>.
- Xu C, Chen X, Sheng WB, Yang P. Trehalose restores functional autophagy suppressed by high glucose. *Reproductive Toxicology*. 2019;85:51–58. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.02.005>.
- Andriani D, Roestamadji R, Rahayu R, Lukmanul H, Narmada IB, Notobroto HB et al. Hyaluronic Acid-Astaxanthin Gel: Anti-Inflammatory Effects in Oral Ulcer Diabetes Mellitus Rats. *Trends in Sciences*. 2025;22(7):9955. <https://doi.org/10.48048/tis.2025.9955>.
- Shaikh ZI, Mashood AA. Treatment of refractory melasma with combination of topical 5% magnesium ascorbyl phosphate and fluorescent pulsed light in Asian patients. *Int J Dermatol*. 2014;53(1):93–99. <https://doi.org/10.1111/ijd.12195>.
- Figueiredo Souza L, Trancoso Souza S. Single-session intense pulsed light combined with stable fixed-dose triple combination topical therapy for the treatment of refractory melasma. *Dermatol Ther*. 2012;25(5):477–480. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01530.x>.
- Mehrabi JN, Bar-Ilan E, Wasim S, Koren A, Zusanovitch L, Salameh F et al. A review of combined treatments for melasma involving energy-based devices and proposed pathogenesis-oriented combinations. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(2):461–472. <https://doi.org/10.1111/jocd.14110>.
- Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY, Cadherin 11 Involved in Basement Membrane Damage and Dermal Changes in Melasma. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):635–640. <https://doi.org/10.2340/00015555-2315>.
- Королькова ТН, Амбарцумян ЛЛ, Шепилова ИА. Роль трегалозы в продолжительности клинического эффекта биоревитализантов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(2):240–248. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021240>.
- Korolkova TN, Ambartsumyan LL, Shepilova IA. The role of trehalose in the duration of the clinical effect of biorevitalizants. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(2):240–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021240>.
- Bin BH, Kim ST, Bhin J, Lee TR, Cho EG. The Development of Sugar-Based Anti-Melanogenic Agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):583. <https://doi.org/10.3390/ijms17040583>.
- Masub N, Nguyen JK, Austin E, Jagdeo J. The Vascular Component of Melasma: A Systematic Review of Laboratory, Diagnostic, and Therapeutic Evidence. *Dermatol Surg*. 2020;46(12):1642–1650. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002770>.
- Piccolo D, Fusco I, Zingoni T, Conforti C. Effective Treatment of Rosacea and Other Vascular Lesions Using Intense Pulsed Light System Emitting Vascular Chromophore-Specific Wavelengths: A Clinical and Dermoscopic Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(6):1646. <https://doi.org/10.3390/jcm13061646>.
- Mizunoe Y, Kobayashi M, Sudo Y, Watanabe S, Yasukawa H, Natori D et al. Trehalose protects against oxidative stress by regulating the Keap1–Nrf2 and autophagy pathways. *Redox Biol*. 2017;15:115–124. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.09.007>.
- Chmielewski R, Lesiak A. Mitigating Glycation and Oxidative Stress in Aesthetic Medicine: Hyaluronic Acid and Trehalose Synergy for Anti-AGEs Action in Skin Aging Treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2701–2712. <https://doi.org/10.2147/CCID.S476362>.
- Panigrahi T, Shivakumar S, Shetty R, D'Souza S, Nelson EJR, Sethu S et al. Trehalose augments autophagy to mitigate stress induced inflammation in human corneal cells. *Ocul Surf*. 2019;17(4):699–713. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.08.004>.
- Zubareva TS, Krylova YuS, Panfilova AS, Kvetnoy IM, Gracheva SG, Belova Yul et al. Molecular mechanisms of skin biorevitalization: expression of signaling molecules under the action of trehalose-containing gel. *Molecular Medicine*. 2025;23(3):48–55. <https://doi.org/10.29296/24999490-2025-03-06>.
- Чайковская ЕА, Родина ЮА, Мантурова НЕ, Стенько АГ. Оценка пациентами эффективности курса процедур биоревитализации кожи лица: проспективное исследование. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023;4(4):93–100. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304193>.
- Chaikovskaya EA, Rodina YuA, Manturova NE, Stenko AG. Patient assessment of effectiveness of facial skin biorevitalization procedures: a prospective study. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023;4(4):93–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304193>.

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:

Воронцова Елена Ивановна, врач-косметолог, директор, Центр красоты и здоровья Prime Beauty; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Николая Островского, д. 120; riko7272@mail.ru

Трухачев Михаил Михайлович, врач-дерматовенеролог, косметолог, пластический хирург, главный врач, Центр эстетики Primaе (ООО «Авитон-Пресс»); 125466, Россия, Москва, ул. Родионовская, д. 12; медицинский советник, ООО «СИРИУС»; 115432, Россия, Москва, 2-й Кожуховский проезд, д. 29, к. 2, стр. 16; m_truhachv@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Vorontsova, Cosmetologist, Director, Prime Beauty Clinic; 120, Nikolay Ostrovsky St., Novosibirsk, 630005, Russia; riko7272@mail.ru

Mikhail M. Trukhachev, Dermatovenerologist, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Medical Director, Primaе Clinic (Aviton-Press); 12, Rodionovskaya St., Moscow, 125466, Russia; Medical Advisor, SIRIUS; 29, Block 2, Bldg. 16; 2nd Kozhukhovsky Proezd, Moscow, 115432, Russia; m_truhachv@mail.ru

Иммунологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза

А.А. Арсеньева✉, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

О.В. Грибкова, <https://orcid.org/0000-0003-2247-1754>, o.v.gribkova@samsmu.ru

А.А. Ерещенко, <https://orcid.org/0000-0002-4221-4440>, a.a.ereschenko@samsmu.ru

А.В. Лямин, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, a.v.lyamin@samsmu.ru

Н.Б. Мигачева, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, n.b.migacheva@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Псориаз является одним из наиболее распространенных системных хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. Современные стратегии лечения псориаза направлены на облегчение симптомов, улучшение качества жизни и предотвращение прогрессирования заболевания. В случае отсутствия положительного эффекта от проводимой стартовой терапии рассматривается вопрос о применении различных биологических или низкомолекулярных препаратов, воздействующих на определенные иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза заболевания. Современные терапевтические стратегии направлены на разработку новых препаратов, которые бы блокировали передачу сигналов эффекторных цитокинов. К настоящему времени отсутствуют надежные предикторы, позволяющие предсказать, какой пациент положительно отреагирует на тот или иной вид системной терапии. Оказать помощь в ответах на эти вопросы способен поиск биомаркеров, участвующих в патогенезе заболевания и/или отражающих механизм действия лекарственных средств. В представленной статье будут рассмотрены предиктивные иммунологические биомаркеры эффективности лечения псориаза биологическими препаратами (ингибиторами TNF-α, ингибиторами IL-17, ингибиторами IL-23, ингибиторами фосфодиэстеразы 4-го типа), в качестве которых могут выступать цитокины, хемокины, адипокины, растворимые формы рецепторов клеточной поверхности, маркеры иммунной активации. В нашей статье мы не рассматриваем новые терапевтические стратегии при псориазе, направленные на малые молекулы, которые воздействуют на сигнальные пути JAK-STAT (ингибиторы янус-киназы, ингибиторы тирозинкиназы-2, ингибиторы ретиноидного орфанного ядерного рецептора-γt), предотвращающие передачу сигналов ниже IL-23 и IL-6. Учитывая то, что в патогенез развития псориаза вовлечено множество молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа, представляется перспективным поиск комбинаций данных маркеров и составление соответствующих моделей прогнозирования эффективного ответа на терапию на их основе.

Ключевые слова: псориаз, биологическая терапия, цитокины, ингибиторы TNF-α, ингибиторы IL-17, ингибиторы IL-23, ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа

Для цитирования: Арсеньева АА, Грибкова ОВ, Ерещенко АА, Лямин АВ, Мигачева НБ. Иммунологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза. *Медицинский совет*. 2025;19(14):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2025-362>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunologic biomarkers to predict efficacy of biological and systemic therapies for psoriasis

Antonina A. Arsenyeva✉, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Olga V. Gribkova, <https://orcid.org/0000-0003-2247-1754>, o.v.gribkova@samsmu.ru

Alyona A. Ereshchenko, <https://orcid.org/0000-0002-4221-4440>, a.a.ereschenko@samsmu.ru

Artem V. Lyamin, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, a.v.lyamin@samsmu.ru

Natalia B. Migacheva, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, n.b.migacheva@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Psoriasis is one of the most common systemic chronic immune-mediated inflammatory diseases. Current treatment strategies for psoriasis focus on relieving symptoms, improving quality of life, and preventing disease progression. In the absence of a positive effect from the initial therapy, the issue of using various biological or low molecular weight drugs that affect certain immune mechanisms underlying the pathogenesis of the disease is considered. Current therapeutic strategies aim to develop new drugs that would block effector cytokine signaling. To date, there are no reliable predictors to predict which patient will respond positively to a particular type of systemic therapy. The search for biomarkers involved in the pathogenesis of the disease and/or reflecting the mechanism of action of drugs can help in answering these questions. The presented article will

consider predictive immunological biomarkers of the effectiveness of psoriasis treatment with biological drugs (TNF- α inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, type 4 phosphodiesterase inhibitors), which can be cytokines, chemokines, adipokines, soluble forms of cell surface receptors, markers of immune activation. In our paper, we do not consider new therapeutic strategies in psoriasis targeting small molecules that target JAK-STAT signaling pathways (Janus kinase inhibitors, tyrosine kinase 2 inhibitors, retinoid orphan nuclear receptor γ t) preventing signaling downstream of IL-23 and IL-6. Given that many molecular cell mechanisms of the immune response are involved in the pathogenesis of psoriasis, it seems promising to search for combinations of these markers and draw up appropriate models for predicting an effective response to therapy based on them.

Keywords: psoriasis, biologic therapy, cytokines, TNF- α inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors

For citation: Arsenyeva AA, Gribkova OV, Ereshchenko AA, Lyamin AV, Migacheva NB. Immunologic biomarkers to predict efficacy of biological and systemic therapies for psoriasis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(14):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-362>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных системных хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний с частотой встречаемости среди взрослых от 0,51 до 11,43%, среди детей – от 0 до 1,37% во всем мире [1]. По данным официальной государственной статистики, в Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 г. составила 243,7 заболевания на 100 тыс. населения [2].

Современные стратегии лечения псориаза направлены на облегчение симптомов, улучшение качества жизни и предотвращение прогрессирования заболевания. Стартовая терапия включает в себя средства для наружной терапии, системные препараты (метотрексат, ретиноиды, иммунодепрессанты, аналоги витамина D), фототерапию. В случае наличия у пациента противопоказаний к перечисленным препаратам, развития нежелательных реакций, а также при отсутствии положительного эффекта от проводимой терапии рассматривается вопрос о применении различных биологических или низкомолекулярных препаратов, воздействующих на определенные иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза заболевания.

В патогенез псориаза вовлечены аутореактивные Т-клетки, дендритные клетки, кератиноциты и другие клетки кожи. Все они активно продуцируют провоспалительные медиаторы TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-23, участвующие в развитии и поддержании клинических проявлений псориаза [3]. Поэтому современные терапевтические стратегии направлены на разработку новых препаратов (моноклональных антител, низкомолекулярных соединений), которые бы блокировали передачу сигналов эффекторных цитокинов. В свою очередь, перед врачом встает проблема выбора наиболее оптимального препарата для конкретного пациента.

Наиболее частыми вопросами, возникающими в клинической практике в данной ситуации, являются: может ли пациент быть кандидатом на биологическую терапию, какой биологический препарат будет наиболее подходящим и нужно ли менять один препарат на другой при отсутствии быстрого эффекта? К сожалению, к настоящему времени отсутствуют надежные предикторы, позволяющие предсказать, какой пациент положительно отреагирует на тот или иной вид системной терапии. Оказать помощь

в ответах на эти вопросы способен поиск биомаркеров, участвующих в патогенезе заболевания и/или отражающих механизм действия лекарственных средств. Они считаются более информативными, надежными и специфичными по сравнению с биомаркерами, отражающими клинический результат [4]. В представленной статье будут рассмотрены предиктивные иммунологические биомаркеры эффективности лечения псориаза биологическими препаратами, в качестве которых могут выступать цитокины, хемокины, адипокины, растворимые формы рецепторов клеточной поверхности, маркеры иммунной активации. В нашей статье мы не рассматриваем новые терапевтические стратегии при псориазе, направленные на малые молекулы, которые воздействуют на сигнальные пути JAK-STAT. Это ингибиторы янус-киназ, ингибиторы тирозинкиназы-2 (TYK2), ингибиторы ROR- γ t (ретиноидный орфанный ядерный рецептор- γ t), предотвращающие передачу сигналов ниже IL-23 и IL-6.

ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ TNF- α

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) считается ключевым эффекторным цитокином при хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях, в т. ч. при псориазе [5]. В настоящее время для лечения псориаза применяют несколько ингибиторов TNF- α : этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб. При этом активно ведутся исследования по поиску иммунологических биомаркеров для прогнозирования наличия или отсутствия терапевтических эффектов от лечения ингибиторами TNF- α . В работе J. Lu et al. [6] был проведен поиск возможной связи между исходным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23 и TNF- α) в крови и клиническим ответом на этанерцепт у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени. Оказалось, что исходный уровень IL-12 в сыворотке крови был значительно выше у ответивших на лечение пациентов, чем у неответивших. В то же время исходные концентрации IL-6, IL-17A, IL-23 и TNF- α никак не коррелировали с наличием или отсутствием положительной реакции на этанерцепт.

Группа ученых [7] для разработки метода прогнозирования эффективности инфликсимаба изучала в сыворотке

крови и биоптатах кожи пациентов, получавших терапию ингибитором TNF- α , содержание TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10. В результате изучения уровня выбранных для исследования цитокинов было установлено, что единственным значимым критерием, позволяющим прогнозировать эффективность терапии больных псориазом инфликсимабом, является исходно высокий уровень IL-10 ($>2,7$ пг/мл) в сыворотке крови. Низкие значения IL-10 ($<1,0$ пг/мл) позволяют прогнозировать низкую эффективность лечения данным препаратом. Было обнаружено, что концентрация только этого цитокина в крови пациентов существенно и положительно коррелирует с изменением индекса PASI после терапии инфликсимабом.

Выявление факторов, связанных с успехом или неудачей терапии разными ингибиторами TNF- α , проводилось и в работе A. Karamova et al. [8]. Пациенты с псориазом были разделены на 3 группы, которые получали монотерапию этанерцептом, адалимумабом и инфликсимабом. Сравнение определяемых исходных уровней цитокинов в зависимости от эффективности лечения выявило только один показатель – IL-20, концентрация которого в группе с положительным эффектом была в 2,61 раза выше, чем в группе без эффекта. В рамках исследования при распределении пациентов по подгруппам в зависимости от ответа на терапию при применении этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба не было выявлено ни одного цитокина, который мог бы достоверно предсказать эффективность лечения конкретным препаратом. На основании построения соответствующего дерева решений была показана важность исходных уровней VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), sCD40L (растворимые формы лиганда CD40) и ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) у всех пациентов, включенных в модель. Полученные результаты позволили выдвинуть предположение о том, что исходные уровни цитокинов VEGF, sCD40L, ICAM-1 и IL-20 могут быть потенциальными предикторами эффективности лечения при использовании ингибиторов TNF- α у пациентов с псориазом.

C.S.B. Andersen et al. [9] изучили информативность нескольких иммунологических показателей воспаления в качестве биомаркеров, помогающих персонализировать лечение псориаза различными биологическими препаратами. У большинства пациентов уровни IL-17A, IL-1 β и IFN- γ не превышали нижний предел детекции при их количественном определении. У пациентов, ответивших на лечение адалимумабом, исходные значения соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и IL-6 были ниже, чем у пациентов, не ответивших на лечение. В группах, получавших ингибиторы IL-23/IL-12/23 или IL-17/IL-17R, не было различий в NLR, системном иммунном индексе и соотношении «тромбоциты – лимфоциты» на исходном уровне между лицами, ответившими и не ответившими на лечение.

Лимфотоксин- α (ЛТ α) – цитокин из семейства TNF, существующий в секретируемой растворимой и трансмембранных формах, являющийся наиболее близким гомологом TNF- α . Данный цитокин экспрессируется лимфоидными клетками, такими как активированные

T- и B-лимфоциты и естественные клетки-киллеры [10]. В контексте рассмотрения механизмов действия существующих препаратов-ингибиторов TNF- α ЛТ α имеет особое значение. Существующие на данный момент препараты относятся к классу моноклональных антител, за исключением этанерцепта, представляющего собой recombinant белковую молекулу, состоящую из рецептора к TNF (идентичного к человеческому), соединенного с Fc-фрагментом Ig1 человека. Подобное строение обуславливает способность этанерцепта, в отличие от других моноклональных препаратов, блокировать не только TNF- α , но и ЛТ α [11]. При изучении клинического ответа при лечении псориазического артрита у пациентов, получающих ингибиторы TNF- α , которым была проведена замена препарата из-за недостаточной эффективности или побочных эффектов, в 75% случаев была отмечена положительная динамика при переходе с инфликсимаба на этанерцепт [12]. Полученные данные позволили предположить, что разница в эффективности лечения может зависеть от связывания с ЛТ α . Таким образом, ЛТ α может быть рассмотрен в качестве надежного биомаркера для прогнозирования ответа пациента на конкретные ингибиторы TNF- α и обеспечить персонализированный подход для подбора подходящего препарата [13].

В ряде других исследований оценивали потенциал иных, нецитокиновых иммунологических биомаркеров и маркеров воспаления. M.S. Chimenti et al. [14] оценивали информативность таких параметров, как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и компоненты C3 и C4 системы комплемента в качестве инструмента прогнозирования ответа и мониторинга лечения ингибиторами TNF- α (этанерцепт и адалимумаб) у пациентов с псориазическим артритом. Пациенты с повышенным исходным уровнем C3 (>135 мг/дл) не достигали положительного ответа через 22 нед. терапии значительно чаще, чем пациенты с нормальным или низким исходным уровнем C3. Исходные показатели скорости оседания эритроцитов и содержания компонента C4 системы комплемента не имели прогностической ценности, а исходный уровень С-реактивного белка имел лишь тенденцию к связи с клиническим ответом. Помимо этого, в исследовании по оценке эффективности применения голимумаба при псориазическом артрите также были получены данные о потенциальной возможности применения высокочувствительного С-реактивного белка как прогностического маркера достижения минимальной активности болезни спустя 6 мес. от начала лечения [15].

Ряд работ был посвящен поиску предиктивных иммунологических биомаркеров ответа на лечение псориаза ингибиторами TNF- α среди маркеров иммунной активации. Так, R. Andres-Ejarque et al. [16] провели углубленный иммунологический мониторинг клеток крови у пациентов с псориазом до и во время терапии препаратом адалимумаб. Повышенное фосфорилирование NF- κ Bp65 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells p65), вызванное липополисахаридами *in vitro* в дендритных клетках 2-го типа перед терапией, значительно коррелирует с отсутствием клинического ответа после 12 нед.

лечения. Кроме того, в пораженной коже пациентов, не ответивших на лечение, содержится больше дермальных дендритных клеток, экспрессирующих маркер созревания CD83 и вырабатывающих IL-23, а также больше Т-клеток, продуцирующих IL-17.

Y. Yu et al. [17] изучили иммунофенотип подгрупп Т-клеток, которые связаны с патогенезом псориаза, и экспрессию молекул иммунных контрольных точек у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени до и после лечения инфликсимабом. Было обнаружено, что количество циркулирующих Treg-клеток и уровень экспрессии TIGIT (Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM, также называемый WUCAM, VSIG9 и Vstm3) на CD4⁺ Т-клетках до начала лечения отрицательно коррелировали с эффективностью терапии инфликсимабом в отношении снижения баллов по шкале PASI. Исследователи предлагают исходную долю Treg и уровень экспрессии TIGIT на циркулирующих CD4⁺ Т-клетках в качестве предиктивных маркеров эффекта лечения инфликсимабом.

Известно, что биологические препараты, нацеленные на TNF- α , оказывают множественное влияние на течение воспалительного процесса, в т. ч. снижают активацию тромбоцитов [18]. Активация тромбоцитов связана с образованием тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов [19]. M.T. Sanz-Martínez et al. [4] обнаружили увеличение количества данных комплексов у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, они изучили различия в анализируемых параметрах между пациентами, ответившими на лечение адалимумабом, и пациентами, не ответившими на лечение, чтобы выявить биомаркер, предсказывающий ответ на терапию ингибитором TNF- α . Наличие тромбоцитов, связанных с поверхностью лимфоцитов, определяли по экспрессии CD41a. Оказалось, что у пациентов, отреагировавших на лечение, исходное количество тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов (CD4 + CD41a + популяция клеток) и TregCD41a⁺ клеток больше, чем у тех, у кого не было положительного эффекта. Статистически значимое снижение количества комплексов «тромбоцит – Т-хелперные лимфоциты» в ответ на лечение препаратом адалимумаб наблюдалось только у пациентов, ответивших на лечение. На основании полученных результатов исследователи предположили, что исходный уровень тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов может послужить прогностическим биомаркером эффективности терапии против TNF- α .

Таким образом, несмотря на то, что среди потенциальных биомаркеров – предикторов эффективности лечения псориаза ингибиторами TNF- α – были рассмотрены и цитокины, и маркеры воспаления, изучены особенности изменения клеточного звена иммунитета при данной патологии, при этом сформировать единого мнения в данном направлении пока не представляется возможным. Данные о предиктивных иммунологических биомаркерах ответа на терапию содержат значительные противоречия, несмотря на достаточно узкий перечень изучаемых препаратов. Имеющиеся ограничения в результатах проведенных работ требуют продолжения и углубления исследования данного научного направления.

ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ IL-17

В последние годы продолжают появляться новые данные о роли IL-17 в патогенезе псориаза. Псориазические поражения возникают в результате гиперпролиферации и нарушения дифференцировки эпидермальных кератиноцитов, что провоцируется иммунными медиаторами IL-23 и IL-17. IL-23 секретируется макрофагами и дендритными клетками, а IL-17 – Т-клетками [20, 21].

Исследование C. Aguilar-Flores et al. [22] было посвящено оценке фенотипа Th17-клеток у пациентов с псориазом в пораженной коже и крови. В пораженных участках кожи обнаружена высокая концентрация Th17-клеток с патологическим фенотипом (CD4⁺ROR γ t⁺IFN- γ ⁻) и выявлена корреляция между их содержанием и тяжестью заболевания (индексом площади и тяжестью псориаза – PASI). В периферической крови также наблюдали популяцию Th17-лимфоцитов, способных приобретать патогенные свойства. Кроме того, исследователи выделили три группы пациентов, в зависимости от уровня продукции провоспалительных цитокинов IL-17 и IFN- γ , Th17-лимфоцитами после стимуляции Т-клеточных рецепторов. В процессе последующего лечения пациентов секукинумабом (ингибитором IL-17) и адалимумабом (ингибитором TNF- α) были получены важные результаты. Наличие CD4⁺IL-17⁺IFN- γ ⁻ клеток и CD4⁺CD161⁺ клеток в крови пациента связано с положительным ответом на лечение секукинумабом, а наличие CD4⁺CD161⁺IFN- γ ⁻ клеток, CD4⁺CD161⁺ клеток и CD4⁺IL-17⁺ клеток связано с ответом на лечение адалимумабом. Присутствие CD4⁺CD161⁺ROR γ t⁺ и IL-17⁺IFN- γ ⁻CD4⁺ клеток потребовало комбинированного лечения двумя препаратами. Помимо этого, было обнаружено, что более высокий уровень внутриклеточного фосфорилирования в Th17-клетках у пациентов сопряжен с менее эффективным ответом на лечение секукинумабом [23]. Авторы работ предлагают использовать стратификацию на основе иммунного профиля Th17-лимфоцитов в качестве анализа для персонализированного подхода к лечению пациентов с псориазом.

Целью исследования D. Ziolkowska-Banasik et al. [24] было выявление клинических и лабораторных маркеров для прогнозирования раннего ответа на терапию секукинумабом у пациентов с бляшечным псориазом. После 6 мес. лечения пациенты были разделены на группу со значительным снижением индекса площади и тяжести псориаза и группу с менее выраженным снижением данного показателя. При многофакторном анализе было установлено, что более низкий исходный уровень моноцитов в крови с пороговым значением менее $0,69 \times 10^9/\text{л}$ является независимым фактором достижения величины индекса площади и тяжести псориаза 2 или менее через шесть месяцев после начала терапии секукинумабом.

S.H. Morariu et al. [25] проверили надежность различных гематологических маркеров воспаления для оценки реакции на биологические препараты (ингибиторы TNF- α , IL-17, IL-23) и низкомолекулярные ингибиторы

(апремиласт) при бляшечном псориазе. Они проанализировали не только часто используемые простые показатели, но и комплексные, такие как системный иммунный индекс (SII), индекс системного иммунного ответа (SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (AISII). Среди пациентов были суперреспондеры, которые достигли показателя PASI 100 (полностью исчезли проявления заболевания) через шесть месяцев. Большинство из них получало терапию ixekizумабом (ингибитор IL-17A). Более высокие исходные значения производного соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (d-NLR) и SIRI были независимыми предикторами сверхреакции в данном исследовании.

Таким образом, учитывая патогенетическую роль IL-17 в развитии псориаза, исследования по оценке эффективности его ингибиторов были в основном сосредоточены на изучении изменений в клеточном звене (популяции лимфоцитов, моноцитов и др.). Однако стоит отметить, что необходимы более масштабные исследования, чтобы проверить, насколько надежно и точно выявленные иммунологические биомаркеры предсказывают потенциальную реакцию пациента на конкретный биологический препарат. Кроме того, наблюдения в основном были сосредоточены на бляшечном псориазе, исключая другие формы заболевания.

ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ IL-23

Многочисленные исследования патогенеза псориаза позволили открыть новые классы препаратов, которые изменили подход к лечению псориаза и псориатического артрита. По мере того как роль оси IL-23/Th17 становилась все более очевидной, таргетная терапия против IL-23 быстро вышла на первый план. За последние годы на рынке появились гуселькумаб, тилдракизумаб и ризанкизумаб, продемонстрировавшие более высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с существующими препаратами [26]. Хотя большинство пациентов реагируют на лечение, у некоторых наблюдается лишь частичный ответ на терапию [27]. Поиск биомаркеров, позволяющих предсказать, у кого из пациентов лечение с помощью терапии, направленной против IL-23, будет наиболее оптимальным, лишь начинается.

В исследовании COSMOS 3b-фазы гуселькумаб (нацеленный на субъединицу p19 IL-23) продемонстрировал эффективность при лечении пациентов с активным псориатическим артритом и недостаточным ответом на ингибиторы TNF-α. На 24-й нед. у участников, получавших гуселькумаб, отмечалось значительное снижение уровня эффекторных цитокинов, связанных с сигнальным путем IL-23/IL-17, в т. ч. связанных с активностью артрита и кожных поражений. Клинический ответ достигли не все пациенты. У участников, проходивших терапию гуселькумабом и давших ответ, исходные уровни IL-22 и IFNγ в сыворотке крови были выше, чем у неотреагировавших участников [28].

В следующем исследовании [29] был проведен поиск взаимосвязи между исходными уровнями биомаркеров в крови и клиническим ответом на 24-й нед. пациентов,

получавших лечение гуселькумабом. У ответивших участников, получавших ингибитор IL-23 и не получавших ранее биологические препараты, исходные уровни IL-17F и бета-дефензина-2 (BD-2) были значительно выше, чем у не ответивших участников. Среди пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы TNF-α, получавших гуселькумаб, исходные уровни IL-22 и BD-2 были значительно выше у ответивших на лечение по критерию PASI 90 на 24-й нед., чем у не ответивших на лечение.

В ретроспективном исследовании L. Marcelli et al. [30] охарактеризовали профиль хорошей реактивности у пациентов с хроническим бляшечным псориазом, получающих лечение гуселькумабом. Пациенты были разделены на две группы: суперответчики – это те, у кого в течение первых 20 нед. лечения была достигнута полная ремиссия (PASI = 0), а остальные пациенты – как не-суперответчики. Высокие шансы попасть в группу суперответчиков у тех пациентов, у которых на момент начала лечения наблюдался сопутствующий псориатический артрит, и кто не получал биологическую терапию или не принимал ингибитор IL-17 в качестве предшествующей биологической терапии.

ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4-ГО ТИПА (ФДЭ-4)

Перспективным подходом к терапии псориаза является воздействие на цитокиновые сети путем ингибирования фосфодиэстеразы 4-го типа. Апремиласт – это низкомолекулярное лекарственное средство, которое было одобрено в 2014 г. для лечения псориаза средней и тяжелой степени, а также активного псориатического артрита. Оно ингибирует ФДЭ-4 и, таким образом, снижает экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как TNF-α и IL-23 [31, 32].

Группами ученых проводился поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии апремиластом, в качестве которых проанализированы цитокины в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом [33, 34]. Исходы лечения ингибитором ФДЭ-4 были сопоставлены со спектром цитокинов в биоптатах кожи из очагов поражения. В подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии были выявлены изначально более высокие уровни IL-1β и IL-6, а в подгруппе с недостаточной эффективностью терапии – более высокий уровень IL-10. Полученные результаты исследователи расценивают как один из шагов на пути построения многопараметрической предиктивной модели для оптимизации использования апремиласта и для персонализированного подхода к лечению пациентов с псориазом.

Несмотря на то что биологические препараты и низкомолекулярные ингибиторы являются основными методами лечения псориаза средней и тяжелой степени, в настоящее время нет единого мнения о том, какой препарат следует использовать для конкретного типа пациентов. Безусловно, обнаруженные предиктивные иммунологические биомаркеры и взаимосвязи требуют подтверждения и продолжения изучения с участием более широкой

группы пациентов. Поскольку системные биологические препараты обладают преимуществами в виде долгосрочной эффективности, целесообразно также увеличить длительность наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор оптимального препарата на стадии инициации биологической терапии для каждого пациента представляет собой важнейшую задачу для врача в реальной клинической практике, поскольку конкретное лечение принесет пользу только тем пациентам, в патогенез заболевания которых вовлечен механизм, являющийся мишенью действия выбранного препарата. Следовательно, результаты поиска биомаркеров, способных предположить эффективность различных вариантов биологической терапии до ее начала, предоставляют важную информацию для клинического применения и позволяют персонализировать подход

к ведению пациентов с псориазом. Появляется возможность выделять группы больных, которые с наибольшей вероятностью положительно отреагируют на конкретное лечение, и тех, кому оно не поможет, что предотвратит назначение неподходящего препарата и снизит затраты на лечение. Помимо экономии средств, такие биомаркеры также сократили бы время, необходимое для достижения минимальной активности заболевания или ремиссии, что помогло бы значительно быстрее улучшить качество жизни пациентов. Учитывая то, что в патогенез развития псориаза вовлечено множество молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа, представляется перспективным поиск комбинаций данных маркеров и составление соответствующих моделей прогнозирования эффективного ответа на терапию на их основе.



Поступила / Received 17.06.2025

Поступила после рецензирования / Received 15.08.2025

Принята в печать / Accepted 16.08.2025

Список литературы / References

- 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>.
- Кубанов АА, Карамова АЭ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2.
- Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(5):267–276. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.14>.
- Sanz-Martínez MT, Moga E, Sánchez-Martínez MA, Zamora Atenza C, Vidal S, Juárez C et al. High Levels of Platelet-Lymphocyte Complexes in Patients with Psoriasis Are Associated with a Better Response to Anti-TNF- α Therapy. *J Invest Dermatol*. 2020;140(6):1176–1183. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.08.457>.
- Знаменская ЛФ, Егорова ЮЮ, Зитнер СВ. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;87(2):13–17. <https://doi.org/10.25208/vdv974>.
- Znamenskaya LF, Yegorova YuYu, Zitner SV. Mechanism of the biological effect of the tumor necrosis factor-alpha at psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;87(2):13–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv974>.
- Lu J, Tang S, Xie S, Yi X, Yu N, Gao Y et al. The potential of IL-12 in predicting clinical response to etanercept treatment in patients with psoriasis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:23519–23524.
- Кубанова АА, Лесная ИН, Фриго НВ, Каганова НЛ, Знаменская ЛФ, Кубанов АА. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;86(1):57–66. <https://doi.org/10.25208/vdv801>.
- Kubanov AA, Proshutinskaya DV, Tekucheva LV, Avdiyenko IN. Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010;86(1):57–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv801>.
- Karamova A, Znamenskaya L, Vorontsova A, Obratsova O, Nikonorov A, Nikonorova E et al. Plasma cytokines for the prediction of the effectiveness of TNF α inhibitors etanercept, infliximab, and adalimumab in the treatment of psoriasis. *J Clin Med*. 2024;13(3):3895. <https://doi.org/10.3390/jcm13133895>.
- Andersen CSB, Kvist-Hansen A, Siewertsen M, Enevold C, Hansen PR, Kaur-Knudsen D et al. Blood cell biomarkers of inflammation and cytokine levels as predictors of response to biologics in patients with psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6111. <https://doi.org/10.3390/ijms24076111>.
- Borelli A, Irla M. Lymphotoxin: from the physiology to the regeneration of the thymic function. *Cell Death Differ*. 2021;28(8):2305–2314. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00834-8>.
- Гарашченко НЕ, Семинский ИЖ. Лимфотоксин альфа: биологическое и клиническое значение. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;1(1):44–55. https://doi.org/10.52485/19986173_2022_1_44.
- Garashchenko NE, Seminskiy IZH. Lymphotoxin alpha: biological and clinical significance. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022;1(1):44–55. (In Russ.) https://doi.org/10.52485/19986173_2022_1_44.
- Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1393–1397. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.073569>.
- Makos A, Kuiper JH, Kehoe O, Amarasena R. Psoriatic arthritis: review of potential biomarkers predicting response to TNF inhibitors. *Inflammopharmacology*. 2023;31(1):77–87. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01092-x>.
- Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D, Di Muzio G, Ballanti E, Guarino MD et al. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1):23–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260811>.
- Scirvo R, Giardino AM, Salvarani C, Foti R, Afeltra A, Viapiana O et al. Predicting MDA in PsA Study Group. An observational prospective study on predictors of clinical response at six months in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):107–114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31287400>.
- Andres-Ejarque R, Ale HB, Grys K, Tosi I, Solanky S, Ainali C et al. Enhanced NF- κ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis. *Nat Commun*. 2021;12(1):4741. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25066-9>.
- Yu Y, Chen Z, Wang Y, Li Y, Lu J, Cui L et al. Infliximab modifies regulatory T cells and co-inhibitory receptor expression on circulating T cells in psoriasis. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107722. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107722>.
- Kwiek B, Narbutt J, Sysa-Jędrzejowska A, Langner A, Lesiak A. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with biological drugs can control platelet activation: targeting the bridge between inflammation and atherothrombosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(2):131–137. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.67077>.
- Jiang Z, Jiang X, Chen A, He W. Platelet activation: a promoter for psoriasis and its comorbidity, cardiovascular disease. *Front Immunol*. 2023;14:1238647. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238647>.
- Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7488. <https://doi.org/10.3390/ijms21207488>.
- 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).
- Aguilar-Flores C, Castro-Escamilla O, Ortega-Rocha EM, Maldonado-García C, Jurado-Santa Cruz F, Pérez-Montesinos G et al. Association of pathogenic Th17 cells with the disease severity and its potential implication for biological treatment selection in psoriasis patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8065147. <https://doi.org/10.1155/2020/8065147>.
- Solberg SM, Aarebrot AK, Sarkar I, Petrovic A, Sandvik LF, Bergum B et al. Mass cytometry analysis of blood immune cells from psoriasis patients on biological therapy. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):694–702. <https://doi.org/10.1002/eji.202048857>.
- Ziolkowska-Banasik D, Hadas E, Pastuszczak M. Blood monocyte count can predict early response to secukinumab therapy in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2024;23(2):74–77. <https://doi.org/10.36849/JDD.7525>.
- Morariu SH, Cotoi OS, Tiucă OM, Baican A, Gheucă-Solovăstru L, Decean H et al. Blood-count-derived inflammatory markers as predictors of response to biologics and small-molecule inhibitors in psoriasis: a multicenter study. *J Clin Med*. 2024;13(14):3992. <https://doi.org/10.3390/jcm13143992>.

26. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–192. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00578-0>.
27. Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK, Ritchlin CT, Abreu MT, Elloso MM et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1331217. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024>.
28. Schett G, Chen W, Gao S, Chakravarty SD, Shawi M, Lavie F et al. Effect of guselkumab on serum biomarkers in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the COSMOS phase 3b study. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):150. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03125-4>.
29. Siebert S, Coates LC, Schett G, Raychaudhuri SP, Chen W, Gao S et al. Modulation of Interleukin-23 signaling with guselkumab in biologic-naïve patients versus tumor necrosis factor inhibitor-inadequate responders with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(6):894–904. <https://doi.org/10.1002/art.42803>.
30. Marcelli L, Belcastro A, Talamonti M, Paganini C, Fico A, Savastano L et al. Characterization of super-responder profile in chronic plaque psoriatic patients under guselkumab treatment: a long-term real-life experience. *J Clin Med*. 2024;13(17):5175. <https://doi.org/10.3390/jcm13175175>.
31. Новиков ПИ, Моисеев СВ. Эффективность и безопасность апремиласта в лечении псориаза и псориатического артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):66–70. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/effektivnost-i-bezopasnost-apremilasta-v-lechenii-psoriaza-i-psoriaticheskogo-artrita>.
32. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00032. <https://doi.org/10.2340/00015555-3386>.
33. Кубанов АА, Артамонова ОГ, Карамова АЭ, Васильева ЕЛ, Дерябин ДГ. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4-го типа (апремиластом). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(5):500–507. <https://doi.org/10.15690/vramn1361>.
34. Артамонова ОГ, Карамова АЭ, Никоноров АА, Вербенко ДА, Васильева ЕЛ, Кубанов АА. Влияние селективных блокаторов янус-киназ и фосфодиэстеразы 4-го типа на концентрацию цитокинов в коже и крови больных псориазом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171(2):170–174. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-170-174>.
35. Артамонова ОГ, Карамова АЭ, Никоноров АА, Вербенко ДА, Васильева ЕЛ, Кубанов АА. The effect of Janus kinase inhibitors and phosphodiesterase 4 inhibitors on skin and plasma cytokine levels in patients with psoriasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):170–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-170-174>.

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:

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; a.a.arseneva@samsmu.ru

Грибкова Ольга Витальевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунологических методов исследования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.gribkova@samsmu.ru

Ерещенко Алена Анатольевна, к.м.н., заведующая лабораторией иммунологических методов исследования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.a.ereschenko@samsmu.ru

Лямин Артем Викторович, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.v.lyamin@samsmu.ru

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; n.b.migacheva@samsmu.ru

Information about authors:

Antonina A. Arsenyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatology and Cosmetology at the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.a.arseneva@samsmu.ru

Olga V. Gribkova, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate of Laboratory of Immunological Research Methods of Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.gribkova@samsmu.ru

Alyona A. Ereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Immunological Research Methods of Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostic, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.a.ereschenko@samsmu.ru

Artem V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.v.lyamin@samsmu.ru

Natalia B. Migacheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; n.b.migacheva@samsmu.ru

Спорные вопросы гиперинвазии клещами рода *Demodex* при розацеа и акне

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

А.В. Тамразова³, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

Г.Э. Баграмова⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, bagramovaga@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

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 Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

Резюме

Клещи рода *Demodex* (*D. folliculorum* и *D. brevis*) являются наиболее распространенными эктопаразитами на коже человека, частота носительства которых достигает 100% в старших возрастных группах. Большая часть населения является бессимптомными носителями, однако увеличение колоний клещей рода *Demodex*, наблюдаемое при снижении активности врожденного иммунитета, а также при дисфункции эпидермального барьера, может приводить к ферментативному повреждению структур сально-волосяного фолликула, механическому закрытию протока сальных желез, активации провоспалительных цитокинов, а также изменению микробного равновесия в коже, что является одним из ключевых факторов патогенеза заболеваний сальных желез. Впервые обнаруженные почти два столетия назад, они до сих пор остаются предметом дискуссий, посвященных их роли как в нормальном микробиоме кожи, так и в патогенезе таких заболеваний, как акне, розацеа, периоральный, себорейный дерматит и др. В обзоре представлены современные научные данные об этиологии, эпидемиологии и патогенетической роли клещей рода *Demodex* в развитии акне и розацеа – наиболее распространенных заболеваний сальных желез, а также предложены методы этиотропной коррекции клещевой гиперинвазии. Роль бактерий в патогенезе розацеа несомненна и подтверждается эффективностью антибиотиков тетрациклинового ряда, которые не проявляют активность в отношении самих клещей рода *Demodex*. Тем не менее на сегодняшний день мнения исследователей расходятся относительно того, связаны ли положительные эффекты тетрациклинов при розацеа с их противомикробным действием или в большей степени с присущей им противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, акне, розацеа, демодекс

Для цитирования: Тамразова ОБ, Тамразова АВ, Баграмова ГЭ. Спорные вопросы гиперинвазии клещами рода *Demodex* при розацеа и акне. *Медицинский совет*. 2025;19(14):57–62. <https://doi.org/10.21518/ms2025-339>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Controversial issues of hyperinfestation with *Demodex* mites in rosacea and acne

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Anait V. Tamrazova³, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

Gayane E. Bagramova⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, bagramovaga@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, 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 Federal Clinical Research Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

Abstract

Demodex mites (*D. folliculorum* and *D. brevis*) are the most common ectoparasites found on human skin, with carriage rates reaching up to 100% in older age groups. The majority of the population are asymptomatic carriers; however, an increase in *Demodex* mite colonies, observed with decreased innate immune activity and epidermal barrier dysfunction, can lead to enzymatic damage of pilosebaceous follicle structures, mechanical blockage of sebaceous gland ducts, activation of pro-inflammatory cytokines, and disruption of microbial balance in the skin. These factors are key in the pathogenesis of sebaceous gland diseases. First identified nearly two centuries ago, *Demodex* mites remain a subject of ongoing debate regarding their role both in the normal skin microbiome and in the pathogenesis of diseases such as acne, rosacea, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis,

and others. This review presents current scientific data on the etiology, epidemiology, and pathogenetic role of *Demodex mites* in the development of acne and rosacea – the most common sebaceous gland diseases. Additionally, methods for etiotropic correction of mite hyperinfestation are proposed.

Keywords: *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, acne, rosacea, demodicosis

For citation: Tamrazova OB, Tamrazova AV, Bagramova GE. Controversial issues of hyperinfestation with *Demodex mites* in rosacea and acne. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-339>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сальных желез на коже лица, к которым относится акне, розацеа, себорейный дерматит, периоральный дерматит и демодекоз, оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов. Клиническая значимость данной группы дерматозов обусловлена локализацией патологического процесса в косметически значимой области, а также их хроническим рецидивирующим течением и полиморфностью клинических проявлений. В совокупности эти факторы определяют высокую актуальность данной проблематики в современной дерматологии и эстетической медицине. Одним из ключевых звеньев патогенеза заболеваний сальных желез является изменение микробиома кожи лица, который играет важную роль в поддержании кожного гомеостаза. Особую роль в патогенезе пилосебоцейного комплекса играют клещи рода *Demodex* – наиболее распространенные эктопаразиты человека, впервые идентифицированные более 180 лет назад. При этом до настоящего времени сохраняется дискуссионный вопрос о характере их взаимодействия с организмом хозяина (комменсальный, условно-патогенный или патогенный), а также об их этиопатогенетической роли в развитии заболеваний сальных желез.

Demodex spp. – это род клещей-сапрофитов, обитающих в волосяных фолликулах, протоках и секрете сальных желез млекопитающих. На коже человека описаны только два вида клещей *Demodex*: *D. folliculorum* (С.Г.Т. Симон, 1842 г.) и *D. brevis* (Л.Х. Акбулатова, 1963 г.) [1]. *D. folliculorum* имеет длину от 0,3 до 0,5 мм и встречается в волосяных фолликулах на лице, в особенности в области бровей и ресниц, и, как правило, образует скопления из нескольких особей [2]. *D. brevis* короче (0,2–0,3 мм) и обнаруживается в сальных железах на лице, шее и туловище, а также в мейбомиевых железах и железах Цейса, расположенных в области век [3]. Клещи имеют полупрозрачное удлинённое тело, которое покрыто чешуйками, облегчающими прикрепление к волосяному фолликулу или сальной железе, а также короткие сегментированные конечности, обеспечивающие передвижение со скоростью 8–16 мм/ч в темное время суток [2]. Клещи рода *Demodex* имеют игольчатый ротовой аппарат, позволяющий ему с помощью липаз и протеаз, содержащихся в слюне, питаться себумом и эпидермальными клетками, выстилающими сальную железу. В процессе пищеварения слюна и пищеварительные соки клеща, богатые собственной микрофлорой (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.* или *Bacillus*

oleronius [4]), попадают в сально-волосяной фолликул человека и потенцируют воспалительные реакции.

Жизненный цикл клеща *Demodex* от яйца до взрослой особи составляет приблизительно 14–18 дней, а общая продолжительность жизни – несколько недель. Погибшие клещи разлагаются внутри волосяных фолликулов или сальных желез [5]. Основным путем передачи клеща от человека к человеку является прямой или опосредованный (косметические средства, полотенца, постельное белье и др.) контакт. Вне хозяина клещи существуют от нескольких часов до нескольких дней, что зависит от температуры, влажности и наличия питательных веществ [6]. В частности, среднее время выживания клеща на предметном стекле микроскопа составляет 41,2 ч [7]. А. Sędzikowska et al. в 2021 г. в своем исследовании оценивали время существования клещей в различных косметических продуктах [7]. Наиболее долго *D. folliculorum* оставался жизнеспособным при погружении в губную помаду – 69 ч при полном погружении и 260 ч при частичном. В туши для ресниц клещи могли оставаться живыми до 56 ч, в то время как в образцах крем-пудры время выживания было наиболее коротким: до 2,3 и 4,5 ч для полностью и частично погруженных клещей соответственно.

Вопросы эпидемиологии демодекоза, а также уровня бессимптомного носительства в человеческой популяции до сих пор остаются до конца не изученными, что связано с несовершенством неинвазивных методов диагностики, ограничением в проведении биопсии в косметически значимой зоне, а также дороговизной проведения генетических исследований. Согласно метаанализу, проведенному В. Maleki, общая распространенность клеща, основываясь на данных опубликованных работ, составляет 35% [8]. Колонизация человека клещами рода *Demodex spp.* значительно увеличивается с возрастом. Ряд авторов сообщает о возрастной динамике распространенности клещей. Минимальная в 13% отмечается у детей в возрасте от 3 до 15 лет, что связано с низкой выработкой кожного сала. С 19 до 25 лет распространенность значительно возрастает до 34%, что обусловлено несколькими факторами: активностью сальных желез в молодом возрасте и большим количеством прямых и опосредованных контактов, которые способствуют заражению [9, 10]. Несмотря на то что выработка себума снижается с возрастом, количество зараженных клещами людей возрастает: в 84% у лиц старше 60 лет и в 100% – после 70 лет, что объясняется нарастающей иммуносупрессией в данной возрастной группе [9, 11]. Интересно, что в исследованиях, проводимых в моргах рядом ученых в прошлом веке: Симон в 1842 г.

($n = 10$), Greimer в 1908 г. ($n = 100$), Fuss в 1933 г. ($n = 100$), клещи рода *Demodex* обнаруживались на коже лица у всех (100%) умерших, за исключением новорожденных [12]. Аналогичные данные были получены в 2014 г. при извлечении рДНК *Demodex* 16S у 100% взрослых ($37 \pm 10,4$ года, $n = 19$), в то время как распространенность клещей при визуальной идентификации составила лишь 14% ($n = 253$). Несмотря на малый объем выборки, подобные результаты позволяют предположить, что распространенность клещей среди населения может быть значительно выше, чем это выявлено в исследованиях, использующих поверхностные методы сбора материала [13].

В норме волосные фолликулы обладают врожденным Th-2 иммунитетом и хорошо переносят умеренную колонизацию клещами *Demodex*, что обеспечивает гармоничный симбиоз и бессимптомное носительство. Однако хрупкое равновесие «человек/демодекс» при воздействии неблагоприятных факторов может смещаться в пользу размножения клещей (при наличии более 5 особей на 1 см^2) и способствовать развитию дерматозов. Повышению контаминации клещей может способствовать иммуносупрессия (как эндогенная, например, при грибковидном микозе, хронической почечной недостаточности, сахарном диабете, лейкомии, ВИЧ-инфекции и др., так и экзогенная (ятрогенная), например, при терапии топическими ингибиторами кальциневрина и глюкокортикостероидами, системном таргетном лечении ингибиторами рецепторов эпидермального фактора, фототерапии и др.), воздействие, стимулирующее вазодилатацию и/или гиперплазию сальных желез. Несмотря на то что долгое время *Demodex spp.* относился к комменсальной флоре, многочисленные современные исследования подтвердили участие *D. folliculorum* и *D. brevis* в качестве ключевых участников патогенеза таких заболеваний, как демодекоз, розацеа, периоральный дерматит и блефарит, ассоциированный с демодексом. Более того, увеличение колонизации кожи клещами было обнаружено при акне, себорейном дерматите, базальноклеточном раке в области век, андрогенетической алопеции, однако их роль остается до конца не изученной [14, 15].

Клещи рода *Demodex* и розацеа

Впервые повышенная колонизация клещами рода *Demodex* у пациентов с розацеа была описана S. Ayres в 1961 г., что и положило начало изучению роли клещей в патогенезе заболевания, а впоследствии и добавлению в схемы лечения розовых угрей противопаразитарных препаратов (ивермектин или перметрин) [16]. Согласно данным метаанализа, проведенного в 2017 г. Y. Chang и Y. Huang, в который вошло 23 исследования «случай – контроль», пациенты с розацеа демонстрируют повышенную плотность клещей рода *Demodex* (как *D. brevis*, так и *D. folliculorum*) в коже по сравнению со здоровыми людьми, а также больными с акне и дискоидной красной волчанкой [17]. Также авторами было отмечено, что у 70,4% пациентов с розацеа было обнаружена гиперинвазия клещей по сравнению с контрольной группой (31,8%). В исследовании, направленном на количественную оценку клещей, C. Casas et al. обнаружили, что уровни

D. folliculorum у пациентов с розацеа в 5,7 раза выше, чем в контрольной группе. Более того, авторами была отмечена значительная связь между *D. folliculorum* и воспалительными маркерами, что свидетельствует о патологической активации врожденной иммунной системы [18]. Существуют предположения, что сам хитин экзоскелета *D. folliculorum* через Toll-подобный рецептор 2 (TLR-2) провоцирует выработку воспалительных маркеров. Наблюдаемые цитокины, в т. ч. интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), способствуют ангиогенезу, подчеркивая потенциальную причину формирования телеангиэктазий, которые часто наблюдаются при розацеа [19]. Также количественное увеличение клещей в сално-волосном фолликуле приводит к закрытию выводного протока, накоплению кожного сала, а позднее и к разрыву последнего с запуском воспалительного каскада. Большинство авторов по-прежнему считают, что увеличение контаминации клещей рода *Demodex* у больных розацеа является вторичным событием или отягощающим фактором, при котором начальное воспаление способствует активации клещей, что затем усугубляет заболевание [20]. Однако и сам клещ *Demodex* может способствовать раннему воспалительному процессу: так, при гистологических исследованиях особи клещей обнаруживают в 63% случаев при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа (ЭТПР), в 85–100% – при папуло-пустулезном подтипе (ПППР) и в 100% случаев при фиматозном подтипе заболевания [20, 21]. С учетом того, что ЭТПР, как правило, предшествует ПППР, ученые предположили ведущую роль клеща *Demodex* в образовании пустул и папул на лице.

Еще одним участником патогенеза розацеа принято считать *B. oleronius* – грамтрицательную бактерию, являющуюся эндосимбионтом кишечника клещей рода *Demodex*, которая при попадании в пилосебоцейный комплекс продуцирует антигенные белки, активирующие хемотаксис, стимулирующие продукцию матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), кателицидина и провоспалительные цитокины IL-8 и ФНО- α [22]. На фоне воспалительных реакций у пациентов с розацеа повышается температура кожи лица, что, в свою очередь, изменяет характер роста и размножения комменсальных и условно-патогенных бактерий и вызывает еще больший дисбаланс микробиоты. Согласно исследованию O'Reilly, у 80% пациентов с ЭТПР была обнаружена сывороточная реактивность к белкам, продуцируемым *B. oleronius*, по сравнению с 40% в контрольной группе [23]. Роль бактерий в патогенезе розацеа подтверждается эффективностью антибиотиков тетрациклинового ряда, которые не проявляют активность в отношении самих клещей рода *Demodex*. Тем не менее на сегодняшний день мнения исследователей расходятся относительно того, связаны ли положительные эффекты тетрациклинов при розацеа с их противомикробным действием или в большей степени с присутствием им противовоспалительной активностью.

Одним из основных направлений в терапии розацеа, особенно при ПППР, является снижение численности клещей рода *Demodex* [24]. К препаратам, обладающим прямым антипаразитарным действием, относят метронидазол

(0,75% гель или 1% крем) и ивермектин (1% крем), при назначении которых в течение нескольких месяцев отмечается значительное снижение количества папул и пустул [25]. Системный метронидазол не рекомендован к применению у пациентов с розацеа в связи с сомнительной эффективностью и безопасностью [26]. Другим направлением терапии ПППР, ассоциированным с клещами рода *Demodex*, является снижение активности сальных желез, создающих благоприятную среду для размножения клещей. Для данной цели рекомендованы как наружные препараты (например, азелаиновая кислота, 15% крем), так и системные – изотретиноин в малых дозах (0,1–0,3 мг/кг/сут), который назначают в течение 4–6 мес. [27]. Также в лечении ПППР рекомендован доксициклин в дозе 100–200 мг/сут перорально в течение 14–21 дня с переходом при необходимости на поддерживающую дозу 100 мг/сут в течение до 12 нед. [25]. Несмотря на отсутствие прямого антипаразитарного эффекта, данный антибактериальный препарат подавляет контаминацию *B. oleronius*, а также оказывает противовоспалительные свойства.

Важным аспектом в ведении пациентов с розацеа является назначение адъювантной терапии, направленной на продление периодов ремиссии. В исследовании I. Trave было продемонстрировано, что у пациентов с ПППР при проведении стандартизированной поверхностной биопсии кожи количество *Demodex*-положительных (более 5 особей на 1 см²) образцов было выше не только на лице (40% против 10% у группы здоровых добровольцев, $p = 0,09$), но и на затылочной части волосистой части головы (35% против 0%, $p = 0,033$) [28]. Таким образом, было показано, что кожа головы может также служить резервуаром для клещей рода *Demodex*, которые могут снова мигрировать на лицо после проведенной акарицидной обработки. Этот факт обуславливает целесообразность назначения поддерживающей терапии, направленной на профилактику размножения клещей. Гель Демотен Форте – специально разработанная лечебная косметика для терапии и профилактики дерматозов, ассоциированных с клещами рода *Demodex*. В состав геля входит производное серы (сульфоконцентрор), обладающее себостатическим, акарицидным, а также противовоспалительным действием, которое значительно снижает количество папул и пустул, выраженность эритемы, а также количество клещей *Demodex* [29]. Активность Демотена Форте усилена 0,5% метронидазолом, который обладает этиотропным противовоспалительным и противопротозойным действием. Д-пантенол (производное витамина B5), также являющийся компонентом геля, стимулирует заживление, ускоряя восстановление кожи, снимает раздражение и зуд, что особенно актуально для пациентов с чувствительной кожей, а гиалуроновая кислота и алоэ вера увлажняют кожу, препятствуя потере влаги, что позволяет использовать гель одновременно в качестве уходового и лечебно-профилактического средства. Включение геля Демотен Форте в комплексную схему терапии заболеваний, сопровождающихся демодекозом, позволяет уменьшить сроки медикаментозного лечения, пролонгировать положительный эффект терапии, а также увеличить сроки ремиссии.

Клещи рода *Demodex* и вульгарные акне

Вульгарные акне – это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется поражением сально-волосных фолликулов и поражает до 85% молодых людей. Ключевые компоненты патогенеза представлены повышенной продукцией кожного сала, фолликулярным гиперкератозом, размножением бактерий *S. acnes* и воспалением. Среди исследователей до сих пор ведутся споры о роли клещей *Demodex* в развитии акне, о чем свидетельствуют противоречивые результаты опубликованных исследований. Так, в работе Р. Окуау было продемонстрировано, что распространенность клещей *Demodex* существенно не отличалась у пациентов с акне (20,7%) и у здоровых добровольцев (38,6%) [30]. Аналогичные результаты были получены J. Skrlin et al., в исследовании которых распространенность клещей составила 12% в обеих группах [31]. А. Мапоуана et al. также не выявили существенных различий между пациентами с акне и контрольной группой ($p = 0,313$) [32]. С другой стороны, метаанализ, проведенный Y. Zhao, продемонстрировал, что в 48 из 63 включенных в исследование работ представлен вывод о наличии положительной связи между увеличением численности клещей и акне: ОШ составило 2,80 (95% ДИ, 2,34–3,36) [33]. В более поздних исследованиях также отмечалась статистически значимая разница в распространенности демодекоза 42,6% у пациентов с акне против 12,3% у здоровых добровольцев ($p < 0,001$) [34]. Тяжесть акне также была достоверно связана с более высокой плотностью клещей *Demodex* на лице [35]. Такая связь может быть объяснена, например, механической блокадой клещами выводного протока фолликула, что приводит к фолликулярному гиперкератозу и растяжению пилосебоцейного комплекса, итогом которого является формирование комедона. Продукты жизнедеятельности, ферменты и бактерии, переносимые клещами, могут провоцировать реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что также находит отражение в патогенезе вульгарных угрей. Напротив, гиперколонизация *S. acnes* ослабляет иммунный ответ за счет снижения количества NK-клеток и лимфоцитов, контролирующих популяцию клещей, что создает благоприятную среду для размножения *Demodex* [36]. Важно отметить, что увеличение численности клещей у пациентов с акне может не иметь ни этиологического, ни клинического значения, а быть лишь следствием единого патогенетического нарушения – гиперпродукции сальных желез. Поэтому, несмотря на полученные результаты, большинство авторов сходится во мнении, что даже в случае получения положительного соскоба на клещи рода *Demodex* у пациентов с акне стоит проводить классическое этиотропное лечение, направленное на ключевые звенья патогенеза, а препараты, обладающие акарицидным действием, использовать только в случае неэффективности проводимой терапии [33, 36].

Учитывая наличие единого патогенетического звена, объясняющее повышение распространенности вульгарных угрей, а также колонизации клещами рода *Demodex* в подростковом возрасте, рационально при легких формах заболевания назначение средств, направленных на

устранение фолликулярной окклюзии, гиперпродукции сала, а также воспаления.

Отшелушивающий лосьон salicylic 2% Geltek бережно удаляет ороговевшие клетки эпидермиса, предотвращая образование комедонов. Салициловая кислота обладает широким спектром эффектов в отношении комедональной формы акне, в основном благодаря своему кератолитическому, противовоспалительному и себорегулирующему действию. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что использование салициловой кислоты уменьшает липогенез себоцитов за счет регуляции сигнального пути SREBP-1, а также подавляет провоспалительный путь NF-κB в себоцитах [37]. Лосьон не содержит спирта, благодаря чему не пересушивает и не стягивает кожу. Также в составе лосьона присутствует Д-пантенол, который увлажняет и успокаивает кожу. Таким образом, лосьон обладает хорошим профилем переносимости, что позволяет его использовать как в монотерапии, так и в комплексном лечении легких форм вульгарных акне.

Отдельной проблемой ведения пациентов с папулопустулезными высыпаниями являются поздние акне, которые могут сочетаться с первичным демодекозом [36]. Данный патологический процесс имеет ряд трудностей, связанных как с диагностикой из-за схожести клинических проявлений двух дерматозов, так и с терапией пациентов: повышенная чувствительность кожи лица, а также фертильный возраст затрудняет назначение ряда топических препаратов. Сыворотка «Стоп-Акне» на основе азелаиновой кислоты в форме азелоглицина в концентрации

10% (от бренда Geltek) – лечебная косметика, которая рекомендуется при легких формах вульгарных акне, пациентам с поздними акне, особенно с поствоспалительной гиперпигментацией, папуло-пустулезном подтипе розацеа.

Азелаиновая кислота оказывает противовоспалительное, противомикробное, кератолитическое, себостатическое, отбеливающее и антиоксидантное действие, а также обладает высоким профилем безопасности и переносимости, что важно для пациентов с чувствительной кожей. Также в составе сыворотки присутствует салициловая кислота и минеральный комплекс, регулирующий активность сальных желез, Д-пантенол и сок алоэ вера, способствующие более быстрому заживлению воспалительных элементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почти все население земного шара с возрастом становится носителями клещей рода *Demodex*, однако ни повсеместная распространенность, ни более чем полтора вековая история исследований не разрешила споры о роли клещевой гиперинвазии в развитии и течении дерматозов фациальной зоны. До сих пор остаются открытыми вопросы, являются ли клещи безусловным патогеном, или их можно отнести к условно-патогенной флоре, роль и значение которой в иммунной регуляции и физиологии кожи еще предстоит узнать.



Поступила / Received 18.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2025
Принята в печать / Accepted 13.07.2025

Список литературы / References

- Соколова ТВ, Голицына МВ, Малярчук АП, Ильина ИВ. Роль клещей рода *demodex* в патогенезе дерматозов фациальной локализации. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2022;(1):30–36. https://doi.org/10.46393/27821714_2022_1_30.
- Sokolova TV, Golitsyna MV, Malyarchuk AP, Ilyina IV. The role of *Demodex* mites in the pathogenesis of the dermatosis of facial localization. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2022;(1):30–36. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27821714_2022_1_30.
- Khan AZ, Fineide F, Wohlmann J. *Demodex folliculorum*. *Diagnostics*. 2025;15(12):1520. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15121520>.
- Aylesworth R, Vance JC. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(5):583–589. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(82\)70137-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(82)70137-9).
- Pyzia J, Mańkowska K, Czepita M, Kot K, Łanocha-Arendarczyk N, Czepita D, Kosik-Bogacka DI. *Demodex* Species and Culturable Microorganism Co-Infestations in Patients with Blepharitis. *Life*. 2023;13(9):1827. <https://doi.org/10.3390/life13091827>.
- Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: *Demodex* mites in human diseases. *Biochem*. 2009;31(4):20–24. <https://doi.org/10.1042/BIO03104020>.
- Clanner-Engelshofen BM, Ständer LM, Steegmüller T, Steegmüller T, Kämmerer T, Frommherz LH et al. First ex vivo cultivation of human *Demodex* mites and evaluation of different drugs on mite proliferation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(12):2499–2503. <https://doi.org/10.1111/jdv.18468>.
- Sędzikowska A, Bartosik K, Przydatek-Tyrajka R, Dybicz M. Shared Makeup Cosmetics as a Route of *Demodex folliculorum* Infections. *Acta Parasitol*. 2021;66(2):631–637. <https://doi.org/10.1007/s11686-020-00332-w>.
- Maleki B, Haghshenas N, Rezaei-Tavirani M, Ahmadzadeh A, Abolghazi A, Robati RM. Global prevalence of Human *Demodex* Mite: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2025;268:107693. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2025.107693>.
- Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Kosik-Bogacka D. Investigations on the occurrence as well as the role of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in the pathogenesis of blepharitis. *Klin Oczna*. 2005;107(1-3):80–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16052809/>.
- Litwin D, Chen W, Dzika E, Korycińska J. Human Permanent Ectoparasites; Recent Advances on Biology and Clinical Significance of *Demodex* Mites: Narrative Review Article. *Iran J Parasitol*. 2017;12(1):12–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747952>.
- Li J, Luo X, Liao Y, Liang L. Age differences in ocular demodicosis: *Demodex* profiles and clinical manifestations. *Ann Transl Med*. 2021;9(9):791. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7715>.
- Desch CE. Human hair follicle mites and forensic acarology. *Exp Appl Acarol*. 2009;49(1-2):143–146. <https://doi.org/10.1007/s10493-009-9272-0>.
- Thoemmes MS, Fergus DJ, Urban J, Trautwein M, Dunn RR. Ubiquity and diversity of human-associated *Demodex* mites. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e106265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106265>.
- Zari J, Abdolmajid F, Masood M, Vahid M, Yalda N. Evaluation of the relationship between androgenetic alopecia and *demodex* infestation. *Indian J Dermatol*. 2008;53(2):64–67. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.41647>.
- Rather PA, Hassan I. Human *demodex* mite: the versatile mite of dermatological importance. *Indian J Dermatol*. 2014;59(1):60–66. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.123498>.
- Ayres S Jr, Ayres S 3rd. Demodectic eruptions (demodicidosis) in the human. 30 years' experience with 2 commonly unrecognized entities: pityriasis folliculorum (*Demodex*) and acne rosacea (*Demodex* type). *Arch Dermatol*. 1961;83:816–827. <https://doi.org/10.1001/archderm.1961.01580110104016>.
- Chang YS, Huang YC. Role of *Demodex* mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3):441–447.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.040>.
- Casas C, Paul C, Lahfa M. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21(12):906–910. <https://doi.org/10.1111/exd.12030>.
- Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol*. 2020;61(4):307–311. <https://doi.org/10.1111/ajd.13401>.
- Cribrier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1336–1343. <https://doi.org/10.1111/jdv.12121>.
- Perrigouard C, Peltre B, Cribrier B. A histological and immunohistological study of vascular and inflammatory changes in rosacea. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2012.10.592>.

22. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):753–760. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10746.x>.
23. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythema-totelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1032–1036. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11114.x>.
24. Geng RSQ, Sood S, Hua N, Chen J, Sibbald RG, Sibbald C. Efficacy of Treatments in Reducing Inflammatory Lesion Count in Rosacea: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(4):352–359. <https://doi.org/10.1177/12034754241253195>.
25. Li J, Wei E, Reisinger A, French LE, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M. Comparison of Different Anti-Demodex Strategies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2023;239(1):12–31. <https://doi.org/10.1159/000526296>.
26. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet*. 1976;1(7971):1211–1212. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)92160-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)92160-7).
27. Chakmakchi AMJ, Alatas ET, Yurekli A, Aydoğdu CT, Demir Pektas S. Therapeutic Modulation of Demodex Density via Isotretinoin: Insights From a Prospective Dermatological Investigation. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(6):e70249. <https://doi.org/10.1111/jocd.70249>.
28. Trave I, Salvi I, Canepa P, Parodi A, Cozzani E. Detection of demodex mites in papulopustular rosacea using microscopic examination and polymerase chain reaction: a comparative case-control study. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(7):485. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03228-1>.
29. Сирмайс НС, Устинов МВ. Клиническая эффективность геля «Демотен» в комплексном лечении и профилактике демодекоза и розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;87(6):85–90. <https://doi.org/10.25208/vdv1096>. Sirmays NS, Ustinov MV. Clinical efficiency of the Demoten gel for complex treatment and prevention of demodectic mange and rosacea. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;87(6):85–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1096>.
30. Okay P, Ertabaklar H, Savk E, Erfug S. Prevalence of Demodex folliculorum in young adults: relation with sociodemographic/hygienic factors and acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(4):474–476. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01470.x>.
31. Skrlin J, Richter B, Basta-Juzbasić A, Matica B, Ivacić B, Cvrlje M et al. Demodicosis and rosacea. *Lancet*. 1991;337(8743):734. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90318-j](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90318-j).
32. Manoyana A, Chaithong U, Chiewchanvit S. Prevalence of hair follicle mites, Demodex folliculorum and Demodex brevis, on the facial skin of Chiang Mai university students, and the relationship with acne vulgaris. *J Trop Med Parasitol*. 2014;37:54–59. Available at: <https://i01.tci-thaijo.org/index.php/JTMP/article/view/30807>.
33. Zhao YE, Hu L, Wu LP, Ma JX. A meta-analysis of association between acne vulgaris and Demodex infestation. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(3):192–202. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1100285>.
34. Akçınar UG, Ünal E, Doğruman AİF. Demodex spp. as a possible aetiopathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(2):174–181. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.75239>.
35. Maldonado-Gómez W, Guevara-Sánchez E, Guevara-Vásquez G, Mera-Villasis K, Munayco CV. [Translated article] Association Between Demodex Infestation and Severe Acne Vulgaris: A Cross-Sectional Study of 168 Patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(8):T758–T764. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.03.018>.
36. Paichitrojjan A, Chalermchai T. The Association Between Acne Vulgaris, Acne Vulgaris with Nonspecific Facial Dermatitis, and Demodex Mite Presence. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:137–146. <https://doi.org/10.2147/CCID.S450540>.
37. Lu J, Cong T, Wen X, Li X, Du D, He G, Jiang X. Salicylic acid treats acne vulgaris by suppressing AMPK/SREBP1 pathway in sebocytes. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):786–794. <https://doi.org/10.1111/exd.13934>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **О.Б. Тамразова**

Написание текста – **А.В. Тамразова, Г.Э. Баграмова**

Сбор и обработка материала – **А.В. Тамразова**

Анализ материала – **А.В. Тамразова, Г.Э. Баграмова**

Редактирование – **О.Б. Тамразова**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Olga B. Tamrazova**

Text development – **Anait V. Tamrazova, Gayane E. Bagramova**

Collection and processing of material – **Anait V. Tamrazova**

Material analysis – **Anait V. Tamrazova, Gayane E. Bagramova**

Editing – **Olga B. Tamrazova**

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, профессор РАН, д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; руководитель службы детской дерматологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; SPIN-код: 5476-8497; anait_tamrazova@mail.ru

Тамразова Анаит Вардановна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; SPIN-код: 1563-1190; anaittamrazova@gmail.com

Баграмова Гаянэ Эрнстовна, д.м.н., профессор кафедры пластической и эстетической хирургии с курсом дерматологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; SPIN-код: 2687-8252; bagramovaga@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Children Dermatology Department, Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; anait_tamrazova@mail.ru

Anait V. Tamrazova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; anaittamrazova@gmail.com

Gayane E. Bagramova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Plastic and Aesthetic Surgery with a Course in Dermatology, Federal Clinical Research Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; bagramovaga@mail.ru

Патомимия: от ошибок диагностики к междисциплинарному взаимодействию

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

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

Н.Л. Сычева, <https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>, nfaustova@mail.ru

С.Р. Умаханова, <https://orcid.org/0009-0006-5507-2310>, sonya.umakhanova@mail.ru

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

Резюме

Согласно накопленным данным, сопутствующие психические нарушения выявляются у значительной части пациентов, первично обращающихся за медицинской помощью в учреждения дерматовенерологического профиля. Психодерматологические расстройства представляют собой сложную группу патологий, диагностика и лечение которых сопряжены с необходимостью интеграции знаний из разных областей медицины. Кожная симптоматика данных заболеваний может имитировать различную патологию, что удлиняет диагностический поиск, способствует хронизации заболевания и ухудшению качества жизни пациентов. При этом важным аспектом лечения является комплексный подход, включающий дерматологическую и психофармакологическую терапию. Особые сложности возникают при ведении больных с патомимией (артефактным или искусственным дерматитом) – психологическом расстройстве, которое сопровождается самоповреждающим поведением, направленным на травматизацию кожи, слизистых оболочек, волос или ногтей. Больные патомимией утаивают или не осознают аутодеструктивный характер высыпаний, что часто сопровождается отказом от консультации психиатра из-за стеснения или сомнения в ее необходимости. Такое поведение приводит к увеличению числа врачей, привлекаемых пациентом к диагностическому процессу, и объема необоснованных обследований, при этом пациенты нередко представляют специалистам ложные анамнестические данные. В статье описаны собственные клинические наблюдения больных патомимией, у которых имелись ошибки при верификации заболевания. Представлен анализ особенностей анамнеза, дифференциально-диагностических критериев и терапевтической тактики. Акцентируется внимание на необходимости включения данной патологии в перечень дифференциальных диагнозов на первичном приеме. Отмечена важность междисциплинарного взаимодействия врачей с целью формирования эффективной стратегии терапии пациентов с психодерматологической патологией.

Ключевые слова: патомимия, аутодеструктивный дерматоз, искусственный дерматит, психодерматология, ошибки диагностики

Для цитирования: Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Сычева НЛ, Умаханова СР. Патомимия: от ошибок диагностики к междисциплинарному взаимодействию. *Медицинский совет*. 2025;19(14):64–71. <https://doi.org/10.21518/ms2025-326>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathomimia: From diagnostic errors to interdisciplinary interaction

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

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

Natalia L. Sycheva, <https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>, nfaustova@mail.ru

Sonya R. Umakhanova, <https://orcid.org/0009-0006-5507-2310>, sonya.umakhanova@mail.ru

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

Abstract

According to the accumulated data, concomitant mental disorders are detected in a significant proportion of patients who initially seek medical care in dermatovenereological institutions. Psychodermatological disorders are a complex group of pathologies, the diagnosis and treatment of which are associated with the need to integrate knowledge from different areas of medicine. Skin symptoms of these diseases can imitate various pathologies, which prolongs the diagnostic search, contributes to the chronicity of the disease and deterioration in the quality of life of patients. An important aspect of treatment is an integrated approach, including dermatological and psychopharmacological therapy. Particular difficulties arise when managing patients with pathomimia (artifactual or artificial dermatitis) – a psychological disorder that is accompanied by self-harming behavior aimed at traumatizing the skin, mucous membranes, hair or nails. Patients with pathomimia conceal or do not realize the autodestructive nature of the rash, which is often accompanied by a refusal to consult a psychiatrist due to embarrassment or doubts about its necessity. Such behavior leads to an increase in the number of doctors involved by the patient in the diagnostic process and the volume of unjustified examinations, while patients often provide specialists with false anamnestic data. The article describes our own clinical observations of patients with pathomimia who had errors in verifying the disease.

An analysis of the features of the anamnesis, differential diagnostic criteria and therapeutic tactics is presented. Attention is focused on the need to include this pathology in the list of differential diagnoses at the initial appointment. The importance of interdisciplinary interaction of doctors in order to form an effective strategy for treating patients with psychodermatological pathology is noted.

Keywords: pathomimia, autodestructive dermatosis, artificial dermatitis, psychodermatology, diagnostic errors

For citation: Tlish MM, Shavilova ME, Sycheva NL, Umakhanova SR. Pathomimia: From diagnostic errors to interdisciplinary interaction. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-326>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Психодерматологические расстройства представляют собой сложную группу патологий, диагностика и лечение которых сопряжены с необходимостью интеграции знаний из разных областей медицины. В развитии данной патологии описана роль нейроиммунных взаимодействий, стрессовых факторов и нарушений в работе оси «кожа – мозг», однако точные патогенетические механизмы остаются недостаточно изученными [1].

Современные данные свидетельствуют о том, что у значительной части больных, первично обращающихся за медицинской помощью к дерматовенерологам, выявляются сопутствующие психические нарушения. Распространенность таких расстройств среди пациентов с кожными заболеваниями оценивается от 30 до 60% [2].

В настоящее время отсутствует общепринятая классификация психодерматологических заболеваний, однако данная проблема активно обсуждается в разных экспертных сообществах. Традиционно выделяют психическую патологию с самоповреждением кожи, кожные сенсорные расстройства, психофизиологические кожные расстройства (дерматозы, на течение которых влияет стресс) и заболевания кожи, которые могут индуцировать развитие психических расстройств (депрессия, тревога) [3–6]. Недавно была предложена новая систематизация, согласно которой предлагается выделить две основные группы данной патологии – обусловленные первичными расстройствами психического здоровья и связанные с первичными кожными заболеваниями, в каждой из которых определены подгруппы с учетом патофизиологических и феноменологических сходств [7].

Кожные проявления являются наиболее очевидными и субъективно значимыми для пациентов с психодерматологическими расстройствами, в связи с этим они чаще первично обращаются за помощью к врачам-дерматовенерологам. При этом кожная симптоматика может имитировать различную патологию: пиодермии, паразитарные заболевания, новообразования кожи, лимфомы, васкулиты. Ошибки в диагностике часто сопровождаются назначением большого объема обследований и консультаций смежных специалистов, что приводит к удлинению сроков постановки верного диагноза и прогрессированию заболевания [8–10].

Особые сложности возникают при ведении пациентов, утаивающих или не осознающих аутодеструктивный характер высыпаний. Такое состояние описывается

как патомимия (артефактный или искусственный дерматит) [11]. Аутодеструкция может происходить как с целью эмоциональной разрядки для уменьшения тревожности, так и для привлечения внимания окружающих к своему состоянию [12]. Самоповреждение происходит на фоне стрессовых ситуаций и нередко вечером или ночью, когда этого не видят родственники. Такие случаи требуют не только тщательного дерматологического обследования, но и консультации психиатра. От последней пациенты часто отказываются, поскольку при частично сохраненной критике к своему состоянию стесняются или не считают ее необходимой. Такое поведение приводит к увеличению числа врачей, самостоятельно привлекаемых больным к диагностическому процессу.

Лечение патомимии у дерматовенеролога носит симптоматическую направленность. Необходимым условием успешного ведения таких пациентов является назначение психофармакологической терапии. Использование антидепрессантов, анксиолитиков и когнитивно-поведенческой терапии в сочетании с местным лечением кожных проявлений позволяет достичь устойчивых результатов и значительно улучшить качество жизни пациентов. Это подчеркивает важность междисциплинарного взаимодействия и повышения уровня осведомленности врачей всех специальностей о подобных состояниях. С целью демонстрации особенностей анамнеза, дифференциально-диагностических критериев и терапевтической тактики приводим собственные клинические наблюдения больных с патомимией, у которых имелись ошибки при верификации диагноза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка И., 48 лет, направлена для консультации на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России из ГБУЗ ККВД с жалобами на длительно существующие болезненные высыпания в области гениталий и на коже обеих ладоней и подошв.

Впервые зудящие высыпания появились на коже правого предплечья около 5 лет назад, самостоятельно в течение полугода использовала раствор хлоргексидина и отвар ромашки, отмечала незначительное улучшение. В связи с распространением высыпаний обращалась в поликлинику по месту жительства, где был установлен диагноз «Микробная экзема», назначены раствор метиленового синего и комбинированный крем, содержащий антибиотик и глюкокортикостероид (ГКС). Высыпания регрессировали, однако через 2 мес. появились новые

единичные зудящие эрозии в области левой кисти. Дерматовенерологом в частной клинике был установлен диагноз «Аллергический кантатный дерматит», назначены антисептический раствор и крем с ГКС. Полного регресса высыпаний не наблюдала. В течение последующих 2 лет высыпания распространились на кожу обеих ладоней и подошв, бедер. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно использовала гомеопатические средства, отмечала временные улучшения. Со слов больной, неоднократно появлялись высыпания в ротовой полости, дерматовенерологом был установлен диагноз «Герпетический стоматит», после применения ацикловира эрозии в этой области регрессировали. Год назад впервые появились высыпания в области гениталий. Обращалась к гинекологу в поликлинику по месту жительства, был установлен диагноз «Генитальный герпес», назначен валацикловир. Положительной динамики не наблюдала, продолжала использовать гомеопатические средства. В связи с распространением высыпаний и их болезненностью неоднократно обращалась к разным дерматовенерологам в частных клиниках. При обследовании были исключены инфекции, передаваемые половым путем. При последнем обращении был выставлен диагноз «Васкулит? Болезнь Бехчета?», консультирована ревматологом и офтальмологом – патологии не выявлено. В связи с сохраняющимися высыпаниями обратилась в ГБУЗ ККВД, откуда с предварительным диагнозом «Васкулит? Патомимия?» была направлена за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

При осмотре на коже ладоней и подошв левой стопы визуализировались множественные язвы линейной и округлой формы, диаметром от 0,5 до 3 см, с четкими приподнятыми краями за счет резкой инфильтрации по периферии. На поверхности язв плотные корки, местами с единичными трещинами. Высыпания были обработаны раствором метиленового синего. На коже передней поверхности правого бедра определялись единичные рубцы округлой и линейной формы, эксфолиации. В области гениталий (на больших половых губах, вульве)

визуализировались 3 язвы диаметром от 0,5 до 1,5 см, с четкими границами, частично покрытые геморрагической корочкой. При осмотре с помощью гинекологических зеркал дефектов слизистой оболочки влагалища, шейки матки не обнаружено. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Высыпания в ротовой полости отсутствовали (рис. 1).

Во время осмотра отмечена эмоциональная лабильность пациентки, склонность к эксфолированию высыпаний и резкое отрицание факта самоповреждения кожи. При детальном сборе анамнеза выяснились длительно существующие проблемы в семье и на работе, связь обострений высыпаний с нервным перенапряжением. Со слов пациентки, кожных заболеваний у ближайших родственников не было: у отца диагностировали только сахарный диабет, у матери – гипертоническую болезнь.

При лабораторно-инструментальном обследовании (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, реакция микропреципитации на сифилис, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей) патологических отклонений не выявлено.

На основании жалоб пациентки (на длительно существующие болезненные высыпания в области гениталий и на коже обеих ладоней и подошв), данных анамнеза (длительное течение заболевания с периодическими улучшениями, наличие стрессового фактора, отрицание аутоагрессии), осмотра (мономорфность сыпи с наличием только вторичных элементов, локализация высыпаний в доступных для рук больной областях тела, эмоциональная лабильность), отсутствия отклонений по данным лабораторно-инструментальных исследований и исключения патологии смежными специалистами (офтальмолог, ревматолог) был установлен диагноз «Патомимия?». Рекомендована консультация психиатра, которым диагностировано «Обсессивно-компульсивное расстройство с самоповреждением кожных покровов».

Положительная динамика высыпаний была отмечена при совместном ведении пациентки психиатром и дерматовенерологом. Психиатрическое лечение включало назначение препаратов из групп антидепрессантов

● **Рисунок 1.** Кожный патологический процесс на коже ладоней (А) и стопы (В) у пациентки И., 48 лет

● **Figure 1.** Skin pathological process on the skin of the palms (A) and feet (B) in patient I., 48 years old



и анксиолитиков – миртазапина и феназепам. Дерматологическая терапия имела симптоматическую направленность и заключалась в назначении антисептика и регенерирующего средства – раствора метиленового синего и крема с декспантенолом. При осмотре через 4 мес. были отмечены снижение тревожности и раздражительности, рубцевание язв и отсутствие новых элементов сыпи. Пациентка продолжила лечение под наблюдением психиатра в поликлинике по месту жительства.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка А., 56 лет, обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с жалобами на распространенные зудящие высыпания.

Со слов пациентки, высыпания впервые появились около 2 лет назад и располагались на коже лучезапястных суставов и кистей. Обращалась в поликлинику по месту жительства, был установлен диагноз «Контактный дерматит», назначен крем с ГКС. Отмечала временный регресс высыпаний. Через 3 мес. сыпь появилась вновь, при этом локализовалась на коже бедер и предплечий, к врачу не обращалась, использовала раствор йода с временным эффектом. В течение года высыпания распространились на кожу спины и груди, появился зуд. На фоне очередного обострения консультирована аллергологом, установлен диагноз «Экзема», назначены антигистаминный препарат, топический ГКС и антисептик. Высыпания до конца не регрессировали, в связи с чем обратилась к дерматовенерологу. Был установлен диагноз «Чесотка», назначена обработка эмульсией бензилбензоата. Отмечала незначительный регресс высыпаний, повторно обратилась к дерматовенерологу, рекомендовано было заменить препарат на перметрин. Полного регресса высыпаний не наблюдала, неоднократно самостоятельно проходила обследование в разных частных лабораториях с целью обнаружения чесоточного клеща, получала отрицательные результаты. Высыпания не регрессировали, к врачам не обращалась, в течение 4 мес. использовала серную мазь и различные антисептики. В связи с отсутствием эффекта и распространением сыпи по настойчивой рекомендации родственников обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

При осмотре кожный патологический процесс носил распространенный симметричный характер с локализацией на коже туловища

и конечностей. На коже груди и верхней части спины, плеч и предплечий, пояснично-крестцовой области с переходом на ягодицы, бедрах и голени располагались множественные эрозии и эксфолиации, единичные язвы диаметром до 1 см с четкими инфильтрированными краями, покрытые геморрагическими корками. Также определялись множественные рубцы округлой и линейной формы, вторичная гиперпигментация (рис. 2).

Больная отрицала искусственный характер возникновения сыпи, была тревожна при общении. При беседе с присутствовавшим на приеме родственником выяснено, что высыпания стали появляться после проблем на работе (увольнение), при этом больная часто расчесывала кожу при стрессовых ситуациях. Из сопутствующих заболеваний у пациентки ранее была диагностирована гипертоническая болезнь, по поводу которой она принимала назначенные кардиологом препараты.

При лабораторном обследовании отклонений в общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи выявлено не было. Реакция микропреципитации на сифилис отрицательная. При микроскопическом исследовании соскоба с кожи чесоточный клещ не обнаружен. Дерматоскопических признаков чесотки не выявлено.

На основании жалоб больной (распространенные зудящие высыпания), данных анамнеза (длительное постепенно прогрессирующее течение кожного процесса, наличие

● **Рисунок 2.** Кожный патологический процесс у пациентки А., 56 лет
● **Figure 2.** Skin pathological process in patient A., 56 years old



стрессового фактора, отрицание самоповреждения кожи, отсутствие эффекта от применения скабицидных препаратов, тревожность пациентки), осмотра (сыпь была представлена только вторичными элементами и локализовалась в доступных для больной участках тела), отсутствия патологических изменений при лабораторно-инструментальном обследовании установлен диагноз «Патомимия?».

Пациентке на высыпания были назначены спрей с синтетическим танином и полидоканолом, крем с декспантенолом, а также рекомендовано лечение у психиатра. Последним был установлен диагноз «Обсессивно-компульсивное расстройство с самоповреждением кожных покровов», назначены миртазапин и феназепам. На фоне проводимой терапии появилась возможность контроля компульсий, к 5-му мес. наблюдения отмечен регресс высыпаний.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка С., 45 лет, обратилась с жалобами на длительно существующие высыпания в подбородочной области слева.

Из анамнеза известно, что впервые высыпания появились в феврале 2023 г., обращалась к дерматовенерологу, был установлен диагноз «Стрептодермия», назначены раствор метиленового синего и крем с фузидовой кислотой. Полного регресса сыпи не наблюдала, в связи с чем в марте 2023 г. обратилась к дерматовенерологу другой клиники. Были установлены предварительные диагнозы «Красная волчанка?», «Контактный искусственный дерматит?», «Патомимия?» и рекомендовано гистологическое исследование биоптата кожи. При осмотре перед биопсией: на коже подбородочной области слева визуализировалась язва неправильной формы, с четкими краями, покрытая серозно-геморрагической коркой, окруженная рубцовыми и атрофическими тканями. Островоспалительные явления отсутствовали (рис. 3).

Выполнена панч-биопсия с края язвы. Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует искусственным повреждениям (рис. 4).

В связи с сомнениями в верности диагноза пациентка обратилась к другому дерматовенерологу: установлен диагноз «Патомимия?», рекомендованы консультация психиатра, которым в июне 2023 г. верифицировано «Смешанное расстройство эмоций в связи с нарушением адаптации», назначены алимемазина тартрат, флувоксамина малеат, аминокислоты гидрохлорид. Пациентка лечение не соблюдала. Обратилась к дерматовенерологу в другую частную клинику, был установлен диагноз «Розацеа», рекомендованы системный изотретиноин, метронидазол гель. Отмечала только временное улучшение, в связи с чем в ноябре 2023 г. обратилась к врачу-инфекционисту. При бактериологическом обследовании содержимого, взятого с высыпаний, этиологически значимых возбудителей обнаружено не было. В июне 2024 г. была консультирована онкологом, выполнена биопсия, заключение: данных за наличие онкологического процесса со стороны кожи и мягких тканей не выявлено. В июле

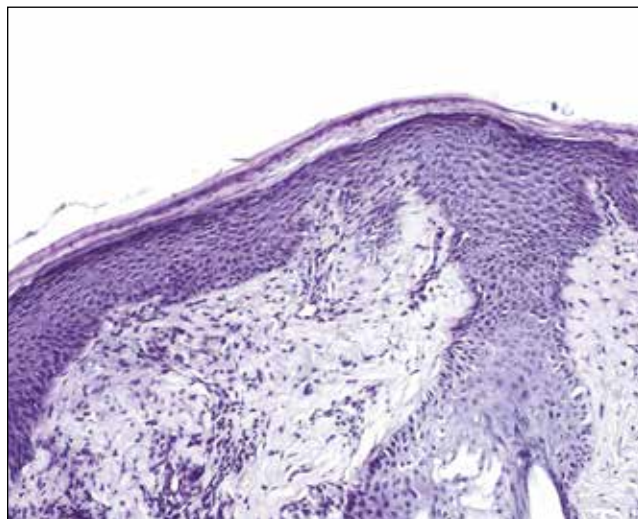
● **Рисунок 3.** Кожный патологический процесс у пациентки С., 45 лет (март 2023 г.)

● **Figure 3.** Skin pathological process in patient S., 45 years old



● **Рисунок 4.** Пациентка С. Патоморфологические проявления искусственного дерматита (март 2023 г.)

● **Figure 4.** Patient S. Pathological manifestations of artificial dermatitis (March 2023)



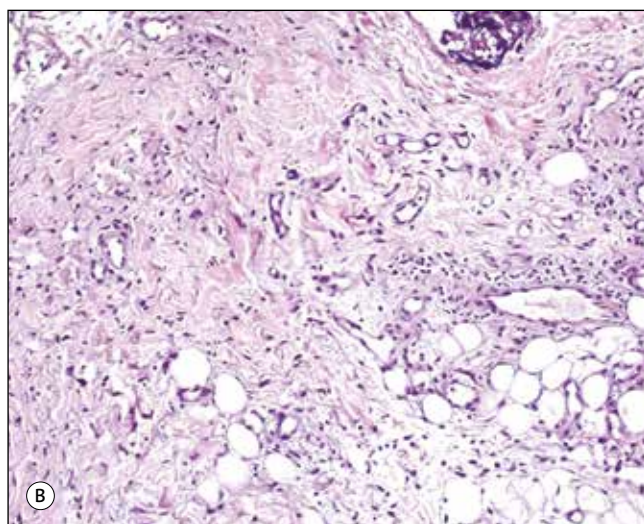
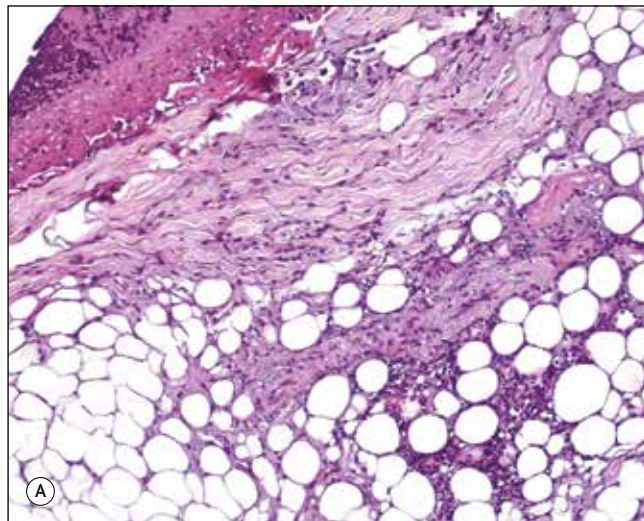
Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$. Неравномерный акантоз эпидермиса покрыт паракератотическими массами с очаговым клеточным детритом. В верхних отделах дермы разрастание тонких коллагеновых волокон, пролиферация капилляров и периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с фибробластами и нейтрофилами

2024 г. обратилась к врачу-хирургу, которым после очередной биопсии был установлен диагноз «Вирусные бородавки, состояние после удаления». В течение 3 мес. к врачам не обращалась, использовала антисептики.

В связи с отсутствием положительной динамики кожного процесса в августе 2024 г. самостоятельно обратилась в частную клинику с целью проведения повторной биопсии кожи. Материал был взят с подбородочной области слева по настоянию пациентки с мест, указанных ею.

Результат патогистологического исследования: в биопсийном материале участки измененной дермы и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) с глубоким дефектом ткани (изъязвлением), покрытым гнойно-некротическими массами (рис. 5А). В дерме наблюдается

- **Рисунок 5.** Пациентка С. Патоморфологические проявления искусственного дерматита (август 2024 г.)
 ● **Figure 5.** Patient S. Pathological manifestations of artificial dermatitis (August 2024)



Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$: А – участки склеротически измененной дермы и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) с глубоким дефектом ткани (изъязвлением), покрытым гнойно-некротическими массами, в верхних отделах ПЖК септальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и фибробластов; В – в дерме пролиферация капилляров, некоторые сосуды склерозированы, периваскулярные и интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с нейтрофилами и фибробластами

пролиферация капилляров. Стенки сосудов утолщены, отежные, просветы расширены. Некоторые сосуды склерозированы. Умеренно выраженные периваскулярные и интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с нейтрофилами, фибробластами и единичными эозинофилами (рис. 5В). В верхних отделах ПЖК септальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и фибробластов. Во всех отделах дермы и ПЖК выраженные склеротические изменения. PAS-реакция: элементов грибов не выявлено. Заключение: в биопсийном материале определяются фрагменты из дна хронической язвы кожи с гнойно-некротическими изменениями и участками грануляционной ткани разной степени зрелости. Подобные морфологические изменения с учетом клинических данных и результатов предыдущих биопсий могут соответствовать искусственным повреждениям.

- **Рисунок 6.** Пациентка С. Кожный патологический процесс в подбородочной области (август 2024 г.)
 ● **Figure 6.** Patient S. Skin pathological process in the chin area (August 2024)



С результатами патогистологического исследования пациентка обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

При осмотре: на коже подбородочной области слева визуализировались 5 язв неправильной формы, с четкими краями, покрытые серозно-геморрагическими корками. По периферии язвенных дефектов наблюдались атрофически измененные ткани. Островоспалительные явления отсутствовали (рис. 6).

При общении пациентка активно отрицала самоповреждение кожи, акцентировала внимание на ощущениях в области высыпаний и объеме проведенных обследований, была эмоционально лабильна.

По данным лабораторного обследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, реакция микропреципитации на сифилис), флюорографии органов грудной клетки, патологических отклонений от нормы не выявлено.

С учетом жалоб пациентки (на длительно существующие высыпания на коже лица), данных анамнеза (течение заболевания с периодическими улучшениями без полного регресса высыпаний, большое количество консультаций смежных специалистов и объем самостоятельно назначенных исследований, неэффективность проводимой ранее терапии, активное отрицание факта аутоагрессии и несогласие с лечением у психиатра), осмотра (ограниченные высыпания, представленные преимущественно язвами и рубцами, локализующимися в доступных для самоповреждения больной областях тела, эмоциональная лабильность), отсутствия отклонений от нормы при лабораторном обследовании и морфологического подтверждения искусственного характера высыпаний по данным неоднократно выполненного патогистологического исследования был установлен диагноз «Патомимия».

Для обработки высыпаний больной были назначены спрей с синтетическим танином и полидоканолом, крем с декспантенолом. Рекомендована повторная консультация и лечение у психиатра. На повторный осмотр к врачу-дерматовенерологу пациентка не явилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления психодерматологических расстройств разнообразны и нередко имитируют истинные кожные заболевания, что может приводить к удлинению сроков постановки верного диагноза и прогрессированию заболевания. Патомимия относится к одному из сложно диагностируемых проявлений данной патологии, т. к. характеризуется сокрытием пациентами аутодеструктивного характера высыпаний. Во всех представленных клинических наблюдениях больные акцентировали внимание на том, что сыпь появилась внезапно и постепенно прогрессировала на фоне проводимого лечения. При этом особенности симптоматики потребовали проведения дифференциальной диагностики с различными заболеваниями. В первом клиническом наблюдении локализация язв не только на коже, но и в области гениталий, указание пациентки на однократное появление сыпи в ротовой полости на фоне длительного анамнеза заболевания потребовали обследования с целью исключения болезни Бехчета. Не были выявлены характерные для данной патологии афтоз полости рта и поражение глаз, отсутствовали отклонения в результатах лабораторно-инструментального обследования и консультаций смежных специалистов [13]. Во втором наблюдении кожный патологический процесс имел ряд сходств с таковым при длительном течении чесотки – наблюдались множественные экскориации, геморрагические корочки, вторичная пигментация и локализация сыпи в пояснично-крестцовой области (имитация симптома Михаэлиса). Однако отсутствовали патогномоничные для чесотки первичные элементы сыпи, часть высыпаний располагалась в нехарактерных для данной патологии себорейных зонах, определялись множественные рубчики и единичные язвы, в анамнезе отмечена неэффективность скабицидных средств, возбудитель при микроскопии содержимого соскобов обнаружен не был, не выявлено дерматоскопических признаков заболевания [14]. В третьем клиническом случае пациентка настойчиво отрицала самоповреждение кожи даже при наличии нескольких патоморфологических заключений об этом, при этом она отказывалась от лечения у психиатра и неоднократно обращалась за

консультацией не только к разным дерматовенерологам, но и к врачам смежных специальностей.

Кроме отрицания факта самоповреждения кожи, у всех пациентов в анализируемых клинических случаях присутствовал ряд других схожих черт в течение заболевания. Все больные имели длительный анамнез с большим количеством обращений за медицинской помощью, ошибками в диагностике и неэффективностью проводимой терапии. Заболевание развивалось и прогрессировало на фоне стрессового фактора, у всех пациентов отмечалась эмоциональная лабильность или тревожность. При осмотре сыпь носила монотипный характер, была представлена только вторичными элементами и локализовалась в доступных для самоповреждения участках. Больные неохотно соглашались либо, как в третьем наблюдении, отказывались от консультации психиатра, однако регресса высыпаний удавалось достичь только при совместном ведении пациентов с данным специалистом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сходство кожной симптоматики патомимии с проявлениями дерматологических заболеваний на фоне утаивания пациентами реальных причин высыпаний значительно затрудняет процесс диагностики, что нередко приводит к выраженным рубцовым изменениям и социальной дезадаптации пациентов. Только при междисциплинарном взаимодействии дерматовенеролога и психиатра возможно достигнуть положительного эффекта от лечения. При этом пациенты с данной патологией обращаются за медицинской помощью к врачам различных специальностей. Представленный анализ собственных клинических наблюдений акцентирует внимание на необходимости включения данной патологии в перечень дифференциальных диагнозов на первичном приеме, особенно в случаях, когда данные анамнеза расходятся с клинической симптоматикой при осмотре и имеется указание на длительное прогрессирующее течение заболевания на фоне неэффективности дерматологической терапии.



Поступила / Received 30.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 30.07.2025
Принята в печать / Accepted 30.07.2025

Список литературы / References

1. Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, Nedoszytko B, Zmijewski MA, Cubata WJ et al. The brain-skin axis in psoriasis-psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):669. <https://doi.org/10.3390/ijms23020669>.
2. Bondade S, Hosthota A, Bindushree R, Raj PR. Psychodermatology: an evolving paradigm. *Dermatologica Sinica.* 2022;40(2):71–77. https://doi.org/10.4103/ds.ds_20_22.
3. Jafferany M. Classification of Psychodermatological Disorders. In: Jafferany M (ed.). *Handbook of psychodermatology: introduction to psychocutaneous disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2021, pp. 9–13. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-90916-1>.
4. Latheef EN, Hafi BN. Introduction to psychodermatology. *Clin Dermatol Rev.* 2023;7(4):303–309. https://doi.org/10.4103/cdr.cdr_10_22.
5. Rahman SM, Abdulmulla A, Jafferany M. Psychopathological symptoms in dermatology: a basic approach toward psychocutaneous disorders. *Int J Dermatol.* 2023;62(3):346–356. <https://doi.org/10.1111/ijd.16344>.
6. Tohid H, Shenefelt PD, Burney WA, Aqeel N. Psychodermatology: an association of primary psychiatric disorders with skin. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2019;48(1):50–57. <https://doi.org/10.1016/j.rcrp.2017.07.002>.
7. Ferreira BR, Vulink N, Mostaghimi L, Jafferany M, Balieva F, Gieler U et al. Classification of psychodermatological disorders: Proposal of a new international classification. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2024;38(4):645–656. <https://doi.org/10.1111/jdv.19731>.
8. Тлиш ММ, Глузмин МИ, Сычева НЛ, Шавилова МЕ, Лазарев ВВ, Шевченко АГ. Аутодеструктивный дерматоз, имитирующий гангренозную пиодермию: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2022;29(6):84–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-84-95>. Tlish MM, Gluzmin MI, Sycheva NL, Shavilova ME, Lazarev VV, Shevchenko AG. Self-destructive dermatosis mimicking pyoderma gangrenosum: a clinical case. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2022;29(6):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-84-95>.
9. Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Псавок ФА, Ломакина ГВ, Степанова ДВ. Психодерматология: практические аспекты диагностики аутодеструктивных дерматозов на примере собственных клинических наблюдений. *Врач.* 2023;(11):16–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-11-04>.

- Tlish MM, Shavilova ME, Psavok FA, Lomakina GV, Stepanova DV. Psychodermatology: practical aspects of diagnosing autodestructive dermatoses on the example of our own clinical observations. *Vrach*. 2023;(11):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-11-04>.
10. Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Бойко НА, Романова ГВ. Психодерматологические расстройства как междисциплинарная проблема: особенности диагностики на примере собственных клинических наблюдений. *Медицинский совет*. 2024;(14):65–71. <https://doi.org/10.21518/ms2024-327>.
 - Tlish MM, Shavilova ME, Boyko NA, Romanova GV. Psychodermatological disorders as an interdisciplinary problem: diagnostic features based on the example of our own clinical observations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(14):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-32>.
 11. Poot F. Factitious Disorders (Pathomimia) and Necrosis. In: Teot L, Meaume S, Akita S, Del Marmol V, Probst S (eds.), *Skin Necrosis*. Cham: Springer International Publishing; 2024. https://doi.org/10.1007/978-3-031-60954-1_39.
 12. Олисова ОЮ, Теплюк НП, Каюмова ЛН, Смирнова ЛМ, Анпилогова ЕМ, Никулина АС. Патомимия: диагностическая проблема на стыке двух специальностей. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021;24(1):61–70. <https://doi.org/10.17816/dv61909>.
 - Olisova OY, Teplyuk NP, Kayumova LN, Smirnova LM, Anpilogova EM, Nikulina AS. Self-induced dermatosis: a diagnostic problem at the intersection of two specialties. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):61–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv61909>.
 13. Kiafar M, Faezi ST, Kasaeian A, Baghdadi A, Kakaei S, Mousavi SA et al. Diagnosis of Behçet's disease: clinical characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses. *BMC Rheumatol*. 2021;5:2. <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00172-1>.
 14. Кубанов АА, Гладыко ВВ, Лопатина ЮВ, Малярчук АП, Соколова ТВ, Богданова ЕВ и др. *Чесотка: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: <https://cnikvi.ru/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshchestva/klinicheskie-rekomendacii/#proekty-klinicheskikh-rekomendacij/dermatologiya>.

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

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

Сычева Наталья Леонидовна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; nfaustova@mail.ru

Умаханова Соня Рустамовна, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; sonya.umakhanova@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

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

Natalia L. Sycheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; nfaustova@mail.ru

Sonya R. Umakhanova, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; sonya.umakhanova@mail.ru

Хронические воспалительные заболевания наружных половых органов у мужчин

Ю.С. Ковалева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Н.И. Барсукова¹, <https://orcid.org/0009-0003-4752-432X>, nata-barsukova@yandex.ru

А.В. Соловьев², <https://orcid.org/0009-0000-4122-8886>, gzandr@mail.ru

¹ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

² Кожно-венерологический диспансер г. Рубцовска; 658200, Россия, Рубцовск, ул. Революционная, д. 12

Резюме

В статье сделан акцент на очень актуальную и непростую тему в дерматологии – дерматозы с локализацией в области наружных половых органов у мужчин. Данная проблема составляет от 5 до 15% всех первичных обращений мужчин к урологу или дерматовенерологу. В статье подробно описаны особенности кожных покровов гениталий у мужчин, а также причины и этиологические факторы, способствующие развитию хронических воспалительных дерматозов в данной области. Приведен обзор данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной дерматологическим заболеваниям наружных половых органов у мужчин. Подробно рассматриваются баланопоститы и генитальные дерматозы аутоиммунного генеза, а также описываются поражения наружных половых органов при хронических воспалительных дерматозах, таких как инверсный псориаз, склерозирующий лишай, красный плоский лишай, вегетирующая пузырчатка. По каждому дерматозу в статье подробно рассмотрены эпидемиология, клиническая картина с учетом особенностей проявлений в области наружных половых органов, дифференциальная диагностика, принципы лекарственной терапии. Статья иллюстрирована собственными клиническими наблюдениями различных дерматозов с локализацией в аногенитальной зоне у мужчин. Также представлены результаты успешного комплексного лечения пациентов с использованием топического препарата российского производства Акридерм ГК, содержащего микронизированную форму бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфат и клотримазол, при ряде хронических дерматозов с локализацией в области наружных половых органов у мужчин. Особенностью клинической картины у описанных пациентов являлось выраженное специфическое проявление заболеваний. Однако несвоевременная диагностика и отсутствие адекватной терапии существенно влияли на качество жизни пациентов. Статья может представлять интерес для дерматовенерологов, урологов и других специалистов, занимающихся данной проблемой.

Ключевые слова: наружные половые органы у мужчин, генитальные дерматозы, инверсный псориаз, плоский лишай, склерозирующий лишай, бетаметазон, гентамицин, клотримазол

Для цитирования: Ковалева ЮС, Барсукова НИ, Соловьев АВ. Хронические воспалительные заболевания наружных половых органов у мужчин. *Медицинский совет*. 2025;19(14):73–84. <https://doi.org/10.21518/ms2025-373>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic inflammatory diseases of the external genitalia in men

Yuliya S. Kovaleva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Natalia I. Barsukova¹, <https://orcid.org/0009-0003-4752-432X>, nata-barsukova@yandex.ru

Aleksandr V. Soloviyev², <https://orcid.org/0009-0000-4122-8886>, gzandr@mail.ru

¹ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

² Skin and Venereal Diseases Dispensary of Rubtsovsk; 12, Revolutsionnaya St., Rubtsovsk, 658200, Russia

Abstract

The article focuses on a very relevant and difficult topic in dermatology – dermatoses localized in the area of the external genitalia in men. This problem accounts for 5 to 15% of all primary visits of men to a urologist or dermatovenerologist. The article provides a detailed description of the features of the skin of the genitals in men, describes the causes and etiological factors leading to the development of chronic inflammatory dermatoses in this area. A review of domestic and foreign literature on dermatological diseases of the external genitalia in men is provided. Balanoposthitis, genital dermatoses of autoimmune genesis are examined in detail, lesions of the external genitalia in chronic inflammatory dermatoses (inverse psoriasis, lichen sclerosus, lichen planus, pemphigus vegetans) are described. For each dermatosis, the article examines in detail the epidemiology, clinical picture with the peculiarity of manifestations in the area of the external genitalia, differential diagnostics, principles of drug therapy. The article is illustrated by the author's own clinical observations of various dermatoses localized in the ano-genital area in men. And also, the results of successful complex treatment of patients with the use of the topical drug of Russian manufacture Akriderm GK, containing a micronized form of betamethasone dipropionate, gentamicin sulfate and clotrimazole in a number of chronic dermatoses localized in the area of the external genitalia in men are shown. The peculiarity of the clinical picture in the described patients was a bright specific clinic, however, untimely diagnostics and the lack of adequate therapy significantly affected the quality of life of patients. The article may be of interest to dermatovenerologists, urologists, and other specialists dealing with this problem.

Keywords: external genitalia in men, genital dermatoses, inverse psoriasis, lichen planus, lichen sclerosus, betamethasone, gentamicin, clotrimazole

For citation: Kovaleva YuS, Barsukova NI, Solovyev AV. Chronic inflammatory diseases of the external genitalia in men. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(14):73–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-373>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дерматозы наружных половых органов у мужчин представляют собой группу заболеваний кожи, которые затрагивают область половых органов и перинеума. Жалобы на подобные высыпания составляют от 5 до 15% всех первичных обращений мужчин к урологу или дерматовенерологу [1].

Аногенитальная зона, вне зависимости от пола, представляет собой мукокутанный покров, т. е. область, покрытую кожей и слизистой оболочкой. Этот покров, в свою очередь, состоит из двух типов эпителия: ороговевающего, характерного для кожи, и неороговевающего, свойственного слизистым оболочкам. Данное строение обусловлено тем, что аногенитальная зона выполняет функции сразу трех систем организма: мочевыделительной, половой и гастроинтестинальной [2]. Особое значение придается таким факторам, как замкнутость пространства, влажность и подверженность трению в условиях среды с обилием естественных складок [3].

У мужчин эпителий гениталий имеет различный тип кератинизации во всей области половых органов. Крайняя плоть образует анатомическое покрытие полового члена и является соединением между поверхностью слизистой оболочки головки (следует, однако, отметить условность понятия «слизистая оболочка» в отношении внутреннего листка крайней плоти и головки полового члена – она представлена плоским эпителием, способным ороговеть в определенных условиях, но, в отличие от эпидермиса, лишена волосных фолликулов) и венечной борозды и плоским ороговевающим эпителием наружной части гениталий [4].

Анатомо-физиологические особенности строения генитальной области у мужчин обуславливают ее уязвимость для дерматозов. Кожа мошонки, паховой области тонкая, эластичная с малым количеством рогового слоя, поэтому легко травмируется. Толщина кожи варьируется от 0,5 до 1 мм, что значительно тоньше, чем на других участках тела. Она содержит большое количество нервных окончаний, что делает генитальную зону высокочувствительной к тактильным ощущениям. Между крайней плотью и головкой полового члена образуется микросреда с высокой влажностью и щелочной реакцией, где постоянно присутствуют секрет желез кожи и клетки эпидермиса. Кератиноциты с секретом сальных желез образуют смегму (препуциальный жир), которая, скапливаясь в препуциальном мешке, может стать подходящей средой для роста, развития и размножения патогенных микроорганизмов [1].

Кожа в этой области отличается более высоким содержанием сальных желез, что придает ей специфический блеск и повышенную влажность. Сальные железы, расположенные в этой области, выделяют секрет, богатый

липидами и стероидами. Этот секрет играет важную роль в поддержании гигиены и защиты кожи от инфекций. Сальные железы, не связанные с волосным фолликулом, локализуются в области ануса, а также венечной борозды (тизоновые железы).

Потовые железы также присутствуют в аногенитальной зоне, но их количество меньше по сравнению с сальными железами. Они отвечают за терморегуляцию и выведение токсинов. Волосы в аногенитальной зоне обычно короткие, жесткие и темные, растущие в определенном направлении [1, 4].

Паховые складки и область под крайней плотью отличаются повышенной потливостью и склонностью к трению. Влажная среда в этой зоне способствует нарушению микробиома кожи и колонизации грибками и бактериями. Кроме того, с повышением влажности ассоциировано более выраженное трение в области гениталий, что также негативно отражается на течении заболевания. Мошонка поддерживает температуру на 2–3 °C ниже температуры тела. Перегрев приводит к усилению потоотделения, мацерации кожи, что, в свою очередь, может привести к вторичной инфекции.

Кожа генитальной зоны у мужчин обладает повышенной васкуляризацией. Это означает, что в этой области концентрируется большое количество кровеносных сосудов, обеспечивающих интенсивный кровоток. Лимфатические узлы, расположенные вблизи аногенитальной зоны, выполняют важную функцию в иммунной системе, фильтруя лимфу и уничтожая патогенные микроорганизмы. Однако эта хорошо развитая кровеносная и лимфатическая сеть сосудов наружных половых органов при инфекциях или различных аллергических реакциях становится уязвимой – может наблюдаться выраженный отек и яркая гиперемия [4, 5].

С точки зрения анатомии близкое расположение половых органов и прямой кишки создает условия для перекрестного заражения. Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), могут легко распространяться на кожу промежности, вызывая воспаление и раздражение.

Все в сумме приводит к модификации типичных клинических признаков дерматологических заболеваний. Симптомы часто оказываются смазанными. Более того, из-за локализации дерматозы могут быть ошибочно диагностированы как венерические заболевания [6].

БАЛАНОПОСТИТ

Баланопостит – воспаление головки полового члена и крайней плоти, вызванное рядом разрозненных состояний, включая инфекцию и целый ряд дерматозов воспалительной этиологии. Баланит обозначает воспаление головки полового члена, а постит – воспаление крайней плоти. На практике часто поражаются обе области, и тогда

используется термин «баланопостит». Это совокупность разрозненных состояний со схожей клинической картиной, но разной этиологией, влияющих на этот конкретный анатомический участок [7]. Баланопостит имеет полиэтиологическую природу. В значительном числе наблюдений баланопостит имеет инфекционную этиологию: в зависимости от этиологического агента различают кандидозный, аэробный и анаэробный баланопостит [8]. Он может являться проявлением других заболеваний (псориаз, системная красная волчанка, ограниченный нейродермит, красный плоский лишай (КПЛ)), вирусных поражений, аллергических реакций организма, при которых вторичная контаминация препуциального мешка и головки полового члена бактериальной микрофлорой может приводить к диагностическим ошибкам, назначению неадекватной терапии, рецидивированию заболевания и развитию различных осложнений [8, 9]. А.В. Игнатовский предлагает классифицировать воспалительные дерматозы генитальной локализации на инфекционные – вирусные, грибковые, бактериальные. В свою очередь, в группе бактериальных выделяются специфические, такие как баланопоститы при гонорее, трихомонозе, сифилисе, и неспецифические процессы, вызванные условно-патогенной аэробной и/или анаэробной микрофлорой [10].

Из инфекционных возбудителей преобладают грибы рода *Candida* spp., относящиеся к нормальной флоре, но при определенных условиях может произойти их чрезмерный рост, особенно у больных сахарным диабетом [8]. В этиологии инфекционных баланопоститов немалую роль играют аэробы (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* Group A) и анаэробы (*Pseudomonas* spp., *Gardnerella* spp., *Bifidobacterium* spp. и др.) [10, 11]. Бактериальная суперинфекция стрептококками или стафилококками усиливает болезненные ощущения [8].

Клинические проявления баланопостита могут быть разнообразными и варьироваться по степени выраженности в зависимости от типа повреждающего агента и наличия предрасполагающих факторов, которые взаимосвязаны и могут усиливать друг друга.

В области головки полового члена и крайней плоти может наблюдаться эритема и отек с пустулами на поверхности или без них. Точечные эрозии могут быть признаком кандидозной инфекции и сопровождаться болезненностью и зудом. Эрозии или язвы округлой формы с четкими границами правильной формы, имеющие уплотнение различной степени выраженности в основании, увеличивают подозрение в отношении атипичных проявлений пиодермий (рис. 1) [10, 11]. Во всех случаях небактериальных баланопоститов следует учитывать возможность присоединения вторичной бактериальной микрофлоры, что может изменить клиническую картину и затруднить диагностику [10].

Пациентам с баланопоститом показано проведение бактериологического исследования материала с кожи головки полового члена и препуциального мешка для определения состава аэробной и анаэробной бактериальной флоры, а также ее чувствительности к антибактериальным препаратам. Для детекции анаэробов на современном этапе возможно применение метода ПЦР. При

● Рисунок 1. Баланопостит

● Figure 1. Balanoposthitis



подозрении на кандидозную инфекцию целесообразно выполнение культурального исследования или ПЦР с титрованием грибов рода *Candida*.

Пациентам, ведущим половую жизнь, целесообразно также рекомендовать проведение обследования на ИППП, в том числе исследование на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, а также на сифилис [10].

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

КПЛ – это воспалительное заболевание с клиническими проявлениями на коже, слизистых оболочках половых органов и полости рта [12].

Заболевание может проявляться в виде темных красновато-коричневых папул и бляшек без шелушения или в виде атрофически-эрозивного варианта, поражающего головку полового члена. Типичные папулы с плоской вершиной, многоугольные, фиолетовые, зудящие и блестящие, редко наблюдаются на гениталиях [12]. Пурпурные, хорошо отграниченные бляшки (могут быть на головке полового члена и крайней плоти, а также на стволе полового члена), эрозивные или кольцевидные поражения могут затрагивать и слизистую [12, 13]. Также характерны дугообразные и полосовидные узоры. Кольцевидные очаги могут развиваться в результате слияния множественных папул в кольцо или из-за центральной инволюции папулы или бляшки с расширением по периферии (рис. 2) [13]. Кроме того, был описан пенингивальный синдром, при котором поражения затрагивают как слизистую полового члена, так и десен [14].

J. Amsellem et al. в своей работе описывают особенности течения КПЛ у 89 мужчин, средний возраст которых составил 51 год. Большинство пациентов были необрезанными и не имели симптомов. В 88,8% случаев была затронута только слизистая оболочка половых органов. Реже наблюдались эритема (71%), папулы (21,3%), кружевная сеть (15,7%), атрофические поражения (15,7%), эрозии (14,6%) и поствоспалительная гиперпигментация (2,2%) [15].

При эрозивно-язвенной форме КПЛ эрозии и язвы в области наружных половых органов локализуются преимущественно в области головки полового члена, а также крайней

- **Рисунок 2.** Красный плоский лишай
- **Figure 2.** Lichen planus



плоти. Возможна локализация язв на мошонке, что сопровождается выраженной болью и отеком. КПЛ в аногенитальной области у мужчин сопровождается зудом. Нередко пациенты отмечают боль, дискомфорт и диспареунию [13–15].

Длительное течение заболевания, особенно при локализации на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти, может приводить к формированию фимоза и стеноза устья мочеиспускательного канала [14, 15]. Эрозивный вариант требует особого внимания, т. к. результаты лечения зачастую оказываются недостаточными, а течение заболевания – затяжным [13].

В литературе описывается буллезное поражение на месте ранее существовавшего КПЛ на половом члене. При осмотре выявляется одиночная напряженная булла размером $1 \times 0,75$ см, расположенная над кольцевидной фиолетовой бляшкой на тыльной поверхности головки полового члена, содержащая серозно-кровянистую жидкость [16].

При прогрессировании заболевания эрозии и язвы могут сливаться, образуя обширные дефекты слизистой оболочки. В тяжелых случаях эрозивно-язвенная форма КПЛ может осложняться присоединением вторичной инфекции, что приводит к появлению гнойных выделений из язв и усилению болевых ощущений. Наиболее часто течение генитального КПЛ осложняется развитием урогенитального кандидоза [17].

- **Рисунок 3.** Склерозирующий лишай
- **Figure 3.** Lichen sclerosus



Длительное существование и хроническое течение лихеноидного заболевания, особенно его эрозивно-язвенных форм, могут способствовать злокачественной трансформации, в частности при эрозивно-язвенной форме КПЛ [13, 14].

Дифференциальная диагностика эрозивно-язвенной формы КПЛ проводится с такими заболеваниями, как герпетическая инфекция, сифилис, склероатрофический лишай (САЛ), инверсный псориаз, кандидоз, неспецифический баланопостит, баланит Зоона, интраэпителиальная неоплазия (например, болезнь Боуэна, плоскоклеточная карцинома *in situ*), фиксированная лекарственная эритема.

Высыпания при КПЛ с локализацией на слизистой оболочке половых органов могут быть похожи на аналогичные проявления рубцующегося пемфигоида и вульгарной пузырчатки [17].

СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ЛИХЕН

Генитальный САЛ (склеротический лишай, крауроз полового члена) представляет собой идиопатический воспалительный фиброзирующий дерматоз, локализующийся на половом члене [5]. У мужчин обычно диагностируется склерозирующий лишай в более молодом возрасте, с пиком заболеваемости в возрасте от 30 до 50 лет. Ожирение, врожденные и приобретенные анатомические аномалии (гипоспадия), пирсинг и урологические операции являются предрасполагающими факторами [5, 18].

САЛ проявляется высыпаниями в виде белесоватых атрофичных очагов разной формы – от округлых мелких до сливных распространенных очагов на головке, но с явлениями отека в фазе заболевания. Почти во всех случаях поражается крайняя плоть, что сопровождается появлением рецидивирующих трещин и последующим развитием фимоза различной степени выраженности. Атипичные формы проявляются пузырями разного размера с серозным или геморрагическим содержимым, редко – изъязвлениями (рис. 3А). Клинические видимые проявления у отдельных пациентов могут быть в виде эрозии, изъязвлений и эксфолиаций. Также возможны кровотечения, синяки и пурпура [18]. У части пациентов сохраняются депигментированные очаги, напоминающие витилиго (рис. 3В). Сексуальная дисфункция проявляется в виде



диспареунии, болезненной эрекции, аноргазмии и неспособности к половым контактам [18, 19].

При прогрессировании процесса развиваются рубцовые изменения кожи, фимоз, стриктуры и стенозы в области отверстия уретры [19].

Склерозирующий лихен также связан с риском злокачественной трансформации у мужчин, главным образом плоскоклеточного рака полового члена [20].

Дифференциальную диагностику проводят с КПЛ, витилиго, неспецифическим баланопоститом, депигментным невусом, рубцующим пемфигоидом.

ИНВЕРСНЫЙ ПСОРИАЗ

Инверсный псориаз, поражающий область гениталий у мужчин, представляет собой особую форму псориаза. Ввиду специфического микроклимата в области складок (трения, мацерации соприкасающихся поверхностей в условиях теплой влажной среды, обусловленной скоплением секрета сальных и потовых желез) заболевание приобретает ряд нетипичных признаков, отличающихся от классического псориаза своей клинической картиной [21]. Триггером могут быть также и эндогенные факторы. Во многих случаях генитальный псориаз является частью более распространенного псориаза, хотя наружные гениталии могут быть единственной пораженной областью. Высыпания на гениталиях отмечаются у 29–40% больных псориазом, а у 2–5% являются единственными признаками заболевания [21, 22]. Генитальные поражения у мужчин локализуются на мошонке, стволе полового члена и промежности. Отмечена связь перигенитального поражения с поражением гениталий [21]. Возраст дебюта псориаза с высыпаниями на гениталиях у мужчин может варьироваться от раннего возраста (рис. 4) до поздней зрелости. В большинстве случаев инверсный псориаз развивается в возрасте от 15 до 35 лет, но может возникнуть и в более позднем возрасте [20–23].

Вместо характерных для псориаза бляшек с серебристыми чешуйками инверсный псориаз проявляется в виде гладких, ярко-красных пятен или бляшек с блестящей поверхностью, которые локализуются преимущественно в складках кожи (рис. 5). При инверсном

● **Рисунок 4.** Дебют псориаза у мальчика 5 лет в области наружных половых органов

● **Figure 4.** Onset of psoriasis in the external genital area in a 5-year-old boy



псориазе шелушение на поверхности бляшек минимальное или отсутствует [22, 23]. Бляшки инверсного псориаза часто имеют тенденцию к слиянию, образуя большие участки поражения.

У пациентов мужского пола может поражаться кожа мошонки и полового члена. Мошонка и паховые складки, весь пенис в процесс вовлекаются реже, чаще всего поражается головка пениса [24, 25]. У необрезанных мужчин четко выраженные псориазные бляшки наиболее часто локализуются под крайней плотью и в проксимальных отделах, тогда как у мужчин с обрезанием поражения обычно присутствуют на головке и короне [24–27]. Для псориазных генитальных поражений головок и коронок у обрезанных мужчин характерно более выраженное шелушение по сравнению с поражениями, обычно наблюдаемыми на коже гениталий [27].

Среди субъективных ощущений пациенты отмечают зуд, покраснение, шелушение, растрескивание, жжение и боль, дискомфорт, что существенно снижает качество жизни пациентов, особенно в отношении сексуальной функции [21, 28].

Спровоцировать появление псориаза в области наружных половых органов может механическая травма,

● **Рисунок 5.** Инверсный псориаз

● **Figure 5.** Inverse psoriasis



повреждение слизистой и кожи, раздражение мочой, на фоне использования ежедневных прокладок (феномен Кебнера) [28].

Тепло, влажность и трение кожи в складках способствуют присоединению к инверсной форме псориаза бактериальной флоры, грибов или патогенных дрожжей, что ведет к экзематизации с мокнутием и образованием эрозий [29, 30]. Поврежденная кожа становится входными воротами для патогенных микроорганизмов, таких как стафилококки, стрептококки и грибы рода *Candida* [31]. Инфицирование проявляется усилением воспаления, появлением гнойных выделений, неприятного запаха и зуда, фолликулярных пустул.

В этой области локализации псориаза часто маскируется под другие заболевания [10]. Дифференциальный диагноз псориаза в области гениталий у мужчин весьма широк и включает следующие состояния: себорейный дерматит, контактный дерматит, атопический дерматит, вторичный сифилис, кандидоз, дерматофитии, болезнь Боуэна, экстрамаммарная форма болезни Педжета, КПЛ, САЛ, эритроплазия Кейра, баланит Зоона, аллергический баланопостит.

ПУЗЫРЧАТКА

Поражение слизистых оболочек часто встречается при пузырчатке обыкновенной. Хотя слизистая оболочка полости рта поражается чаще всего, слизистые половых органов также могут быть тоже вовлечены, хотя и реже [32].

Наличие генитальных поражений у мужчин с пузырчаткой встречается в литературе в единичных случаях. Возможность поражения полового члена как первого проявления данного заболевания до сих пор не получила должного внимания [32]. Наблюдения N. Sami и A.R. Ahmed [33] показали, что изолированное поражение только кожи полового члена при отсутствии других заболеваний встречается редко и, как правило, отмечается при наличии поражений пузырчаткой в других областях тела. Поражения, затрагивающие кожу полового члена, чаще всего наблюдались на головке, теле и венечной борозде полового члена. Кожа полового члена имеет беловатый мацерированный вид с тонкими трещинами. Присутствуют

● **Рисунок 6.** Вегетирующая пузырчатка

● **Figure 6.** Pemphigus vegetans



сливающиеся эрозии головки полового члена и венечной борозды [32–34]. При вегетирующей пузырчатке на коже в области гениталий обнаружение пузырей является редким явлением, они могут наблюдаться только по краю очагов. Вместо пузырей всю эрозивную область занимают вегетации (рис. 6) [34]. Эрозии болезненные, с неровным отслаивающимся контуром и центральной гипертрофической и вегетирующей регенерацией эпителия; после их разрешения остаются гиперпигментированные участки поражения [34, 35]. Важно отметить, что такие эрозии могут легко инфицироваться, усугубляя течение заболевания и требуя более сложного лечения.

Возможный дифференциально-диагностический поиск при длительно существующих эрозиях полового члена направлен на исключение герпетической инфекции, сифилиса, кандидоза и микобактериальной инфекции, а также фиксированной лекарственной эритемы, эрозивной формы КПЛ и предраковых и злокачественных дерматозов, таких как плазмноклеточный баланит, болезнь Педжета, эритроплазия Кейра и плоскоклеточная карцинома [32].

БАЛАНИТ ЗООНА

Баланит Зоона (баланит плазмацеллюлярный Зоона, баланит ограниченный плазмоцеллюлярный, баланит псевдоэритропластический, эритроплазия Зоона) является хроническим, идиопатическим, реактивным баланопоститом, который возникает у необрезанных мужчин и считается вторичным по отношению к дисфункции крайней плоти. Заболевание характеризуется бессимптомным течением и выраженными клиническими признаками. Хронический характер баланита Зоона обусловлен стойким воспалением слизистой оболочки [36].

Баланит Зоона – клинический имитатор других, более распространенных генитальных дерматозов и в основном ставится как диагноз исключения, когда другие патологические состояния были исключены [36]. Обычно им страдают необрезанные мужчины в возрасте от 40 до 80 лет [37]. О необычном проявлении баланита Зоона у трехлетнего ребенка дошкольного возраста описано в недавней публикации В.К. Katakam et al. [38].

Хотя обычно заболевание протекает бессимптомно, некоторые пациенты могут испытывать дискомфорт, жжение или зуд [39]. В литературе описывается эрозивный вариант, который проявляется кровотечением, и атипичный вегетативный вариант [39]. Данная клиническая форма может быть у необрезанных ВИЧ-положительных пациентов [37].

Классическая морфология баланита плазматических клеток характеризуется эритематозным, блестящим, хорошо отграниченным пятном с четкими границами и полициклическими очертаниями на слизистой поверхности полового члена (головке, крайней плоти или уздечке), которое обычно безболезненно [39, 40]. Чаще всего встречаются одиночные поражения, но также могут быть и «зеркальные очаги», возникающие на прилегающей слизистой оболочке. На поверхности очага могут появляться симметричные красные пятна из-за микрокровоизлияний, которые известны как пятна кайенского

перца из-за отложения гемосидерина [38, 40]. Морфология обычно остается неизменной в течение длительного периода времени [40]. Поврежденная кожа головки полового члена становится уязвимой для проникновения патогенных микроорганизмов, что может приводить к присоединению вторичной инфекции [10].

Возможная связь между баланитом Зоона и раком полового члена может заключаться в хроническом воспалении. Это подчеркивает важность долгосрочного наблюдения и адекватного лечения баланита Зоона [36].

Клинически поражения баланита Зоона могут имитировать другие дерматозы, такие как КПЛ (кольцевидная вилоциозная бляшка над головкой), генитальный псориаз (эритематозная бляшка над головкой полового члена, которая может иметь шелушение у обрезанных мужчин), эритроплазия Кейра (хорошо отграниченная, бархатистая, блестящая, ярко-красная бляшечная форма, которая может иметь периодические кровотечения), аллергический и раздражающий контактный дерматит (плохо выраженная эритема), циркулярный баланит (эритематозные кольцевидные или серпигиозные бляшки на головке полового члена, которые у обрезанных мужчин могут иметь гиперкератотический характер), кандидоз (хрупкие папулопустулы с поверхностными эритематозными эрозиями, имеющими воротник чешуйчатой формы), сифилис (острое начало безболезненной уплотненной язвы с чистым основанием), герпес (множественные болезненные эрозии, сливающиеся в одну эрозию с полициклическими краями), вульгарная пузырчатка (сросшиеся обширные эрозии головки полового члена и короны) и фиксированная лекарственная сыпь (в анамнезе рецидивирующие, резко отграниченные сине-красные макулы, которые развиваются в бляшки, буллы и эрозии после каждого приема лекарственного провоцирующего препарата) [36].

Терапия воспалительных дерматозов с локализацией в области гениталий у мужчин обязательно должна включать беседу с пациентом о правильной гигиене наружных половых органов. Рекомендуются мытье головки полового члена водой с использованием специальных средств для интимной гигиены, а также желательно ношение хлопкового белья.

Выбор медикаментозной терапии будет зависеть от этиологии дерматоза, площади поражения, вовлечения других участков кожного покрова, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений.

С учетом того, что чаще всего распространены баланопоститы инфекционной природы (кандидозные и бактериальные), нередко терапия при данной нозологии назначается эмпирически [10]. При наличии яркой воспалительной картины при хронических дерматозах (КПЛ, САЛ) наиболее распространенными препаратами для стартовой терапии являются топические комбинированные препараты, содержащие кортикостероид, антибиотик, антимикотик. Стратегия выбора оптимального топического глюкокортикостероида (ГКС) определяется врачом с учетом знания фармакологической активности препарата и его побочных эффектов при работе в зоне с повышенным риском развития нежелательных эффектов.

Объем проводимого лечения поражений головки полового члена при системных дерматозах неинфекционной природы (КПЛ, псориаз, пузырьные дерматозы и др.) будет определяться степенью распространенности кожного процесса на других участках кожи. При изолированном поражении генитальной области отдается предпочтение наружной терапии: топические ГКС, ингибиторы кальциневрина, базовые средства ухода [10].

Для практикующих врачей-дерматовенерологов будет интересен отечественный топический препарат, выпускаемый по программе импортозамещения АО «Акрихин» – бетаметазона дипропионат + гентамицин + клотримазол под торговым названием Акридерм ГК. Препарат содержит эмолиентную, увлажняющую, успокаивающую и смягчающую основу. Благодаря полигликозирванным насыщенным глицеридам в основе препарата активные молекулы вещества легко проникают через эпидермальный барьер.

Приводим собственные клинические наблюдения применения топического препарата – крема бетаметазона дипропионата в комбинации с гентамицином и клотримазолом (Акридерм ГК) – в комплексной терапии пациентов с воспалительными дерматозами области половых органов у мужчин.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 41 год, обратился к дерматологу в консультативно-диагностическое отделение №3 КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» г. Рубцовска с жалобами на интенсивно зудящие очаги в области ствола и крайней плоти полового члена, сопровождающиеся покраснением, сухостью и легким шелушением.

Анамнез: симптомы сохраняются около 3 нед., к врачам по данному поводу не обращался, лечение не проводилось.

Анамнез заболевания: около месяца назад, после использования ароматизированного презерватива, появилось небольшое пятно бледно-розового цвета на теле полового члена и крайней плоти. Постепенно очаги увеличивались в размерах, в местах высыпаний появился и нарастал зуд. Самостоятельно проводилось лечение примочками трав.

Анамнеза жизни: операций и травм не было. Туберкулез и гепатиты отрицает. Вредные привычки: регулярное употребление слабоалкогольных напитков, курение до 10–15 сигарет в день на протяжении более 10 лет. Аллергоанамнез не отягощен. Женат, случайные половые связи за последние 6 мес. отрицает.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Телосложение правильное, питание повышенное. Рост – 178 см, вес – 90 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 28,4. Температура тела – 36,5 °С, частота дыхания (ЧД) – 18 уд/мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 71 уд/мин, АД – 135/80 мм рт. ст.

Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги не увеличена. Стул и диурез в пределах нормы.

Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний обычной окраски и влажности. Тургор и эластичность кожи в норме. На теле полового члена ближе к основанию

обнаружено пятно ярко-малинового цвета с четкими границами, без инфильтрации, с незначительным шелушением на поверхности. В области крайней плоти отмечается эритема циркулярного характера. Отделяемого из уретры нет (рис. 7).

Лабораторные исследования: HBsAg – отрицательно, HCV – отрицательно; ВИЧ – отрицательно; антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* – отрицательно. В общем (ОАК) и биохимическом (БАК) анализах крови отклонений от референтных значений нет. При микроскопическом исследовании чешуек из очага на головке полового члена грибы не обнаружены.

На основании клинической картины, анамнестических данных был выставлен диагноз: аллергический контактный дерматит.

Пациенту назначено нанесение крема Акридерм ГК на очаги поражения в области тела и крайней плоти полового члена 2 раза в день в течение 14 дней.

Повторный осмотр пациента спустя 14 дней на фоне проводимой терапии показал положительную динамику в отношении симптомов аллергического дерматита (рис. 8): отмечено почти полное разрешение очагов эритемы и полное купирование зуда.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент В., 48 лет, обратился к дерматологу в консультативно-диагностическое отделение поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на множественные болезненные очаги с мокнутием на головке, теле полового члена, болезненность при мочеиспускании, зуд и жжение в области высыпаний.

Анамнез: высыпания в области полового члена беспокоят пациента около 4 мес. Их появление он связывает с отсутствием должной личной гигиены в связи с работой вахтовым методом в сложных условиях (бурильщик в шахте). Заболевание началось с появления единичного очага на теле полового члена, после чего элементы высыпаний распространились на головку и тело полового члена. Появились болезненность, зуд и жжение.

- **Рисунок 7.** Пациент А., 41 год. Аллергический контактный дерматит в области полового члена (при обращении)
- **Figure 7.** Patient A., 41 years old. Allergic contact dermatitis in the penis area (at the time of presentation)



Обратился к урологу около месяца назад, проведено лабораторное обследование для исключения ИППП, выполнены ОАК и общий анализ мочи (ОАМ), а также бактериологическое исследование отделяемого из уретры. После обследования урологом был поставлен диагноз «баланопостит». В качестве терапии рекомендован антибактериальный препарат из группы полусинтетических пенициллинов и флюконазол на 10 дней, а также наружно ванночки с чередой и ромашкой. После назначенной терапии положительной динамики не отмечает, размер очагов увеличился, появились эрозии и отечность.

Анамнез жизни: операций и травм не было. Туберкулез и гепатиты отрицает. Вредные привычки: курение до 10 сигарет в день на протяжении более 15 лет. Аллерго-анамнез не отягощен. Женат, двое детей, случайные половые связи за последние 6 мес. отрицает.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Телосложение правильное, питание умеренное. Рост – 182 см, вес – 87 кг. ИМТ – 26,3. Температура тела – 36,1 °С, ЧД – 14 уд/мин, ЧСС – 77 уд/мин, АД – 120/85 мм рт. ст.

Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги не увеличена. Стул и диурез в пределах нормы.

Специальный статус: половые органы сформированы по мужскому типу. Крайняя плоть отечна, не полностью покрывает головку полового члена, на коже головки эритема, несколько эрозивных элементов частично с белесой пленкой, обильная серозная экссудация. На теле полового члена множественные влажные поверхностные эрозии с тенденцией к слиянию, с четкими границами, ярко-розового цвета. Часть эрозий покрыта белесой пленкой, при удалении которой обнажаются петехиальные кровотечения (рис. 9). Губки уретры гиперемированы, выделений нет.

Лабораторные исследования: HBsAg – отрицательно, HCV – отрицательно; ВИЧ – отрицательно; антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* – отрицательно.

ПЦР-исследование: в материале из уретры *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae* не обнаружены.

- **Рисунок 8.** Пациент А., 41 год. Состояние на 14-й день терапии
- **Figure 8.** Patient A., 41 years old. Condition on day 14 of therapy



● **Рисунок 9.** Пациент В., 48 лет. Множественные эрозивные очаги на теле и головке полового члена

● **Figure 9.** Patient В., 48 years old. Multiple erosive lesions on the body and glans penis



В ОАК и БАК отклонений от референтных значений нет. В ОАМ отмечаются единичные эритроциты. Тест Андроплор: *Staphylococcus* spp. – 46–58%, *Streptococcus* spp. – 20–34%, *Bacteroides* spp. – 25–31%, *Enterobacteriaceae* spp. – 85–100%, *Candida* spp. – 65%.

На основании клинической картины, анамнестических и лабораторных данных был выставлен диагноз: аллергический контактный дерматит; баланопостит смешанной инфекционной этиологии, эрозивно-язвенная форма.

Пациенту назначены: системный антибактериальный препарат левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки, орнидазол по 500 мг 2 раза в сутки (10 дней), флюконазол 50 мг 1 раз в день (5 дней), антигистаминный препарат 2-го поколения эбастин 10 мг (10 дней); наружно – гигиена с промыванием головки и препуциального мешка, подсушивающие примочки с танином и переход на крем Акридерм ГК 2 раза в день (14 дней).

При повторном визите пациента через 14 дней терапии отмечается положительная динамика (рис. 10) в виде почти полной эпителизации эрозий, отсутствия экссудации, купирования эритемы, а также отсутствия жалоб на зуд и жжение.

● **Рисунок 10.** Пациент В., 48 лет. Состояние на 14-й день терапии

● **Figure 10.** Patient В., 48 years old. Condition on day 14 of therapy



Рекомендовано продолжить местную терапию кремом Акридерм ГК 1 раз в день еще 7 дней. При очередном визите, спустя эти 7 дней, отмечается полная ремиссия (рис. 11).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациент Н., 51 год, обратился к дерматологу в консультативно-диагностическое отделение поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на зудящие очаги высыпаний в области пахово-мошоночных и бедренных складок, мошонки и тела полового члена.

Анамнез: первые проявления заболевания отметил около 10 дней назад после выписки из стационара, где получал лечение по поводу пневмонии (в лечении применялись антибактериальные препараты из разных групп). Самостоятельно высыпания не лечил, за медицинской помощью не обращался.

Анамнез жизни: хронические заболевания – артериальная гипертензия 2-й ст., 3-й риск НК 0–1, получает Норваск по 10 мг и Беталок Зок по 59 мг. Операций и травм не было. Туберкулез и гепатиты отрицает. Вредные привычки: периодическое употребление крепких спиртных напитков (не чаще 1–2 раз в месяц). Аллергоанамнез не отягощен.

Общее состояние: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Телосложение правильное, питание повышенное. Рост – 185 см, вес – 106 кг. ИМТ – 31,0. Температура тела – 36,6 °С, ЧД – 19 уд/мин, ЧСС – 71 уд/мин, АД – 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги не увеличена. Стул и диурез в пределах нормы.

Специальный статус: половые органы сформированы по мужскому типу. Крайняя плоть не отечна, полностью покрывает головку полового члена. На мошонке разлитая эритема ярко-малинового цвета с блестящей поверхностью. В пахово-мошоночных и бедренных складках отмечается эритема с влажной мацерированной поверхностью и линейными трещинами. По краям эритемы мелкоvesiculозные высыпания с белесым содержимым (рис. 12).

● **Рисунок 11.** Пациент В., 48 лет. Состояние на 20-й день терапии

● **Figure 11.** Patient В., 48 years old. Condition on day 20 of therapy



- **Рисунок 12.** Пациент Н., 51 год. Аллергический дерматит наружных половых органов, осложненный вторичной кандидомикотической инфекцией (при обращении)
- **Рисунок 12.** Patient N., 51 years old. Allergic dermatitis in the external genitalia complicated by secondary candidal mycotic infection (at the time of presentation)



- **Рисунок 13.** Пациент Н., 51 год. Регресс высыпаний на 14-й день терапии
- **Figure 13.** Patient N., 51 years old. Regression of rash on day 14 of therapy



Лабораторные исследования: HBsAg – отрицательно, HCV – отрицательно; ВИЧ – отрицательно; антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* – отрицательно. В ОАК и БАК отклонений от референтных значений нет. При микроскопическом исследовании соскоба с паховых складок обнаружен псевдомицелий.

На основании клинической картины и данных лабораторного исследования был выставлен диагноз: аллергический дерматит наружных половых органов, осложненный вторичной кандидомикотической инфекцией.

Пациенту назначен крем Акридерм ГК 2 раза в день в течение 14 дней, антигистаминные препараты 2-го поколения и флюконазол по 50 мг 1 раз в день в течение 5 дней.

При повторном визите пациента через 14 дней на коже в местах высыпаний отмечается значительный регресс дерматоза (рис. 13). Сохраняются остаточные явления в виде незначительной эритемы в области мошонки и паховых складок. Зуда и жжения нет. Рекомендовано продолжить нанесение крема Акридерм ГК 1 раз в день еще в течение 7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражения кожи аногенитальной зоны у мужчин являются распространенной проблемой в дерматологической практике. В связи с этим дерматозы данной локализации требуют от дерматовенеролога особых знаний, учитывающих специфику клинической картины, что необходимо для своевременной диагностики и дальнейшего эффективного и безопасного лечения. Комбинированный препарат в виде крема, содержащий микронизированную форму бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфат и клотримазол, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антибактериальное и противогрибковое (фунгицидное) действие в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний наружных половых органов у мужчин и может быть препаратом выбора благодаря высокой клинической эффективности и благоприятному профилю безопасности.



Поступила / Received 15.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 13.07.2025
Принята в печать / Accepted 14.07.2025

Список литературы / References

- Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefell DJ (eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008, pp. 244–255.
- Barchino-Ortiz L, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P. Vulvar Inflammatory Dermatoses: review. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(4):260–275. (In Spanish) <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2012.05.004>.
- Calonje E, Neill S, Bunker C, Francis N, Chaux A, Cubilla AS. Diseases in the anogenital skin. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH (eds.). *McKee's Pathology of the Skin*. 4th ed. Elsevier; 2012, Vol. 1, pp. 437–519. Available at: <https://ru.scribd.com/document/374426778/McKees-Pathology-of-the-Skin>.
- Cold CJ, Taylor JR. The prepuce. *BJU Int*. 1999;83(Suppl. 1):34–44. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.0830s1034.x>.
- Ковалёва ЮС. Генитальные дерматозы неинфекционной этиологии у мужчин. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(10):34–39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/fnjind>.
- Kovalyova YuS. Genital Dermatoses of Non-Infectious Etiology in Men. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(10):34–39. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/fnjind>.
- Vinay N, Ranugha PSS, Betkerur JB, Shastry V, Ashwini PK. Non-venereal genital dermatoses and their impact on quality of life-A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(3):354–359. https://doi.org/10.25259/IJDVL_329_18.
- Edwards SK, Bunker CB, van der Snoek EM, van der Meijden WL. 2022 European guideline for the management of balanoposthitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(6):1104–1117. <https://doi.org/10.1111/jdv.18954>.
- Каминский АА, Плиева КТ, Мильдзихова ДР, Корсунская ИМ. Баланит и баланопостит: причины, симптомы и терапия. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(4):534–537. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041534>.
- Kaminsky AA, Plieva KT, Mildzikhova DR, Korsunskaya IM. Balanitis and balanoposthitis: causes, symptoms and therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(4):534–537. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041534>.
- Хрянин АА, Соколовская АВ, Бочарова ВК. Баланопостит: современные представления. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(5):516–523. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322051516>.
- Khryanin AA, Sokolovskaya AV, Bocharova VK. Balanoposthitis: current knowledge. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(5):516–523. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202322051516>.
- Игнатовский АВ. Баланопоститы: вопросы классификации, диагностики и подходы к терапии. *Медицинский алфавит*. 2021;(34):39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-39-44>.
- Ignatovsky AV. Balanoposthitis: issues of classification, diagnosis and approaches to therapy. *Medical Alphabet*. 2021;(34):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-39-44>.
- Tønne B, Ingvaldsen CA, Stubhaug V, Randjelovic I. Balanoposthitis. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2023;143(16). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.23.0256>.
- Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):38–46. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04005.x>.
- Khurana A, Tandon S, Marfatia YS, Madhani N. Genital lichen planus: An underrecognized entity. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019;40(2):105–112. https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_45_19.
- Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):595–599. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.08.011>.
- Amsellem J, Skayem C, Duong TA, Bagot M, Fouéré S, Dauendorffer JN. Male genital lichen planus: A retrospective study of 89 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;149(1):28–31. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.04.007>.
- Karthikeyan K, Jeevankumar B, Thappa DM. Bullous lichen planus of the glans penis. *Dermatol Online J*. 2003;9(5):31. <https://doi.org/10.5070/D327m350xn>.
- Дворянкова ЕВ. Аногенитальные формы красного плоского лишая. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):762–767. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061762>.
- Dvoryankova EV. Anogenital forms of lichen planus. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(6):762–767. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061762>.
- Conte S, Mohamed SD, Cohen Y, Iacovelli A, Starkey S, Johnston L et al. Clinical manifestations and complications of lichen sclerosis: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2025;23(2):143–149. <https://doi.org/10.1111/ddg.15606>.
- Kantere D, Löwhagen GB, Alvengren G, Månesköld A, Gillstedt M, Tunbäck P. The clinical spectrum of lichen sclerosis in male patients – a retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):542–546. <https://doi.org/10.2340/00015555-1797>.
- Spekreijse JJ, Streng BMM, Vermeulen RFM, Voss FO, Vermaat H, van Beurden M. The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosis: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):671–677. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.020>.
- Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, van de Kerkhof PC, van Rossum MM. Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(1):5–11. <https://doi.org/10.2340/00015555-0988>.
- Радионова ЕЕ, Пирюзян АЛ, Невозинская ЗА, Мильдзихова ДР, Петрунин ДД, Корсунская ИМ. Инверсный псориаз с поражением гени- талий. Особенности клиники и терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(2):206–212. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021206>.
- Radionova EE, Piruzyan AL, Nevozhinskaya ZA, Mildzikhova DR, Petrunin DD, Korsunskaya IM. Inverse psoriasis with genital lesions. Features of the clinic and therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(2):206–212. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021206>.
- Хрянин АА, Маркарян ДР, Гарманова ТН, Бочарова ВК. Дерматозы перианальной области. Часть 2. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(4):117–126. <https://doi.org/10.17116/klinderma202120041117>.
- Khryanin AA, Markaryan DR, Garmanova TN, Bocharova VK. Dermatoses of the perianal area. Part 2. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(4):117–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202120041117>.
- Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int*. 2002;90(5):498–506. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02962.x>.
- Van Dijk F, Thio HB, Neumann HAM. Non-Oncological and Non-Infectious Diseases of the Penis (Penile Lesions). *EAU-EBU Update Series*. 2006;4(1):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.eeus.2005.11.004>.
- Bonnetblanc JM. Psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133(3):298–299. (In French) [https://doi.org/10.1016/s0151-9638\(06\)70902-4](https://doi.org/10.1016/s0151-9638(06)70902-4).
- Shenenberger DW. Curbing the psoriasis cascade. Therapies to minimize flares and frustration. *Postgrad Med*. 2005;117(5):9–16. <https://doi.org/10.3810/pgm.2005.05.1641>.
- Wu M, Fischer G. Adult genital psoriasis: An updated review for clinicians. *Australas J Dermatol*. 2024;65(3):e1–e12. <https://doi.org/10.1111/ajd.14227>.
- da Silva N, von Stülpnagel C, Langenbruch A, Danckworth A, Augustin M, Sommer R. Disease burden and patient needs and benefits in anogenital psoriasis: developmental specificities for person-centred healthcare of emerg- ing adults and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1010–1018. <https://doi.org/10.1111/jdv.16076>.
- Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. In: *Clinical Dermatology*. 5th ed. Hanover, NH: Mosby Elsevier; 2010, pp. 264–275.
- Bolognia JL, Schafer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018. 2661 p. Available at: <https://books.google.ru/books?id=Ufw6DwAAQBAJ&printsec=copyright&hl=ru&v=onepage&q&f=false>.
- Su O, Dizman D, Ozkaya DB, Yildiz P, Demirkesen C, Onsun N. Pemphigus vulgaris localised exclusively to the penis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(3):298–299. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.154794>.
- Sami N, Ahmed AR. Penile pemphigus. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):756–758. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11405766/>.
- Palleschi GM, Giomi B, Giacomelli A. Juvenile pemphigus vegetans of the glans penis. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(4):316–317. <https://doi.org/10.1080/00015550410025895>.
- Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhiani M, Ghodsi Z, Mortazavi H, Naraghi Z. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44(6):470–476. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02501.x>.
- Relhan V, Kumar A, Kaur A. Zoon's Balanitis – Update of Clinical Spectrum and Management. *Indian J Dermatol*. 2024;69(1):63–73. https://doi.org/10.4103/ijid.ijid_834_22.
- Adégnidi H, Atadokpè F, Dégoé B, Saka B, Akpadjan F, Yédomon H, Padonou Fdo A. Zoon's balanitis in circumcised and HIV infected man, at Cotonou (Benin). *Bull Soc Pathol Exot*. 2014;107(3):139–141. (In French) <https://doi.org/10.1007/s13149-014-0359-4>.
- Katakam BK, Udhayini KV, Chintagunta S, James HA. Glazy Erythema on Glans Penis in a 3-year-old Child: An Unusual Diagnosis of Zoon's Balanitis Aided by Dermoscopy. *Indian Dermatol Online J*. 2025;16(2):286–288. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_875_24.
- Pastar Z, Rados J, Lipozencić J, Skerlev M, Lončarić D. Zoon plasma cell balanitis: an overview and role of histopathology. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2004;12(4):268–273. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15588560/>.
- Kumar B, Narang T, Dass Radotra B, Gupta S. Plasma cell balanitis: clinico- pathologic study of 112 cases and treatment modalities. *J Cutan Med Surg*. 2006;10(1):11–15. <https://doi.org/10.1007/7140.2006.00008>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – Ю.С. Ковалева*Концепция и дизайн исследования* – Ю.С. Ковалева, Н.И. Барсукова, А.В. Соловьев*Написание текста* – Ю.С. Ковалева, Н.И. Барсукова*Сбор и обработка материала* – Ю.С. Ковалева, Н.И. Барсукова, А.В. Соловьев*Обзор литературы* – Ю.С. Ковалева, Н.И. Барсукова*Анализ материала* – Ю.С. Ковалева, Н.И. Барсукова, А.В. Соловьев*Редактирование* – Ю.С. Ковалева*Утверждение окончательного варианта статьи* – Ю.С. Ковалева, Н.И. Барсукова, А.В. Соловьев**Contribution of authors:***Concept of the article* – Yuliya S. Kovaleva*Study concept and design* – Yuliya S. Kovaleva, Natalia I. Barsukova, Aleksandr V. Solovyev*Text development* – Yuliya S. Kovaleva, Natalia I. Barsukova*Collection and processing of material* – Yuliya S. Kovaleva, Natalia I. Barsukova, Aleksandr V. Solovyev*Literature review* – Yuliya S. Kovaleva, Natalia I. Barsukova*Material analysis* – Yuliya Kovaleva, Natalia I. Barsukova, Aleksandr V. Solovyev*Editing* – Yuliya S. Kovaleva*Approval of the final version of the article* – Yuliya S. Kovaleva, Natalia I. Barsukova, Aleksandr V. Solovyev**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:****Ковалева Юлия Сергеевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru**Барсукова Наталья Ивановна**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; nata-barsukova@yandex.ru**Соловьев Александр Владимирович**, врач-дерматовенеролог, заведующий, Кожно-венерологический диспансер г. Рубцовска; 658200, Россия, Рубцовск, ул. Революционная, д. 12; gzandr@mail.ru**Information about the authors:****Yuliya S. Kovaleva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru**Natalia I. Barsukova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; nata-barsukova@yandex.ru**Aleksandr V. Solovyev**, Dermatovenerologist, Head, Skin and Venereal Diseases Dispensary of Rubtsovsk; 12, Revolutsionnaya St., Rubtsovsk, 658200, Russia; gzandr@mail.ru

Микроспория: особенности современного клинического течения, диагностики и терапии

Н.С.А. Абдаллах¹, А.В. Чепрасова², Е.И. Касихина^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, М.Н. Острецова¹, С.А. Полевщикова², А.В. Жучкина¹, О.В. Жукова^{1,2}, В.В. Солнцев^{1,2}

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

Введение. *Microsporum canis* (*M. canis*) – зоофильный дерматофит, возбудитель дерматофитий человека и животных. Микоз волосистой части головы (ВЧГ), обусловленный *M. canis*, сопровождающийся вовлечением в процесс значительной площади кожных покровов, редко развивается у взрослых из-за физиологических особенностей, обусловленных низким pH и высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот в себуме. Эпидемиологические данные о частоте микоза среди взрослых в разных странах варьируют от 1,5 до 44%. Позднее обращение, ошибки в диагностике и применение топических кортикостероидов способствуют диссеминации процесса. В связи с повсеместным ростом числа случаев заражения микроспорией у взрослых ситуация диктует необходимость повышения информированности врачебного сообщества.

Цель. Провести анализ клинических и лабораторных особенностей инфекции *M. canis* у взрослой пациентки.

Результаты. В статье приводится описание случая микоза ВЧГ с диффузным поражением гладкой кожи, вызванным *M. canis*, у взрослой пациентки. Эффективное лечение было отсрочено на год по причине неправильной клинико-лабораторной диагностики заболевания. В ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» при лабораторном исследовании патологического материала получен рост культуры *M. canis*. При прямой микроскопии выявлено расположение спор по типу ectothrix. Лечение системным итраконазолом по непрерывной схеме дало положительный результат в течение шести недель.

Выводы. Микоз ВЧГ с обширным вовлечением в процесс кожных покровов туловища и конечностей, вызванный *M. canis*, является клинической редкостью среди взрослых в большинстве регионов, что подчеркивает сложность диагностики распространенной дерматофитной инфекции и в данном клиническом примере. В случаях, проявляющихся обширной эритемой с шелушением на коже головы и туловища, следует исключить грибковую инфекцию. Требуется тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, включая сведения о миграции, контактах с животными и физикальный осмотр на предмет обломанных волос, люминесцентная диагностика и микологические исследования.

Ключевые слова: микозы волосистой части головы, tinea capitis, *Microsporum canis*, дерматофитии

Для цитирования: Абдаллах НСА, Чепрасова АВ, Касихина ЕИ, Острецова МН, Полевщикова СА, Жучкина АВ, Жукова ОВ, Солнцев ВВ. Микроспория: особенности современного клинического течения, диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(14):86–92. <https://doi.org/10.21518/ms2025-341>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microsporum infection: features of the modern clinical course, diagnosis and therapy

Nezar Sami Atta Abdallah¹, Anastasiya V. Cheprasova², Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Maria N. Ostretsova¹, Svetlana A. Polevshchikova², Anastasiia V. Zhuchkina¹, Olga V. Zhukova^{1,2}, Viktor V. Solntsev^{1,2}

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. *Microsporum canis* (*M. canis*) is a zoophilic dermatophyte, causative agent of human and animal dermatophytosis. Scalp mycosis caused by *M. canis*, accompanied by involvement of a large area of the skin, rarely develops in adults due to physiological peculiarities caused by low pH and high concentration of polyunsaturated fatty acids in sebum. Epidemiological data on the incidence of mycosis in adults vary from 1.5 to 44% in different countries. Late treatment, diagnostic errors and the use of topical corticosteroids contribute to the dissemination of the process. Due to the widespread increase in the number of adult cases of microsporidia infection, the situation necessitates the need to increase awareness of the medical community.

Aim. To analyse the clinical and laboratory features of *M. canis* infection in an adult patient.

Results. This article describes a case of scalp mycosis with diffuse skin lesions caused by *M. canis* in an adult patient. Effective treatment was delayed for a year due to incorrect clinical and laboratory diagnosis. In Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology during the laboratory examination the growth of *M. canis* culture was obtained. Direct microscopy revealed the location of spores as an ectothrix. Treatment with systemic itraconazole according to a continuous scheme gave a positive result within six weeks.

Conclusion. Scalp mycosis with extensive involvement of the trunk and extremities caused by *M. canis* is clinically uncommon in adults in most regions, emphasising the difficulty in diagnosing widespread dermatophyte infection in this clinical example. In cases presenting with extensive erythema with scaling on the scalp and trunk, fungal infection should be excluded. Careful collection of epidemiological history including migration, animal contact and physical examination for broken hairs, luminescent diagnosis and mycological investigations are required.

Keywords: scalp mycoses, tinea capitis, *Microsporum canis*, dermatophytosis

For citation: Abdallah NSA, Cheprasova AV, Kasikhina EI, Ostretsova MN, Polevshchikova SA, Zhuchkina AV, Zhukova OV, Solntsev VV. Microsporum infection: features of the modern clinical course, diagnosis and therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(14):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-341>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Microsporum canis (*M. canis*) – зоофильный дерматофит, возбудитель дерматомикозов человека и животных во всем мире [1, 2]. Именно *M. canis* является наиболее частой причиной tinea capitis – варианта грибковой инфекции с локализацией на коже волосистой части головы, которая преимущественно диагностируется у детей в возрастной группе 3–7 лет [1, 3]. Предполагается, что микозы волосистой части головы (ВЧГ) редко развиваются у взрослых по причине физиологических особенностей, обусловленных низким pH и высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот в составе кожного сала скальпа [3, 4]. Эпидемиологические данные о частоте микоза ВЧГ среди взрослых в разных странах неоднородны и варьируют от 1,5 до 44% [5–7]. Согласно результатам многоцентрового исследования, в Египте доля взрослых среди пациентов с tinea capitis составляла 4,2% [8]. По данным J. Yu et al. 2004 г., в Китае в 1980–1990-х годах взрослые с микозом ВЧГ составляли 6,0–13,6% от всех заболевших [9]. Ситуация в XXI в., согласно данным исследования G. Liang et al. 2020 г., почти не изменилась: доля взрослых среди китайских заболевших микозом ВЧГ сохранялась на уровне 9,0% [10]. Заболеваемость и структура микозов, обусловленных *M. canis*, могут значительно варьировать в зависимости от географического района и других эпидемиологических факторов (возраста, пола и сезона) [1, 11]. Например, среди инфицированных старше 16 лет преобладают женщины [1]. Соотношение женщин и мужчин с микозами ВЧГ, по разным данным, может составлять 2,2–5,4:1 [3, 7, 8]. В структуре грибковых инфекций доля заболеваний, вызванных *M. canis*, в Египте составляла 15,5% [8], в Китае – 21,1% [10], в Иране – 16,0% [4]. По данным одноцентрового ретроспективного корейского исследования S.K. Park et al. 2019 г., *M. canis* являлся причиной в 56,5% случаев микозов у взрослых [7]. Исследование распространенности микроспории в Саудовской Аравии, проведенное в 2021 г., продемонстрировало, что грибы рода *Microsporum spp.* были наиболее распространенными дерматофитами, на долю которых приходилось 50,5% всех микологически подтвержденных случаев микозов [12].

Передача *M. canis* происходит при прямом контакте с больными или субклинически инфицированными животными (в основном с кошками) или с артрспорами,

которые остаются жизнеспособными в окружающей среде до 18 мес. [1]. Бессимптомные животные-носители могут являться источником заражения микроспорией примерно в половине случаев заболевания [1]. На тесный контакт с животными указывали 17,1–19,3% больных микроспорией [3, 7, 8]. Следует учитывать особенности передачи инфекции *M. canis*: она является значимо зависимой от животных-резервуаров, а не от человека. Вирулентность гриба может быть утрачена примерно после четырех передач от человека к человеку [3]. Эта характеристика может быть важна при разработке эпидемиологических мероприятий в тех случаях, когда пациент указал в качестве источника заболевания больного человека в семье или коллективе, в котором произошло заражение.

Микоз ВЧГ, вызванный *M. canis*, сопровождающийся вовлечением в процесс значительной площади кожных покровов у взрослых, встречается редко [3]. В таких случаях у пациентов рекомендовано исключить эндокринные нарушения (сахарный диабет) или причины, приводящие к иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция, трансплантация органов и тканей). В исследовании M. El-Khalawany et al. 2013 г. вирусный гепатит С диагностировался в 34,4%, сахарный диабет – в 22,4% [8]. Есть предположение, что грибы *M. canis*, переданные от животных, более вирулентны, что также приводит к развитию генерализованного процесса на коже. Позднее обращение, ошибки в диагностике заболевания и применение топических кортикостероидов [7] способствуют диссеминации процесса. В связи с повсеместным ростом числа случаев заражения микроспорией у взрослых ситуация диктует необходимость повышения информированности врачебного сообщества.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под нашим наблюдением в обособленном подразделении «Северо-Восточная клиника с детским центром» ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» находилась пациентка Ш. 19 лет (2004 г. р.).

Жалобы при поступлении 28.09.2024 на: множественные высыпания на коже волосистой части головы, ушных раковин, заушных складок, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, поредение волос, ресниц, снижение массы тела на 7 кг.

Анамнез жизни: вакцинация проводилась согласно графику национального календаря профилактических прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные заболевания 3–4 раза в год. На предмет сопутствующей патологии пациентка не обследована. Наследственность неотягощена. Замужем, детей нет. Контакт с инфицированными животными отрицает.

Анамнез заболевания. До обращения в ОП «Северо-Восточная клиника с детским центром» высыпания беспокоили пациентку в течение 1 года. Первые высыпания появились на коже паховой области. Самостоятельно применяла наружно цинковую мазь без эффекта. В связи с распространением высыпаний на кожу лица, ВЧГ, туловища, верхних и нижних конечностей и обострением кожного процесса обратилась к дерматовенерологу в Республике Таджикистан, где на основании жалоб и визуального осмотра было выставлено несколько предварительных диагнозов: «Экзема?», «Атопический дерматит?», «Микоз гладкой кожи?». Проведено микроскопическое исследование материала из очагов, элементы гриба обнаружены не были. Пациентка самостоятельно бессистемно применяла противогрибковые препараты (тербинафин, итраконазол, флуконазол) с незначительным улучшением. При соблюдении назначений дерматовенеролога в Таджикистане (строгая гипоаллергенная диета, наружно крем 0,05% бетаметазон) отмечала ухудшение кожного процесса: появление новых высыпаний, усиление зуда, поредение волос и ресниц. После появления у супруга пациентки аналогичных единичных очагов в области промежности обратились в Республиканский клинический центр кожных и венерических заболеваний (г. Душанбе, Республика Таджикистан). При микроскопическом исследовании материала с очагов на коже были выявлены нити мицелия. На основании результатов исследования был выставлен диагноз «Микоз гладкой кожи» и рекомендовано лечение наружными антимикотическими средствами. В связи с расхождениями в диагностике и проводимом лечении супруги обратились за медицинской помощью в ОП «Северо-Восточная клиника с детским центром» ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии».

Физикальная диагностика. Status specialis: патологический процесс на коже носит распространенный полиморфный воспалительный характер. Локализуется на коже ВЧГ, лица, шеи, ушных раковин, туловища (спины, груди), ягодиц, верхних и нижних конечностей. Дермографизм красный. Представлен множественными отечными очагами красного цвета с четкими границами, округлых и овальных очертаний, с возвышающимся венчиком гиперемии по периферии с наличием фолликулярных узелков. Часть очагов характеризуется более светлым оттенком в центральной части. На поверхности высыпаний – мелкопластинчатое шелушение серого оттенка. Очаги на ягодицах и нижних конечностях имеют тенденцию к слиянию, с характерными фестончатыми очертаниями (рис. 1). На коже ВЧГ волосы в очагах поражения обломаны на расстоянии 3–4 мм. Отмечается выраженное поредение ресниц и бровей. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены.

● **Рисунок 1.** Пациентка Ш. 19 лет: фото до лечения

● **Figure 1.** A 19-year-old patient, Sh.: photo before treatment



Лабораторные и инструментальные исследования

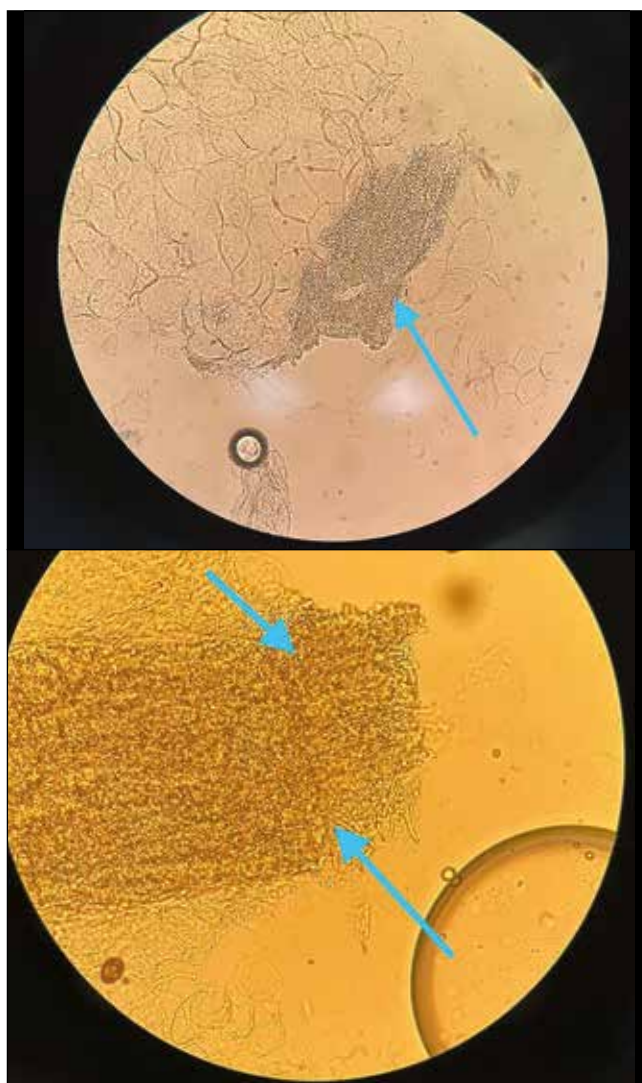
Биохимический анализ крови от 29.09.2024 (референсные значения указаны в скобках): АЛТ – 31 ЕД/л (0–55), АСТ – 32 ЕД/л (5–34), билирубин общий – 5,3 мкмоль/л (3,4–20,5). Исследуемые биохимические показатели в пределах референсных возрастных значений. **Общий клинический анализ мочи от 28.09.2024:** прозрачность – слабо мутная (прозрачная), эритроциты измененные – 0–1 в п/зр (не обнаружено), аморфные фосфаты – много (не обнаружено), остальные показатели в пределах референсных значений.

Клинический анализ крови от 29.09.2024: количество эритроцитов (RBC) – $4,68 \times 10^{12}/л$ (3,9–5,0), средний объем эритроцита (MCV) – 87,4 фл (80–100), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 27,1 пг (27,0–31,0), количество тромбоцитов (PLT) – $256 \times 10^9/л$ (180–320), общий объем тромбоцитов – 0,32% (0,17–0,35), средний объем тромбоцитов (MPV) – 12,4 фл (7,4–10,4), относительное количество больших тромбоцитов – 44,4% (13–44), относительное количество нейтрофилов – 58,8% (48,0–78,0), абсолютное количество лимфоцитов – $1,97 \times 10^9/л$ (1,2–3,0), относительное количество лимфоцитов – 27,6% (19,0–37,0%), абсолютное количество моноцитов – $0,65 \times 10^9/л$ (0,09–0,6), остальные показатели в пределах референсных значений.

Результаты серологических исследований на сифилис (РМП, ИФА) от 29.09.2024 отрицательные.

Микологическое исследование от 10.10.2024: получен рост культуры *Microsporum canis*. При прямой

- **Рисунок 2.** Микропрепарат кожи волосистой части головы и волоса, пораженного *M. canis* (расположение спор (синяя стрелка) по типу *ectothrix* (увеличение x 40)
- **Figure 2.** Hair affected by *M. canis* (spore arrangement (blue arrows) by *ectothrix* type (x 40 magnification)



микроскопии волос с 10% КОН выявлены мицелий и споры гриба *Microsporum canis* (рис. 2). При определении генетического материала возбудителя грибковой инфекции в материале методом ПЦР от 01.10.2024 выявлен *Microsporum canis*. При осмотре в лучах лампы Вуда свечения нет.

Клинический диагноз

На основании клинической картины и результатов лабораторных обследований пациентке выставлен основной диагноз: В35.0 Микоз волосистой части головы; В35.4 Микоз туловища.

Медицинские вмешательства

Назначена системная терапия: итраконазол 100 мг внутрь по 1 капсуле 2 раза в сутки после приема пищи в течение 6 нед.; крем нафтифин 1%, наносить на пораженные участки 1 раз в сутки в течение 4 нед., далее – крем сертаконазол 2% в течение 4 нед.

- **Рисунок 3.** Динамика клинических проявлений микоза, вызванного *M. canis*, у пациентки Ш. (19 лет) через 6 нед. от начала лечения
- **Figure 3.** Dynamics of clinical manifestations of *M. canis* mycosis in 19-year-old patient Sh. at 6 weeks after treatment initiation



Динамика и исходы

В процессе терапии наблюдалась положительная динамика кожного патологического процесса: отмечался регресс островоспалительных изменений, отторжение корок, рост новых волос, исчезновение субъективных жалоб (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие микологами всего мира обсуждаются два основных вида грибов, вызывающих развитие микоза ВЧГ и гладкой кожи – *T. tonsurans* и *M. canis*. Основным возбудителем в Европе и Азии является *M. canis*, в Северной и Южной Америке и Великобритании – *T. tonsurans* [13]. В клиническом случае, приведенном нами, заражение пациентки *M. canis* произошло в Таджикистане. Анализ заболеваемости, проведенный Е.В. Огрызко с соавт. в 2023 г., показал, что ситуация с заболеваемостью дерматофитиями в странах СНГ, в т. ч. в Таджикистане, оценивается как неблагоприятная. Число случаев микроспории в 2020 г. увеличилось на 47% по сравнению с 2019 г., а трихофитии – на 25% [14]. Следовательно, тщательный сбор эпидемиологического анамнеза в данном клиническом случае был необходим для определения вектора клиничко-лабораторного диагностического поиска.

Распространенный процесс с вовлечением волосистой части головы и гладкой кожи при микроспории

является редкостью среди взрослых пациентов [3] и обычно связан с иммунодефицитным состоянием и/или сопутствующей патологией [3, 14]. При обследовании у пациентки не было выявлено сопутствующей патологии. Мы предполагаем, что генерализация процесса была связана с длительным использованием топических глюкокортикостероидов. Строгая гипоаллергенная диета привела к потере веса и снижению активности адаптационных механизмов.

Для формирования окончательного диагноза необходимо проведение микологического исследования. Микроскопическое исследование материала чешуек и волос из очагов с 10% КОН является основным для диагностики и оценки лечения поверхностной грибковой инфекции. Согласно современной классификации, выделяют невоспалительные и воспалительные типы микоза ВЧГ [13]. Невоспалительный тип (инфекция *M. canis*) может соответствовать микроскопическим вариантам расположения спор в волосе – ectothrix и endothrix [13]. При инфекциях ectothrix артроконидии проникают на уровне середины волосяного стержня и прикрепляются к его внешней части. Затем гифы растут по направлению к луковице волоса. При инфекциях endothrix артроконидии проникают непосредственно в волосяной стержень [13]. В данном клиническом случае результат микроскопического исследования у пациентки продемонстрировал расположение спор в волосе по типу ectothrix, однако свечение в лучах лампы Вуда отсутствовало. Мы предполагаем, что люминесценция спор отсутствовала по причине ранее проводимого самолечения антимикотиками.

Микоз ВЧГ, соответствующий микроскопическому варианту ectothrix, характеризуется появлением одиночных или множественных шелушащихся эритематозных пятен с легким воспалением, сопровождающихся очагами отсутствия волос, которые могут казаться серыми. В зарубежной литературе для описания подобных очагов используется термин «grey-patch ringworm» или «серо-пятнистый стригущий лишай» [13]. Микоз ВЧГ (вариант ectothrix) также может сопровождаться появлением диффузного мелкого белого шелушения кожи головы с незначительной

потерей волос, которая напоминает себорейный дерматит, известный как себорейный тип микоза ВЧГ [15].

Лечение tinea capitis у взрослых аналогично лечению tinea capitis у детей, однако необходимо учитывать возраст и сопутствующие заболевания пациента [16]. Поскольку грибок *M. canis* может быть устойчив к обычной дозе тербинафина (250 мг в день), для успешного клинического и микологического ответа может потребоваться лечение в течение 8–12 нед. [13]. Учитывая, что в анамнезе пациентка ранее самостоятельно использовала системный и топический тербинафин без эффекта, было принято решение начать терапию итраконазолом. Рекомендуемая доза этого препарата для взрослых с микозом ВЧГ составляет 200 мг/день продолжительностью не менее 3 нед. в непрерывном режиме [13]. Также в течение 2–3 мес. рекомендуется назначение местных противогрибковых средств [16]. В данном клиническом случае, вызванном *M. canis*, был проведен курс итраконазолом в течение 6 нед. с учетом отсутствия у пациентки сопутствующих заболеваний, а также длительно существующего (согласно анамнезу – год) рефрактерного к лечению микоза.

ВЫВОДЫ

Микоз ВЧГ с обширным вовлечением в процесс кожных покровов туловища и конечностей, вызванный *M. canis*, является клинической редкостью среди взрослых в большинстве регионов, что подчеркивает сложность диагностики распространенной дерматофитной инфекции и в данном клиническом примере. Следовательно, в случаях, проявляющихся в виде обширной эритемы с шелушением с локализацией на коже головы и туловище, следует исключить грибковую инфекцию. Требуется тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, включая сведения о миграции, контактах с животными и физикальный осмотр, на предмет обломанных волос. Для успешной диагностики необходим осмотр в лучах лампы Вуда и микологические исследования.



Поступила / Received 14.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2025

Принята в печать / Accepted 21.05.2025

Список литературы / References

1. Aneke CI, Otranto D, Cafarchia C. Therapy and Antifungal Susceptibility Profile of *Microsporum canis*. *J Fungi*. 2018;4(3):107. <https://doi.org/10.3390/jof4030107>.
2. Moriello KA, Coyner K, Paterson S, Mignon B. Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats. *Vet Dermatol*. 2017;28(3):266–268. <https://doi.org/10.1111/vde.12440>.
3. Yang Z, Chen W, Wan Z, Song Y, Li R. Tinea Capitis by *Microsporum canis* in an Elderly Female with Extensive Dermatophyte Infection. *Mycopathologia*. 2021;186(2):299–305. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00519-9>.
4. Khosravi AR, Shokri H, Vahedi G. Factors in Etiology and Predisposition of Adult Tinea Capitis and Review of Published Literature. *Mycopathologia*. 2016;181(5-6):371–378. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0004-9>.
5. Duarte B, Galhardas C, Cabete J. Adult tinea capitis and tinea barbae in a tertiary Portuguese hospital: A 11-year audit. *Mycoses*. 2019;62(11):1079–1083. <https://doi.org/10.1111/myc.12991>.
6. Lova-Navarro M, Gómez-Moyano E, Martínez Pilar L, Fernandez-Ballesteros MD, Godoy-Díaz DJ, Vera-Casaño A, Crespo-Erchiga V. Tinea capitis in adults in southern Spain. A 17-year epidemiological study. *Rev Iberoam Micol*. 2016;33(2):110–113. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2015.02.007>.
7. Park SK, Park SW, Yun SK, Kim HU, Park J. Tinea capitis in adults: A 18-year retrospective, single-centre study in Korea. *Mycoses*. 2019;62(7):609–616. <https://doi.org/10.1111/myc.12916>.
8. El-Khalawany M, Shaaban D, Hassan H, AbdAlSalam F, Eassa B, Abdel Kader A et al. A multicenter clinicomycological study evaluating the spectrum of adult tinea capitis in Egypt. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2013;22(4):77–82. <https://doi.org/10.2478/v10162-012-0040-1>.
9. Yu J, Chen W, Wan Z, Li RY. Adult tinea capitis due to Trichophyton violaceum in China. *Mycopathologia*. 2004;157(1):49–52. <https://doi.org/10.1023/b:myco.0000012212.47277.ed>.
10. Liang G, Zheng X, Song G, Zhang M, Liu J, Zang X et al. Adult tinea capitis in China: A retrospective analysis from 2000 to 2019. *Mycoses*. 2020;63(8):876–888. <https://doi.org/10.1111/myc.13102>.
11. Wiegand C, Mugisha P, Mulyowa GK, Elsner P, Hipler UC, Gräser Y et al. Identification of the causative dermatophyte of tinea capitis in children attending Mbarara Regional Referral Hospital in Uganda by PCR-ELISA and comparison with conventional mycological diagnostic methods. *Med Mycol*. 2016;55(6):660–668. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw112>.
12. Alshehri BA, Alamri AM, Rabaan AA, Al-Tawfiq JA. Epidemiology of Dermatophytes Isolated from Clinical Samples in a Hospital in Eastern

- Saudi Arabia: A 20-Year Survey. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(4):405–412. <https://doi.org/10.1007/s44197-021-00005-5>.
13. Hill RC, Gold JAW, Lipner SR. Comprehensive Review of Tinea Capitis in Adults: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentations, and Management. *J Fungi*. 2024;10(5):357. <https://doi.org/10.3390/jof10050357>.
 14. Огрызко ЕВ, Шевченко АГ, Иванова МА. Динамика заболеваемости дерматомикозами в Российской Федерации за 2005–2020 гг. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023;69(3):3. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/1480/30/lang.ru/>. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-3>.
 - Ogryzko EV, Shevchenko AG, Ivanova MA. Dynamics in the incidence of dermatomycosis in the Russian Federation in 2005–2020. *Social Aspects of Population Health*. 2023;69(3):3. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-3>.
 15. Veasey JV, Miguel BAF, Mayor SAS, Zaitz C, Muramatu LH, Serrano JA. Epidemiological profile of tinea capitis in São Paulo City. *An Bras Dermatol*. 2017;92(2):283–284. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175463>.
 16. Tirado-Sánchez A, Estrada-Caraveo Y, Saldaña M, Bonifaz A. Adult tinea capitis: a clinical entity in increasing frequency. *Curr Fungal Infect Rep*. 2019;13(4):196–202. <https://doi.org/10.1007/s12281-019-00366-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.С.А. Абдаллах, Е.И. Касихина, О.В. Жукова, В.В. Солнцев
 Концепция и дизайн исследования – Н.С.А. Абдаллах, Е.И. Касихина, О.В. Жукова, В.В. Солнцев
 Написание текста – Н.С.А. Абдаллах, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, В.В. Солнцев
 Сбор и обработка материала – А.В. Чепрасова, Е.И. Касихина, С.А. Полевщикова
 Обзор литературы – Н.С.А. Абдаллах, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, А.В. Жучкина
 Анализ материала – А.В. Чепрасова, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова
 Редактирование – М.Н. Острецова, О.В. Жукова, В.В. Солнцев
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.С.А. Абдаллах, А.В. Чепрасова, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, С.А. Полевщикова, А.В. Жучкина, О.В. Жукова, В.В. Солнцев

Contribution of authors:

Concept of the article – Nezar Sami Atta Abdallah, Elena I. Kasikhina, Viktor V. Solntsev, Olga V. Zhukova
 Study concept and design – Nezar Sami Atta Abdallah, Elena I. Kasikhina, Viktor V. Solntsev, Olga V. Zhukova
 Text development – Nezar Sami Atta Abdallah, Elena I. Kasikhina, Olga V. Zhukova, Viktor V. Solntsev
 Collection and processing of material – Anastasiya V. Cheprasova, Elena I. Kasikhina, Svetlana A. Polevshchikova
 Literature review – Nezar Sami Atta Abdallah, Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Anastasiia V. Zhuchkina
 Material analysis – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova
 Editing – Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Viktor V. Solntsev
 Approval of the final version of the article – Nezar Sami Atta Abdallah, Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Svetlana A. Polevshchikova, Anastasiia V. Zhuchkina, Olga V. Zhukova, Viktor V. Solntsev

Согласие пациентов на публикацию: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

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

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

Информация об авторах:

Абдаллах Незар Сами Атта, аспирант 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/0000-0003-0807-0831>; nezardassan@gmail.com

Чепрасова Анастасия Витальевна, врач-дерматовенеролог Северо-Восточной клиники с детским центром, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0002-1474-429X>; cheprasova.a@mosderm.ru

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; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; 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; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Полевщикова Светлана Алексеевна, к.м.н., заведующая центральным лабораторным отделением централизованной клинико-диагностической лаборатории, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-8018-086X>; polevshchikova.s@mosderm.ru

Жучкина Анастасия Владимировна, 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/0009-0002-9847-8434>; qeqeqqeq@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Солнцев Виктор Викторович, к.м.н., заведующий Северо-Восточной клиники с детским центром, 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; <https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>; svds@mosderm.ru

Information about the authors:

Nezar Sami Atta Abdallah, 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; <https://orcid.org/0000-0003-0807-0831>; nezardassan@gmail.com

Anastasiya V. Cheprasova, Dermatologist of the North-Eastern Clinic with a Children's Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-1474-429X>; cheprasova.a@mosderm.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky 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; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; 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; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Svetlana A. Polevshchikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Laboratory Department of the Centralised Clinical Diagnostic Laboratory, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8018-086X>; polevshchikova.s@mosderm.ru

Anastasiia V. Zhuchkina, Resident, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-9847-8434>; qequeqeeq@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Victor V. Solntsev, Cand. Sci. (Med.), Head of the North-Eastern Clinic with a Children's Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Assistant, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>; svds@mosderm.ru

Оценка эффективности терапии нетакимабом псориаза проблемных локализаций: ретроспективное одноцентровое исследование

О.Ю. Олисова^{1✉}, olisovaolga@mail.ru, Н.П. Теплюк¹, Е.В. Грекова¹, О.С. Яцкова², П.И. Гуца¹, И.С. Максимов¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Центральная поликлиника; 107031, Россия, Москва, Варсонофьевский пер., д. 5

Резюме

Введение. Нетакимаб, человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует ИЛ-17А, был одобрен для лечения вульгарного псориаза средней и тяжелой степени тяжести. Данные литературы о применении и эффективности этого препарата в терапии псориаза трудных локализаций все еще ограничены. Однако резистентность псориаза проблемных локализаций к другим лекарственным средствам позволяет рассматривать нетакимаб в качестве препарата выбора в терапии данных форм псориаза.

Цель. Оценить эффективность и безопасность нетакимаба в лечении псориаза трудных локализаций.

Материалы и методы. В работу включены 50 пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести старше 18 лет. Пациенты были скринированы и рандомизированы с акцентом на поражение трудных локализаций, среди которых больные вульгарным псориазом с преимущественным поражением паховых, подмышечных и инфрамаммарных складок (инверсный псориаз) составили 28% (n = 14), ногтей (n = 26; 52%), ладоней и подошв (n = 10; 20%). Все пациенты проходили терапию нетакимабом на протяжении 52 нед.

Результаты. Среди 14 пациентов с инверсным псориазом PASI 90 был достигнут у 42,9% (n = 6) больных, PASI 100 – у 57,1% (n = 8). Нетакимаб также позволил достичь PASI 90 в 34,6% (n = 9), PASI 100 – в 65,4% (n = 17) случаев у больных псориазом ногтей, PASI 90 в 20% (n = 2), PASI 100 – в 80% (n = 8) случаев у больных с преимущественной локализацией на ладонях и подошвах.

Выводы. Представленные в статье данные демонстрируют, что нетакимаб позволяет полностью контролировать заболевание и повысить качество жизни пациентов с псориазом трудных локализаций.

Ключевые слова: псориаз трудных локализаций, ингибитор ИЛ-17, нетакимаб, резистентность, PASI

Для цитирования: Олисова ОЮ, Теплюк НП, Грекова ЕВ, Яцкова ОС, Гуца ПИ, Максимов ИС. Оценка эффективности терапии нетакимабом псориаза проблемных локализаций: ретроспективное одноцентровое исследование. *Медицинский совет.* 2025;19(14):93–100. <https://doi.org/10.21518/ms2025-355>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy of netakimab therapy for psoriasis involving difficult-to-treat sites: A retrospective single-centre study

Olga Yu. Olisova^{1✉}, olisovaolga@mail.ru, Nataliya P. Teplyuk¹, Ekaterina V. Grekova¹, Olga S. Yatskova², Polina I. Gushcha¹, Ivan S. Maximov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Central Outpatient Clinic; 5, Varsonofievsky Lane., Moscow, 107031, Russia

Abstract

Introduction. Netakimab is a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, approved for the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. Available data from the literature on the use and efficacy of this drug in the treatment of psoriasis in difficult-to-treat sites are still limited. However, due to resistance of psoriasis involving difficult-to-treat sites to other drugs, netakimab can be regarded as the drug of choice for the treatment of these forms of psoriasis.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of netakimab in the treatment of psoriasis of difficult localizations.

Materials and methods. A total of 50 patients 18 years of age and older with moderate to severe psoriasis vulgaris were included in the study. Patients were screened and randomized with a focus on lesions in difficult-to-treat sites, among which patients with vulgar psoriasis that predominantly affected the inguinal, axillary and inframammary folds (inverse psoriasis) accounted for 28% (n = 14), nails (n = 26; 52%), palms and soles (n = 10; 20%). All patients received netakimab therapy for 52 weeks.

Results. Among 14 patients with inverse psoriasis, 42.9% of patients achieved PASI 90 (n = 6), and 57.1% achieve PASI 100 (n = 8). Netakimab also allowed 34.6% patients with nail psoriasis to achieve PASI 90 (n = 9), and 65.4% to achieve PASI 100

(n = 17), and 20% and 80% patients with predominant localization on the palms and soles to achieve PASI 90 (n = 2) and 100 (n = 8) respectively.

Conclusions. The data presented in the article show that the use of netakimab allows sustained control of the disease and improvement of the quality of life in patients with psoriasis involving difficult-to-treat sites.

Keywords: psoriasis involving difficult-to-treat sites, IL-17 inhibitor, netakimab, resistance, PASI

For citation: Olisova OYu, Teplyuk NP, Grekova EV, Yatskova OS, Gushcha PI, Maximov IS. Evaluation of the efficacy of netakimab therapy for psoriasis involving difficult-to-treat sites: A retrospective single-centre study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):93–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-355>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хронический рецидивирующий, генетически детерминированный, иммуновоспалительный дерматоз мультифакторной природы, характеризующийся гиперпролиферацией кератиноцитов с нарушением их дифференцировки и мономорфной клинической картиной в виде папул и бляшек, покрытых чешуйками [1].

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и, по литературным данным, встречается у 1–2% населения всего земного шара [1]. По данным регистра Российской Федерации, распространенность псориаза в 2021 г. составляет 243,7 случаев на 100 тыс. населения; заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. населения [1].

Как известно, псориаз возникает в результате сложного взаимодействия генетических, средовых и иммунологических факторов.

Отличительной чертой патогенеза псориаза является хроническое иммуноопосредованное воспаление, которое приводит к неконтролируемой пролиферации кератиноцитов. Так, генетическая предрасположенность, нарушение врожденных и адаптивных кожных иммунных реакций ведет к активации дендритных клеток с последующей гиперпродукцией ИЛ-12 и ИЛ-23, дифференцировкой Th1 и Th17, выработкой ИФ-γ, ИЛ-17, ФНО-α, ИЛ-1, 4, 5, 10, 12, 23. Было установлено, что ИЛ-23 опосредует активацию Th17, который в свою очередь способствует стимуляции тирозин-протеинкиназы 2, янус-киназы 2 и сигнального белка STAT3, что приводит к транскрипции ключевых медиаторов воспаления. Th17 продуцирует ИЛ-17, который напрямую участвует в усилении пролиферации кератиноцитов и нарушении их дифференцировки. ИЛ-17 по принципу обратной связи способствует привлечению Th17 и еще большему продуцированию данного хемокина, тем самым поддерживая хроническое воспаление в коже [2–5]. Все эти процессы ведут к гиперпролиферации кератиноцитов с дальнейшим образованием папул и бляшек.

Семейство ИЛ-17 включает шесть структурно родственных цитокинов – от ИЛ-17А до ИЛ-17F, которые продуцируются различными типами клеток и играют важную роль в регуляции воспалительных реакций [6]. Исследования показали, что при псориазе ключевую роль играет сигнализация через рецептор, активируемый двумя цитокинами – ИЛ-17А и ИЛ-17F, при этом ИЛ-17А оказывает более выраженное воздействие, а гетеродимер ИЛ-17А/Ф занимает промежуточную позицию [2]. При связывании ИЛ-17А с тримерным рецепторным комплексом, состоящим из

двух субъединиц ИЛ-17RA и одной ИЛ-17RC, происходит рекрутирование адаптерного белка АСТ1. Взаимодействие АСТ1 с рецептором активирует внутриклеточные киназы, такие как ERK, p38 MAPK, TAK1, IKK и GSK-3β. Эти киназы способствуют транскрипции NFκB и активируют провоспалительные цитокины, хемокины и антимикробные пептиды. Также установлено, что ИЛ-17А может повышать уровень галектина-8, что способствует пролиферации кератиноцитов за счет регуляции их митоза [7]. Помимо воздействия на кератиноциты, современные исследования показывают участие ИЛ-17А в патогенезе псориаза через регуляцию других клеток стромы – Т-клеток и моноцитов. В частности, ИЛ-17А индуцирует экспрессию ИЛ-19 и ИЛ-24 у фибробластов в коже посредством связывания с ИЛ-17RA и ИЛ-17RC, что дополнительно стимулирует пролиферацию кератиноцитов и развитие акантоза [8].

Зачастую на тяжесть течения и качество жизни больных псориазом влияет не только площадь поражения, но и локализация высыпаний. Именно поэтому особое внимание уделяется т. н. псориазу трудных локализаций, к которым относятся кожа волосистой части головы, ногти, гениталии, складки, ладони и подошвы, лицо. Псориаз трудных локализаций вызывает физический и эмоциональный дискомфорт нередко с развитием депрессии, чувства стыда, социальной изоляции и потери трудоспособности, снижения сексуального здоровья [9].

Пациенты с псориазом «проблемных» локализаций часто имеют площадь поражения кожи (Body Surface Area, BSA) < 10% и индекс распространенности и тяжести псориазического процесса (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) < 10, при этом отмечается высокий индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях (Dermatology Life Quality Index, DLQI) – ≥10, что свидетельствует о значительном влиянии заболевания на качество жизни больных [10].

Более того, псориаз проблемных локализаций может быть предиктором развития псориазического артрита, более тяжелого и резистентного к терапии течения заболевания [11, 12].

Псориаз волосистой части головы (себорейный) – одна из часто встречающихся трудных локализаций псориаза, которая может быть как единственным проявлением заболевания, так и сочетаться с поражением других участков кожи. Согласно данным J. Merola et al., псориаз волосистой части головы встречается у 45–56% пациентов с псориазом и может быть важным прогностическим фактором риска развития псориазического артрита

(повышается в 4 раза) [12]. Качество жизни пациентов может снижаться из-за боли, зуда и экскориаций, чувства не ловкости и ограничений в выборе одежды [12]. В одном из исследований псориаза волосистой части головы было обнаружено преобладание бактерий рода *Staphylococcus* над *Cutibacterium acnes*, что может также свидетельствовать о роли нарушения микробиома кожи в развитии дерматоза [13, 14]. Клинически поражение волосистой части головы при псориазе характеризуется наличием папулезных элементов и бляшек, на поверхности которых отмечаются желтоватые чешуйки, пропитанные кожным салом. Шелушение волосистой части головы с типичным поражением соседних участков гладкой кожи лба и заушных областей способствует образованию т. н. псориатической короны [12, 15].

Псориаз ногтей является одной из самых трудно поддающихся терапии форм псориаза и встречается почти у 23–27% пациентов с псориазом, а в 5–10% случаев может быть единственным симптомом заболевания без каких-либо кожных проявлений [15]. Риск развития псориатического артрита при наличии данного поражения повышается в 3 раза [15]. Таким образом, ранняя и точная диагностика, ведущая к быстрому и эффективному лечению псориаза ногтей, может отсрочить развитие псориатического артрита, поскольку проявления на ногтях могут быть связаны с субклиническим энтезитом, который часто наблюдается на ранних стадиях псориатического артрита [15]. Основным провоцирующим фактором псориаза ногтей являются повторяющиеся локальные травмы в сочетании с воздействием факторов окружающей среды [16]. При поражении ногтевого ложа или матрикса наблюдается наперстковидная истыканность ногтевой пластины (симптом наперстка), реже отмечается гиперкератоз, онихолизис, онихогрифоз (симптом песчаных волн), изменение окраски и наличие желтовато-бурого пятна под ногтем (симптом масляного пятна), деформация ногтевых пластинок (онихогрифоз), подногтевые петехии (симптом Левенталя), дефект эпонихия (признак Попова) [17]. При дерматоскопии псориаза ногтей часто обнаруживаются точечные кровоизлияния, неровные ямки, симптом масляной капли, онихолизис с изменением цвета на лососевый. Эти признаки указывают на воспаление в матриксе ногтя и ногтевом ложе, при этом ямки возникают из-за нарушения кератинизации в проксимальном матриксе ногтя, а лососевые пятна – из-за формирования псориатических бляшек в ногтевом ложе.

Примерно у 12–16% пациентов с псориазом наблюдается ладонно-подошвенный псориаз [15]. Чаще всего он встречается у работников физического труда на фоне повторяющихся травм, что может служить провоцирующим фактором заболевания [18]. При поражении ладоней и подошв отмечается симметричный гиперкератоз, болезненные трещины и поражение ногтей. При псориазе средней и тяжелой степени тяжести нарушается эластичность кожи в области суставов пальцев, что приводит к значительной функциональной недостаточности. Ладонно-подошвенный псориаз часто не поддается лечению и представляет собой сложную терапевтическую задачу [9].

По данным литературы, у 79% больных псориазом наблюдается инверсный псориаз [19]. Инверсный псориаз (интертригинозный, обратный) развивается при поражении крупных складок (аксиллярных и паховых складках, области гениталий, межъягодичной, складок под молочными железами (инфрамamмарных), заушных областях, локтевых и подколенных сгибах), а также кожи лица и в области пупка.

Псориазом генитальной области страдают 60–63% пациентов [9, 15]. Поражение половых органов может быть единственным проявлением псориаза у 2–5% пациентов [9, 15]. По данным литературы, генитальный псориаз чаще встречается у мужчин, однако тяжелее протекает у женщин [9, 15]. Локальная травматизация и трение половых органов, возникающие в результате полового акта, а также повышенная влажность и частый контакт с мочой и фекалиями могут привести к появлению новых поражений (феномен Кебнера) или замедлить заживление при псориазе половых органов. Генитальный псориаз характеризуется наличием хорошо очерченных эритематозных тонких бляшек с разной степенью шелушения в области паховых и межъягодичной складок, гениталий. Зачастую высыпания при инверсном псориазе сопровождаются мацерацией, наличием трещин, эрозий и отсутствием шелушения с учетом влажности, изменения pH и физиологического повышения температуры кожи. Наиболее частым симптомом при псориазе половых органов является изнурительный интенсивный зуд. Другие зарегистрированные клинические проявления включают жжение и диспареунию.

Грибковая, особенно кандидозная, и бактериальная колонизация этих участков может быть потенциальным провоцирующим фактором. По данным литературы, было выявлено, что влажная среда в межпальцевых складках благоприятствует размножению коринебактерий [13, 14]. Также было отмечено, что внезапное появление инвертированных псориатических поражений у взрослых может указывать на наличие ВИЧ-инфекции [9].

Так, например, известно, что перианальное псориатическое поражение повышает риск развития псориатического артрита в 2,5 раза [20].

Инверсный псориаз часто трудно поддается лечению, т. к. эти участки склонны к побочным реакциям, что ограничивает применение сильнодействующих местных препаратов [9, 21].

Как правило, по данным клинических рекомендаций Минздрава РФ по лечению больных псориазом, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) назначаются при неэффективности или непереносимости системной базисной терапии (метотрексат, ацитретин, циклоспорин) или фототерапии (УФБ-311 нм, ПУВА) [1].

Эфлейра® (МНН нетакимаб) – оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее ИЛ-17А. В 2019 г. нетакимаб стал первым генно-инженерным биологическим российским препаратом для терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза [22].

Однако в клинической практике существуют ситуации, требующие раннего назначения ГИБП. Так, согласно

рекомендациям экспертного совета российских ученых GRAPPA ГИБП могут быть использованы в качестве терапии первой линии при тяжелом псориазе (PASI > 20, BSA > 20%), особых фенотипах бляшечного псориаза (поражение кожи ладоней и подошв, волосистой части кожи головы), псориатической ониходистрофии, инверсном псориазе [23].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность наталимаба в лечении псориаза трудных локализаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ №2 Сеченовского Университета в период с июня 2024 г. по май 2025 г. соответственно, исследование является ретроспективным одноцентровым.

В работу были включены 50 больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести старше 18 лет. Пациенты были скринированы и рандомизированы с акцентом на поражение трудных локализаций, среди которых больные псориазом с преимущественным поражением паховых, подмышечных и инфрамаммарных складок (инверсный псориаз) составили 28% ($n = 14$), псориазом ногтей ($n = 26$; 52%) и преимущественной локализацией на ладонях и подошвах ($n = 10$; 20%) (рис. 1).

Пациенты были обследованы согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2023 г.: оценка клинических признаков, сбор анамнеза, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, ВИЧ, сифилис, гепатит В и С), диаскинтест, рентгенография грудной клетки в двух проекциях, а также были консультированы терапевтом, гинекологом, урологом, эндокринологом и кардиологом для подбора терапии. В ходе терапии наталимабом обследование повторялось каждые 6 мес.

Критериями включения являлись наличие подписанного информированного согласия пациента, возраст 18–80 лет, наличие псориаза трудных локализаций среднетяжелой и тяжелой степени ($BSA \geq 10\%$, $PASI \geq 10$, $DLQI > 10$). В исследование не допускались пациенты с другими формами псориаза, кроме трудных локализаций, а также с наличием диагностированного псориатического артрита. Критериями невключения также являлись

● **Рисунок 1.** Псориаз трудных локализаций
● **Figure 1.** Psoriasis in difficult-to-treat sites



острые воспалительные заболевания, острые или хронические инфекции, в т. ч. туберкулез, онкозаболевания, тяжелые соматические и аутоиммунные заболевания, беременность и лактация.

Всем пациентам был назначен препарат наталимаб по показаниям и в связи с отсутствием эффекта от проводимой ранее системной терапии. Доза препарата составляла 120 мг в виде двух инъекций по 1 мл (60 мг) препарата раз в неделю на 0, 1 и 2-й нед., затем один раз каждые 4 нед. В случае ускользания эффекта доза препарата 120 мг вводилась раз в 14 дней (два раза в месяц).

Общая продолжительность терапии в рамках исследования составила год (52 нед.). Эффективность оценивалась одним дерматологом до и через 12, 52 нед. терапии с использованием следующих индексов: распространенности и тяжести псориатического процесса (PASI), площади поражения (BSA), поражения ногтей пластин (NAPSI) и качества жизни пациентов (DLQI).

Обработка полученных результатов производилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2019. Использовались описательные методы статистики. Динамика индексов PASI, NAPSI и DLQI оценивалась как медиана относительно исходных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения в исследовании приняли участие 50 пациентов с вульгарным псориазом (с преимущественным поражением трудных локализаций) средней и тяжелой степени тяжести, из них 24 (48%) женщины и 26 (52%) мужчин в возрасте $41 \pm 3,2$ лет, при этом длительность заболевания – $7,4 \pm 4,3$ лет, средний возраст манифестации псориаза составил $17 \pm 5,4$ лет.

У испытуемых был диагностирован вульгарный псориаз с акцентом на поражение складок подмышечных, паховых и инфрамаммарных, а также гениталий (инверсный псориаз), $n = 14$; 28%, псориаз ногтей ($n = 26$; 52%) с преимущественным поражением ладоней и подошв ($n = 10$; 20%) (рис. 1).

Из них 11 (22%) пациентов ранее получали метотрексат в дозе 25 мг подкожно еженедельно в течение 1–1,5 лет; 7 (14%) пациентов – ацитретин в дозе 40–50 мг/сут в течение 6–9 мес.; 24 (48%) пациента проходили курс УФБ-311 нм или ПУВА-терапии (включая локальную ПУВА) по схеме четырехразового облучения в неделю. Стоит отметить, что 15 (30%) пациентов не получали ранее системную терапию, в т. ч. ГИБП. У всех пациентов отмечался неполный клинический эффект в виде достижения PASI 50, PASI 75, развивались нежелательные побочные реакции во время или после проводимой терапии, в связи с чем пациенты были включены в исследование с последующим назначением наталимаба.

В ходе исследования у всех 50 пациентов с вульгарным псориазом выявлены сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречались патологии желудочно-кишечного тракта – хронический гастрит,

холецистит – у 16 (32%) пациентов. Заболевания лор-органов, такие как тонзиллит и синусит, отмечались у 6 (12%) больных. Болезни органов дыхания, включая хронический бронхит и бронхиальную астму, выявлены у 2 (4%) пациентов. Среди заболеваний мочеполовой системы встречались эндометриоз и хронический пиелонефрит у 3 (6%) женщин и хронический простатит у 3 (6%) мужчин. Все пациенты находились в стадии компенсации и фазе ремиссии, поэтому лечение заболеваний не требовалось.

Наличие коморбидных патологий считается одним из факторов, усугубляющих течение псориаза.

● **Рисунок 2.** Динамика индексов PASI, BSA, DLQI

● **Figure 2.** Changes in PASI, BSA, and DLQI indices over time



А – с преимущественным поражением складок (инверсным псориазом) до, в процессе и после лечения

В – с преимущественным поражением ногтей до, в процессе и после лечения

С – с преимущественным поражением ладоней и подошв до, в процессе и после лечения

У 26 (52%) пациентов обнаружены коморбидности, из которых у 3 (6%) – несколько коморбидных состояний (2–3).

Среди кардиоваскулярных нарушений у 3 (6%) пациентов диагностирована артериальная гипертензия I–II степени, а у 1 (2%) – ишемическая болезнь сердца 1–2-го функционального класса. Сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации отмечался у 1 (2%) больного. Ожирение и метаболический синдром были выявлены у 4 (14%) больных.

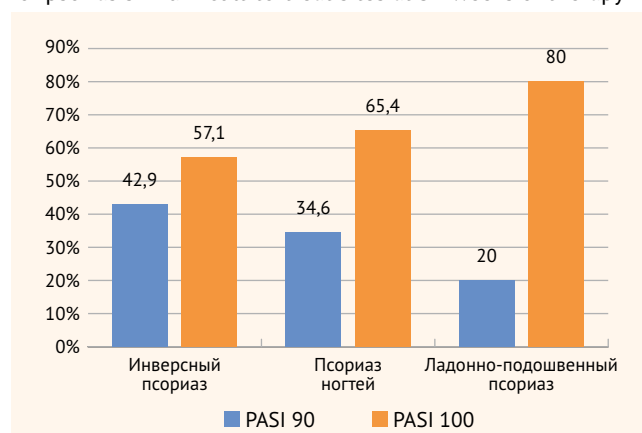
До лечения индекс PASI в среднем варьировал от $27,3 \pm 2,1$ (у пациентов с преимущественным поражением складок) до $13,2 \pm 2,2$ балла (у пациентов с преимущественным поражением ногтей), индекс BSA – от $20,7 \pm 1,5$ до $9,2 \pm 1,7$ балла, DLQI – от $21,4 \pm 2,4$ до $15,2 \pm 1,3$ балла соответственно. До начала лечения псориаза ногтей индекс NAPSI составил $35,4 \pm 3,6$ балла, что соответствовало средней степени тяжести поражения ногтей. Исследование продемонстрировало эффективность терапии нетакимабом со статистически значимым снижением показателей BSA, NAPSI, DLQI и достижением PASI 90 у всех пациентов по сравнению с исходным уровнем уже на 12-й нед. лечения. В ходе терапии отмечалось очищение кожных покровов, отрастание здоровых ногтевых пластин и исчезновение зуда. Улучшение со стороны кожных покровов сопровождалось повышением качества жизни пациентов. Детальная динамика индексов отражена в диаграммах (рис. 2А, В, С). Так, у пациентов с псориазом ногтевых пластинок после 52 нед. индекс NAPSI уменьшился на 82,1%, что соответствовало клинической ремиссии и достижению PASI 90 и PASI 100.

После 52 нед. терапии нетакимабом среди 14 больных инверсным псориазом PASI 90 был достигнут у 42,9% (n = 6) больных, PASI 100 – у 57,1% (n = 8). Нетакимаб также позволил достичь PASI 90 в 34,6% (n = 9), PASI 100 – в 65,4% (n = 17) случаев у больных псориазом ногтей, PASI 90 в 20% (n = 2), PASI 100 – в 80% (n = 8) случаев у больных с акцентом на ладони и подошвы (рис. 3–6).

В 5 (10%) случаях пациентов с инверсным псориазом отмечалось ускользание эффекта, в связи с чем пациенты

● **Рисунок 3.** Оценка эффективности терапии нетакимабом псориаза трудных локализаций спустя 52 нед. терапии

● **Figure 3.** Evaluation of the efficacy of netakimab therapy for psoriasis in difficult-to-treat sites at 52 weeks of therapy



были переведены на другой режим введения: доза нетакимаба 120 мг вводилась раз в 14 дней. В дальнейшем после достижения чистой кожи PASI 90 и PASI 100 схему терапии нетакимабом вернули первоначальную – 120 мг раз в 4 нед.

Все пациенты удовлетворительно переносили лечение, тяжелых побочных эффектов, требующих отмены препарата, не было обнаружено. В ходе лечения были выявлены нейтропения легкой степени ($n = 1$; 2%), гипербилирубинемия ($n = 2$; 4%), назофарингит ($n = 1$; 2%).

● **Рисунок 4.** Пациент 43 лет с бляшечным псориазом с акцентом на поражение кожи ладоней и подошв до и через 52 нед. терапии нетакимабом

● **Figure 4.** A 43-year-old patient with plaque psoriasis that specifically affects the skin of the palms and soles before and at 52 weeks of netakimab therapy



● **Рисунок 5.** Пациентка 48 лет с инверсным псориазом до и через 52 нед. терапии нетакимабом

● **Figure 5.** A 48-year-old patient with inverse psoriasis before and at 52 weeks of netakimab therapy



● **Рисунок 6.** Пациент 42 лет с псориатической ониходистрофией до и через 52 нед. терапии нетакимабом

● **Figure 6.** A 42-year-old patient with psoriatic onychodystrophy before and at 52 weeks of netakimab therapy



ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на обширную площадь поражения при псориазе трудных локализаций, качество жизни пациентов значительно снижается, доставляя физические неудобства при выполнении определенных действий, в социальной и профессиональной сфере жизни, эмоциональный дискомфорт с развитием психологических расстройств. В то же время резистентность к лекарственным препаратам, ограниченная доступность к очагам пора-

жения, побочные реакции из-за повышенной чувствительности к сильнодействующим местным средствам делают выбор терапии для пациентов с псориазом трудных локализаций непростой задачей.

Появление ГИБП и внедрение их в терапию трудно поддающихся лечению форм псориаза сделало эту проблему решаемой. Одним из таких лекарственных средств является ингибитор ИЛ-17А препарат нетакимаб.

Наше исследование, проводившееся на протяжении 52 нед. с участием 50 больных псориазом трудных локализаций средней и тяжелой степени тяжести, получавших нетакимаб в дозе 120 мг один раз в четыре недели, продемонстрировало успешный результат со статистически значимым снижением показателей BSA, NAPSI, DLQI и достижением PASI 90 и PASI 100 у всех пациентов по сравнению с исходным уровнем уже на 12-й нед. лечения (рис. 2).

Согласно полученным данным, в нашей популяции пациентов наилучший клинический ответ после 52 нед. терапии нетакимабом отмечался у пациентов с преимущественным поражением ладоней и подошв (достижение PASI 100 в 80% случаев). Сложнее всего поддавались терапии

пациенты с инверсным псориазом: достижение чистой кожи и PASI 100 отмечалось в 57,1% случаев, PASI 90 – в 42,9%.

Высокая эффективность наталиума в лечении псориаза трудных локализаций также была продемонстрирована в клиническом исследовании Л. Кругловой и соавт. по схеме введения препарата 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 60 мг препарата один раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 нед. Были получены положительные результаты через 48 нед. со снижением индексов PASI (с $22,5 \pm 3,2$ до $6,9 \pm 2,1$ балла) при псориазе волосистой части головы, при инверсном псориазе (с $16,4 \pm 3,7$ до $1,3 \pm 0,7$ балла), а также улучшение показателей sPGA, NAPS1 [24]. По данным исследования А. Хотко и соавт., после проведения терапии наталиумом у пациентов, ранее не получавших лечение, средний индекс PASI составил $3,5 \pm 1,1$, что соответствует снижению на 94,4%. У пациентов, ранее проходивших терапию секукинумабом, индекс PASI достиг $4,5 \pm 1,1$ с уменьшением на 81,9%. Среди тех, кто ранее получал метотрексат, средний показатель PASI был $8,5 \pm 1,3$ со снижением на 89,9%, а у пациентов с предыдущим применением апремиласта – $9,5 \pm 2,1$ балла с уменьшением на 86,3%. До начала лечения площадь поражения кожи по индексу BSA превышала 10% у всех участников. Через год после начала терапии наталиумом у большинства пациентов площадь пораженной поверхности снизилась до менее чем 5% [25].

Также стоит отметить, что выявленный в нашем клиническом исследовании эффект ускользания с последующей коррекцией кратности вводимой дозы (120 мг раз в 14 дней) позволил полностью контролировать заболевание и достичь устойчивой ремиссии. После полного регресса высыпаний и достижения PASI 90, PASI 100 нами была возвращена в лечение данных пациентов первоначальная схема введения – 120 мг раз в 4 нед.

ВЫВОДЫ

Таким образом, терапия наталиумом является эффективной у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом трудных локализаций на протяжении года. Профиль безопасности при применении наталиума в течение года является благоприятным. Полученные результаты помогают определиться с выбором препарата для долгосрочной терапии, особенно трудных локализаций. Можно сделать вывод, что наталиум позволяет полностью контролировать заболевание и повысить качество жизни пациентов с псориазом трудных локализаций. Требуется дальнейшее наблюдение за пациентами для оценки вероятности развития побочных эффектов.



Поступила / Received 28.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2025
Принята в печать / Accepted 21.07.2025

Список литературы / References

- Кубанов АА, Карамова АЭ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2.
- Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4983. <https://doi.org/10.3390/ijms22094983>.
- Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>.
- Аликбаев ТЗ, Фролова ЕВ, Гулордава МД, Максимова МД, Учваткина АЕ, Филиппова ЛВ и др. Современные представления о патогенезе, клинике и течении тяжелого псориаза. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(4):9–16. <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2021-4-9-16>.
- Alikbaev TZ, Frolova EV, Gulordava MD, Mksimova MD, Vasilieva NV, Raznatovskiy KI. Modern ideas about the pathogenesis, clinic and treatment of severe psoriasis. *Problems in Medical Mycology*. 2021;23(4):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2021-4-9-16>.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
- Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol*. 2018;62(1):1–13. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12560>.
- Lo YH, Li CS, Chen HL, Chiang CY, Huang CC, Tu TJ et al. Galectin-8 Is Upregulated in Keratinocytes by IL-17A and Promotes Proliferation by Regulating Mitosis in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(3):503–511.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.021>.
- Xu X, Prens E, Florencia E, Leenen P, Boon L, Asmawidjaja P et al. Interleukin-17A Drives IL-19 and IL-24 Expression in Skin Stromal Cells Regulating Keratinocyte Proliferation. *Front Immunol*. 2021;12:719562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719562>.
- Butacu AI, Toma C, Negulet IE, Manole I, Banica AN, Plesea A et al. Updates on Psoriasis in Special Areas. *J Clin Med*. 2024;13(24):7549. <https://doi.org/10.3390/jcm13247549>.
- Мельниченко ОО. Современные подходы к терапии тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет*. 2017;(11):208–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-208-211>.
- Melnichenko OO. Modern approaches to therapy of grave psoriasis forms. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(11):208–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-208-211>.
- Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, Nedoszytko B, Zmijewski MA, Cudał WJ, Slominski AT. The Brain-Skin Axis in Psoriasis-Psychological, Psychiatric, Hormonal, and Dermatological Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):669. <https://doi.org/10.3390/ijms23020669>.
- Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*. 2018;31(3):e12589. <https://doi.org/10.1111/dth.12589>.
- Radaschin DS, Iancu AV, Ionescu AM, Gurau G, Niculet E, Bujoreanu FC et al. Comparative Analysis of the Cutaneous Microbiome in Psoriasis Patients and Healthy Individuals – Insights into Microbial Dysbiosis: Final Results. *Int J Mol Sci*. 2024;25:10583. <https://doi.org/10.3390/ijms251910583>.
- Radaschin DS, Tatu A, Iancu AV, Beiu C, Popa LG. The Contribution of the Skin Microbiome to Psoriasis Pathogenesis and Its Implications for Therapeutic Strategies. *Medicina*. 2024;60:1619. <https://doi.org/10.3390/medicina60101619>.
- Lupulescu AM, Savu AP, Bucur Ș, Șerban ED, Popescu S, Constantin MM. Hard-to-Treat Areas in Psoriasis: An Underevaluated Part of the Disease. *Life*. 2025;15(3):425. <https://doi.org/10.3390/life15030425>.
- Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Rheumatology*. 2018;56(6):392–398. <https://doi.org/10.1111/reum.2018.80718>.
- Адаскевич ВП, Козин ВМ. *Кожные и венерические болезни*. М.: Мед. лит.; 2006. 672 с.
- Khandpur S, Singhal V, Sharma VK. Palmoplantar involvement in psoriasis: a clinical study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(5):625. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.84071>.
- Hong JJ, Mosca ML, Haderer EK, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Genital and Inverse/Intertriginous Psoriasis: An Updated Review of Therapies and Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther*. 2021;11(3):833–844. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00536-6>.
- Radtke MA, Beikert FC, Augustin M. Nail psoriasis – a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(3):203–219. <https://doi.org/10.1111/ddg.12054>.
- Micali G, Verzi AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2019;12:953–959. <https://doi.org/10.2147/CCID.S189000>.
- Бакулев АЛ, Самцов АВ, Кубанов АА, Хайрутдинов ВР, Кохан ММ, Артемьева АВ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата наталиум у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;(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 natakimab 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>.
23. Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Знаменская ЛФ, Коротаева ТВ, Круглова ЛС и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология*. 2018;12(3):4–18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-4-18>.
Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Znamenskaya LF, Korotaeva TV, Kruglova LS et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2018;12(3):4–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-4-18>.
 24. Круглова ЛС, Руднева НС, Бакулев АЛ, Хотко АА. Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность наталимаба. *Медицинский алфавит*. 2022;(27):14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.
Kruglova LS, Rudneva NS, Bakulev AL, Khotko AA. Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab. *Medical Alphabet*. 2022;(27):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.
 25. Хотко АА, Круглова ЛС, Помазанова МЮ, Хотко РА. Эффективность препарата наталимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. *Медицинский алфавит*. 2020;(6):28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33>.
Hotko AA, Kruglova LS, Pomazanova MYu, Hotko RA. Effectiveness of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2020;(6):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Грекова, П.И. Гуша, И.С. Максимов
Написание текста – Е.В. Грекова, П.И. Гуша, И.С. Максимов
Сбор и обработка материала – О.С. Яцкова, И.С. Максимов
Анализ материала – О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк
Редактирование – О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina V. Grekova, Polina I. Gushcha, Ivan S. Maximov
Text development – Ekaterina V. Grekova, Polina I. Gushcha, Ivan S. Maximov
Collection and processing of material – Olga S. Yatskova, Ivan S. Maximov
Material analysis – Olga Yu. Olishova, Nataliya P. Teplyuk
Editing – Olga Yu. Olishova, Ekaterina V. Grekova

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:

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; olisovaolga@mail.ru
Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; teplyukn@gmail.com
Грекова Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; grekova_kate@mail.ru
Яцкова Ольга Сергеевна, к.м.н., врач Центральной поликлиники; 107031, Россия, Москва, Варсонофьевский пер., д. 5; olesha230808@mail.ru
Гуша Полина Игоревна, ординатор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; polinaguscha276@gmail.com
Максимов Иван Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>; SPIN-код: 1540-1485; maximov.is@mail.ru

Information about the authors:

Olga Yu. Olishova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases named after V.A. Rakhmanov, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olisovaolga@mail.ru
Nataliya P. Teplyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases named after V.A. Rakhmanov, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; teplyukn@gmail.com
Ekaterina V. Grekova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases named after V.A. Rakhmanov, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; grekova_kate@mail.ru
Olga S. Yatskova, Cand. Sci. (Med.), Doctor, Central Outpatient Clinic; 5, Varsonofievsky Lane, Moscow, 107031, Russia; olesha230808@mail.ru
Polina I. Gushcha, Clinical Resident of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases named after V.A. Rakhmanov, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; polinaguscha276@gmail.com
Ivan S. Maximov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases named after V.A. Rakhmanov, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow,

Хронические раны на фоне аутоиммунных заболеваний: взгляд дерматолога

Е.В. Лебедева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0824-8444>, dr_e.lebedeva@mail.ru

Е.Е. Радионова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-9126>, radionova.ekat@yandex.ru

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

И.М. Корсунская², <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru 0000-0002-0824-8444

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

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

Резюме

Более чем у 20% пациентов с хроническими ранами имеется аутоиммунное заболевание. Среди дерматологических патологий, связанных с хроническими язвами, особое место занимают аутоиммунные пузырьные дерматозы. Без рационального ухода раневые поверхности в данной группе пациентов быстро инфицируются. Кроме того, лечение язв у пациентов с пузырьными дерматозами является довольно сложной задачей, поскольку даже минимальная травма кожи при перевязках может привести к разрастанию язвенного дефекта. В связи с чем кажется интересным клинический случай пациентки с диагнозом «Листовидная пузырчатка с сопутствующим быстро прогрессирующим рассеянным склерозом», получающей биологическую терапию. Основная жалоба на хронические язвенные дефекты в области межягодичной складки, сохраняющиеся в течение длительного периода. Помимо стандартной терапии листовидной пузырчатки пациентке применялась альгинатная повязка с серебром экстра LUOFUCON (ЛЮФУКОН) в течение 3 нед. со сменой повязки каждые 7 дней. На фоне чего к 21-му дню наблюдалась практически полная эпителизация раневой поверхности. Данный случай свидетельствует о необходимости уделять должное внимание гигиене ран, особенно в случаях труднозаживающих язв. Использование антимикробных повязок, наряду с санацией раневой поверхности, позволяет эффективно бороться с инфекцией. Альгинатные повязки впитывают раневую экссудат и поддерживают влажную среду, что вместе с мощным антибактериальным действием улучшает микросреду раны и способствует ее эпителизации. При этом повязки не прилипают к ране, не травмируют ее при перевязках, что особенно важно у пациентов с буллезными дерматозами.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, буллезные дерматозы, язвы, гигиена ран, раневые повязки

Для цитирования: Лебедева ЕВ, Радионова ЕЕ, Денисова ЕВ, Корсунская ИМ. Хронические раны на фоне аутоиммунных заболеваний: взгляд дерматолога. *Медицинский совет*. 2025;19(14):102–106. <https://doi.org/10.21518/ms2025-359>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic wounds in patients with underlying autoimmune diseases: A dermatological point of view

Ekaterina V. Lebedeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0824-8444>, dr_e.lebedeva@mail.ru

Ekaterina E. Radionova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-9126>, radionova.ekat@yandex.ru

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

Irina M. Korsunskaya², <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru 0000-0002-0824-8444

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

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

Abstract

Over 20% of patients with chronic wounds have an autoimmune disease. Bullous autoimmune dermatoses hold a special place among the dermatological pathologies associated with chronic ulcers. Wound surfaces in this group of patients quickly become infected without prudent care. Besides, the treatment of ulcers in patients with bullous dermatoses is quite a challenging task, as even minimal skin injury during dressing changes can lead to the development of an ulcer defect. In this regard, a clinical case report of a female patient diagnosed with "pemphigus foliaceus with concomitant rapidly progressive multiple sclerosis" receiving biological therapy appears to have interesting features. The main complaint included chronic ulcerous defects in the intergluteal fold area, which persisted for a long period. In addition to standard therapy for pemphigus foliaceus, the female patient's wound was treated with LUOFUCON extra silver alginate dressing for 3 weeks, which was changed every 7 days. During the therapy, almost complete epithelialization of the wound surface was achieved by day 12. This case demonstrates the need to pay careful attention to wound hygiene, especially in cases of hard-to-heal ulcers. The antimicrobial dressings, along with the sanitation of the wound surface, can effectively combat infection. Alginate dressings absorb wound fluid and maintain a moist environment, which, together with a powerful antibacterial effect, improves the wound microenvironment and promotes faster epithelialization. At the same time, the dressings neither stick to the wound bed, nor injure it during dressing changes, which is especially important in patients with bullous dermatoses.

Keywords: autoimmune disease, bullous dermatoses, ulcers, wound hygiene, wound dressings

For citation: Lebedeva EV, Radionova EE, Denisova EV, Korsunskaya IM. Chronic wounds in patients with underlying autoimmune diseases: A dermatological point of view. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-359>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунное заболевание относится к типу заболеваний, при котором иммунный ответ организма на собственные антигены приводит к повреждению его собственных тканей и органов и соответствующим функциональным нарушениям. В настоящее время известно более 100 аутоиммунных заболеваний, поражающих различные системы и ткани организма [1]. При воздействии на кожные ткани они могут вызвать образование язв, а заживление таких ран часто требует времени.

Исследования показали, что за последние 30 лет глобальная заболеваемость и распространенность аутоиммунных заболеваний увеличились в среднем на 19,1 и 12,5% в год соответственно [2]. Аутоиммунные заболевания являются одной из важных причин образования хронических ран. Масштабное эпидемиологическое исследование, проведенное в клинике по лечению ран, показало, что у 20–23% пациентов с хроническими ранами имеются аутоиммунные заболевания [3].

Многослойный плоский эпителий эпидермиса человека образует непрерывный барьер, защищающий от внешней среды, а нарушения эпителиальных адгезий приводят к заболеваниям, характеризующимся высокой заболеваемостью и/или смертностью [4]. Отличительной чертой аутоиммунных пузырных заболеваний (АПЗ) является нарушение интактного кожного барьера вследствие образования пузырей и эрозий, вызванных продукцией аутоантител к структурным белкам эпидермиса или эпидермо-дермального соединения. АПЗ обычно встречаются у пожилых людей и часто имеют значительное клиническое и иммунопатологическое сходство, а также полиморфную клиническую картину, что может затруднять диагностику [5]. С иммунологической точки зрения эти состояния обусловлены гуморальными и клеточными аутоиммунными реакциями, направленными против различных целевых антигенов, и их можно разделить на три основные группы: пемфигоид и пузырчатка, а также герпетиформный дерматит (ГД) [6]. За последние четыре десятилетия наши знания о патофизиологии АПЗ значительно продвинулись вперед, продемонстрировав, что пассивный перенос антител против антигенов кожи может нарушить кожный барьер и вызвать образование волдырей в экспериментальных моделях животных с клиническими, гистологическими и иммунопатогенетическими реакциями, аналогичными тем, которые наблюдаются при заболеваниях человека [4]. Каждый пузырный дерматоз характеризуется наличием специфических аутоантител, нацеленных на различные антигены в эпидермисе или на дермально-эпидермальном соединении. Внутриэпидермальное образование волдырей, обнаруженное при пузырчатке, вызвано аутоантителами, нацеленными на белки кадгерина в десмосомах; подтипы

пузырчатки обыкновенной и листовидной связаны с антителами к десмоглеину (dsg) 3 и 1 соответственно. При буллезном пемфигоиде (БП) аутоантитела нацелены на два компонента гемидесмосомы BP180 и BP230. При приобретенном буллезном эпидермолизе (ПБЭ) аутоантитела направлены против фибрилл коллагена VII типа. У пациентов с герпетиформным дерматитом аутоантитела направлены против белков тканевой и эпидермальной трансглутаминазы (eTG) [6], однако был описан случай, когда аутоиммунное интраэпидермальное и субэпидермальное пузырчатое заболевание сочеталось с наличием у пациента аутоантител как к десмоглеину (dsg) 1, так и к BP230 [7].

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ РАН ПРИ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССАХ

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями наблюдается нарушение иммунной системы, низкая резистентность к инфекциям различной этиологии и активная воспалительная реакция в организме, что может вызвать колебания уровня сахара в крови и делать организм восприимчивым к разнообразным патогенам. Местная раневая инфекция у пациентов с такими заболеваниями может легко привести к образованию более глубоких ран и затруднению их заживления.

Современные терапевтические подходы в значительной степени основаны на иммунодепрессантах и кортикостероидах, которые связаны с побочными эффектами, включая риск инфекции. Таким образом, необходимы новые терапевтические средства для эффективного контроля образования волдырей на коже и восстановления кожного барьера с меньшим количеством побочных эффектов.

Пациентам с буллезными дерматозами часто требуется лечение ран, которые без должного ухода быстро инфицируются патогенными микроорганизмами. При этом колонизация раны может препятствовать ее заживлению или приводить к серьезным бактериальным инфекциям.

Важным фактором, обуславливающим хроническое течение язв, является наличие полимикробных консорциумов, кооперативно живущих в высокоорганизованных биопленках. Биопленка защищает патогенные микробы от антимикробной терапии и иммунного ответа пациента. Ключевым направлением исследований биопленок является разработка подходящих методов профилактики и лечения, которые позволят устранить инфекцию. Некоторые из новых подходов в этом направлении включают нанотерапию (использование наночастиц и волокон в качестве комбинированного диагностического и терапевтического инструмента против устойчивых к лекарственным препаратам и образующих биопленку бактерий) [8], бактериофаги [9–11] и электроцевики [12, 13] в качестве некоторых нетрадиционных подходов к лечению раневых

биоопленочных инфекций. Биоопленочные инфекции связаны с хронизацией ран [14–16]. Более того, эти инфекции вызывают неполноценное функциональное закрытие раны, при котором раневое место выглядит закрытым, но восстановленная кожа не выполняет барьерную функцию, запуская микроРНК, которые дестабилизируют соединительные белки, необходимые для создания барьера после закрытия [13, 15]. Следовательно, закрытие раны и отсутствие выделений, возможно, должны включать критерий, согласно которому восстановленная кожа должна обладать физиологической функциональностью, чтобы считаться «закрытой». Таким образом, закрытие раны, отсутствие выделений и восстановление барьерной функции следует считать критериями функционального закрытия раны у пациентов.

Несмотря на достижения в технологии перевязок и передовой практике, уход за ранами находится в кризисе: количество труднозаживающих ран растет и последствия для системы здравоохранения, включая более широкое использование антибиотиков, являются сложными [17–20]. Чтобы улучшить лечение труднозаживающих ран, необходимо бороться с цепкой биоопленкой, которая присутствует в большинстве из них [21].

Управление биоопленкой включает регулярную санацию раны с последующим применением стратегий восстановления антибиоопленки, включая использование местных антимикробных повязок [21]. Это приводит к необходимости дальнейшего развития и внедрения новой стратегии, называемой гигиеной раны, которая включает два дополнительных этапа: очищение раны и кожи вокруг нее, а также реконструкцию краев раны. Гигиена раны – это структурированный метод преодоления препятствий к заживлению, связанных с биоопленкой.

ВВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИМИ РАНАМИ

Основываясь на фактических данных и современном состоянии практики, необходимо разработать хорошо спланированный и систематический подход к очищению ран для подготовки труднозаживающих ран к лечению [22]. Для удовлетворения этой потребности была разработана концепция гигиены ран. Она предполагает, что для ускорения заживления необходимо начинать лечение биоопленки на ранних стадиях, используя стратегию, включающую:

- Очищение (как раны, так и кожи вокруг нее).
- Дебридмент (первичный агрессивный дебридмент при необходимости, а также поддерживающие процедуры).
- Формирование краев раны.
- Наложение повязки на рану.

Перед наложением повязки кожа должна быть чистой и сухой, и необходимо принять меры для поддержания или защиты здоровья кожи вокруг раны, например, нанести увлажняющий крем или защитный крем, если это показано после комплексной оценки. При использовании пластырной повязки дайте увлажняющему средству впитаться в кожу, чтобы улучшить адгезию.

Препараты серебра применяются при лечении язв уже много лет. Нанокристаллическое серебро

(кристаллы < 20 нм) может доставлять местные концентрации в поверхностный компартмент, эффективные против ряда микроорганизмов. Однако серебросодержащие повязки – это новый тип повязок, применяемых в клинической практике в последние годы. В их состав входят в основном натриевые карбоксиметильные волокна и серебро. Они предотвращают инфицирование, выделяя небольшое количество активных ионов серебра в раневую жидкость или выделения, а также обладают способностью абсорбировать раневую экссудат и оказывать мощное антибактериальное действие, улучшая микросреду раны и контролируя инфекцию, способствуя заживлению раны и образованию раневых грануляций [23, 24].

В своей практике мы применяем альгинатную повязку с серебром экстра LUOFUCON (ЛУОФУКОН), которая представляет собой одноразовую повязку, состоящую из альгината кальция и частиц серебра. По мере впитывания раневого экссудата альгинат превращается в гель, который поддерживает влажную среду и способствует заживлению раны. Повязка обеспечивает медленное высвобождение серебра, создающее антибактериальный эффект в течение 7 дней, что немаловажно, при удалении повязки рана не травмируется.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ЛЕЧЕНИЕ ПУЗЫРЧАТКИ

В качестве эффективности использования данной повязки у дерматологических пациентов приводим историю болезни пациентки К. 23 лет с диагнозом «Листовидная пузырчатка с сопутствующим быстро прогрессирующим рассеянным склерозом». Впервые обратилась к дерматологу в апреле 2023 г. с пузырьными высыпаниями, получила лечение антибиотиками с кратковременным улучшением. В августе 2024 г. была госпитализирована с множественными пузырьными высыпаниями на коже туловища и язвенными дефектами в области ягодиц. Диагностирована листовидная пузырчатка, по поводу чего получала системную терапию кортикостероидами в дозе 77,5 мг/сут и метотрексатом 10 мг/сут в/м. На фоне полученного лечения состояние кожных покровов улучшилось, язвенные дефекты очистились, но эпителизация не наступала. Пациентка получает биологическую терапию по поводу рассеянного склероза. Последняя госпитализация в июне 2025 г. На момент настоящего поступления доза кортикостероидов (преднизолон) 25 мг/сут, дапсон 50 мг/сут. Кожные покровы чистые, за исключением язвенных дефектов в межъягодичной складке (рис. 1).

Представлены двумя язвенными дефектами овальной формы, размером до 2,0 см, с бледно-розовым подчеркнутым возвышающимся периферическим краем, шириной 0,3 см, дно язв заполнено грануляциями, скудное отделяемое. Пациентке применялась альгинатная повязка с серебром экстра LUOFUCON (ЛУОФУКОН) в течение 3 нед. со сменой повязки каждые 7 дней. На 14-й день язвенные дефекты на коже межъягодичной складки сократились в размерах до 1,0 см, с бледно-розовым, слегка подчеркнутым возвышающимся периферическим краем, шириной 0,3 см, дно язв заполнено ярко-красными грануляциями, отделяемого нет (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Пациентка К. до лечения
● **Figure 1.** Patient K. before initiation of treatment



● **Рисунок 2.** Пациентка К. на 14-й день терапии
● **Figure 2.** Patient K. on day 14 of therapy



● **Рисунок 3.** Пациентка К. на 21-й день терапии
● **Figure 3.** Patient K. on day 21 of therapy



На 21-й день отмечена практически полная эпителизация раневой поверхности (рис. 3).

Использование повязки LUOFUCON (ЛУОФУКОН) на фоне комплексной терапии язвенных дефектов при листовидной пузырчатке показало свою высокую эффективность в случаях длительно незаживающих хронических язв. Учитывая наличие у пациентки двух аутоиммунных патологий, проведение мощной иммуносупрессивной терапии и отсутствие заживления язв на протяжении полутора лет, можно предполагать, что данные повязки будут эффективны и в случаях других хронических язв у пациентов со схожим анамнезом.

Процесс заживления ран включает ремоделирование и регенерацию кожной ткани. Восстановление целостности кожи и барьерной функции раны возможно только благодаря взаимодействию множества клеток. Иммунный ответ некоторых пациентов с аутоиммунными заболеваниями может быть причиной аномальной структуры кожи, вызывать постоянную воспалительную стимуляцию в кожной ткани и дисфункцию клеток, связанных с заживлением ран, что делает невозможным нормальный переход раневой ткани в пролиферативную стадию или аномальный пролиферативный рост, в конечном итоге затрудняя заживление раны. Иммунодепрессанты и биологические препараты, обычно используемые у пациентов с аутоиммунными

заболеваниями, могут снижать их резистентность и вызывать серьезные инфекции [25, 26]. Врачам необходимо оценить все «за» и «против» с учетом состояния пациента и оптимизировать план применения подобных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение концепции гигиены раны может помочь превратить поле битвы с биопленкой в более спокойную среду, где рана сможет постепенно заживать. При выборе антимикробной повязки следует учитывать ее антибиотические свойства, а также другие требования, такие как способность контролировать экссудат. Перед выбором повязки необходимо провести комплексную оценку состояния пациента, раневого ложа и окружающей среды, чтобы убедиться, что повязка соответствует потребностям пациента и особенностям раневой среды. Объем выделяемого экссудата и впитывающая способность повязки должны быть ключевыми факторами, поскольку повышенная влажность на раневой поверхности может способствовать образованию биопленки и препятствовать пролиферации клеток и заживлению раны.



Поступила / Received 12.06.2025
Поступила после рецензирования / Received 08.07.2025
Принята в печать / Accepted 10.07.2025

Список литературы / References

1. Zhang L, Wang XT, Chu WL. Advances on the research and treatment of autoimmune disease-related chronic wounds. *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi*. 2022;38(6):563–568. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501225-20220329-00101>.
2. Patil S, Gs V, Sarode GS, Sarode SC, Khurayzi TA, Mohamed Beshir SE et al. Exploring the role of immunotherapeutic drugs in autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2021;11(2):291–296. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.02.009>.
3. Shanmugam VK. Vasculitic diseases and prothrombotic states contributing to delayed healing in chronic wounds. *Curr Dermatol Rep*. 2016;5(4):270–277. <https://doi.org/10.1007/s13671-016-0157-2>.
4. Yancey KB. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *J Clin Invest*. 2005;115:825–828. <https://doi.org/10.1172/JCI200524855>.
5. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:26–51. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8633-4>.
6. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:157–169. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1221343>.
7. Sugai T, Ujiie H, Nakamura H, Kikuchi K, Iwata H, Shimizu H. Case of autoimmune intraepidermal and subepidermal blistering disease in which autoantibodies to desmoglein 1 and BP230 coexist. *J Dermatol*. 2019;46(6):e215–e216. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14734>.
8. Mosselhy DA, Assad M, Sironen T, Elbahri M. Nanotheranostics: A Possible Solution for Drug-Resistant Staphylococcus aureus and their Biofilms? *Nanomaterials*. 2021;11(1):82. <https://doi.org/10.3390/nano11010082>.
9. Taati Moghadam M, Khoshbayan A, Chegini Z, Farahani I, Shariati A. Bacteriophages, a new therapeutic solution for inhibiting multidrug-resistant bacteria causing wound infection: lesson from animal models

- and clinical trials. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:1867–1883. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S251171>.
10. Sweere JM, Ishak H, Sunkari V, Bach MS, Manasherob R, Yadava K et al. The Immune Response to Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Wound Infection in Immunocompetent Mice. *Adv Wound Care.* 2020;9(2):35–47. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1039>.
 11. Secor PR, Burgener EB, Kinnersley M, Jennings LK, Roman-Cruz V, Popescu M et al. PF Bacteriophage and Their Impact on *Pseudomonas* Virulence, Mammalian Immunity, and Chronic Infections. *Front Immunol.* 2020;11:244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00244>.
 12. Sen CK, Mathew-Steiner SS, Das A, Sundaresan VB, Roy S. Electroceutical management of bacterial biofilms and surgical infection. *Antioxid Redox Signal.* 2020;33(10):713–724. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.0806>.
 13. Barki KG, Das A, Dixith S, Ghatak PD, Mathew-Steiner S, Schwab E et al. Electric Field Based Dressing Disrupts Mixed-Species Bacterial Biofilm Infection and Restores Functional Wound Healing. *Ann Surg.* 2019;269(4):756–766. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002504>.
 14. Rahim K, Saleha S, Zhu X, Huo L, Basit A, Franco OL. Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds. *Microb Ecol.* 2017;73(3):710–721. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0867-9>.
 15. Ganesh K, Sinha M, Mathew-Steiner SS, Das A, Roy S, Sen CK. Chronic Wound Biofilm Model. *Adv Wound Care.* 2015;4(7):382–388. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0587>.
 16. Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in Chronic Wounds: Pathogenesis and Diagnosis. *Trends Biotechnol.* 2019;37(5):505–517. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.011>.
 17. Wolcott R, Fletcher J. The role of wound cleansing in the management of wounds. *Wounds Int.* 2014;1(1):25–30. Available at: <https://woundsinternational.com/journal-articles/the-role-of-wound-cleansing-in-the-management-of-wounds>.
 18. Kamolz L-P, Wild T. Wound bed preparation: The impact of debridement and wound cleansing. *Wound Medicine.* 2013;1:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2013.03.006>.
 19. Rodeheaver GT, Ratliff CR. Wound cleansing, wound irrigation, wound disinfection. In: Krasner DL, van Rijswijk L (eds.). *Chronic Wound Care: The Essentials e-Book.* Malvern, PA: HMP; 2018, pp. 47–62. Available at: <https://whywoundcare.s3.amazonaws.com/Files/Chapter+5.pdf>.
 20. Alwadani N, Fatehi P. Synthetic and lignin-based surfactants: Challenges and opportunities. *Carbon Resources Conversion.* 2018;1(2):126–38. <https://doi.org/10.1016/j.crcon.2018.07.006>.
 21. Jefferies JMC, Cooper T, Yam T, Clarke SC. *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in the neonatal intensive care unit – a systematic review of risk factors and environmental sources. *J Med Microbiol.* 2012;61(8):1052–1061. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.044818-0>.
 22. Percival SL, Mayer D, Kirsner RS, Schultz G, Weir D, Roy S, Alavi A, Romanelli M. Surfactants: Role in biofilm management and cellular behaviour. *Int Wound J.* 2019;16(3):753–760. <https://doi.org/10.1111/iwj.13093>.
 23. Ge B, Wang H, Li J, Liu H, Yin Y, Zhang N, Qin S. Comprehensive Assessment of Nile Tilapia Skin (*Oreochromis niloticus*) Collagen Hydrogels for Wound Dressings. *Mar Drugs.* 2020;18(4):178. <https://doi.org/10.3390/md18040178>.
 24. Yan C, Chen J, Wang C, Yuan M, Kang Y, Wu Z et al. Milk exosomes-mediated miR-31-5p delivery accelerates diabetic wound healing through promoting angiogenesis. *Drug Deliv.* 2022;29(1):214–228. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.2023699>.
 25. Klement MR, Penrose CT, Bala A, Wellman SS, Bolognesi MP, Seyler TM. How Do Previous Solid Organ Transplant Recipients Fare After Primary Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2016;31(3):609–15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.10.007>.
 26. Mabile C, Degboe Y, Constantin A, Barnette T, Cantagrel A, Ruyssen-Witrand A. Infectious risk associated to orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis patients treated by anti-TNFalpha. *Joint Bone Spine.* 2017;84(4):441–445. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.06.011>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, Е.В. Лебедева

Написание текста – Е.В. Денисова, Е.В. Лебедева

Сбор и обработка материала – Е.В. Лебедева

Обзор литературы – Е.Е. Родионова

Анализ материала – Е.В. Лебедева

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Ekaterina V. Lebedeva

Text development – Elena V. Denisova, Ekaterina V. Lebedeva

Collection and processing of material – Ekaterina V. Lebedeva

Literature review – Ekaterina E. Radionova

Material analysis – Ekaterina V. Lebedeva

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:

Лебедева Екатерина Владимировна, врач-дерматолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; dr_e.lebedeva@mail.ru

Родионова Екатерина Евгеньевна, к.м.н., заведующая отделением №0904 стационара, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; radionova.ekat@yandex.ru

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

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

Information about the authors:

Ekaterina V. Lebedeva, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; dr_e.lebedeva@mail.ru

Ekaterina E. Radionova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department No. 0904 of the Hospital, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; radionova.ekat@yandex.ru

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

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

Терапевтический потенциал плазмафереза при красной волчанке: биомаркеры и динамика

Э.С. Михеева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8934-3197>, eleonora3001@mail.ru

А.С. Чех², <https://orcid.org/0009-0009-8985-3387>, cheh.a@bk.ru

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

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

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

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

³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 30

Резюме

Введение. Красная волчанка (КВ) представляет собой гетерогенное аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого важную роль играют провоспалительные цитокины. Несмотря на значительное количество исследований, особенности цитокинового профиля при кожной форме КВ (ККВ), а также его изменения в ответ на плазмаферез остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценить уровни IL-17A, IL-31, IL-13 и IL-10 у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной (СКВ) формами КВ, а также их динамику после мембранного плазмафереза.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов (21 – с ДКВ, 9 – с СКВ), проходивших лечение в МНПЦДК ДЗМ. Уровни цитокинов определялись до начала лечения, после первой процедуры плазмафереза и через 14 дней. Результаты сопоставлялись с референсными значениями.

Результаты. У пациентов с ДКВ исходно выявлено повышение IL-17A и IL-31. После первой процедуры отмечено снижение уровня IL-17A и IL-13 при резком увеличении IL-31. Через 14 дней сохранялось снижение IL-17A и IL-10, IL-13 восстановился до исходного уровня, IL-31 оставался повышенным. При СКВ отмечалось умеренное снижение IL-17A и повышение IL-13 и IL-10. Через 14 дней IL-17A и IL-10 снижались, IL-13 демонстрировал выраженные колебания, а IL-31 оставался стабильным в обоих случаях.

Выводы. Плазмаферез оказывает модулирующее влияние на уровни цитокинов у пациентов с КВ. IL-31 и IL-10 могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры активности и системного прогрессирования. Полученные данные подтверждают целесообразность включения плазмафереза в терапию резистентных форм КВ.

Ключевые слова: красная волчанка, системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, кожная форма волчанки, IL-17A, IL-31, IL-13, IL-10, плазмаферез, цитокины, аутоиммунные заболевания

Для цитирования: Михеева ЭС, Чех АС, Жукова ОВ, Корсунская ИМ. Терапевтический потенциал плазмафереза при красной волчанке: биомаркеры и динамика. *Медицинский совет.* 2025;19(14):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2025-372>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of plasmapheresis in lupus erythematosus: Biomarkers and follow-up control

Eleonora S. Mikheeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8934-3197>, eleonora3001@mail.ru

Alexander S. Cheh², <https://orcid.org/0009-0009-8985-3387>, cheh.a@bk.ru

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

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

³ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Introduction. Lupus erythematosus (LE) is a heterogeneous autoimmune disease, and pro-inflammatory cytokines play important roles in its pathogenesis. Despite numerous studies, the features of the cytokine profile in cutaneous LE (CLE), as well as its changes in response to plasmapheresis, remain unclear.

Aim. To assess the levels of IL-17A, IL-31, IL-13 and IL-10 in patients with discoid (DLE) and systemic (SLE) LE, as well as changes in their levels at different time points after membrane plasmapheresis.

Materials and methods. The study included 30 patients (21 with DLE, 9 with SLE), who were treated at the Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cardiology of the Moscow Health Department. Cytokine levels

were assessed before treatment, after the first plasmapheresis procedure, and at 14 days. The results were compared with reference values.

Results. Patients with DLE showed elevated levels of IL-17A and IL-31 at baseline. After the first procedure, a decrease in IL-17A and IL-13 with a sharp increase in IL-31 were observed. At 14 days, IL-17A and IL-10 levels continued to decrease, IL-13 levels recovered to baseline, and IL-31 levels remained elevated. In patients with SLE, a moderate decrease in IL-17A and an increase in IL-13 and IL-10 were observed. At 14 days, IL-17A and IL-10 levels decreased, IL-13 levels demonstrated significant fluctuations, and IL-31 levels remained stable in both cases.

Conclusions. Plasmapheresis has been shown to have a modulating effect on cytokine levels in patients with LE. IL-31 and IL-10 can be considered potential biomarkers of disease activity and systemic progression. The data obtained support the feasibility of plasmapheresis in the therapy of resistant forms of LE.

Keywords: lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, cutaneous form of lupus, IL-17A, IL-31, IL-13, IL-10, plasmapheresis, cytokines, autoimmune diseases

For citation: Mikheeva ES, Cheh AS, Zhukova OV, Korsunskaya IM. Therapeutic potential of plasmapheresis in lupus erythematosus: Biomarkers and follow-up control. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-372>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Красная волчанка (КВ) – это хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого варьируют в зависимости от степени и характера вовлечения внутренних органов и систем. Выделяют несколько подтипов КВ, включая неонатальную волчанку, лекарственно-индуцированную форму, системную красную волчанку (СКВ) и кожную форму красной волчанки (ККВ) [1]. При системной красной волчанке (СКВ) кожные проявления регистрируются у 70–85% пациентов в течение заболевания и могут служить первым клиническим симптомом примерно в 25% случаев [2, 3]. Выявление достоверных биомаркеров активности и риска обострений остается одной из ключевых нерешенных задач, особенно в контексте кожной формы красной волчанки (ККВ).

На сегодняшний день установлено, что патогенез как системной, так и кожной форм красной волчанки (СКВ и ККВ) включает множественные нарушения как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Ключевыми звеньями считаются активация плазматоидных дендритных клеток (pDC), гиперпродукция интерферонов I типа, дисрегуляция T- и B-лимфоцитов, а также формирование аутоантител к ядерным антигенам и двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) [4–6]. Традиционно для оценки активности СКВ применяются показатели уровня комплемента (C3, C4) и титры антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), однако в последнее время все большее внимание уделяется анализу цитокинового профиля. Было установлено, что концентрации таких цитокинов, как IL-6, IL-10, IL-17A, интерферон-индуцируемых хемокинов (CXCL10, CCL2 и CCL19), а также и IFN- α , тесно связаны с индексом активности заболевания (SLEDAI), частотой обострений и степенью органного поражения [2, 6–10].

Интерлейкины (IL) – это группа цитокинов, синтезируемых не только лейкоцитами, но и другими клетками организма. На сегодняшний день описано более 40 различных интерлейкинов, обладающих разнообразными биологическими функциями. Они регулируют ключевые процессы иммунного ответа: активацию, пролиферацию,

дифференцировку и миграцию иммунокомпетентных клеток. Интерлейкины обладают как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами, взаимодействуют с высокоаффинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней и действуют преимущественно в рамках паракринной и аутокринной регуляции. Благодаря своей биологической активности интерлейкины активно применяются в экспериментальных моделях для изучения механизмов воспаления и иммунных нарушений [11, 12].

Так, IL-6 и IL-10 достоверно повышены при активных формах СКВ и ассоциированы с титрами анти-dsDNA и снижением уровней комплемента (C3, C4), а IL-17A играет значимую роль в активации Th17-ответа, в т. ч. при поражении суставов [13]. IL-13 также вовлечен в воспалительный каскад при СКВ, особенно при нарушении регуляции CD8⁺ T-клеток и активации STAT6-GATA-3-системы [14]. Несмотря на наличие значительного количества публикаций, посвященных изучению цитокинового профиля при системной красной волчанке, в литературе по-прежнему недостаточно данных об уровнях и патофизиологическом значении таких интерлейкинов, как IL-31, IL-13, IL-17A и IL-10, особенно в контексте кожной формы заболевания (ККВ). Интерлейкин-10 (IL-10) – плейотропный цитокин с выраженной иммуnoreгуляторной функцией, играющий двойственную роль в патогенезе системной и кожной форм красной волчанки (СКВ и ККВ). Он синтезируется преимущественно Th2-лимфоцитами, регуляторными T-клетками, B-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и дендритными клетками [15].

IL-10 подавляет антигенпрезентирующую функцию клеток, ингибирует активацию Th1-клеток и снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , а также факторов роста G-CSF и GM-CSF [16–18]. Его иммуномодулирующий эффект реализуется через ингибирование продукции провоспалительных цитокинов, снижение экспрессии молекул MHC II и ко-стимулирующих рецепторов, а также подавление активации и пролиферации T-лимфоцитов [15]. Несмотря на противовоспалительные свойства, IL-10 также усиливает гуморальный иммунный ответ, стимулируя дифференцировку B-клеток в плазматические клетки и продукцию

аутоантител. Он является ключевым медиатором экстрафолликулярного ответа, поддерживающего образование аутоиммунных плазмобластов вне герминативных центров, что является характерной особенностью патогенеза СКВ. Повышенные уровни IL-10 в сыворотке были обнаружены у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой и положительно коррелировали с активностью заболевания, уровнем СРБ, фибриногеном, СОЭ, а также с титрами антител к SS-A/Ro [16].

В исследовании W. Quan et al. 2021 г. также показано, что IL-10 достоверно повышен у детей с активной и неактивной формами СКВ, причем более высокие уровни IL-10 характерны для активной фазы болезни. Уровень IL-10 положительно коррелировал с индексом активности заболевания SLEDAI-2K [19]. Подобные данные получены и в работе L. Perray et al. 2025 г.: уровень IL-10 был выше у пациентов с кожной формой волчанки, ассоциированной с СКВ, по сравнению с пациентами с изолированной ККВ и здоровыми добровольцами [2]. Дополнительные данные показывают, что IL-10 может изменяться под влиянием внешних факторов: после восьминедельной аэробной и анаэробной тренировки уровень IL-10 достоверно увеличивался в контрольной группе [20].

Интерлейкин-31 (IL-31) представляет собой цитокин из семейства IL-6, преимущественно продуцируется Th2-лимфоцитами. Он участвует в патогенезе различных воспалительных и фибротических заболеваний, в т. ч. через активацию Th2-ответа. Его сигнальный путь реализуется через гетеродимерный рецептор, состоящий из рецептора IL-31A (IL-31RA) и рецептора онкостатина М (OSMR), которые экспрессируются на дермальных фибробластах, макрофагах и других клетках. Сигнальная активация осуществляется через активатор фактора транскрипции 3 (STAT3), митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и другие пути, что приводит к продукции коллагена и провоспалительных медиаторов [21–23]. IL-31RA экспрессируется на сенсорных нейронах и кератиноцитах, обеспечивая плейотропный характер действия цитокина [24].

В клинических и экспериментальных моделях системной склеродермии (СС) выявлено достоверное повышение уровня IL-31 в сыворотке крови. Повышенные уровни IL-31 положительно коррелировали с показателями фиброза кожи и легких, высоким показателем общей толщины кожи по модифицированному показателю Rodnan skin score (MRSS) и концентрацией Th2-ассоциированных цитокинов: IL-4, IL-6 и IL-13 [21, 25, 26]. IL-31 индуцировал продукцию коллагена I и экспрессию провоспалительных цитокинов в фибробластах кожи, включая IL-6, IL-33 и CCL2, преимущественно через активацию сигнального пути STAT3 и взаимодействие с рецептором IL-31RA [21]. В исследовании B. Yaseen et al. 2020 г. показано, что IL-31 индуцирует у фибробластов фенотип, способствующий миграции и продукции коллагена, а также подавляет ангиогенез и восстановление сосудистой сети, усиливая тем самым фиброзные изменения [27]. Интерлейкин-13 (IL-13) – это цитокин, преимущественно продуцируемый Th2-лимфоцитами, а также NK-клетками, базофилами,

тучными клетками и эозинофилами. Он играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов, формировании фиброза, активации эозинофилов, выживании тучных клеток, а также индуцирует выработку IgE. Биологическое действие IL-13 реализуется через связывание с рецепторами IL-13R α 1 и IL-13R α 2 [12].

Повышенная экспрессия IL-13 ассоциируется с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку (СКВ). Согласно данным L.A. Damiani et al. 2023 г., уровень IL-13 в плазме пациентов с СКВ был достоверно выше, чем у здоровых лиц и пациентов с остеоартритом. Кроме того, IL-13 повышался параллельно с уровнем таких провоспалительных цитокинов, как TNF, IL-6, IFN- α , IL-4, и IL-5 [28]. IL-13 также обладает выраженными фиброгенными свойствами. В исследовании A. Kuzumi et al. 2021 г., посвященном системной склеродермии, отмечено, что IL-13 способствует активации дермальных фибробластов и индуцирует синтез коллагена, тем самым способствуя формированию кожного фиброза [21].

Интерлейкин-17A (IL-17A) – ключевой провоспалительный цитокин семейства IL-17, синтезируемый преимущественно Th17-клетками, а также другими популяциями иммунной системы, включая $\gamma\delta$ T-клетки, CD8⁺ T-лимфоциты и нейтрофилы [12]. В последние годы выявлена значимая роль IL-17A в патогенезе различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз и другие заболевания. Повышенные уровни IL-17A обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с СКВ [29].

Также следует подчеркнуть, что у пациентов, перенесших COVID-19, выявляется повышенная экспрессия IL-17A. В связи с этим блокада сигнального пути IL-17A рассматривается как потенциальная стратегия лечения пациентов с COVID-19 [30]. В частности, H.C. Chuang et al. 2024 г. продемонстрировали, что гиперэкспрессия псевдогена UHRF1P в T-лимфоцитах пациентов с СКВ стабилизирует киназу MAP4K3 (GLK), что приводит к усиленной продукции IL-17A и активации Th17-ответа. Блокада MAP4K3 в модели трансгенных мышей устраняла IL-17A-зависимую воспалительную реакцию [31]. IL-17A также ассоциирован с нарушением регуляторного баланса между Th17- и регуляторными T-клетками (Treg): гиперэкспрессия GLK подавляет развитие регуляторных T-клеток и способствует доминированию Th17-фенотипа, усиливая аутоиммунное воспаление [31]. Дополнительные данные представлены в работе N. Sippl et al. 2021 г., где показано, что при волчаночном артрите в синовиальной жидкости значительно повышены уровни IL-17A и IL-6. Популяции CD4⁺CCR6⁺ T-клеток, соответствующие Th17-клеткам, продуцировали IL-17A и IFN- γ *in vitro*, что подтверждает их участие в воспалении [13]. В исследовании S. Hashemi et al. 2022 г. было показано, что у пациентов с СКВ, проходивших восьминедельную программу аэробных и анаэробных тренировок, уровень IL-17A снизился без существенных различий между группами вмешательства и контроля [20].

На фоне ограниченной эффективности стандартных иммуносупрессивных схем при тяжелых формах СКВ, особенно сопровождающихся органными поражениями, все больше внимания уделяется эфферентным методам лечения, в частности плазмаферезу. Плазмаферез – один из видов эфферентной терапии, направленной на удаление из организма плазмы и содержащихся в ней патогенных веществ, включая иммунные комплексы, аутоантитела, провоспалительные цитокины и многие другие медиаторы воспаления, с последующей инфузией плазмозамещающих растворов [32].

В современной клинической практике применяется несколько вариантов плазмафереза. Существенным преимуществом обладает мембранный (фльтрационный) плазмаферез, принцип которого основан на фильтрации крови в специальных плазмодифильтрах [32, 33]. Технология мембранных плазмодифильтров позволяет удалять в т. ч. и такие высокомолекулярные соединения, как интерлейкины (молекулярная масса цитокинов обычно варьируется от нескольких килодальтонов до сотен килодальтонов), которые почки самостоятельно элиминировать не в состоянии, и их механическое выведение из организма доступно только с помощью плазмафереза [34, 35]. Для полноценной санации внутренней среды обычно требуется 4 сеанса плазмафереза, за которые удаляется в общей сложности 1–1,5 объема циркулирующей плазмы. Наиболее приемлемой с патогенетической точки зрения является методика проведения сеансов плазмафереза с интервалами между процедурами от 2 до 7 дней [36].

Согласно исследованию T. Saito et al. 2024 г., фильтрационный плазмаферез (ПФ) у пациентов с СКВ достоверно снижает биодоступность интерферонов I типа (IFN-I) и активность индуцирования IFN-I, что реализуется преимущественно через подавление сигнального пути STING (Stimulator of interferon genes; белок-стимулятор генов интерферона) вследствие удаления плазменной двухцепочечной ДНК – ключевого триггера активации врожденного иммунного ответа [37]. Эффективность ПФ была также продемонстрирована при лечении тяжелых форм волчаночного нефрита. В исследовании X. Lin et al. 2024 г. пациенты с тяжелым волчаночным нефритом, получавшие ПФ в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии, демонстрировали значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), аутоантител (анти-dsDNA), СОЭ и индекса активности заболевания (SLEDAI), а также улучшение функций почек и уровня комплемента C3/C4 [38].

Подобные данные подтверждаются и другими исследованиями, где было показано, что применение ПФ в сочетании с гормональной и иммунодепрессивной терапией может способствовать стабилизации клинического состояния, уменьшению активности заболевания и снижению уровня воспалительных медиаторов у пациентов с СКВ и его тяжелыми проявлениями, включая нейропсихиатрические формы [39], а также случаи вовлечения сердечно-сосудистой системы у новорожденных с неонатальной формой волчанки [40].

Целью настоящего исследования является оценка уровней IL-17A, IL-31, IL-13 и IL-10 у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной (СКВ) формами КВ, а также анализ их динамики после проведения процедуры мембранного плазмафереза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное клиническое исследование, направленное на оценку динамики сывороточных уровней провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной красной волчанкой (СКВ) в ответ на плазмаферез, как потенциальный подход к таргетной иммуномодуляции.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом дискоидной или системной красной волчанки (в соответствии с критериями EULAR/ACR 2019), направленные на проведение плазмафереза по клиническим показаниям (в т. ч. наличие активного кожного процесса, высокий уровень циркулирующих аутоантител, системные проявления).

Всего в исследование вошли 30 пациентов, из них 21 – с ДКВ и 9 – с СКВ, проходивших лечение в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦДК ДЗМ).

Всем пациентам выполнялась одна процедура мембранного плазмафереза по одноигольной методике на аппарате «ГЕМОС», с использованием плазмодифильтра «Гемос-ПФС». Объем эксфузии плазмы рассчитывался индивидуально на основании стандартных формул (в среднем за один сеанс удалялась 1/3 объема циркулирующей плазмы), с плазмозамещающей целью применялся 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Продолжительность процедуры у большинства пациентов не превышала 90 мин.

Динамическое наблюдение проводилось в течение 14 дней.

Определение уровней цитокинов

Уровни цитокинов IL-17A, IL-31, IL-13 и IL-10 определялись в сыворотке крови до начала плазмафереза (исходный уровень), через 24 ч после первой процедуры и на 14-й день наблюдения. Для количественного определения использовали твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) с использованием коммерчески доступных наборов, в соответствии с инструкциями производителя. Анализы проводились в условиях сертифицированной лаборатории.

Данные представлены в виде средних значений (М) и процентных изменений по отношению к исходному уровню.

Пробы крови для исследования содержания IL брали утром натощак из локтевой вены, забор материала осуществлялся в стерильные пробирки с активатором свертывания. После образования сгустка получали сыворотку крови обычным методом. Исследование было проведено на реактивах ELISA (Immunotech, Франция), а также с использованием реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Вид измерений – фотометрия, метод двухволновой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с дискоидной кожной волчанкой (ДКВ) и системной красной волчанкой (СКВ) были проанализированы сывороточные уровни провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов (IL-17A, IL-31, IL-13, IL-10) до проведения плазмафереза, после первой процедуры и в динамике через 14 дней. Полученные данные сопоставлялись с установленными референсными значениями: для IL-17A – 7,945–10,91 пг/мл, IL-31 – 31,3–74,3 пг/мл, IL-13 – 0–44,4 пг/мл, IL-10 – 0–31 пг/мл.

Исходные значения цитокинов

Как представлено в *табл. 1*, у пациентов обеих групп до начала плазмафереза были зафиксированы отклонения от референсных значений. Уровень IL-17A у пациентов с ДКВ составил в среднем 58,72 пг/мл, тогда как у пациентов с СКВ – 108,47 пг/мл, что существенно превышает норму. Уровни IL-31 также были повышены в обеих группах: при ДКВ – 101,6 пг/мл, а при СКВ – 316,73 пг/мл. IL-13 находился в пределах нормы, при этом у пациентов с ДКВ его уровень был значительно выше – 12,7 пг/мл, чем при СКВ, – 3,7 пг/мл. IL-10 сохранялся в пределах референсных значений у обеих групп, однако при ДКВ его уровень был выше – 16,7 пг/мл, чем при СКВ, – 13,47, как и в случае IL-13.

Динамика изменений цитокинов после плазмафереза

После первой процедуры плазмафереза наблюдалось снижение уровней IL-17A, IL-13 и IL-10 у пациентов с ДКВ на 66,49%, 72,44% и 25,75% соответственно, тогда как у пациентов с СКВ IL-17A снизился на 20,95%, уровень IL-13, напротив, увеличился более чем в 3 раза, – на 308,11%, а IL-10 повысился на 32,07%. Уровни IL-31 значительно возросли у пациентов с ДКВ, продемонстрировав прирост на 1028,94% от исходного уровня, и незначительно – у пациентов с СКВ – на 2,71%.

Через 14 дней от начала лечения у пациентов с ДКВ сохранялось снижение уровней IL-17A и IL-10 – на 10,59% и 5,39% соответственно относительно исходного уровня. IL-13 восстановился до начальных значений, в то время как IL-31 демонстрировал тенденцию к росту и составлял прирост на 615,85% от исходного. У пациентов с СКВ уровень IL-17A снизился на 13,29% от начального уровня, IL-13 резко снизился по сравнению со

значениями после первой процедуры и исходным уровнем на 8,11%, IL-31 стабилизировался, составляя прирост на 0,44%, тогда как IL-10 значительно снизился – на 73,27% (*табл. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют выраженные изменения цитокинового профиля у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной красной волчанкой (СКВ) в ответ на терапию плазмаферезом. Характер и степень изменений варьировали в зависимости от формы заболевания и этапа наблюдения.

Уровень IL-17A, основного эффекторного цитокина Th17-оси, был исходно повышен у большинства пациентов, особенно в группе с СКВ. У пациентов с ДКВ уже после первой процедуры плазмафереза наблюдалось значительное снижение уровня IL-17A на 66,49% с последующим частичным восстановлением через 14 дней: сохранялось снижение показателей на 10,59% от исходного уровня, что может указывать на эффективность метода в прерывании Th17-опосредованного воспаления при кожной форме заболевания. В группе с СКВ динамика IL-17A была менее выраженной, снижение составило 20,95% после первой процедуры и 13,29% – через 14 дней. Это, вероятно, отражает системный источник продукции IL-17A и более устойчивую активацию Th17-клеток, характерную для органных форм волчанки [13, 31].

Профиль IL-31 также оказался чувствительным к вмешательству. У пациентов с ДКВ уровень IL-31 резко возрос после первой процедуры на 1028,94% и оставался на высоком уровне через 14 дней – 615,85%. У пациентов с СКВ изменения IL-31 были минимальными, не превышая 3% на обоих этапах наблюдения. Учитывая известную роль IL-31 как медиатора зуда, фиброзных изменений и маркера Th2-ответа, его подъем при ДКВ можно интерпретировать как реактивацию эпителиальных и сенсорных структур кожи на фоне временного цитокинового дисбаланса, более выраженную при кожной форме волчанки, что ранее отмечалось при склеродермии и дерматомиозите [21, 24]. Это позволяет рассматривать IL-31 как потенциальный маркер кожной активности или реактивации.

Уровень IL-13, цитокина Th2-ответа и потенциального фиброгенного медиатора, у пациентов с ДКВ после резкого снижения на 72,44% уже через 14 дней

- **Таблица 1.** Исходные значения цитокинов у пациентов с дискоидной и системной формами красной волчанки
- **Table 1.** Baseline cytokine values in patients with discoid and systemic lupus erythematosus

Цитокин	Референсные значения (пг/мл)	Количество пациентов (ДКВ)	Средний уровень до процедуры (ДКВ) (пг/мл)	Количество пациентов (СКВ)	Средний уровень до процедуры (СКВ) (пг/мл)
IL-17A	7,945–10,91	21	58,72	9	108,47
IL-31	31,3–74,3	21	101,6	9	316,73
IL-13	0–44,4	21	12,7	9	3,7
IL-10	0–31	21	16,7	9	13,47

Примечание. Уровни цитокинов выражены в пикограммах на миллилитр (пг/мл). ДКВ – дискоидная красная волчанка; СКВ – системная красная волчанка.

● **Таблица 2.** Динамика уровней цитокинов после лечения
 ● **Table 2.** Changes in cytokine levels after treatment

Цитокин	Форма КВ	До лечения (пг/мл)	После 1 процедуры (пг/мл)	Через 14 дней (пг/мл)	Изм. после 1 процедуры (%)	Изм. через 14 дней (%)
IL-17A	Дискоидная	58,72	19,68	52,5	↓ 66,49%	↓ 10,59%
	СКВ	108,47	85,75	94,05	↓ 20,95%	↓ 13,29%
IL-31	Дискоидная	101,6	1147	727,3	↑ 1028,94%	↑ 615,85%
	СКВ	316,73	325,32	318,13	↑ 2,71%	↑ 0,44%
IL-13	Дискоидная	12,7	3,5	12,7	↓ 72,44%	↓ 0,0%
	СКВ	3,7	15,1	3,4	↑ 308,11%	↓ 8,11%
IL-10	Дискоидная	16,7	12,4	15,8	↓ 25,75%	↓ 5,39%
	СКВ	13,47	17,79	3,6	↑ 32,07%	↓ 73,27%

Примечание. Уровни цитокинов выражены в пикограммах на миллилитр (пг/мл). КВ – красная волчанка; СКВ – системная красная волчанка

демонстрировал восстановление показателей до исходного значения. При СКВ концентрация IL-13 значительно увеличилась – на 308,11%, а через 14 дней наблюдалось резкое снижение показателей ниже исходного уровня – на 8,11%. Эти особенности могут отражать дифференциальное вовлечение Th2-оси в зависимости от формы заболевания.

Динамика IL-10 продемонстрировала двойственные изменения. При ДКВ уровень IL-10 снижался на протяжении всего периода наблюдения на 25,75% и 5,39%, тогда как при СКВ наблюдался кратковременный рост после первой процедуры – 32,07% и последующее резкое снижение на 73,27% через 14 дней. Интересно, что абсолютные значения IL-10 при ДКВ были изначально выше, чем при СКВ, несмотря на соответствие нормативным значениям. Это может иметь диагностическое значение и указывать на более выраженную В-клеточную активацию с доминированием внецентрового (экстрафолликулярного) ответа при кожной форме заболевания. Учитывая роль IL-10 как ключевого медиатора гуморального иммунитета и регулятора продукции аутоантител, различия в его уровнях могут рассматриваться как прогностический маркер перехода ККВ в системную форму [15, 16].

Принципиально важно отметить, что уже после выполнения одной сессии плазмафереза регистрируются значимые изменения цитокинового профиля, однако в ряде случаев, особенно при СКВ, эффект носит кратковременный характер. Это указывает на важность проведения нескольких процедур для достижения устойчивого клинического и иммунологического ответа. Возврат или частичное восстановление исходных уровней ряда

цитокинов (например, IL-13 и IL-17A) через 14 дней после первой процедуры подтверждает необходимость в многоэтапной коррекции системного воспаления, в т. ч. с применением программного плазмафереза (plasma-pheresis intermittent).

ВЫВОДЫ

Несмотря на очевидное положительное влияние плазмафереза на воспалительный профиль, данный метод не входит в перечень стандартных схем терапии красной волчанки. Результаты настоящей работы подтверждают необходимость пересмотра существующих рекомендаций и рассмотрения включения плазмафереза в схему комплексной терапии как перспективного вспомогательного метода, особенно в лечении тяжелых или рефрактерных форм кожной и системной волчанки. Также важно подчеркнуть, что плазмаферез представляется простым, безопасным и доступным для применения не только в крупных специализированных центрах, но и в малобюджетных медицинских организациях любой формы собственности.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают перспективность плазмафереза как иммунокорректирующего вмешательства при КВ, способного снижать активность ключевых провоспалительных цитокинов, стабилизировать гуморальный ответ и, вероятно, снижать риск системной трансформации кожной формы волчанки.



Поступила / Received 19.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2025

Принята в печать / Accepted 23.08.2025

Список литературы / References

- Abdelmalik B, Svoboda S, Gurnani P, Motaparathi K. Successful treatment of recalcitrant cutaneous lupus erythematosus with anifrolumab in patients without systemic lupus erythematosus. *JAAD Case Rep.* 2024;55:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2024.11.014>.
- Perray L, Dorgham K, Mathian A, Grolleau C, Le Buanec H, Bouaziz JD et al. Identification of Serum IFN-α and BAFF Levels as Potential Biomarkers of Activity and Severity in Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2025;145(8):2078–2082.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.11.022>.
- Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol.* 2023;50(1):27–35. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220089>.
- Zhang SJ, Xu RY, Kang LL. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12(10):e70022. <https://doi.org/10.1002/iid3.70022>.
- Mathian A, Mouriès-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Yssel H, Garrido Castillo L et al. Ultrasensitive serum interferon-α quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann Rheum Dis.*

- 2019;78(12):1669–1676. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215571>.
6. Murat de Montai Q, Masseran C, Perray L, Mathian A, Dorgham K, Gorochov G et al. Interferon- α biological activity is associated with disease activity and risk of flare in cutaneous lupus erythematosus: A monocentric study of 184 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2025;92(5):1039–1048. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.12.041>.
7. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slaterry C et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3098–3107. <https://doi.org/10.1002/art.24803>.
8. Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun JM, Jeon JY, Ye YM et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27(5):461–466. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9104-0>.
9. Mathian A, Mouries-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Barnabei L, Ben Salah E et al. Monitoring Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus With Single-Molecule Array Digital Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Quantification of Serum Interferon- α . *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(5):756–765. <https://doi.org/10.1002/art.40792>.
10. Chasset F, Mathian A, Dorgham K, Ribi C, Trendelenburg M, Huynh-Do U et al. Serum interferon- α levels and IFN type I-stimulated genes score perform equally to assess systemic lupus erythematosus disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):901–903. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221835>.
11. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
12. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):701–721. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>.
13. Sippl N, Faustini F, Rönnelid J, Turcinov S, Chemin K, Gunnarsson I, Malmström V. Arthritis in systemic lupus erythematosus is characterized by local IL-17A and IL-6 expression in synovial fluid. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(1):44–52. <https://doi.org/10.1111/cei.13585>.
14. Kato H, Perl A. Double-Edged Sword: Interleukin-2 Promotes T Regulatory Cell Differentiation but Also Expands Interleukin-13- and Interferon- γ -Producing CD8⁺ T Cells via STAT6-GATA-3 Axis in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:635531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635531>.
15. Biswas S, Bieber K, Manz RA. IL-10 revisited in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:970906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970906>.
16. Winikajitis-Burzyńska A, Brzozko M, Przepiera-Będzak H. Increased Serum Interleukin 10 Levels Are Associated with Increased Disease Activity and Increased Risk of Anti-SS-A/Ro Antibody Positivity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 2023;13(6):974. <https://doi.org/10.3390/biom13060974>.
17. McCarthy EM, Smith S, Lee RZ, Cunnane G, Doran MF, Donnelly S et al. The Association of Cytokines with Disease Activity and Damage Scores in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Rheumatology*. 2014;53:1586–1594. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket428>.
18. Iyer SS, Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32:23–63. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>.
19. Quan W, An J, Li G, Qian G, Jin M, Feng C et al. Th cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02659-3>.
20. Hashemi S, Habibbaghi Z, Heidari M, Abdollahpour-Alitappeh M, Karimi MH. Effects of combined aerobic and anaerobic exercise training on cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a randomized controlled trial. *Transpl Immunol*. 2022;70:101516. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101516>.
21. Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M et al. Interleukin-31 promotes fibrosis and Th helper 2 polarization in systemic sclerosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):5947. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26099-w>.
22. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.
23. Cornelissen C, Lüscher-Firzlaff J, Baron JM, Lüscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol*. 2012;91(6-7):552–566. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.07.006>.
24. Takahashi S, Ochiai S, Jin J, Takahashi N, Toshima S, Ishigame H et al. Sensory neuronal STAT3 is critical for IL-31 receptor expression and inflammatory itch. *Cell Rep*. 2023;42(12):113433. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113433>.
25. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1892–1896. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8308774>.
26. O'Reilly S, Hügler T, van Laar JM. T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatology*. 2012;51(9):1540–1549. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes090>.
27. Yaseen B, Lopez H, Taki Z, Zafar S, Rosario H, Abdi BA et al. Interleukin-31 promotes pathogenic mechanisms underlying skin and lung fibrosis in scleroderma. *Rheumatology*. 2020;59(9):2625–2636. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa195>.
28. Damiani LA, Denetiu I, Bahlas S, Damiani S, Pushparaj PN. Immunoprofiling of cytokines, chemokines, and growth factors in female patients with systemic lupus erythematosus – a pilot study. *BMC Immunol*. 2023;24(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00551-6>.
29. Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, Rauf A, Mitra S, Emran TB et al. Role of Th17 and IL-17 Cytokines in Inflammatory and Auto-immune Diseases. *Curr Pharm Des*. 2023;29(26):2078–2090. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230904150808>.
30. Shibabaw T. Inflammatory Cytokine: IL-17A Signaling Pathway in Patients Present with COVID-19 and Current Treatment Strategy. *J Inflamm Res*. 2020;13:673–680. <https://doi.org/10.2147/JIR.S278335>.
31. Chuang HC, Lan KY, Hsu PM, Chen MH, Chen YM, Yen JH et al. UHRF1P contributes to IL-17A-mediated systemic lupus erythematosus via UHRF1-MAP4K3 axis. *J Autoimmun*. 2024;146:103221. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103221>.
32. Altobelli C, Anastasio P, Perrone A, Signoriello E, Lus G, Pluvio C et al. Therapeutic Plasmapheresis: A Revision of Literature. *Kidney Blood Press Res*. 2023;48(1):66–78. <https://doi.org/10.1159/000528556>.
33. Dong J, Huang L, Li C, Wu B, Yang X, Ge Y. Clinical efficacy of centrifugal-membranous hybrid double filtration plasmapheresis and membranous double filtration plasmapheresis on severe lupus nephritis. *Lupus*. 2023;32(9):1066–1074. <https://doi.org/10.1177/09612033231187229>.
34. Ahmed S, Kaplan A. Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1364–1370. <https://doi.org/10.2215/CJN.12501019>.
35. Ponce D, Zamoner W, Magalhães LE, de Oliveira PGS, Polla P, Barbosa AN et al. Kinetics of Plasma Cytokines During Two Different Modalities of Extracorporeal Blood Purification in the Critically Ill Covid 19 Patients: A Cohort Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15:309–317. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S382776>.
36. Калинин НН (ред.). *Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения*. М.: 2006. 164 с.
37. Saito T, Takatsujii R, Murayama G, Yamaji Y, Hagiwara Y, Nishioka Y et al. Double-filtration plasmapheresis reduces type I interferon bioavailability and inducing activity in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2024;47(4):264–274. <https://doi.org/10.1080/25785826.2024.2372918>.
38. Lin X, Tang X, Su F, Shi T, Zeng D, Liu S. Efficacy of double filtration plasmapheresis combined with immunosuppressive agents in the treatment of severe lupus nephritis. *Am J Transl Res*. 2024;16(12):7757–7764. <https://doi.org/10.62347/SSTO6670>.
39. Tsai PS, Chen Y, Chen SY, Hsu CY, Wu JE, Lee CC, Chan TM. Plasmapheresis for a Patient with Catatonia and Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Literature Review. *J Clin Med*. 2022;11(22):6670. <https://doi.org/10.3390/jcm11226670>.
40. Liu Y, Li W, Zhou K, Hu Z. Reverse complete heart block using transcatheter pacing and repeated plasmapheresis in a neonate with lupus: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):135. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00920-w>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, О.В. Жукова

Написание текста – Э.С. Михеева

Обзор литературы – Э.С. Михеева

Сбор и обработка материала – А.С. Чех

Анализ материала – А.С. Чех

Статистическая обработка – Э.С. Михеева

Редактирование – И.М. Корсунская

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Корсунская, О.В. Жукова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Olga V. Zhukova

Text development – Eleonora S. Mikheeva

Literature review – Eleonora S. Mikheeva

Collection and processing of material – Alexander S. Cheh

Material analysis – Alexander S. Cheh

Statistical processing – Eleonora S. Mikheeva

Editing – Irina M. Korsunskaya

Approval of the final version of the article – Irina M. Korsunskaya, Olga V. Zhukova

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:

Михеева Элеонора Станиславовна, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; eleonora3001@mail.ru

Чех Александр Сергеевич, врач-трансфузиолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; cheh.a@bk.ru

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. 8; главный врач, Московский научно-практический 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 Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Eleonora S. Mikheeva, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; eleonora3001@mail.ru

Alexander S. Cheh, Transfusiologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; cheh.a@bk.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; 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 Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Дупилумаб при atopическом дерматите: обзор данных и опыт применения

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

Введение. Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, существенно влияющее на качество жизни пациентов. Появление таргетной биологической терапии дупилумабом стало важным этапом в лечении среднетяжелого и тяжелого АтД, что подтверждено клиническими исследованиями и данными реальной клинической практики.

Цель. Изучить динамику качества жизни у пациентов с АтД, получающих дупилумаб, в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен обзор современной литературы, включающей результаты клинических исследований и регистровых данных, а также анализ собственной выборки из 38 пациентов с АтД, получавших терапию дупилумабом. Оценивалась динамика клинических индексов (EASI, SCORAD, VAS) и показатели качества жизни (DLQI – у взрослых и CDLQI – у детей).

Результаты. Возраст пациентов варьировал от 6 до 47 лет (средний – 20 лет), мужчины составили 65,8%. Продолжительность терапии составляла от 2 до 5 лет (в среднем – 3,4 года). На фоне лечения средний индекс EASI снизился с 39,0 до 5,2 ($p < 0,0001$), SCORAD – с 58,7 до 11,2 ($p < 0,0001$), VAS – с 7,3 до 2,2 ($p < 0,0001$). Показатели качества жизни улучшились: DLQI снизился с 25,1 до 2,3, CDLQI – с 21,1 до 2,4 (оба $p < 0,00001$). Полученные данные согласуются с международными исследованиями (TREATgermany, BioDay, RELIEVE-AD).

Выводы. Дупилумаб демонстрирует высокую эффективность, значимое снижение клинических проявлений и улучшение качества жизни у взрослых и детей с АтД при длительном применении в реальной клинической практике. Сочетание данных рандомизированных исследований и реальной практики подтверждает, что дупилумаб является препаратом выбора и может рассматриваться как оптимальная долгосрочная терапевтическая стратегия для пациентов с АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, дупилумаб, ГИБТ, качество жизни, безопасность терапии

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Дупилумаб при atopическом дерматите: обзор данных и опыт применения. *Медицинский совет*. 2025;19(14):116–124. <https://doi.org/10.21518/ms2025-378>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dupilumab in atopic dermatitis: Review of data and clinical experience

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 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. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that significantly impairs patients' quality of life. The advent of targeted biologic therapy with dupilumab has become an important milestone in the treatment of moderate-to-severe AD, as confirmed by clinical trials and real-world data.

Aim. To study the dynamics of quality of life in patients with AD receiving dupilumab in real clinical practice.

Materials and methods. A review of current literature, including results from clinical trials and registry data, was conducted, along with an analysis of our own cohort of 38 patients with AD treated with dupilumab. The dynamics of clinical indices (EASI, SCORAD, VAS) and quality-of-life measures (DLQI in adults and CDLQI in children) were evaluated.

Results. Patients' ages ranged from 6 to 47 years (mean – 20 years), with males accounting for 65.8%. The duration of therapy ranged from 2 to 5 years (mean – 3.4 years). During treatment, the mean EASI score decreased from 39.0 to 5.2 ($p < 0.0001$), SCORAD from 58.7 to 11.2 ($p < 0.0001$), and VAS from 7.3 to 2.2 ($p < 0.0001$). Quality-of-life measures improved markedly: DLQI decreased from 25.1 to 2.3, and CDLQI from 21.1 to 2.4 (both $p < 0.00001$). These findings are consistent with international studies such as TREATgermany, BioDay, and RELIEVE-AD.

Conclusion. Dupilumab demonstrates high efficacy, significant reduction in clinical manifestations, and substantial improvement in quality of life in both adults and children with AD during long-term real-world use. The combination of evidence from randomized clinical trials and real-world practice confirms that dupilumab is the treatment of choice and may be considered an optimal long-term therapeutic strategy for patients with AD.

Keywords: atopic dermatitis, dupilumab, biologic therapy, quality of life, treatment safety

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, встречающихся примерно у 20% детей и у 7–10% людей на различных этапах жизни. Заболевание характеризуется интенсивным зудом, сухостью и жжением кожи, существенно снижает качество жизни пациентов. АтД оказывает влияние не только на самих больных, но и на их близких, ассоциирован с нарушением сна, социальной изоляцией и снижением трудоспособности [1, 2]. Помимо этого, у пациентов отмечается повышенный риск психиатрических коморбидностей, включая тревожные расстройства и депрессию [3].

Современные терапевтические возможности при АтД достаточно разнообразны, при этом в последние годы в клиническую практику внедрены новые препараты и подходы. Методы лечения различаются по способу введения, частоте применения, скорости наступления эффекта, а также по соотношению эффективности и безопасности. К числу используемых терапевтических стратегий относятся базисные средства ухода (эмоленты), местные противовоспалительные препараты, фототерапия, традиционные системные иммунодепрессанты, а также современные таргетные препараты – биологические агенты и ингибиторы янус-киназ.

Согласно данным Global Burden of Disease Study, АтД является кожным заболеванием с наибольшим глобальным бременем [4]. В связи с этим крайне необходимы более безопасные и эффективные терапевтические подходы, обеспечивающие длительные положительные результаты при лечении АтД. В последние годы стратегия терапии АтД сместилась от применения системных иммуносупрессантов в сторону более безопасных и таргетных методов лечения.

Иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа (Th2), играет ключевую роль в патогенезе АтД. Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, селективно блокирующее α -субъединицу рецептора интерлейкина-4 (IL-4R α), тем самым блокируя проаллергический адаптивный иммунный ответ при АтД путем ингибирования IL-4 и IL-13, продуцируемых Th2-клетками [5]. Механизм действия заключается в предотвращении связывания IL-4 и IL-13 с IL-4R α , что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов и уменьшению воспалительных процессов в коже [6]. Эффективность дупилумаба при АтД была доказана в клинических исследованиях, где отмечено значительное улучшение тяжести заболевания, выраженности зуда, качества жизни (QoL) и функции кожного барьера [7]. Программа клинических исследований LIBERTY AD включала серию исследований II и III фазы, направленных на оценку эффективности и безопасности дупилумаба при АтД. Ключевые исследования III фазы, LIBERTY AD SOLO 1 и SOLO 2, показали

достоверное превосходство дупилумаба над плацебо в отношении клинических исходов и улучшения качества жизни пациентов со среднетяжелым АтД [8].

Анализ обновленных европейских рекомендаций EuroGuiDerm 2025 г. показывает, что дупилумаб занимает центральное место среди системных биологических препаратов для лечения АтД. Препарат одобрен для применения у взрослых и детей с 6-месячного возраста и рекомендован пациентам с АтД, которые являются кандидатами для системной терапии. Дупилумаб демонстрирует высокую эффективность как при «внутреннем», так и при «внешнем» фенотипе АтД, а также зарегистрирован для лечения других заболеваний, связанных с Th2-опосредованным воспалением (тяжелая астма, эозинофильный эзофагит, хронический полипозный риносинусит), и узловой чесотки.

Согласно клиническим рекомендациям, дупилумаб инициируется пациентам, которым требуется системное лечение при среднетяжелом и тяжелом течении АтД, когда наружная терапия недостаточна. В отличие от традиционных системных иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин, азатиоприн), дупилумаб имеет благоприятный профиль безопасности: рутинный лабораторный мониторинг (биохимические и инструментальные исследования) не требуется, за исключением наблюдения за офтальмологическими осложнениями (в реальной клинической практике (РКП) – до 30% случаев – развивается дупилумаб-ассоциированное поражение глаз, как правило, легкое или умеренное и поддающееся местной терапии) [9].

В ретроспективном одноцентровом исследовании E. Mortato et al. была изучена зависимость эффективности длительной терапии дупилумабом от продолжительности заболевания у 264 взрослых пациентов со среднетяжелым АтД. Пациенты были разделены на группы с коротким (SDD \leq 10 лет) и длительным (LDD > 10 лет) анамнезом болезни. На исходном этапе у пациентов с длительным течением АтД отмечалось более раннее начало заболевания, более высокая распространенность аллергического ринита и меньшая частота пруриго-подобного фенотипа, тогда как у пациентов группы SDD наблюдался более высокий индекс массы тела и более поздний дебют болезни. Обе группы продемонстрировали быстрое клиническое улучшение: средний показатель EASI снизился с 26,5 в начале исследования до 3,2 – на 16-й нед. и оставался ниже 1,5 вплоть до 156-й нед. во всей когорте. Однако у пациентов с более короткой длительностью заболевания эффект был более стойким: к 104-й нед. в группе SDD отмечались значимо более низкие показатели EASI и выраженности зуда, а также более выраженное улучшение качества жизни по DLQI по сравнению с группой LDD. Эти результаты свидетельствуют о том, что более раннее назначение дупилумаба может способствовать оптимизации долгосрочного контроля заболевания и достижению более стабильной ремиссии АтД [10].

Помимо АтД, дупилумаб продемонстрировал эффективность и при других дерматологических заболеваниях, включая узловатое пруриго и гнездную алопецию. Пруриго узловатое – хронический зудящий дерматоз, характеризующийся появлением интенсивно зудящих узелков, часто резистентных к стандартной терапии [11]. В исследованиях LIBERTY-PN PRIME и PRIME2 дупилумаб показал значительное снижение выраженности зуда и количества узелков по сравнению с плацебо, что подтверждает его потенциал в лечении данного заболевания [12].

Гнездная алопеция – аутоиммунное заболевание, характеризующееся нерубцовой потерей волос вследствие иммунной атаки на волосные фолликулы [13]. В исследовании IIa-фазы дупилумаб продемонстрировал перспективные результаты, включая снижение тяжести алопеции и стимуляцию роста волос, особенно у пациентов с исходно повышенными уровнями IgE [14]. Эти результаты расширяют терапевтический потенциал дупилумаба, указывая на его возможное применение при других иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях.

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

В клинических исследованиях (КИ) наиболее часто регистрируемыми неблагоприятными исходами при терапии дупилумабом являлись реакции в месте инъекции, офтальмологические побочные эффекты и назофарингит [7, 8, 15, 16].

По данным КИ, конъюнктивит при терапии дупилумабом отмечался у 8,6–22,1% пациентов [17], однако в РКП спектр офтальмологических проявлений несколько шире и включает зуд, гиперемию, сухость, раздражение и слезотечение [18, 19]. Распространенность варьирует от 0,5 до 70%, что зависит от дизайна исследования, длительности наблюдения и участия офтальмолога [18]. Симптомы чаще всего развиваются в течение первых 6 мес. терапии и, как правило, имеют легкий или умеренный характер [17, 18].

Патогенез данных проявлений окончательно не установлен. Возможные механизмы включают снижение слезопродукции, локальное воспаление, дисфункцию мейбомиевых желез на фоне размножения *Demodex*, а также уменьшение числа бокаловидных клеток с нарушением продукции муцина [18–20]. У пациентов с АтД дефицит бокаловидных клеток изначально выражен и усугубляется при начале терапии, но может частично компенсироваться при ее продолжении [20]. К факторам риска относятся тяжелое течение АтД, поражение век, офтальмологические заболевания в анамнезе, эозинофилия, высокий уровень IgE и атопический анамнез [18]. Для пациентов из группы риска рекомендуется профилактическое применение увлажняющих капель и консультация офтальмолога до начала терапии [18].

Тактика ведения предполагает продолжение дупилумаба при возможности, раннее выявление симптомов и междисциплинарное взаимодействие. Легкие формы купируются увлажняющими, антигистаминными или каплями с ингибиторами кальциневрина, тогда как среднетяжелые и тяжелые случаи требуют назначения топических кортикостероидов под контролем

офтальмолога [17, 18]. При подозрении на инфекционный кератит или кератоконус необходима срочная офтальмологическая консультация [18].

Несмотря на то что около 4% пациентов прекращают терапию из-за офтальмологических осложнений, в большинстве случаев они имеют легкое или умеренное течение и поддаются местному лечению. Согласно экспертному консенсусу Британской ассоциации дерматологов и Королевского колледжа офтальмологов 2024 г., начало терапии дупилумабом не должно откладываться, за исключением случаев тяжелых или острых офтальмологических заболеваний (например, инфекционный конъюнктивит или анамнез кератопластики). Пациентам с предшествующими заболеваниями глаз рекомендуется профилактическое назначение слезозамещающих препаратов и междисциплинарное ведение. Дерматовенерологи должны активно выявлять офтальмологические жалобы, классифицировать их по степени тяжести и при необходимости направлять к офтальмологу, особенно при наличии признаков снижения остроты зрения, боли, светобоязни или повреждения роговицы. Таким образом, включение офтальмологического мониторинга и своевременного вмешательства в стратегию ведения пациентов позволяет минимизировать риск тяжелых осложнений и обеспечивает безопасное долгосрочное применение дупилумаба при АтД [21].

Дупилумаб-ассоциированный воспалительный артрит развивается примерно у 5% пациентов, обычно в первые 4 мес. терапии, без зависимости от пола и возраста [22]. Клинически проявляется артралгиями, энтезопатиями, скользяностью и отеком суставов, чаще отмечается генерализованное поражение, реже – локализованные формы (кисти, голеностоп, колено) [22–25]. Патогенез связывают с компенсаторной активацией IL-17-зависимого воспаления на фоне блокады IL-4, что приводит к псориазiformному типу артрита, тогда как вклад блокады IL-13 менее значим [22–24]. В большинстве случаев лабораторные показатели воспаления остаются в норме, а УЗИ выявляет энтезиты, преимущественно в области надмыщелков, ахиллова и надколенного сухожилия [24]. Тактика лечения зависит от тяжести: при легком течении применяются НПВП и низкие дозы глюкокортикостероидов, при умеренном – метотрексат, возможная пауза или удлинение интервала введения дупилумаба, при тяжелом – системные ГКС, БПВП и рассмотрение отмены дупилумаба [24, 25]. У большинства пациентов прекращение терапии дупилумабом приводит к регрессу симптомов в течение недель – месяцев, однако у части больных артрит сохраняется [24, 25].

КОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ

Согласно систематическому обзору, кожные побочные эффекты, не связанные с обострением АтД, наблюдались у 16,5% пациентов. Наиболее частой реакцией была эритема лица (8,95%; 82/916), далее по частоте следовали псориаз (4,25%; 39/916), очаговая алопеция (АА) (1,20%; 11/916), парапсориаз (0,32%; 3/916), шелушение кожи (1,2%; 11/916) и витилиго (0,21%; 2/916) [26].

ДУПИЛУМАБ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПСОРИАЗИФОРМНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ

Псориазиформные высыпания отмечены у 3–4,25% пациентов [26, 27]. Они клинически и гистологически напоминают псориаз и обычно возникают через 4–6 мес. от начала терапии [27, 28]. Факторами риска считается личный или семейный анамнез псориаза [28]. Чаще наблюдается бляшечный вариант, однако описаны все подтипы, включая эритродермический, каплевидный, пустулезный, инверсный, поражение волосистой части головы и гениталий [27, 28]. Патогенетически предполагается компенсаторная активация Th1- и IL-17/IL-23-опосредованного воспаления при блокаде IL-4, что ведет к развитию псориазиформных бляшек, вклад блокады IL-13 менее ясен [27–29]. Транскриптомный анализ кожи у таких пациентов выявил гиперэкспрессию IL-23/IL-17-оси, маркеров Th17, IL-36 и нейтрофильную инфильтрацию, сходную с пустулезным псориазом [29]. Лечение зависит от тяжести: при легком течении применяются топические средства (кортикостероиды, аналоги витамина D, ингибиторы кальциневрина), при более тяжелых формах – фототерапия (UVB-311 нм), циклоспорин, метотрексат [28, 29]. В тяжелых случаях может потребоваться отмена дупилумаба и переход на другие препараты (устекинумаб, упадацитиниб, барицитиниб) [28, 30].

У до 10% пациентов на фоне терапии дупилумабом развивается характерный дерматит головы и шеи [31]. В половине случаев он отличается от исходного АД, что предполагает иной патогенез [31]. В обзоре M. Napolitano эритема лица была зарегистрирована у 82 пациентов, из которых 73 случая (7,96%) классифицированы как дупилумаб-ассоциированные, не связанные с аллергическим контактным дерматитом (АКД) или др. [26]. Среднее время дебюта составляло 11 нед. [31]. Предполагаемые механизмы включают Th1-опосредованную гиперчувствительность к *Malassezia furfur* или *Demodex* вследствие супрессии Th2-воспаления, что приводит к развитию розацеаподобной или себореиноподобной картины [31, 32]. Важную роль может играть гиперэкспрессия IL-22 [32]. Клинические проявления включают эритему, шелушение, зуд, жжение и боль [31]. В лечении применяются топические (ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды, ивермектин, противогрибковые препараты) и системные средства (антибиотики, кортикостероиды, противогрибковые препараты) [26, 31]. Улучшение на фоне лечения отмечено у 75% пациентов, однако у 25% терапия дупилумабом была прекращена [26].

ИНФЕКЦИИ

Согласно метаанализам, дупилумаб не увеличивает общий риск инфекций по сравнению с плацебо [33, 34]. Отмечается лишь незначительное повышение частоты герпесвирусных инфекций, при этом риск герпетической экземы ниже, чем в группе плацебо [33]. Также описаны единичные случаи паразитарных инфекций, однако данные ограничены и имеют высокий риск систематической ошибки [35–37]. Данные РКТ подтверждают низкий риск инфекций [38, 39].

УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

В одном из исследований у 12 пациентов на терапии дупилумабом средняя прибавка массы тела составила 6,1 кг за год [40], однако более крупные когортные работы показали меньшую динамику (1,6 кг за 24 мес.) и противоречивые результаты [41, 42]. Причинно-следственная связь остается неясной.

ЭОЗИНОФИЛИЯ

Транзиторная эозинофилия наблюдается в первые недели терапии, достигая пика к 4-й нед. и нормализуясь к 8–12-й нед., клинической значимости этот феномен не имеет [7, 43, 44].

НАЗОФАРИНГИТ

Частота варьирует от 3,7 до 10% и сопоставима с плацебо [8, 43, 44].

РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ И ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Реакции в месте инъекции встречаются у 7–11,4% пациентов [45]. Сообщалось о редких случаях сывороточной болезни и гиперчувствительности, включая крапивницу и уплотненные бляшки в месте инъекции [46–48].

Расширение применения дупилумаба выявило спектр побочных эффектов. Несмотря на высокую эффективность препарата при АД, клиницисты должны учитывать возможные осложнения. Индивидуализированное наблюдение, мультидисциплинарный подход и дальнейшие исследования необходимы для оптимизации ведения пациентов и уточнения патогенеза выявленных реакций.

БЕРЕМЕННОСТЬ

Атопический дерматит (АД) нередко сохраняется во взрослом возрасте и требует системной терапии у женщин репродуктивного возраста, включая период беременности. Исторически такие пациентки оказывались в терапевтическом «вакууме», т. к. данных о безопасности системных препаратов при беременности мало, а клиницисты рекомендовали их отмену, опасаясь неблагоприятных исходов для плода. До недавнего времени сведения о дупилумабе в этой популяции отсутствовали. Новые данные восполняют этот пробел: ретроспективное когортное исследование на базе TriNetX, включившее 293 женщины, получавших дупилумаб во время беременности, не выявило увеличения риска неблагоприятных исходов и даже показало снижение риска преждевременных родов [49]. Систематический обзор Gregoriou et al., охвативший 61 беременность и 2 случая грудного вскармливания, также не выявил отрицательных последствий для матери и плода [50]. В совокупности эти результаты дают обнадеживающие доказательства того, что дупилумаб не увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности и может

рассматриваться как терапевтическая опция для пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, таких как астма [51].

СРАВНЕНИЕ ДУПИЛУМАБА С ИНГИБИТОРАМИ ЯНУС-КИНАЗ

Хотя длительная поддерживающая терапия таргетными препаратами может обеспечивать удовлетворительное клиническое улучшение с хорошим профилем безопасности, пациенты по разным причинам не всегда готовы продолжать лечение в течение продолжительного времени. Поэтому понимание сроков рецидива после отмены терапии и факторов, предсказывающих рецидив, имеет ключевое значение для оценки осуществимости различных терапевтических стратегий и выявления закономерностей. Исследование Wu et al. было сосредоточено на пациентах, ответивших на современные методы терапии АтД, с акцентом на длительность поддержания клинического эффекта после отмены препарата и факторы, влияющие на рецидив среди этих пациентов [52]. Выявлено, что по сравнению с дупилумабом применение JAK1-ингибиторов ассоциируется с более высоким риском рецидива кожных проявлений и зуда. Считается, что генетические факторы, сенситизация к аллергенам и профессии с высоким риском могут способствовать развитию, рецидиву и персистированию АтД [53], однако в данном исследовании эти характеристики не увеличивали вероятность рецидива после отмены терапии. Полученные данные также показали, что ни удлинение интервалов между дозами, ни ранний ответ на 4-й нед. не были значимыми предикторами рецидива. Не выявлено также связи между риском рецидива и исходными уровнями эозинофилов и сывороточных биомаркеров. Тем не менее развитие АтД является многофакторным процессом, зависящим от взаимодействия генетики, иммунной системы и факторов внешней среды [54, 55]. Результаты данного исследования показали, что дупилумаб обеспечивает более продолжительное сохранение клинического улучшения после отмены терапии у пациентов с АтД по сравнению с ингибиторами JAK1. У пациентов, получавших дупилумаб, медианное время до возобновления кожных проявлений и зуда было дольше, что свидетельствует о более устойчивом контроле заболевания после прекращения лечения. Подобные данные ранее были получены и при других хронических воспалительных дерматозах, включая псориаз, где время до рецидива после отмены биологических препаратов оказывалось выше, чем при отмене системных пероральных средств терапии [56].

В исследовании LIBERTY AD PED-OLE (фаза III) у 56,7% подростков с чистой или почти чистой кожей после 12 нед. терапии дупилумабом (300 мг каждые 4 нед.) и последующей отмены препарата отмечался рецидив заболевания, при этом среднее время до возобновления лечения составило 17,5 нед. [57]. Эти данные согласуются с клиническим профилем дупилумаба как препарата, блокирующего сигнальные пути IL-4 и IL-13, – ключевых медиаторов Th2-иммунитета, играющих доминирующую роль в патогенезе АтД [58].

Такой прицельный механизм действия, направленный на основные патогенные факторы, вероятно, объясняет более длительный терапевтический эффект по сравнению с ингибиторами JAK1, которые обеспечивают быстрое, но менее устойчивое клиническое улучшение.

Фармакокинетические особенности дупилумаба также могут способствовать пролонгированному эффекту после отмены терапии. Как рекомбинантное моноклональное антитело класса IgG4, дупилумаб характеризуется низким объемом распределения и медленной элиминацией, что обеспечивает более продолжительное присутствие препарата в организме [59]. В отличие от этого, аброцитиниб и упадацитиниб имеют период полувыведения менее 24 ч [60], что ассоциируется с более быстрым возвратом симптомов после прекращения терапии.

Дополнительным фактором, поддерживающим длительное улучшение при применении дупилумаба, может быть его влияние на микробиом кожи. Исследования показали, что дупилумаб способен модулировать дисбиоз, связанный с АтД, тогда как эффекты JAK1-ингибиторов в этом направлении пока недостаточно изучены [61, 62].

Кроме того, Bangert et al. выявили у пациентов, получавших дупилумаб, наличие персистирующих популяций иммунных клеток (зрелые дендритные клетки, Th2A- и Tc2-клетки), что указывает на возможное существование «иммунной памяти болезни» и ее роль в механизмах рецидива после отмены терапии [63].

Дупилумаб, в отличие от ингибиторов JAK1, не только обеспечивает более продолжительное сохранение ремиссии после отмены терапии, но и потенциально влияет на ключевые патогенетические механизмы заболевания. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения долгосрочного эффекта дупилумаба в РКП, включая его влияние на микробиом, иммунный профиль пациентов и механизмы рецидива АтД [5, 57, 58, 60–70].

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Тяжелый АтД оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни (QoL) пациентов, включая нарушения сна, снижение самооценки, социальную изоляцию и психологический дистресс. В смешанном методологическом исследовании E. Porter et al. 2024 г. оценивали влияние дупилумаба на QoL и бремя терапии (burden of treatment, BOT) у взрослых с тяжелым АтД. До начала лечения медианный индекс качества жизни по дерматологической шкале (DLQI) составлял 21, что отражало крайне высокий уровень нарушения QoL, тогда как на фоне дупилумаба показатель снизился до медианы 2, соответствующей минимальному влиянию заболевания на повседневную жизнь. Пациенты сообщали о значительном улучшении сна, восстановлении уверенности в себе, улучшении межличностных отношений, освобождении от трудоемких топических режимов и возвращении к социальным и профессиональным активностям. BOT на фоне дупилумаба был низким во всех доменах (0–3/10), что резко контрастировало с прежними впечатлениями от лечения иммуносупрессантами и фототерапией. Таким образом,

дупилумаб обеспечивает не только клинический контроль АД, но и трансформацию качества жизни, снижая психологическое и социальное бремя заболевания [71].

Учитывая значимость аспекта влияния на качество жизни для оценки общей эффективности терапии, мы провели собственное исследование, **целью** которого являлось изучение динамики качества жизни у пациентов с АД, получающих дупилумаб в РКП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 38 пациентов с АД средней и тяжелой степени тяжести, получавших терапию препаратом дупилумаб с положительным эффектом. Возраст пациентов варьировал от 6 до 47 лет (средний возраст – 20 лет), среди включенных в исследование было 25 мужчин (65,8%) и 13 женщин (34,2%). Продолжительность терапии дупилумабом составила от 2 до 5 лет (в среднем – 3,4 года). Эффективность лечения оценивалась с использованием валидированных индексов: EASI (Eczema Area and Severity Index) – для объективной характеристики тяжести кожного процесса, SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) – для комплексной оценки, включающей площадь поражения, выраженность клинических признаков и субъективные симптомы, а также VAS (Visual Analogue Scale) – для количественной оценки интенсивности зуда. Для анализа влияния заболевания и терапии на качество жизни применялся дерматологический индекс качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index) у взрослых пациентов и CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) – у детей.

Для анализа данных применялись методы описательной статистики: количественные показатели представлены как средние значения (min–max), категориальные – как абсолютные значения и проценты. Для оценки динамики показателей «до/после» использовался критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне терапии дупилумабом отмечено значительное улучшение клинических показателей (рис. 1). Средний индекс EASI снизился с 39,0 (min–max: 24–55) до 5,2 (0–16), что отражает более чем семикратное уменьшение выраженности кожного процесса ($p < 0,0001$). Сходная динамика зафиксирована по индексу SCORAD: до начала лечения его среднее значение составляло 58,7 (33–84), тогда как после терапии – 11,2 (2–21), что соответствует более чем пятикратному снижению ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Показатели субъективной симптоматики также продемонстрировали выраженное улучшение. Интенсивность зуда по шкале VAS снизилась с 7,3 (3–10) до 2,2 (0–4), что свидетельствует о значительном уменьшении дискомфорта и улучшении качества сна ($p < 0,0001$).

Особое внимание уделялось анализу качества жизни пациентов. У взрослых средний показатель DLQI снизился с 25,1 (22–28) до 2,3 (0–5), тогда как у детей CDLQI уменьшился с 21,1 (15–25) до 2,4 (1–5). Оба изменения были

статистически значимыми ($p < 0,00001$) и указывали на переход от выраженного негативного влияния заболевания на повседневную жизнь к минимальному или отсутствующему влиянию.

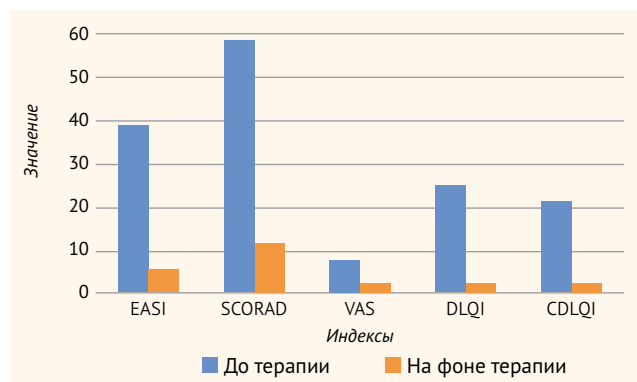
Таким образом, терапия дупилумабом в реальной клинической практике сопровождалась не только достоверным снижением объективных индексов тяжести атопического дерматита, но и выраженным уменьшением субъективных симптомов, а также значительным улучшением качества жизни как взрослых, так и детей.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Под нашим наблюдением на базе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» находится пациентка 57 лет, которая страдает атопическим дерматитом с раннего детства. В анамнезе – частые курсы системных глюкокортикостероидов и ciclosporina (с отменой в связи с нежелательными явлениями), течение заболевания – непрерывно рецидивирующее. На момент начала биологической терапии препаратом дупилумаб SCORAD – 59, интенсивность зуда по шкале VAS – 9 баллов (рис. 1). Пациентке был инициирован дупилумаб в стандартном режиме (первоначальная доза 600 мг с последующим введением по 300 мг каждые 2 нед.). Уже в первые месяцы терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения воспалительных

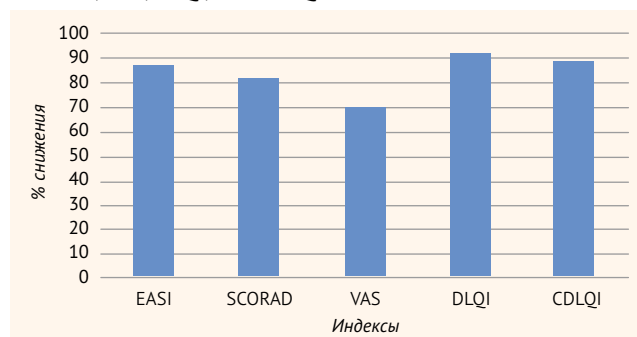
● **Рисунок 1.** Динамика клинических индексов тяжести атопического дерматита на фоне терапии дупилумабом

● **Figure 1.** Dynamics of clinical severity indices of atopic dermatitis during dupilumab therapy



● **Рисунок 2.** Сравнительная динамика снижения индексов EASI, SCORAD, VAS, DLQI и CDLQI

● **Figure 2.** Comparative dynamics of reduction in EASI, SCORAD, VAS, DLQI, and CDLQI scores



● **Рисунок 3.** Клинические проявления у пациентки до начала терапии

● **Figure 3.** Clinical manifestations in a female patient before initiation of therapy



проявлений и снижения зуда. В настоящее время пациентка получает терапию дупилумабом более 3 лет, сохраняется стойкий клинический ответ с регрессией кожного процесса и значительным улучшением качества жизни (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что терапия дупилумабом у пациентов с атопическим дерматитом в условиях реальной клинической практики приводит к выраженному снижению тяжести заболевания, интенсивности зуда и значительному улучшению качества жизни. Динамика индексов EASI, SCORAD и VAS, а также DLQI/CDLQI полностью согласуется с данными международных когорт и регистровых исследований. Так, в реестре TREATgermany было продемонстрировано устойчивое снижение клинических показателей и улучшение качества жизни у взрослых пациентов на протяжении терапии дупилумабом [72], что сопоставимо с нашими результатами. Пятилетние данные голландского регистра BioDay подтвердили стабильное улучшение PRO и безопасность препарата при длительном применении [73]. В когортных исследованиях в США также отмечено длительное поддержание эффективности и значимое снижение DLQI и CDLQI у взрослых и детей [74]. Согласно метаанализу 2025 г., дупилумаб ассоциирован с существенным улучшением качества жизни у обеих возрастных категорий, что отражает глобальную тенденцию в литературе [75]. Таким образом, наши данные подтверждают высокую клиническую эффективность и влияние дупилумаба на качество жизни в реальной практике, при этом величина улучшений сопоставима или даже превосходит результаты, описанные в зарубежных исследованиях, что может быть связано с более длительной экспозицией в нашей выборке.

Следует отметить и ряд ограничений проведенного исследования. Во-первых, выборка была относительно

● **Рисунок 4.** Клинические проявления у пациентки на фоне лечения препаратом дупилумаб

● **Figure 4.** Clinical manifestations in a female patient during dupilumab treatment



небольшой (38 пациентов), что снижает статистическую мощность анализа. Во-вторых, дизайн исследования был одноцентровым и не предусматривал контрольной группы, что ограничивает возможность прямого сопоставления результатов с альтернативными методами терапии. В-третьих, период наблюдения не превышал 5 лет, что не позволяет оценить эффективность и безопасность дупилумаба при еще более длительном применении. Тем не менее полученные результаты демонстрируют значимость дупилумаба как эффективного и безопасного варианта терапии атопического дерматита в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

Таким образом, дупилумаб является препаратом выбора среди современных системных средств для лечения среднетяжелого и тяжелого АД, обеспечивая высокий уровень эффективности, длительный контроль заболевания и низкие требования к мониторингу. Препарат может применяться в качестве терапии первой линии и рассматриваться как оптимальная долгосрочная стратегия у пациентов, нуждающихся в системном лечении. Дупилумаб представляет собой принципиально новый подход к терапии атопического дерматита и открывает перспективы для применения при других дерматозах с неудовлетворенными терапевтическими потребностями. Его таргетный механизм действия, а также благоприятные профили эффективности и безопасности, подтвержденные в клинических исследованиях и реальной клинической практике, подчеркивают его значимость как ценного инструмента в современной дерматологии.



Поступила / Received 17.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2025

Принята в печать / Accepted 19.08.2025

Список литературы / References

1. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):320–329. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
2. Augustin M, Langenbruch A, Blome C, Gutknecht M, Werfel T, Ständer S et al. Characterizing treatment-related patient needs in atopic eczema: insights for personalized goal orientation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):142–152. <https://doi.org/10.1111/jdv.15919>.
3. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis.

- J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):448–456. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.017>.
4. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):304–309. <https://doi.org/10.1111/bjd.19580>.
 5. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):155–172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022>.
 6. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(1):5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>.
 7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
 8. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
 9. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Barbarot S, Bieber T et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(9):1537–1566. <https://doi.org/10.1111/jdv.20639>.
 10. Mortato E, Talamonti M, Paganini C, Belcastro A, Tofani L, Bianchi L, Galluzzo M. Could Disease Duration Influence Response to Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis? A Retrospective Real-Life Study. *Int J Dermatol.* 2025. <https://doi.org/10.1111/ijd.17939>.
 11. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(2):173–179. <https://doi.org/10.2340/00015555-2774>.
 12. Yosipovitch G, Kwatra SHG, Mollanazar N, Ständer S, Satoh T, Laws E et al. 344 Dupilumab significantly improves itch and skin lesions in patients with prurigo nodularis: pooled results from two phase 3 trials (LIBERTY-PN PRIME and PRIME2). *Br J Derm.* 2023;188(Suppl. 2):j140.038. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljac140.038>.
 13. Gilhar A, Laufer-Britva R, Keren A, Paus R. Frontiers in alopecia areata pathobiology research. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1478–1489. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.035>.
 14. 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>.
 15. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314768>.
 16. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387(10013):40–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8).
 17. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459–473. <https://doi.org/10.1111/bjd.17869>.
 18. Foley P, Kerdraon YA, Hogden JP, Shumack S, Spelman L, Sebaratnam DF et al. Dupilumab-associated ocular surface disease: An interdisciplinary decision framework for prescribers in the Australian setting. *Australas J Dermatol.* 2022;63(4):421–436. <https://doi.org/10.1111/ajd.13924>.
 19. Wu D, Daniel BS, Lai AUX, Wong N, Lim DKA, Murrell DF et al. Dupilumab-associated ocular manifestations: A review of clinical presentations and management. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(5):1419–1442. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.02.002>.
 20. Achten R, Thijs J, van der Wal M, van Luijk C, de Graaf M, Bakker D et al. Dupilumab-associated ocular surface disease in atopic dermatitis patients: Clinical characteristics, ophthalmic treatment response and conjunctival goblet cell analysis. *Allergy.* 2023;78(8):2266–2276. <https://doi.org/10.1111/all.15717>.
 21. Ardern-Jones MR, Brown SJ, Flohr C, Hossain P, Irvine AD, Johnston GA et al. An expert consensus on managing dupilumab-related ocular surface disorders in people with atopic dermatitis 2024. *Br J Dermatol.* 2024;191(6):865–885. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae344>.
 22. Chrétien B, Dolladille C, Alexandre J, Fedrizzi S, Lelong-Boulouard V, Lambert JC, Ezine E. Dupilumab-associated arthralgia: an observational retrospective study in VigiBase®. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):464–465. <https://doi.org/10.1111/bjd.20138>.
 23. Jay R, Rodger J, Zirwas M. Review of dupilumab-associated inflammatory arthritis: An approach to clinical analysis and management. *JAAD Case Rep.* 2022;21:14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2021.12.011>.
 24. Woodbury MJ, Smith JS, Merola JF. Dupilumab-Associated Arthritis: A Dermatology-Rheumatology Perspective. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(6):859–864. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00804-5>.
 25. Napolitano M, Ruggiero A, Patruno C. Dupilumab-associated inflammatory arthritis: a literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(4):307–312. <https://doi.org/10.1093/ced/ldad390>.
 26. Napolitano M, Fabbrocini G, Patruno C. Dupilumab-associated cutaneous adverse events among adult patients with atopic dermatitis: A retrospective study. *J Dermatol.* 2023;50(7):880–887. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16764>.
 27. Napolitano M, Scalvenzi M, Fabbrocini G, Cinelli E, Patruno C. Occurrence of psoriasiform eruption during dupilumab therapy for adult atopic dermatitis: A case series. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13142. <https://doi.org/10.1111/dth.13142>.
 28. Maronese CA, Valenti M, Moltrasio C, Romagnuolo M, Ferrucci SM, Gilliet M et al. Paradoxical Psoriasis: An Updated Review of Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment Options. *J Invest Dermatol.* 2024;144(11):2364–2376. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.05.015>.
 29. Grolleau C, Calugareanu A, Demouche S, Nosbaum A, Staumont-Sallé D, Aubert H et al. IL-4/IL-13 Inhibitors for Atopic Dermatitis Induce Psoriatic Rash Transcriptionally Close to Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2023;143(5):711–721. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.10.015>.
 30. Trave I, Salvi I, Burlando M, Cozzani E, Parodi A. “De Novo” Psoriasis and Relapse of Psoriasis Induced by Dupilumab: Three New Cases and Review of the Literature. *J Clin Med.* 2023;12(19):6291. <https://doi.org/10.3390/jcm12196291>.
 31. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1339–1347. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.012>.
 32. 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>.
 33. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):443–456. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00445-7>.
 34. Blauvelt A, Wollenberg A, Eichenfield LF, Zhang H, Sierka D, Khokhar FA et al. No Increased Risk of Overall Infection in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Treated for up to 4 Years with Dupilumab. *Adv Ther.* 2023;40(1):367–380. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02322-y>.
 35. Pera V, Brusselle GG, Riemann S, Kors JA, Van Mulligen EM, Parry R et al. Parasitic infections related to anti-type 2 immunity monoclonal antibodies: a disproportionality analysis in the food and drug administration’s adverse event reporting system (FAERS). *Front Pharmacol.* 2023;14:1276340. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1276340>.
 36. Gill K, Xu J, Kozera E, Stewart T, Flora A, Frew JW. Strongyloides screening prior to dupilumab therapy in atopic dermatitis: a retrospective cohort study evaluating screening utility. *Br J Dermatol.* 2023;188(2):294–295. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljac060>.
 37. Ramanathan R, Nutman T. Strongyloides stercoralis infection in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;10(2):105–110. <https://doi.org/10.1007/s11908-008-0019-6>.
 38. Kridin K, Abdelghaffar M, Bieber K, Thaci D, Ludwig RJ. The real-world, long-term risk of infections associated with dupilumab in atopic dermatitis: A global cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025. <https://doi.org/10.1111/jdv.20724>.
 39. Paller AS, Ramien M, Cork MJ, Simpson EL, Wine Lee L, Eichenfield LF et al. Low Infection Rates With Long-Term Dupilumab Treatment in Patients Aged 6 Months to 5 Years: An Open-Label Extension Study. *Pediatr Dermatol.* 2025;42(2):251–258. <https://doi.org/10.1111/pde.15781>.
 40. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B, Lundqvist M, Bradley M. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol.* 2020;20(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00103-0>.
 41. Nicolosi S, Barei F, Romagnuolo M, Fumagalli S, Marzano AV, Ferrucci SM. Does Body Mass Index Impact the Clinical Response to Dupilumab Therapy in Atopic Dermatitis? A Monocentric Study of 170 Patients. *J Clin Med.* 2023;13(15):4559. <https://doi.org/10.3390/jcm13154559>.
 42. Tayefi M, Svedbom A, Ivert L, Lundqvist M, Ruas J, Bradley M, Johansson E. Risk Factors Associated with Weight Gain during Treatment with Dupilumab among Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv40796. <https://doi.org/10.2340/actadv104.40796>.
 43. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44–56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>.
 44. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Sallé D, Radwan A et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(10):2695–2709. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.019>.
 45. Kim PJ, Lansang RP, Vender R. A Systematic Review and Meta-Analysis of Injection Site Reactions in Randomized-Controlled Trials of Biologic Injections. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(4):358–367. <https://doi.org/10.1177/12034754231188444>.
 46. Treudler R, Delaroque N, Puder M, Simon JC, Szardenings M. Dupilumab-induced serum sickness-like reaction: an unusual adverse effect in a patient with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):e30–e32. <https://doi.org/10.1111/jdv.16782>.
 47. Jung JH, Shapero M, Kaplan B. Nonirritating skin test concentrations and a case of serum sickness to dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1314–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.12.036>.
 48. Ludriksone L, Elsner P, Schliemann S. Acquired hypersensitivity to dupilumab: first case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):e482–e483. <https://doi.org/10.1111/jdv.15807>.

49. Preuß SL, Bieber K, Vorobyev A, Recke A, Moderegger EL, Zirpel H et al. Dupilumab shows no elevated risk for maternal adverse pregnancy outcomes: A propensity-matched cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(9):1576–1587. <https://doi.org/10.1111/jdv.20670>.
50. Gregoriou S, Routsis E, Koumprentziotis IA, Papapanou M, Stratigos A. Dupilumab use for atopic dermatitis during pregnancy: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(9):e750–e755. <https://doi.org/10.1111/jdv.20570>.
51. Vestergaard C, Deleuran M. Bridging the gap: Treatment of atopic dermatitis with dupilumab during pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(9):1527–1528. <https://doi.org/10.1111/jdv.20832>.
52. Wu H, Zhu J, Yang N, Ji X, Li Z, Zhou Y et al. Atopic dermatitis relapse after treatment discontinuation and predictive factors for relapse: JAK1 inhibitors versus dupilumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2025;23(6):702–710. <https://doi.org/10.1111/ddg.15688>.
53. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):590–5.e53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.020>.
54. Vakharia PP, Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(6):771–779. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00453-7>.
55. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132–1138. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>.
56. Masson Regnault M, Shourick J, Jendoubi F, Tauber M, Paul C. Time to Relapse After Discontinuing Systemic Treatment for Psoriasis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(4):433–447. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00679-y>.
57. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365–383. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00683-2>.
58. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324–338. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3>.
59. Bakker DS, van der Wal MM, Heeb LEM, Giovannone B, Asamoah M, Delemarre EM et al. Early and Long-Term Effects of Dupilumab Treatment on Circulating T-Cell Functions in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(8):1943–1953. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.022>.
60. Mohamed MF, Bhatnagar S, Parmentier JM, Nakasato P, Wung P. Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci*. 2024;17(1):e13688. <https://doi.org/10.1111/cts.13688>.
61. Callewert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolk T, Vrbanc A, Kotol P et al. IL-4Rα Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):191–202. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.024>.
62. Greenzaid JD, Chan LJ, Chandani BM, Kiritsis NR, Feldman SR. Microbiome modulators for atopic eczema: a systematic review of experimental and investigational therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024;33(4):415–430. <https://doi.org/10.1080/13543784.2024.2326625>.
63. Bangert C, Rindler K, Krausgruber T, Alkon N, Thaler FM, Kurz H et al. Persistence of mature dendritic cells, T_H2A, and Tc2 cells characterize clinically resolved atopic dermatitis under IL-4Rα blockade. *Sci Immunol*. 2021;6(55):eabe2749. <https://doi.org/10.1126/sciimmunolabe2749>.
64. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):148–163. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.001>.
65. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273–282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0).
66. Armario-Hita JC, Galán-Gutiérrez M, Doderio-Anillo JM, Carrascosa JM, Ruiz-Villaverde R. Updated Review on Treatment of Atopic Dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33(3):158–167. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0906>.
67. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Thaçi D, Papp KA, Ständer S, Beck LA et al. Upadacitinib treatment withdrawal and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a phase 2b, randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(12):2558–2568. <https://doi.org/10.1111/jdv.19391>.
68. Pereyra-Rodríguez JJ, Herranz P, Figueras-Nart I, Perez B, Elosua M, Munera-Campos C et al. Treatment of Severe Atopic Dermatitis With Upadacitinib in Clinical Practice: Short-Term Efficacy and Safety Results. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33(3):211–213. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0831>.
69. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101–1112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019380>.
70. Gao Q, Zhao Y, Zhang J. Efficacy and safety of abrocitinib and upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(6):e16704. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16704>.
71. Porter E, O'Connor C, Murphy M. Re-engagement, quality of life, and burden of treatment in adults on dupilumab for severe atopic dermatitis-A mixed methods study. *Skin Health Dis*. 2024;4(4):e372. <https://doi.org/10.1002/ski2.372>.
72. Stölzl D, Sander N, Heratizadeh A, Haufe E, Harder I, Abraham S et al. Real-world data on the effectiveness, safety and drug survival of dupilumab: an analysis from the TREA Germany registry. *Br J Dermatol*. 2022;187(6):1022–1024. <https://doi.org/10.1111/bjd.21794>.
73. Barei F, Calzari P, Valtellini L, Chieffo Gallo A, Perego G, Tavecchio S et al. Five-year real-world drug survival of dupilumab in severe atopic dermatitis and associate predictors. *J Dermatolog Treat*. 2024;35(1):2404718. <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2404718>.
74. Kimball AB, Delevry D, Yang M, Chuang CC, Wang Z, Bégo-Le-Bagousse G et al. Long-Term Effectiveness of Dupilumab in Patients with Atopic Dermatitis: Results up to 3 Years from the RELIEVE-AD Study. *Dermatol Ther*. 2023;13(9):2107–2120. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00965-5>.
75. Sun Y, Liu H, Gao Y, Sang H, Kong Q. Effects of dupilumab on quality of life in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2025;16:1587977. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1587977>.

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: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

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, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института; Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru
Sofya I. Artemyeva, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Researcher of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

Акне: выявление ключевых факторов и лечение фиксированной комбинацией «адапален + метронидазол»

И.М. Хисматулина^{1,2✉}, xomenko-aa@mail.ru, С.А. Лисовская^{1,3,4}, Я.Э. Герман^{2,5}, О.А. Кравцова⁴, А.М. Сеница⁶, М.И. Богачев⁶, А.Р. Каюмов⁴

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

² ООО «Здоровье семьи 1»; 420124, Россия, Казань, ул. Чистопольская, д. 15

³ Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; 420015, Россия, Казань, ул. Большая Красная, д. 67

⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

⁵ Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

⁶ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 5ф

Резюме

Введение. Поиск эффективного подхода к лечению акне vulgaris затрудняется сложным взаимодействием факторов, влияющих на течение и исход заболевания.

Цель. Выявить ключевые ассоциации факторов развития и тяжести течения акне с помощью реконструкции байесовской сети и сделать анализ результатов лечения фиксированной комбинацией адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель.

Материалы и методы. Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. в г. Казани, были включены 650 пациентов с акне, средний возраст – $23,0 \pm 3,7$ года. Изучаемые параметры включали: неизменяемые (общие характеристики, данные анамнеза) и изменяемые (лабораторные показатели, морфофункциональные параметры и состав микробиоты кожи лица) факторы. Полученными параметрами стали клинические характеристики и дерматологические индексы. На первом этапе была реконструирована непараметрическая байесовская сеть. На втором этапе была выделена группа пациентов с акне легкой и средней степени ($n = 56$), которой проведено лечение гелем адапален 0,1% + метронидазол 1% (препарат Метрогил® А) в течение 12 нед.

Результаты. Наружная терапия в группе пациентов с акне легкой и средней степени, имевших нарушения микробиома кожи лица ($n = 56$), препаратом адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель была эффективна: клиническая ремиссия наступила у 60,7% ($n = 34$), значительное улучшение – у 37,5% ($n = 21$). Нежелательные местные реакции характеризовались легкой степенью выраженности и не требовали отмены препарата.

Выводы. Представленный подход полезен для визуализации сложных взаимосвязей между факторами и клиническими исходами при анализе мультифакториальных заболеваний. Основанная на результатах анализа наружная терапия акне (адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель) в группе пациентов, имевших нарушения микробиома кожи лица, показала эффективность, безопасность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: акне, мультифакториальный дерматоз, байесовская сеть, морфофункциональные параметры кожи лица, микробиом кожи лица, топическая терапия, комбинации адапалена, метронидазол, адапален

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант №24-14-00194.

Авторы выражают благодарность ООО «Юник Фармасьютикал Лабораториз» за содействие в публикации статьи.

Для цитирования: Хисматулина ИМ, Лисовская СА, Герман ЯЭ, Кравцова ОА, Сеница АМ, Богачев МИ, Каюмов АР. Акне: выявление ключевых факторов акне и лечение фиксированной комбинацией «адапален + метронидазол».

Медицинский совет. 2025;19(14):125–135. <https://doi.org/10.21518/ms2025-340>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Revealing the key factors associated with acne development and treatment with a fixed combination adapalene + metronidazole

Irina M. Khismatulina^{1,2✉}, xomenko-aa@mail.ru, Svetlana A. Lisovskaya^{1,3,4}, Yana E. German^{2,5}, Olga A. Kravtsova⁴, Aleksandr M. Sinitca⁶, Mikhail I. Bogachev⁶, Airat R. Kayumov⁴

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Family Health 1 LLC; 15, Chistopolskaya St., Kazan, 420124, Russia

³ Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia

⁴ Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

⁵ Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

⁶ St Petersburg Electrotechnical University "LETI"; 5f, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. The search for an effective approach to the treatment of acne vulgaris is complicated by the complex interaction of factors influencing the course and outcome of the disease.

Aim. To identify key associations of acne development factors and severity by reconstructing a Bayesian network and analyzing the results of treatment with a fixed combination of adapalene 0.1% + metronidazole 1% (Metrogyl® A gel).

Materials and methods. The study was conducted from 2023 to 2025 in Kazan, 650 patients with acne were included, the average age was 23 ± 3.7 years. The independent parameters included: general characteristics, medical history, various clinical parameters depending on independent ones included: laboratory parameters, morphofunctional parameters and composition of the microbiota of the facial skin. The resulting parameters of the model were clinical characteristics and dermatological indices. At the first stage, a nonparametric Bayesian network was reconstructed. At the second stage, a group of patients with mild to moderate acne ($n = 56$) were treated with adapalene 0.1% + metronidazole 1% gel for 12 weeks.

Results. The factors influencing the development and course of acne were identified, and two clusters of highly related features that describe the influence of hormone-associated and microbial pathogenesis factors were formed. Topical therapy in the group of patients with mild and moderate acne who had disorders of the skin microbiome ($n = 56$) with adapalene 0.1% + metronidazole 1% gel was effective: clinical remission occurred in 60.7% ($n = 34$), significant improvement in 37.5% ($n = 21$). Local adverse reactions were characterized by mild severity and did not require drug withdrawal.

Conclusions. The present approach is useful for visualization of complicated relationships between factors and clinical outcomes for analysis of complex relationships between factors and clinical outcomes in the analysis of multifactorial diseases. Based on the results of the analysis, topical acne therapy (adapalene 0.1% + metronidazole 1%, gel) in a group of patients with skin microbiome disorders showed efficacy, safety and good tolerability.

Keywords: acne, multifactorial dermatosis, Bayesian network, morphofunctional parameters of facial skin, microbiome of facial skin, topical therapy, adapalene combinations, metronidazole, adapalene

Acknowledgements. This research was funded by the Russian Science Foundation (grant No. 24-14-00194). The authors express their gratitude to Unique Pharmaceutical Laboratories LLC for their assistance in publishing the article.

For citation: Khismatulina IM, Lisovskaya SA, German YaE, Kravtsova OA, Sinitca AM, Bogachev MI, Kayumov AR. Revealing the key factors associated with acne development and treatment with a fixed combination adapalene + metronidazole. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):125–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-340>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Acne vulgaris – часто встречающийся хронический многофакторный дерматоз. Согласно глобальным данным 2019 г., общая распространенность составила 231,2 млн случаев заболевания, из них выявлено 117,4 млн новых случаев акне; за последние 30 лет рост составил 48% [1]. Пик заболеваемости (до 85%) отмечается в группе 12–24 лет [1–4]. Характеризуется хроническим поражением кожи с воспалительными высыпаниями на лице, часто приводящими к рубцеванию. Существующая необходимость длительного дорогостоящего лечения снижает качество жизни пациентов, сопоставима с астмой, псориазом, артритом [5, 6].

Сложность патогенеза акне обусловлена множеством взаимодействующих факторов: гиперсекрецией кожного сала, фолликулярным гиперкератозом, гиперколонизацией *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспалением в сально-волосяном фолликуле [6, 7]. Генетическая предрасположенность обуславливает тип секреции сальных желез и играет важную роль в формировании гиперандрогении. Гиперплазия сальных желез и избыточное выделение себума зависят от андрогенов, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), инсулина и гормона роста [8]. Основные факторы риска акне: семейный анамнез, раннее начало заболевания, гиперсеборея, гиперандрогения у женщин, особенности

локализации патологического процесса и тяжелые формы болезни [9–11]. Микробиом кожи лица – критический участник патогенеза акне [12, 13]. *C. acnes* – ключевой микроорганизм; его патогенные штаммы активируют иммунные рецепторы, запуская выработку провоспалительных цитокинов и воспаление в фолликуле [14–18]. Важную роль играют взаимодействия *C. acnes* с другими микроорганизмами, входящими в состав микробиоты кожи лица: *S. aureus*, *Malassezia spp.* и *Demodex* [9, 18, 19, 20]. По мере хронизации акне-процесса меняется микробный пейзаж: доминирование *C. acnes* и *M. furfur* сменяется ростом роли *Staphylococcus spp.* и *Candida spp.* при прогрессировании воспаления [21]. Внешние факторы (экспозом): диета, лекарства, загрязнения, стресс, климат) значительно влияют на развитие и течение акне [11, 17].

Как правило, для лечения акне используются препараты, снижающие выработку кожного сала или гиперкератоз фолликулов (местные и системные ретиноиды), обладающие противовоспалительным и антибактериальным действием (азелаиновая кислота, бензоилпероксид, антибиотики), а также антиандрогены. Ведение пациента включает рекомендации по уходу за кожей лица, коррекцию образа жизни и питания, а также косметические процедуры. Однако из-за того, что акне носит многофакторный характер, не существует универсального подхода к лечению пациентов. Эффективное ведение пациентов требует выделения ключевых

модифицируемых (экспосом, микробиом) и немодифицируемых (генетика, пол, возраст) факторов риска. Персонализация терапии с учетом вклада каждого фактора, особенностей микробиоты и переносимости лечения – ключ к целенаправленному воздействию, предотвращению тяжелых/рецидивирующих форм и избеганию полипрагмазии [2, 4, 7, 8].

Однако последняя задача осложняется сложным взаимодействием механизмов, влияющих на результаты тестов, что приводит к их нелинейной взаимозависимости. Более того, различные тесты используют разные шкалы, с нормализацией или без нее, что еще больше затрудняет извлечение конкретных компонентов из результатов отдельных тестов.

Чтобы преодолеть эти ограничения, мы используем недавно предложенную методологию моделирования [22] с собственными модификациями [23]. Основная цель состоит в том, чтобы реконструировать взаимосвязи между результатами различных входящих и исходящих параметров из корреляций между ними в изучаемой когорте в форме модели байесовской сети. Мы используем эту модель для выявления ключевых факторов, приводящих к началу или обострению акне, используя данные, собранные при обследовании 650 пациентов в течение 3 лет. Дизайн байесовской сети обеспечивает сходство статистических характеристик наблюдаемых параметров, тем самым преодолевая проблему потенциально нелинейной взаимозависимости. После предварительного экспертного выбора параметров и предлагаемых зависимостей рассчитывается корреляционная матрица. Затем байесовская сеть конструируется с выбранным порогом корреляции Симпсона. Функциональность подхода продемонстрирована на анализе набора данных, состоящего из анамнеза и различных клинических и диагностических параметров 650 пациентов с различными стадиями/уровнями акне, обследованных в 2023–2025 гг.

Цель – выявление ключевых ассоциаций факторов развития и тяжести течения акне с помощью реконструкции байесовской сети и анализ результатов лечения фиксированной комбинацией «адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе была реконструирована непараметрическая байесовская сеть, выявлены ключевые факторы, влияющие на тяжесть клинического течения акне. На втором этапе на основании выявленных данных была выделена группа пациентов с акне легкой и средней степени ($n = 56$), которой было проведено лечение гелем адапален 0,1% + метронидазол 1% (Метрогил® А, регистрационный номер ЛП-№(005654)-(РГ-РУ)), Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия, в течение 12 нед.

Пациенты и данные

Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. в г. Казани (Республика Татарстан, Российская Федерация). В исследование были включены 650 пациентов с акне (189 мужчин и 461 женщина) в возрасте от 18 до 49 лет (68 пациентов

в возрасте от 18 до 20 лет; 538 – в возрасте от 20 до 29 лет; 42 – в возрасте от 30 до 39 лет; 2 – в возрасте от 40 до 49 лет); средний возраст составил $23,0 \pm 3,7$ года. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при Казанском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии (10.11.2023, регистрационный №4). От каждого участника было получено письменное информированное согласие. У всех пациентов собирали анамнез, проводили визуальный осмотр кожи, включая подсчет количества воспалительных (папуло-пустул, узлов) и невоспалительных поражений (комедонов, рубцов), лабораторные и инструментальные исследования (определение морфофункциональных показателей кожи лица). У 256 пациентов (39,5%) наблюдалась папуло-пустулезная форма акне легкой и средней степени тяжести, у 197 (30,3%) – папуло-пустулезная форма акне тяжелой степени, у 197 (30,2%) – конглобатная форма акне. Для оценки влияния на качество жизни использовался опросник дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Полученные данные были использованы для формирования набора данных.

В качестве независимых параметров модели были включены: возраст, пол, фототип по Фицпатрику, наследственность, предыдущие характеристики заболевания (продолжительность, предыдущее лечение), факторы экспозомы, способствующие началу или обострению акне (стресс, диета, климат, прием лекарств, травма кожи, предменструальный синдром; то есть характеристики, управляемые генетическим и фенотипическим фоном, а также образом жизни. Среди наследственных факторов рассматривалось наличие акне на трех уровнях семейного анамнеза. Таким образом, семейный анамнез 1 включал родителей, братьев/сестер и детей; семейный анамнез 2 включал бабушек и дедушек, тетей, дядей, племянников, кузенов; все остальные относились к семейному анамнезу 3. Также в анализ были включены генотипы по SNP G/A гена *TNF α* (rs1800629) и G/A гена *TLR2* (rs5743708). При этом в качестве первого уровня в модели (независимые признаки) выбрано наличие сопутствующих заболеваний (атопия, заболевания желудочно-кишечного тракта, инсулинорезистентность, заболевания лор-органов, щитовидной железы, гинекологическая патология, инфекции кожи и слизистых оболочек), гормональные показатели (тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (сТ4), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛП), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС), свободный тестостерон (Т), пролактин (П), 17-ОН-прогестерон (17-ОН-П)).

Далее в модель были включены клинические параметры, зависящие от независимых, описанных выше: биохимические параметры крови (холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, индекс атерогенности), морфофункциональные параметры кожи лица (влажность кожи, себуметрия, степень выраженности рельефа кожи, кератин, пигментация, размер пор) и диагностические представители микробиоты кожи лица (*C. acnes*, *S. aureus*, *M. furfur*, *C. albicans*, *C. non-albicans*), а также клещи *Demodex*.

Наконец, результирующими параметрами модели стали клинические характеристики акне (папуло-пустулы,

узлы, комедоны, пигментация, постакне и рубцы) и дерматологические индексы (дерматологический индекс акне (ДИА), глобальная оценка исследователя (IGA), индекс тяжести рубцов Goodman, ДИКЖ).

Реконструкция байесовской сети.

Методологическая концепция

Байесовские сети (БС) – распространенный тип вероятностной модели, основанной на направленных ациклических графах. Узлы графа соответствуют наблюдаемым случайным величинам, а ребра характеризуют взаимодействия между ними. Направление ребер отражает отношения «предок – потомок» между узлами. БС активно используются для выявления и визуализации значимых взаимосвязей между наблюдаемыми переменными, а также для вывода конкретных переменных на основе наблюдений за другими переменными [24–29].

Количественное описание сети БС требует знания маргинальных распределений для узлов без предков и условных распределений, описывающих взаимосвязи между переменными. Важно отметить, что узлы, соответствующие условно независимым переменным, не связаны напрямую ребрами; это обычно проявляется в исчезающей частной корреляции между ними. Хотя, строго говоря, исчезающая корреляция подтверждает независимость только для совместно распределенных по Гауссу переменных, в большинстве практических сценариев частные корреляции (или их отсутствие) могут быть использованы в качестве метрики условной зависимости (или независимости) и, следовательно, для параметризации сетей БС [30, 31].

Отсутствие *априорной* информации о совместном распределении анализируемых переменных компенсируется концепцией непараметрической байесовской сети (NPBN). В этом случае взаимосвязь между переменными обычно количественно оценивается непараметрическим коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Для количественной оценки взаимосвязей между переменными обычно используется условная непараметрическая (ранговая) частная корреляция, а исчезающие непараметрические коэффициенты частной корреляции интерпретируются как указание на ортогональность соответствующих переменных. Это требование менее строгое, чем независимость, но приемлемо в большинстве практических приложений.

Идентификация модели

Мы использовали двухэтапную процедуру реконструкции NPBN. На первом этапе были выбраны интересующие переменные, и предполагаемые отношения «предок–последователь» между ними были определены экспертной оценкой в зависимости от тестируемого сценария. В нашем случае узлы, соответствующие возрасту, полу, наследственности, экспозому, гормональному статусу и свойствам кожи, были установлены как независимые параметры (предки). Узлы, соответствующие дерматологическим индексам и клиническим исходам, были спроектированы как последователи (зависимые параметры). Затем были оценены частные корреляции Спирмена между

всеми выбранными переменными, и граф, соединяющий узлы, был построен и проверен на наличие циклов. Если цикл был найден, он был устранен путем исключения ребра, соответствующего самой слабой частной корреляции в этом цикле. Эта процедура повторялась до тех пор, пока граф не становился полностью ациклическим.

Анализ результатов терапии фиксированной комбинацией адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель (препарат Метрогил® А)

Проведено прямое открытое неконтролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости геля адапален 0,1% + метронидазол 1%. В исследовании приняли участие пациенты с акне легкой и средней степени ($n = 56$) с нарушением микробиоты кожи лица.

Критерии включения: лица старше 18 лет, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с акне со значением IGA не более 3 и сопутствующим нарушением микробиома кожи лица.

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

Продолжительность исследования составила 12 нед.

Описание медицинского вмешательства

С целью изучения эффективности и безопасности наружной терапии гелем адапален 0,1% + метронидазол 1% из 650 больных была сформирована группа ($n = 56$) пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени, имевших нарушения микробиома кожи лица от 18 до 35 лет, средний возраст – $22,6 \pm 4,6$ года, мужчин – 21, женщин – 35. Препарат адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель наносили тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки (вечером) в течение 12 нед.

Параметры исследования

Индекс IGA (Investigator Global Assessment) предназначен для определения тяжести дерматоза. Минимальное значение IGA – 0 баллов (чистая кожа), максимальное значение – 5 баллов (очень тяжелая степень акне). Оценивалась динамика снижения абсолютного показателя IGA (%) в сравнении между исходными значениями на 4, 8 и 12-й нед. терапии, клинически значимым считали снижение $IGA \geq 2$ и достижение $IGA0/1$;

Результаты терапии после окончания исследования: клиническая ремиссия – уменьшение IGA на 95–100%; значительное улучшение – уменьшение IGA на 80–94%; улучшение – уменьшение IGA на 50–79%; незначительное улучшение – уменьшение IGA на 30–49%; без эффекта – снижение индекса менее чем на 30%; ухудшение – увеличение индекса IGA не менее чем на 10% от исходных значений;

Количество пациентов с нежелательными явлениями, зарегистрированными до окончания терапии. Оценка симптомов (шелушение, эритема, субъективные ощущения: сухость и жжение) проводилась на 4, 8 и 12-й нед. лечения.

Переносимость местной терапии на 2, 6, 12-й нед. Оценивались эритема, сухость, шелушение по шкале от 0 до 3 баллов, 0 баллов – отсутствие симптома, 1 – легкая степень выраженности, 2 – умеренная степень выраженности, 3 – сильно выраженный симптом.

Статистический анализ медико-биологических данных: результаты были обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 12.0). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. Для сравнения выборки использован *t*-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы – соответствующий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление ключевых факторов, определяющих развитие акне, с помощью байесовского сетевого анализа

Предложенный подход и разработанное программное обеспечение были апробированы на базе данных, включающей анамнез и различные клинико-диагностические параметры 650 пациентов с различными стадиями акне, обследованных в 2023–2025 гг. в г. Казани (Республика Татарстан, Российская Федерация). От каждого участника было получено письменное информированное согласие.

На первом этапе был проанализирован весь набор данных и получена корреляционная матрица Спирмена. Затем была реконструирована непараметрическая байесовская сеть с коэффициентами корреляции Спирмена 0,3 и 0,5. На *рис. 1* представлено графическое представление непараметрической байесовской сети, позволяющее оценить влияние различных независимых факторов на клинические исходы в когорте пациентов. Узлы сети соответствуют конкретным параметрам (входным или независимым переменным), а ребра сети – коэффициентам корреляции Спирмена между соответствующими параметрами для тех же пациентов.

На *рис. 1А* представлена реконструкция байесовской сети с порогом корреляции 0,30, отражающая взаимозависимость различных факторов и клинических исходов у пациентов с акне. Полученная модель не противоречит общепринятым закономерностям и постулатам и в то же время позволяет выявить ключевые факторы, определяющие те или иные конечные результаты.

Как видно из *рис. 1А, 1В*, независимые признаки, т. е. те, которые можно предположить в качестве причин заболевания, расположены на верхних уровнях, а исходы – на нижних. Более того, на этом пороге наблюдается формирование двух отчетливо выраженных кластеров признаков с высокой степенью взаимосвязи внутри. При этом для обоих кластеров одним из определяющих факторов является предшествующее лечение изотретиноином, что позволяет предположить выявление клинически значимых закономерностей у пациентов с рецидивирующим акне после терапии системными ретиноидами.

В первом кластере отчетливо прослеживается зависимость воспалительных элементов акне (папуло-пустул,

узлов) от уровня 17-ОН-прогестерона и параметров, влияющих на фолликулярный гиперкератоз (гинекологические заболевания в анамнезе, предшествующее лечение акне комбинированными оральными контрацептивами с антиандрогенным эффектом (КОК), атопия). Выраженный гормонально-индуцированный фолликулярный гиперкератоз приводит к формированию узлов – наиболее прогностически неблагоприятных клинических проявлений. Исходные морфофункциональные параметры (фолликулярный гиперкератоз, размер пор и пигментация в Т-зоне лица) влияют на формирование воспалительных и невоспалительных элементов акне (узлы, комедоны). В свою очередь, клинико-анамнестические признаки (папуло-пустулы, узлы, комедоны, пигментированные постакне и рубцы, а также предшествующее лечение изотретиноином) определяют значения всех дерматологических индексов (ДИА, IGA, индекс тяжести рубцов Goodman, ДИКЖ), по которым оценивается тяжесть заболевания. Таким образом, взаимосвязи первого кластера характеризуют гормонально-ассоциированный вариант течения тяжелых форм акне, резистентных к наиболее распространенным видам системной терапии (ретиноиды, КОК).

Второй кластер выявляет связь между наличием диагностически значимых микроорганизмов микробиоты кожи лица, наследственностью, данными анамнеза о предшествующей антибактериальной терапии и сопутствующей лор-патологией. Так, наличие у пациента родственников с акне (семейный анамнез 1, семейный анамнез 2, семейный анамнез 3) коррелирует с высокой колонизацией *C. acnes* – ключевым микроорганизмом, активирующим воспалительный процесс в сально-волосяном фолликуле, а также другими микроорганизмами, обладающими дополнительным провоспалительным потенциалом (*M. furfur*, *C. albicans*, *C. non-albicans*). Полиморфизм TNF- α AA в высокой степени ассоциирован с нарушением водно-липидного барьера, приводящим к снижению гидратации кожи в Т-зоне лица, что, в свою очередь, способствует избыточной колонизации *C. acnes* и *C. albicans*. Предшествующая антибактериальная терапия с последующим рецидивом акне, а также наличие сопутствующих лор-заболеваний являются факторами риска избыточной колонизации *S. aureus* – микроорганизмом, усугубляющим течение и затрудняющим лечение акне. Таким образом, взаимосвязи второго кластера характеризуют нарушения микробиома кожи лица, что отражает микробный фактор патогенеза заболевания.

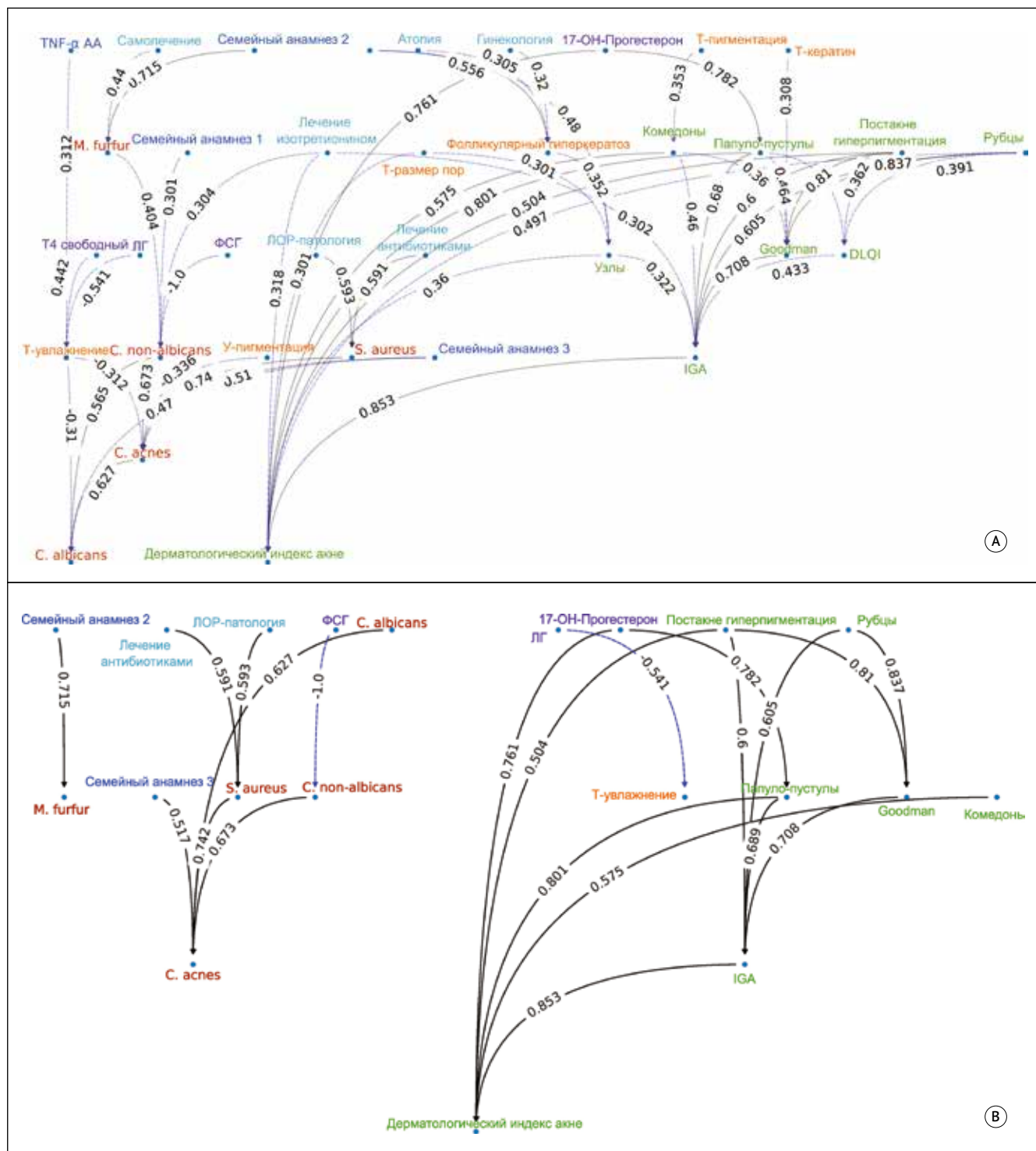
Для выявления факторов с наибольшей взаимозависимостью график был реконструирован с порогом корреляции 0,5 (*рис. 1В*). Как видно, отчетливо выделяются две группы факторов, тесно связанных либо с характеристиками микробиоты кожи (левая часть), либо с дерматологическими параметрами (правая часть), что позволяет предположить основные факторы, ответственные за исходы у пациентов исследуемой когорты.

Генетические маркеры и наследственность

Генотип AA гена TNF α (rs1800629) ассоциирован с повышенной колонизацией лица *C. acnes* и *C. albicans* за счет снижения гидратации кожи в Т-зоне лица. Как видно из *рис. 1А, В*, наличие у пациента дальних

● **Рисунок 1.** Граф байесовского сетевого анализа для оценки влияния независимых факторов на клинические исходы. Числа по краям обозначают парные ранговые корреляции Спирмена между имеющимися наблюдениями. Использовались связи с корреляциями Спирмена выше 0,30 (A) или 0,50 (B)

● **Figure 1.** The Bayesian Network Graph for inferring the impact of independent factors on the clinical outcomes. Numbers at edges denote Spearman's pairwise rank correlations between available observations. The relationships with Spearman's correlations higher than 0.30 (A) or 0.50 (B) have been used



родственников с акне (семейный анамнез 3) имеет сильную корреляцию (коэффициент корреляции 0,51) с высокой обсемененностью *S. acnes* ($>10^3$ – 10^5 КОЕ/там), клинически значимого микроорганизма развития акне. При наличии дерматоза у родственников второй

степени родства (семейный анамнез 2) существует сильная связь (коэффициент корреляции 0,715) с наличием на коже лица липофильных дрожжей *M. furfur*, обладающих провоспалительным потенциалом в отношении сально-волосяного фолликула. Наконец, факторы

семейного анамнеза (семейный анамнез 1 и семейный анамнез 3) ассоциированы (коэффициенты корреляции 0,3 и 0,51 соответственно) с появлением в микробиоме дрожжей *C. albicans*, *C. non-albicans*, не являющихся резидентными для кожи лица. При этом наибольшая степень ассоциации развития акне наблюдается с наличием заболевания у дальних родственников второй линии родства, что становится заметным при повышении порога значимости корреляции (рис. 1В).

Предшествующие характеристики заболевания

Значимым фактором тяжелого персистирующего течения акне является предшествующее лечение, что свидетельствует о резистентности заболевания к терапии. Так, рецидив акне, возникший после курса системной терапии изотретиноином, характеризуется тяжелым течением с высокими значениями ДИА и IGA (коэффициенты корреляции 0,318 и 0,301 соответственно), а также нарушениями микробиоты кожи лица с появлением в ее составе *C. non-albicans* (коэффициент корреляции 0,304). Предшествующая антибиотикотерапия приводит к высокому присутствию (коэффициент корреляции 0,591) *S. aureus*. Предшествующее применение женщинами комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным действием коррелирует (коэффициент корреляции 0,556) с фолликулярным гиперкератозом – одним из основных факторов патогенеза акне. Самолечение приводит к нарушению микробиоты с увеличением присутствия *M. furfur* (коэффициент корреляции 0,44).

Факторы экспоза и сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания влияют на основные факторы патогенеза акне. Так, наличие в анамнезе гинекологических (коэффициент корреляции 0,33) и аллергических (коэффициент корреляции 0,3) заболеваний коррелирует с фолликулярным гиперкератозом, а лор-патология приводит к изменению состава микробиома и появлению *S. aureus* (коэффициент корреляции 0,59) в ассоциации с *C. acnes*. Обострение акне под влиянием стресса и предменструального синдрома (ПМС) ассоциировано с сопутствующей дислипидемией – повышением уровня холестерина (коэффициент корреляции 0,4) и ТГ (коэффициент корреляции 0,48) соответственно.

Гормональный статус

Среди лабораторных показателей наиболее значимым является 17-ОН-прогестерон (коэффициент корреляции 0,782), предшественник синтеза эндогенных стероидов, который коррелирует с появлением папуло-пустул, основных элементов акне. Гормоны существенно влияют на параметры кожного барьера. Нарушение синтеза свободного Т4 в щитовидной железе снижает гидратацию в Т-зоне лица (коэффициент корреляции 0,442). Существует отрицательная корреляция между уровнем ЛГ и гидратацией в Т-зоне лица (коэффициент корреляции 0,541), что, в свою очередь, влияет на состав микробиома кожи. Существует отрицательная корреляция между уровнем ФСГ и *C. non-albicans* (коэффициент

корреляции 1,0). Таким образом, гормональные показатели напрямую или косвенно влияют на клинические проявления акне, морфофункциональные показатели и состав микробиома кожи лица.

Морфофункциональные показатели кожи лица

Два наиболее важных морфофункциональных индекса кожи лица в изучаемой модели – фолликулярный гиперкератоз и размер Т-пор – общепризнанные звенья патогенеза акне. Под влиянием неизменяемых параметров: предшествующего использования КОК (коэффициент корреляции 0,556), наличия в анамнезе гинекологических (коэффициент корреляции 0,32) и аллергических (коэффициент корреляции 0,305) заболеваний нарушение фолликулярной кератинизации коррелирует с образованием узлов (коэффициент корреляции 0,352), критерием тяжелого течения заболевания. Расширенные размеры пор в Т-зоне лица также способствуют развитию узлов (коэффициент корреляции 0,301) и коррелируют с высоким индексом ДИА (коэффициент корреляции 0,301). Повышенная кератинизация в Т-зоне лица связана с высоким индексом тяжести рубцов Goodman (коэффициент корреляции 0,308). Положительная связь выявлена между показателем Т-пигментации и количеством комедонов (коэффициент корреляции 0,36). Показатель влажности кожи зависит от наличия АА полиморфизма в гене *TNF α* (rs1800629) (коэффициент корреляции 0,312), уровня свободного Т4 (коэффициент корреляции 0,442), уровня ЛГ (коэффициент корреляции 0,541). При снижении влажности кожи в Т-зоне увеличивается колонизация *C. acnes* (коэффициент корреляции 0,312) и *C. albicans* (коэффициент корреляции 0,31).

Клинические признаки

Основными элементами акне являются воспалительные: папуло-пустулы, узлы и невоспалительные: комедоны, пигментные и рубцовые постакне. На формирование воспалительных элементов существенное влияние оказывает дисбаланс стероидных гормонов, фолликулярный гиперкератоз и сопутствующая патология.

Дерматологические индексы (ДИА, IGA, индекс тяжести рубцов Goodman, ДИКЖ) отражают тяжесть заболевания и его влияние на качество жизни. Наибольшее влияние на ДИА оказывают количество папуло-пустул (коэффициент корреляции 0,801), узлов (коэффициент корреляции 0,301), комедонов (коэффициент корреляции 0,575), пигментных (коэффициент корреляции 0,504) и рубцовых постакне (коэффициент корреляции 0,497), а также наличие в анамнезе предшествующей терапии системным изотретиноином (коэффициент корреляции 0,318). Уровень IGA зависит от тяжести и распространенности процесса, сформированного папуло-пустулами (коэффициент корреляции 0,68), узлами (коэффициент корреляции 0,322), комедонами (коэффициент корреляции 0,46), пигментными (коэффициент корреляции 0,6) и рубцовыми постакне (коэффициент корреляции 0,605), данных о предшествующей терапии системным изотретиноином (коэффициент корреляции 0,302). На индекс

тяжести рубцов Goodman влияют количественные показатели пигментных (коэффициент корреляции 0,81) и рубцовых поставке (коэффициент корреляции 0,837), непосредственно его формирующих, а также отражающих тяжесть по шкале IGA (коэффициент корреляции 0,708). Наличие элементов акне: папуло-пустул (0,81), пигментных (0,362) и рубцовых поставке (0,391) влияет на качество жизни пациентов (ДИКЖ). Все дерматологические индексы взаимосвязаны, что отражается в высоких коэффициентах корреляции между ними и свидетельствует о том, что любой из них является надежным инструментом оценки тяжести акне. Уровень 17-ОН-прогестерона является решающим для формирования основных воспалительных элементов акне (папуло-пустул), от которых зависят показатели ведущих дерматологических индексов. 17-ОН-прогестерон является общепринятым диагностическим маркером гиперандрогении, которая активирует гиперплазию сальных желез и избыточную продукцию кожного сала. Факторами, ассоциированными с высокими значениями дерматологических индексов и, соответственно, с тяжелым течением акне, являются и элементы поставке (рубцы и пигментация), свидетельствующие о длительном, рецидивирующем течении заболевания и интенсивном воспалительном характере процесса, затрагивающего глубокие слои дермы (рис. 1В).

Микробиота кожи лица

Микробное звено патогенеза акне представлено в первую очередь *S. acnes*, причем высокая обсемененность имеет выраженную корреляцию (0,51) с семейным анамнезом. Влияние данных корнеометрии на колонизацию *S. acnes* выражается отрицательной корреляцией между выявлением этого микроорганизма и уровнем гидратации кожи (-0,312) и пигментацией U (-0,336). Наличие в анамнезе предшествующей антибиотикотерапии (0,591) и сопутствующей лор-патологии (0,593) обуславливает появление *S. aureus* на коже лица. Микотическая биота в себорейной зоне представлена преимущественно липофильными дрожжами *M. furfur*, частота выявления которых зависит от семейного анамнеза (0,715) и самолечения (0,44). Эти микроорганизмы взаимодействуют с другими участниками микробиоты кожи лица. Так, *S. acnes* образует ассоциации с *S. aureus* (0,74), *C. albicans* (коэффициент корреляции 0,627) и *C. non-albicans* (коэффициент корреляции 0,673). Присутствие *M. furfur* в микробиоте кожи лица ассоциировано с *C. non-albicans* (коэффициент корреляции 0,404). Следует отметить, что все условно-патогенные микроорганизмы, входящие в состав микробиоты кожи лица, обладают провоспалительным потенциалом и могут усиливать воспаление при акне.

Анализ результатов лечения фиксированной комбинацией адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель (препарат Метрогил® А)

В связи с тем что нарушения микробиома кожи лица можно рассматривать в качестве одного из ключевых параметров для ведения пациентов с акне, улучшение течения заболевания можно ожидать при применении комбинированных топических препаратов, модулирующих как

процессы дифференцировки фолликулярных эпителиальных клеток, гиперсекреции себума и воспаления, так и коррекцию микробиома кожи путем назначения антимикробных препаратов широкого спектра действия, направленных на бактериальную и грибковую флору. Одним из примеров наружного препарата комбинированного действия является зарегистрированный в России для лечения акне в 2020 г. гель Метрогил® А, который содержит адапален, обладающий комедонолитической, себостатической и противовоспалительной активностью, подавляющей метаболизм арахидоновой кислоты, AP-1 факторы и экспрессию Toll-подобных рецепторов 2-го типа; а также метронидазол – противомикробный препарат, активный в отношении простейших, анаэробов, проявляющий умеренную противогрибковую активность. Следует отметить, что изучаемая фиксированная комбинация не содержит антибиотик и не провоцирует развитие антибиотикорезистентности [32].

Эффективность терапии

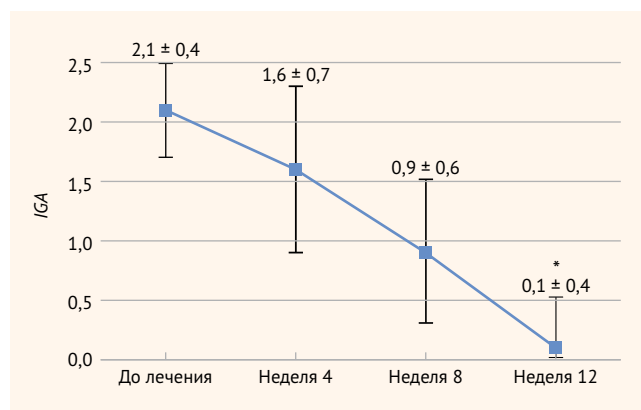
С целью изучения эффективности, безопасности и переносимости наружной терапии гелем адапален 0,1% + метронидазол 1%, (Метрогил® А) из 650 больных была сформирована группа (n = 56) пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени от 18 до 35 лет, средний возраст – $22,6 \pm 4,6$ года, мужчин – 21, женщин – 35, имевших нарушения микробиома кожи лица. Препарат адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель наносили тонким слоем на пораженные участки очищенной и сухой кожи 1 раз в сутки (вечером) в течение 12 нед.

Среди общих характеристик пациентов с акне (n = 56) и сопутствующим нарушением микробиома кожи лица следует отметить, что длительность заболевания составила $8,1 \pm 2,3$ года, что достоверно дольше, чем продолжительность заболевания у пациентов когорты n = 650 – $5,0 \pm 4,3$ года, что свидетельствует о персистирующем характере процесса (p < 0,05).

Среднее значение индекса IGA до лечения было $2,1 \pm 0,4$, при этом основную долю пациентов по степени тяжести составили пациенты с IGA2 – 44,6% (n = 25). На 4-й нед. терапии среднее значение IGA снизилось до $1,6 \pm 0,7$; 25% пациентов (n = 14) достигли IGA0/1 (чистая/почти чистая кожа). На 8-й нед. терапии среднее значение IGA уменьшилось до $0,9 \pm 0,6$; целевого показателя IGA0/1 (чистая/почти чистая кожа) достигли 53 пациента 94,6%. Среднее значение индекса IGA после лечения достоверно снизилось по отношению к исходному показателю и составило $0,1 \pm 0,4$ (p = 0,002). Для всей исследованной группы доля пациентов, достигших IGA0/1 (чистая/почти чистая кожа) на 12-й нед. терапии, составила 98,2% (n = 55) (рис. 2, 3).

При оценке терапевтической эффективности с помощью индекса IGA в процессе лечения у всех пациентов с акне легкой и средней степени тяжести и сопутствующим нарушением микробиома была выявлена положительная динамика. Так, на 4-й нед. терапии клиническая ремиссия наступила у 10,7% (n = 6), значительное улучшение – у 14,3% (n = 8), улучшение – у 73,2% (n = 41),

- **Рисунок 2.** Динамика индекса IGA в группе пациентов с акне (n = 56) до начала лечения, на 4, 8, 12-й нед. лечения
- **Figure 2.** Dynamics of the IGA index in the group of acne patients (n = 56) before the start of treatment, at 4, 8, 12 weeks of treatment



Примечание: *p = 0,002.

- **Рисунок 4.** Результаты терапии у пациентов с акне в группе (n = 56), %
- **Figure 4.** Therapy results in patients with acne in group (n = 56), %



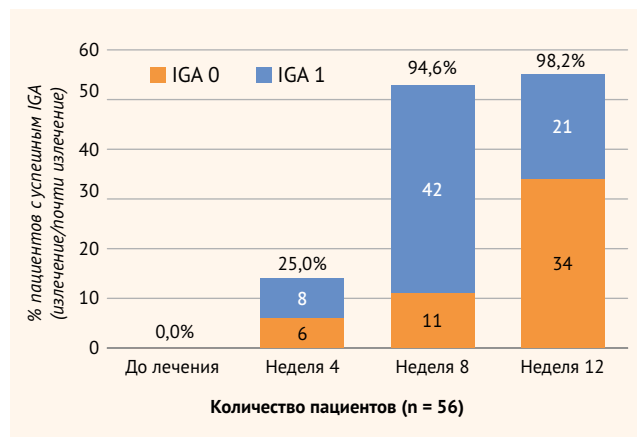
незначительное улучшение – у 1,8% (n = 1); на 8-й нед. клиническая ремиссия наступила у 19,6% (n = 11), значительное улучшение – у 75% (n = 42), улучшение – у 3,6% (n = 2), незначительное улучшение – у 1,8% (n = 1).

К окончанию лечения (на 12-й нед.) топическая терапия препаратом Метрогил® А показала свою эффективность: клиническая ремиссия наступила у 60,7% (n = 34), значительное улучшение – у 37,5% (n = 21), улучшение – у 1,8% (n = 1) (рис. 3). Таким образом, клиническая эффективность фиксированной комбинации «адапален + метронидазол, гель» составила 98,2% (n = 55), при этом не было отмечено ни одного случая ухудшения состояния кожи или отсутствия эффекта от препарата (рис. 4).

Нежелательные явления и переносимость терапии

При изучении местных нежелательных явлений обнаружено, что двух пациентов (5%) в исследованной группе с изначальным нарушением показателей кожного барьера (снижение увлажненности кожи по данным корнеометрии в Т-зоне – $16,5 \pm 1,5$ усл. ед., в U зоне – $22,5 \pm 6,5$ усл. ед.) в начале терапии (на 2-й нед.) беспокоили субъективные ощущения (чувство сухости кожи лица), которые характеризовались легкой степенью выраженности (1 балл по

- **Рисунок 3.** Динамика клинической эффективности лечения в группе пациентов с акне (n = 56) по шкале IGA, %
- **Figure 3.** Dynamics of clinical efficacy of treatment in the group of patients with acne (n = 56) on the IGA scale, %




шкале переносимости) и корректировались применением уходовых средств, восстанавливающих барьерную функцию кожи. На 6-й и 12-й нед. терапии местных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Пациентов с системными нежелательными явлениями за 12 нед. исследования зарегистрировано не было.

Таким образом, нежелательные реакции имели локальный характер и легкую степень выраженности, корректировались применением дерматокосметики и не требовали отмены препарата.

Ограничения исследования

Наблюдение за пациентами было ограничено сроками исследования. Полученные данные дают представление о клинической эффективности, однако для оценки долгосрочных результатов терапии необходимо наблюдение за пациентами в течение продолжительного отрезка времени.

Выводы

Таким образом, анализ реконструированной байесовской сети позволил выявить ключевые ассоциации факторов развития и тяжести течения акне: данные семейного анамнеза, предшествующую системную терапию (изотретиноин, КОК, антибиотики), наличие коморбидных состояний (гинекологической патологии и лор-заболеваний), а также гиперандрогению (17-ОН-прогестерон). Наблюдается формирование двух четко выраженных кластеров признаков с высокой взаимосвязью, описывающих влияние гормонально-ассоциированных и микробных факторов патогенеза. Основанная на результатах анализа наружная терапия акне (адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель, препарат Метрогил® А) в группе пациентов, имевших нарушения микробиома кожи лица, показала эффективность, безопасность и хорошую переносимость. 

Поступила / Received 28.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2025
Принята в печать / Accepted 26.06.2025

Список литературы / References

- Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):673–683. <https://doi.org/10.1111/bjd.20882>.
- Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1–1006.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>.
- Chinese Guidelines for the Management of Acne Vulgaris: 2019 Update. *Int J Dermatol Venereol*. 2019;2(3):129–137. <https://doi.org/10.1097/JD9.0000000000000043>.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>.
- Mallon E, Newton J, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan T, Finlay A. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672–676. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x>.
- Cresce ND, Davis SA, Huang WW, Feldman SR. The quality of life impact of acne and rosacea compared to other major medical conditions. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):692–697. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24918559>.
- Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: a review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–2067. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633>.
- Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):130–137. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.004>.
- Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
- Holland DB, Jeremy A. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):79–83. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2005.03.004>.
- Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Boulloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812–819. <https://doi.org/10.1111/jdv.14820>.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nature Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
- Rozas M, Hart de Ruijter A, Fabrega MJ, Zoragni A, Guell M, Paetzold Bet al. From dysbiosis to healthy skin: major contributions of Cutibacterium acnes to skin homeostasis. *Microorganisms*. 2021;9(3):628. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030628>.
- Cavallo I, Sivori F, Truglio M, De Maio F, Lucantoni F, Cardinali G et al. Skin dysbiosis and Cutibacterium acnes biofilm in inflammatory acne lesions of adolescents. *Sci Rep*. 2022;12(1):21104. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25436-3>.
- Di Domenico EG, Farulla I, Prignano G, Gallo MT, Vespaziani M, Cavallo I et al. Biofilm is a Major Virulence Determinant in Bacterial Colonization of Chronic Skin Ulcers Independently from the Multidrug Resistant Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1077. <https://doi.org/10.3390/ijms18051077>.
- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>.
- Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A et al. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by Propionibacterium acnes strains associated with healthy and acne skin. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):316–324. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.842>.
- Feidenhanst C, Lund M, Poehlein A, Lood R, Lomholt HB, Brüggemann H. Cutibacterium and Staphylococcus dysbiosis of the skin microbiome in acne and its decline after isotretinoin treatment. *JEADV Clin Pract*. 2024;3(5):1454–1466. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03585-x>.
- Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.023>.
- Guo Z, Yang Y, Wu Q, Liu M, Zhou L, Zhang L et al. New insights into the characteristic skin microorganisms in different grades of acne and different acne sites. *Front Microbiol*. 2023;14:1167923. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1167923>.
- Koot P, Mendoza-Lugo MA, Paprotny D, Morales-Nápoles O, Ragno E, Worm DT. PyBanshee version (1.0): A Python implementation of the MATLAB toolbox BANSHEE for Non-Parametric Bayesian Networks with updated features. *SoftwareX*. 2023;21:101279. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2022.101279>.
- Bogachev MI, Tishin DV, Gafurov AM, Gareev BI, Imaev RG, Kaplun DI et al. The impact of Grey Heron (*Ardea cinerea* L.) colony on soil biogeochemistry and vegetation: a natural long-term in situ experiment in a planted pine forest. *Front Environ Sci*. 2023;11:1197657. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2023.1197657>.
- Weber P, Medina-Oliva G, Simon C, lung B. Overview on Bayesian networks applications for dependability, risk analysis and maintenance areas. *Eng Appl Artif Intell*. 2012;25(4):671–682. <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2010.06.002>.
- Delgado-Hernández D-J, Morales-Nápoles O, De-León-Escobedo D, Arteaga-Arcos J-C. A continuous Bayesian network for earth dams' risk assessment: an application. *Struct Infrastr Eng*. 2014;10(2):225–238.
- Hanea A, Napoles OM, Ababei D. Non-parametric Bayesian networks: Improving theory and reviewing applications. *Reliab Eng Syst Saf*. 2015;144:265–284. <https://doi.org/10.1016/j.res.2015.07.027>.
- Paprotny D, Morales-Nápoles O. Estimating extreme river discharges in Europe through a Bayesian network. *Hydrol Earth Syst Sci*. 2017;21(6):2615–2636. <https://doi.org/10.5194/hess-21-2615-2017>.
- Cooke RM, Wielicki B. Probabilistic reasoning about measurements of equilibrium climate sensitivity: combining disparate lines of evidence. *Clim Change*. 2018;151(3):541–554. <https://doi.org/10.1007/s10584-018-2315-y>.
- Terefenko P, Paprotny D, Giza A, Morales-Nápoles O, Kubicki A, Walczakiewicz S. Monitoring cliff erosion with LiDAR surveys and Bayesian network-based data analysis. *Remote Sensing*. 2019;11(7):843. <https://doi.org/10.3390/rs11070843>.
- Baba K, Shibata R, Sibuya M. Partial correlation and conditional correlation as measures of conditional independence. *Aust New Zealand J Stat*. 2004;46(4):657–664. <https://doi.org/10.1111/j.1467-842X.2004.00360.x>.
- Baba K, Sibuya M. Equivalence of partial and conditional correlation coefficients. *J Japan Stat Society*. 2005;35(1):1–19. <https://doi.org/10.14490/jjss.35.1>.
- Хисматулина ИМ, Лисовская СА. Изучение противомикробной активности топических препаратов, применяемых при лечении папулопустулезных дерматозов лица. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(2):181–185. <https://doi.org/10.17116/klinderma20232202181>.
- Khismatulina IM, Lisovskaya SA. Study of antimicrobial activity of topical drugs used in the treatment of papulopustular dermatoses of the face. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(2):181–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20232202181>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Хисматулина, М.И. Богачев, А.Р. Каюмов

Написание текста – И.М. Хисматулина, А.Р. Каюмов

Обзор литературы – И.М. Хисматулина, А.Р. Каюмов

Сбор и обработка материала – И.М. Хисматулина, С.А. Лисовская, Я.Э. Герман, О.А. Кравцова

Анализ материала – И.М. Хисматулина, С.А. Лисовская, Я.Э. Герман, О.А. Кравцова, А.Р. Каюмов

Статистическая обработка – А.М. Синица, М.И. Богачев

Редактирование – И.М. Хисматулина, А.Р. Каюмов

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Хисматулина, С.А. Лисовская, Я.Э. Герман, О.А. Кравцова, А.М. Синица, М.И. Богачев, А.Р. Каюмов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Khismatulina, Mikhail I. Bogachev, Airat R. Kayumov

Text development – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Literature review – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Collection and processing of material – Irina M. Khismatulina, Svetlana A. Lisovskaya, Yana E. German, Olga A. Kravtsova

Material analysis – Aleksandr M. Sinitca, Mikhail I. Bogachev

Statistical processing – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Editing – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Approval of the final version of the article – Irina M. Khismatulina, Svetlana A. Lisovskaya, Yana E. German, Olga A. Kravtsova, Aleksandr M. Sinitca, Mikhail I. Bogachev, Airat R. Kayumov

Информация об авторах:

Хисматулина Ирина Мансуровна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012 Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-дерматовенеролог, ООО «Здоровье семьи 1»; 420124, Россия, Казань, ул. Чистопольская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; xomenko-aa@mail.ru

Лисовская Светлана Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры микробиологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; старший научный сотрудник лаборатории микологии, Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; 420015, Россия, Казань, ул. Большая Красная, д. 67; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории генетики микроорганизмов Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4377-2567>; s_lisovskaya@mail.ru

Герман Яна Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; главный врач, ООО «Здоровье семьи 1»; 420124, Россия, Казань, ул. Чистопольская, д. 15; yanak77@mail.ru

Кравцова Ольга Александровна, к.б.н., доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>; okravz@yandex.ru

Синица Александр Михайлович, старший научный сотрудник кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 5ф; <https://orcid.org/0000-0001-9869-4909>; amsinitca@etu.ru

Богачев Михаил Игоревич, д.т.н., доцент, главный научный сотрудник кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5ф; <https://orcid.org/0000-0002-0356-5651>; mibogachey@etu.ru

Каюмов Айрат Рашитович, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой генетики Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7195-1557>; kairatr@yandex.ru

Information about the authors:

Irina M. Khismatulina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Dermatovenerologist, Family Health 1 LLC; 15, Chistopolskaya St., Kazan, 420124, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; xomenko-aa@mail.ru

Svetlana A. Lisovskaya, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Senior Researcher at the Department of Mycology, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4377-2567>; s_lisovskaya@mail.ru

Yana E. German, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Chief Medical Officer, Family Health 1 LLC; 15, Chistopolskaya St., Kazan, 420124, Russia; yanak77@mail.ru

Olga A. Kravtsova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>; okravz@yandex.ru

Aleksandr M. Sinitca, Senior Researcher at the Department of Radio Engineering Systems, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI"; 5f, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9869-4909>; amsinitca@etu.ru

Mikhail I. Bogachev, Dr. Sci. (Eng.), Associate Professor, Principal Researcher at the Department of Radio Engineering Systems, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI"; 5f, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0356-5651>; mibogachey@etu.ru

Airat R. Kayumov, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department of Genetics at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7195-1557>; kairatr@yandex.ru

Эозинофилы в крови и коже – сложная роль в патогенезе псориаза

А.А. Арсеньева✉, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Н.Б. Мигачева, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, n.b.migacheva@samsmu.ru

А.В. Лямин, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, a.v.lyamin@samsmu.ru

Д.П. Курмаев, <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

А.В. Халиулин, <https://orcid.org/0000-0003-4689-8904>, a.v.haliulin@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Псориаз – хроническое воспалительное папулосквамозное заболевание кожи, однако патологический спектр псориазных поражений далеко не исчерпывается кожными элементами. Псориаз является сложным заболеванием, вызванным взаимодействием между генетической предрасположенностью, экологическими триггерами и дисрегуляцией иммунной системы. В хроническом псориазическом воспалении принимают участие кератиноциты, а также разнообразные клеточные и гуморальные факторы, проникающие из крови. В настоящее время большой научный интерес вызывают эозинофилы, которые принимают активное участие в патогенезе псориаза. Данная научная работа является описательным обзором литературы и охватывает клинические и эпидемиологические исследования, а также описательные и систематические обзоры литературы. Информация, представленная в нашей научной статье, получена из ранее проведенных исследований. Согласно проанализированным данным, эозинофилы – плейотропные multifunctional лейкоциты, участвующие в иммунной защите. Эозинофилы играют важную роль в реакциях гиперчувствительности и в ряде аутоиммунных заболеваний, могут мигрировать из кровяного русла в кожу в ответ на различные аттракторы и вырабатывать различные цитокины. Показано, что эозинофилы способны к секреции эозинофильного катионного белка в коже пациентов с псориазом. Степень эозинофилии может быть маркером тяжести и прогноза псориаза. Некоторые исследователи считают, что эозинофилия периферической крови связана с тяжелыми формами псориаза (генерализованная пустулезная и эритродермическая). Ряд ученых выявил важную негативную роль цитокина IL-31, который секретируют эозинофилы как основного фактора кожного зуда. Многочисленные научные работы свидетельствуют о важной роли эозинофилов в развитии псориазического воспаления. Необходимы дальнейшие исследования для изучения эозинофилов и их потенциального влияния на прогрессирование псориаза с целью совершенствования лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: псориаз, гиперчувствительность, хроническое воспаление, интерлейкины, цитокины, эозинофилы, гиперэозинофильный синдром, системное воспаление

Для цитирования: Арсеньева АА, Мигачева НБ, Лямин АВ, Курмаев ДП, Халиулин АВ. Эозинофилы в крови и коже – сложная роль в патогенезе псориаза. *Медицинский совет*. 2025;19(14):136–145. <https://doi.org/10.21518/ms2025-328>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Eosinophils in blood and skin – a complex role in the pathogenesis of psoriasis

Antonina A. Arsenyeva✉, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Natalia B. Migacheva, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, n.b.migacheva@samsmu.ru

Artem V. Lyamin, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, a.v.lyamin@samsmu.ru

Dmitriy P. Kurmayev, <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

Almaz V. Khaliulin, <https://orcid.org/0000-0003-4689-8904>, a.v.haliulin@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory papulosquamous skin disease, but the pathological spectrum of psoriatic lesions is far from limited to skin elements. Psoriasis is a complex disease caused by the interaction between genetic predisposition, environmental triggers and immune system dysregulation. Chronic psoriatic inflammation involves keratinocytes, as well as various cellular and humoral factors penetrating from the blood. Currently, eosinophils, which take an active part in the pathogenesis of psoriasis, are of great scientific interest. This scientific work is a narrative review of the literature and covers clinical and epidemiological studies, as well as descriptive and systematic reviews of the literature. The information presented in our scientific article is obtained from previously conducted studies. Eosinophils are pleiotropic multifunctional leukocytes involved in immune defense. Eosinophils play an important role in hypersensitivity reactions and in a number of autoimmune diseases, can migrate from the bloodstream to the skin in response to various attractors and produce various cytokines. It has been shown that eosinophils are capable of secreting eosinophilic cationic protein in the skin of patients with psoriasis. The degree of eosinophilia can be a marker of the severity and prognosis of psoriasis. Some researchers believe that peripheral blood

eosinophilia is associated with severe forms of psoriasis (generalized pustular and erythrodermic). A number of scientists have identified an important negative role of the cytokine IL-31, which is secreted by eosinophils, as the main factor in skin itching. Numerous scientific papers indicate the important role of eosinophils in the development of psoriatic inflammation. Further research is needed to study eosinophils and their potential impact on the progression of psoriasis, with the aim of improving treatment and improving the quality of life of patients.

Keywords: psoriasis, hypersensitivity, chronic inflammation, interleukins, cytokines, eosinophils, hypereosinophilic syndrome, systemic inflammation

For citation: Arsenyeva AA, Migacheva NB, Lyamin AV, Kurmayev DP, Khaliulin AV. Eosinophils in blood and skin – a complex role in the pathogenesis of psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-328>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое воспалительное папулосквамозное заболевание кожи. Псориаз подразделяется на различные типы на основе морфологии и характера распространения, включая вульгарный, эритродермический, ладонно-подошвенный, пустулезный, сгибательный и каплевидный псориаз. Среди них вульгарный является наиболее распространенным, на него приходится около 80–90% всех диагностированных случаев [1]. Типичные клинические проявления псориаза включают четко очерченные, красные, зудящие пятна с шелушащимися, серебристо-белыми чешуйками. Эти пятна могут распространяться на значительные участки кожи [2]. Псориаз обыкновенный (вульгарный) характеризуется паракератозом (задержка ядер в роговом слое), микроабсцессами Манро (скопления нейтрофилов в роговом слое), гипогранулезом (уменьшение зернистого слоя), микроабсцессами Когоя (нейтрофилы в шиповатом слое), акантозом (утолщение эпидермиса), удлиненными булавовидными гребнями, супрапапиллярным истончением (истончение эпидермиса над дермальными сосочками) и расширенными дермальными сосочковыми сосудами [1]. Пациенты, страдающие псориазом, жалуются на зуд, кровотечение и боль. Описано пять различных клинических типов псориаза с различными гистологическими признаками: бляшечный тип (*psoriasis vulgaris*), который представляет собой наиболее распространенный тип заболеваний с частотой 90%, каплевидный (капельный) псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, который характеризуется волдырями, и эритродермический псориаз. Псориаз поражает всю кожу, однако, по-видимому, он отдает предпочтение разгибательным поверхностям предплечий и голей, перианальной, периумбиликальной области, ногам и волосистой части головы [3].

Первоначально рассматриваемый как нарушение кератиноцитов псориаз теперь признан сложным заболеванием, вызванным взаимодействием между генетической предрасположенностью, экологическими триггерами и дисрегуляцией иммунной системы. Выявлены локусы восприимчивости, которые подчеркивают важность врожденных иммунных реакций, в частности роли миелоидных клеток, таких как дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы. Эти клетки инициируют и поддерживают воспаление посредством продукции цитокинов, запускаемой внешними стимулами. Они влияют на поведение кератиноцитов и взаимодействуют с адаптивными иммунными

клетками. Недавние исследования выявили вклад в псориаз процесс менее изученных клеток, таких как эозинофилы и тучные клетки [4]. Псориаз поражает не только кожные покровы. За счет системной воспалительной дисрегуляции может произойти псориазическое поражение суставов (псориазический артрит), известны ассоциации псориаза с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями [5]. При псориазе активность Т-клеток, в частности Т-хелперных клеток 17 (Th17), участвует в процессе заболевания посредством секреции провоспалительных цитокинов интерлейкина-17А (IL-17А) и IL-22. Эти цитокины отвечают за пролиферацию кератиноцитов и активацию синовиоцитов. Заболевание характеризуется чрезмерной пролиферацией эпидермальных кератиноцитов, нарушением дифференцировки этих клеток, повышенной васкуляризацией и воспалением дермы и эпидермиса [6].

Известно, что эозинофилы принимают участие в воспалительных заболеваниях кожи. По данным L.A. Caro-Chang, M.A. Fung за 2023 г., можно выделить несколько типов поражений кожи в зависимости от вовлеченности эозинофилов. 1) Эозинофилы очень характерны для поражений кожи, так что при их отсутствии патолог может усомниться в диагнозе. К ним относятся реакции на укусы членистоногих и чесотка, крапивница и другие эозинофильные дерматозы. 2) Эозинофилы поражений редки или отсутствуют, так что при их наличии патолог может усомниться в диагнозе. К ним относятся лихеноидный отрубевидный лишай, реакция «трансплантат против хозяина» и заболевания соединительной ткани. 3) Эозинофилы поражений изменчивы, хотя в некоторых случаях ожидаемы, не требуются для диагностики. К ним относятся лекарственные реакции, атопический дерматит и аллергический контактный дерматит. 4) Эозинофилы поражений изменчивы и не ожидаются, но могут наблюдаться в ограниченной степени. К ним относятся красный плоский лишай и псориаз [7].

Антиген-презентирующие клетки, Т-лимфоциты и дендритные клетки также играют роль в патогенезе псориаза. Хотя нейтрофилы обнаруживаются в активных поражениях и способствуют активности заболевания, они не считаются основным фактором патогенеза псориаза [8–11].

В настоящее время нет единого мнения относительно роли эозинофилов в патогенезе псориаза. Некоторые ранние исследования предполагали, что обнаружение эозинофилов в биопсиях кожи псориазических поражений противоречит диагнозу, тогда как другие исследования

наблюдала связь между эозинофилией крови и псориазом, особенно во время нестабильных фаз и активного заболевания [12–16]. Это несоответствие подчеркивает необходимость дальнейшего изучения точной роли эозинофилов и их потенциального влияния на прогрессирование заболевания [1]. В целом эозинофилы играют важную роль в псориазе, однако эта интереснейшая задача требует дальнейшего изучения [17].

Представляет научный интерес изучение многогранной роли эозинофилов в связи с псориазом.

ЭОЗИНОФИЛЫ. ИХ ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ

Эозинофилы являются плеiotропными многофункциональными лейкоцитами, участвующими в инициации и распространении различных воспалительных реакций, а также модуляторами врожденного и адаптивного иммунитета. Эозинофилы имеют широкий спектр биологических функций и играют важную роль в противоинфекционной воспалительной реакции, противоопухолевой защите, повреждении и восстановлении тканей [18].

Как врожденные иммунные клетки, эозинофилы участвуют в защите хозяина. Они экспрессируют несколько рецепторов распознавания образов, включая толл-подобные рецепторы (TLR), нуклеотид-связывающие олигомеризационные домен-подобные рецепторы (NLR), G-белок-связанные, Fc, хемокиновые, адгезионные и цитокиновые рецепторы. Стимуляция рецепторов приводит к дегрануляции токсичных гранулярных белков (эозинофильной пероксидазы (ЕРО), эозинофильного катионного белка (ЕСР), эозинофильного нейротоксина (EDN) и главного основного белка (МВР)), синтезу оксида азота, высвобождению цитокинов и хемокинов и клеточной миграции [19]. Эозинофилы играют гомеостатическую роль в иммунных реакциях организма. Эти клетки участвуют в борьбе с некоторыми паразитарными, бактериальными и вирусными инфекциями и некоторыми видами рака и играют патологическую роль при таких заболеваниях, как астма, хронический риносинусит с носовыми полипами, эозинофильные желудочно-кишечные расстройства и гиперэозинофильные синдромы. Эозинофилы также участвуют в нескольких гомеостатических процессах, включая метаболизм, ремоделирование и развитие тканей, нейрональную регуляцию, эпителиальную и микробиомную регуляцию и иммунорегуляцию [20].

Эозинофилы попадают в кровоток после созревания в костном мозге. В нормальной кожной ткани эозинофилов нет, и эозинофилы привлекаются из периферической крови в кожную ткань только при возникновении воспаления [21]. Процесс образования эозинофилов в костном мозге характеризуется пролиферацией предшественников с последовательной сменой стадий дифференцировок под влиянием множества цитокинов. Эозинофилопоэз представляет собой процесс формирования эозинофилов и является частью процесса гранулоцитопоэза [22]. Было показано, что эозинофилопоэз может идти по классическому пути гранулоцитопоэза, включающего стадии дифференцировок стволовых клеток (полипотентная

стволовая клетка, клетка-предшественница миелопоэза, гранулоцитарно-макрофагальный предшественник, клетка-предшественница эозинофилов), переходящих в стадии бласта, промиелоцита, эозинофильного миелоцита, эозинофильного метамиелоцита, палочкоядерного эозинофила, сегментоядерного эозинофила [23].

Однако также было показано, что у человека, в отличие от мышей, возможен путь образования эозинофилов, минуя некоторые стадии дифференцировок стволовых клеток (в частности, стадию гранулоцитарно-макрофагальных предшественников), т. е. напрямую от клетки-предшественницы миелопоэза [24, 25]. Также было обнаружено, что у мышей возможен процесс образования эозинофилов через стадию гранулоцитарно-макрофагально-подобных стволовых клеток, который связан с регулирующим влиянием IL-33 [26].

Регулирующее влияние цитокинов на дифференцировку эозинофилов в основном показано в отношении как линейно неспецифических цитокинов, так и для более узконаправленных молекулярных сигнальных молекул, которые модулируют процессы кроветворения в целом и отдельно по росткам кроветворения. Широко известна роль IL-5 в процессе эозинофилопоэза, однако в основном она реализуется на поздних стадиях, в т. ч. в процессе выхода эозинофилов из костного мозга в периферическую кровь [27]. Если характеризовать более «ранние» цитокины, регулирующие эозинофилопоэз, то к их числу в настоящее время относят IL-33, *trib1*, а также IL-3, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Отмечено, что IL-33 обладает полифункциональностью – регулирует процессы образования эозинофилов как в костном мозге, так и в тканях [26]. Эффекты IL-33 в костном мозге связаны с влиянием на клетки-предшественницы эозинофилопоэза, что приводит к увеличению их числа в костном мозге и расширению роста [28]. Кроме того, отмечено, что IL-33 обладает активирующим влиянием на зрелые эозинофилы, причем в несколько раз превосходящее подобные эффекты, опосредованные IL-5 [26, 29]. Также выявлено, что указанный цитокин может обуславливать внескелетальный эозинофилопоэз, в основе которого лежит стимулирующее влияние на стволовые клетки в ткани легких, что опосредует в них воспалительный процесс. Обнаружено, что при бронхиальной астме, в крови и мокроте выявляются коммитированные в эозинофильном направлении предшественники, что может объяснять их нахождение в тканях и дальнейшее их превращение в эозинофилы локально в ткани [30].

Однако до настоящего времени молекулярные механизмы данного явления не до конца понятны. Другой цитокин – *Trib1* представляет собой киназоподобный белок, в котором выделяют три домена, функциональная активность которых связана с тем, что при влиянии IL-5 активность *Trib1* обуславливает некоторую ограниченность нейтрофилогенеза и смещение процессов в сторону образования эозинофилов, т. к. IL-5 опосредует активацию общего предшественника для нейтрофило- и эозинофилопоэза [31].

Отрицательная регуляция эозинофилопоэза обусловлена влиянием IL-17 – белка с молекулярной массой

20–30 кДа, который в основном имеет лимфоцитарное происхождение, а именно секретируется Т-клетками памяти [32]. Было обнаружено, что экзогенное введение IL-17 приводило к снижению содержания эозинофилов в костном мозге мышей. Также B.P. Tian et al. задались вопросом, с чем связано снижение содержания эозинофилов: с влиянием на процессы позз или на процессы апоптоза клеток? Оказалось, что в первую очередь IL-17 регулирует процессы в костном мозге и оказывает ингибирующее влияние на формирование костномозговых предшественников [33].

Резюмируя вышесказанное, длительность образования эозинофилов в костном мозге составляет примерно 7 сут. [34], а данные о времени нахождения эозинофилов в кровеносном русле неоднозначны и варьируют от 2 до 36 ч [23, 35, 36].

Эозинофилы являются важным типом клеток в определенных реакциях хозяина, таких как реакция на гельминты и аллергическое заболевание. Их эффекторные функции были приписаны их способности высвобождать катионные белки, хранящиеся в цитоплазматических гранулах, путем дегрануляции. Однако в настоящее время эозинофилы признаются за более разнообразные функции в ранее недооцененных различных участках тканей, основанные на способности эозинофилов высвобождать цитокины (часто предварительно сформированные), которые опосредуют широкий спектр действий в локальной среде. Кроме того, эозинофилы могут селективно секретировать цитокины и другие медиаторы, которые имеют разнообразные, «неэффекторные» функции в норме и патологии [37].

Большинство дерматозов, связанных с эозинофилией крови (dermatoses associated with blood eosinophilia, DABE), относятся к аллергическим заболеваниям кожи, таким как атопическая экзема, контактный дерматит, крапивница, пруриго и лекарственная сыпь. Эозинофилию крови можно также наблюдать при паразитарных инфекциях и аутоиммунных буллезных заболеваниях. Кожа также является первым и наиболее часто поражаемым органом гиперэозинофильного синдрома (hypereosinophilic syndrome, HES) [19, 38].

Эозинофил обладает мощной провоспалительной активностью, в частности, за счет воздействия его токсичных гранулярных белков. Кроме того, эозинофилы обладают протромботической и профибротической активностью. Участие эозинофилов в патогенезе некоторых заболеваний без идентифицируемой интактной эозинофильной инфильтрации может быть не распознано, поскольку дегрануляция эозинофилов плохо визуализируется на гистопатологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Патологические изменения, связанные с эозинофилами, могут затрагивать практически каждый компонент кожи [38]. Потенциальные механизмы, приводящие к эозинофилии, делятся на первичные внутренние механизмы и вторичные реактивные механизмы [39, 40].

Эозинофилии охватывают широкий спектр негематологических (вторичных или реактивных) и гематологических (первичных или клональных) расстройств с потенциалом повреждения конечных органов. Гиперэозинофилия обычно определяется как количество эозинофилов в периферической крови, превышающее $1,5 \times 10^9/\text{л}$. После

исключения вторичных причин эозинофилии диагностическая оценка первичных эозинофилий основывается на морфологическом анализе крови и костного мозга, стандартной цитогенетике, флуоресцентной гибридизации *in situ*, анализах генов секвенирования следующего поколения и проточном иммунофенотипировании для обнаружения гистопатологических или клональных доказательств острого или хронического гематолимфоидного новообразования [39]. Верхний предел абсолютного числа эозинофилов (АЕС) в периферической крови считается между 350 и $500/\text{мм}^3$ и составляет 3–5% от общего числа лейкоцитов. Термин «эозинофилия» рекомендуется для небольшого увеличения АЕС от верхнего предела до $1500/\text{мм}^3$ [41].

Эозинофильные расстройства определяются дисфункцией органа, вызванной активированными эозинофилами. С этиопатогенетической точки зрения эозинофильные расстройства классифицируются как вторичные (или реактивные) по отношению к широкому спектру причинных факторов, таких как инфекции и аллергены, или первичные, когда причинный фактор не может быть идентифицирован [40]. Катионные гранулярные белки, полученные из эозинофилов (eosinophil-derived granule proteins, EDGPs), токсичны для клеток и тканей человека. Постоянное увеличение эозинофилов может секретировать ряд цитотоксических медиаторов, таких как эозинофильный катионный белок (ЭКБ), эозинофильный нейротоксин (ЭДН) и эозинофильная пероксидаза (ЭПО), что зачастую приводит к множественным органам повреждениям [42].

В исследовании Y. Zhao et al. 2023 г. были исследованы клинические характеристики дерматозов, связанных с эозинофилией крови (dermatoses associated with blood eosinophilia, DABE). Авторы провели ретроспективный анализ 397 пациентов с DABE (267 мужчин, 67,3%; медиана – 59 лет, диапазон – 45–70 лет) с абсолютным числом эозинофилов в крови (АЕС) больше или равным $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Оценивались клинические характеристики, лабораторные показатели, ход лечения и сопутствующие диагнозы. Все пациенты с DABE были сгруппированы на основе тяжести эозинофилии как легкая группа ($0,5 \leq \text{АЕС} \times 10^9/\text{л} < 1,5$), умеренная группа ($1,5 \leq \text{АЕС} \times 10^9/\text{л} < 3$) и тяжелая группа ($\text{АЕС} \times 10^9/\text{л} \geq 3$). Авторы проанализировали, соответствует ли повышенная эозинофилия крови эозинофильной инфильтрации в коже и костном мозге. Гистопатологическое исследование биопсий кожи показало кожную эозинофильную инфильтрацию у 71,9% (105/155) пациентов. Не было никакой существенной разницы в инфильтрации эозинофилов кожи между тремя группами ($p = 0,629$). Наиболее распространенными гистопатологическими характеристиками являлись спонгиоз и гиперплазия. Гистопатология биопсии костного мозга показала, что у 93,2% (41/44) пациентов с DABE наблюдалась эозинофильная инфильтрация костного мозга, и большинство из них были из групп с умеренной или тяжелой эозинофилией. Скрининг на ген слияния F/P, который был связан с HES, был отрицательным у 2 пациентов. При иммунофенотипическом анализе лимфоцитов периферической крови у всех 3 пациентов не было обнаружено аномальных Т- и В-лимфоцитов [43]. В целом исследование Y. Zhao et al. 2023 г. выявило три различных паттерна:

1) легкая эозинофилия, связанная с локализованными поражениями кожи, atopическим анамнезом, слегка повышенным общим уровнем IgE в сыворотке, диагностированной экземой/дерматитом и частым использованием антигистаминных препаратов. 2) умеренная эозинофилия имеет характеристики как легкой, так и тяжелой группы. 3) в группе с тяжелой эозинофилией было много пожилых людей без atopического анамнеза, но с острым началом, генерализованными поражениями кожи и высоким уровнем ЛДГ в крови, и у большинства из них были диагностированы системные заболевания (HES или опухоль) [43].

Однако оценка и лечение дерматозов с эозинофилией крови является сложной задачей из-за значительного клинического и гистопатологического совпадения между различными заболеваниями DABE [43].

Эозинофильная инфильтрация кожи является частой гистопатологической находкой при широком спектре дерматологических расстройств. Следует отметить, что кожа не содержит эозинофилов в физиологических условиях. Поскольку эозинофильные дерматозы не имеют каких-либо специфических клинических признаков или паттернов, для постановки правильного диагноза часто требуется биопсия кожи и гистология вместе с клиническими проявлениями [19].

ЭОЗИНОФИЛЫ ПРИ ПСОРИАЗЕ

В настоящее время псориаз считается воспалительным заболеванием кожи, опосредованным клетками Т-хелперов 1/17, а ось IL-17/IL-23 рассматривается как ключевой фактор патогенеза псориаза [44]. Эозинофилы участвуют в иммунном ответе II типа, который связан с клетками Т-хелперов 2 и различными интерлейкинами (включая IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 и IL-33 среди прочих), отличаясь от оси IL-17/23 псориаза [37]. Цитокины, связанные с иммунным ответом II типа, такие как IL-4, могут подавлять ось IL-17/23 псориаза в пораженной коже [45]. Тем не менее несколько исследований также наблюдали значительное увеличение эозинофилов и цитокинов, таких как IL-4, IL-5, IL-9, IL-31 и IL-33 среди прочих, в крови пациентов с псориазом [46–50].

Изучение эозинофилов при псориазе имеет давнюю историю. Так, еще в 1990 г. A. Lundin et al. опубликовали научную статью "The eosinophil granulocyte in psoriasis". Наличие эозинофилов и эозинофильного катионного белка (ЕСР) в пораженной и непораженной коже у пациентов с псориазом изучалось с использованием поликлональных антител, специфичных для ЕСР, и моноклональных антител (EG2), специфичных для активированных эозинофилов и секретируемого ЕСР. Иммунореактивные эозинофилы ЕСР были обнаружены во всех образцах пораженной псориазической кожи. В новых поражениях у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием интенсивная иммунореактивность ЕСР была обнаружена как внутри, так и внеклеточно, особенно в верхней трети эпидермиса, и обычно в ассоциации с гранулоцитами. В стабильных или медленно прогрессирующих поражениях наблюдалось меньше ЕСР [14].

A.T. Mansur et al. в 2008 г. было подсчитано, что при псориазе на каждый дополнительный эозинофил в крови

приходится соответствующее увеличение 100 эозинофилов в ткани. Авторы считают, что эозинофилия периферической крови может быть связана с тяжелыми формами псориаза [16].

Эозинофилы, характеризующиеся эозинофильными гранулами и двудольчатым ядром, являются провоспалительными клетками. Считается, что их роль в патогенезе псориаза заключается в высвобождении воспалительных медиаторов, таких как эозинофильный катионный белок (eosinophilic cationic protein, ECP) и главный основной белок (major basic protein, MBP), которые могут активировать лимфоциты. Исследования показали увеличение хемотаксических факторов, таких как фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF), рецептор комплемента (C5a) и лейкотриен В₄, в эпидермисе псориазических поражений. Эти факторы могут вызывать миграцию эозинофилов, что предполагает их возможную роль в патофизиологии заболевания [14].

G. Rosa et al. в 2017 г. выполнили исследование биоптатов кожи пациентов с псориазом, в котором эозинофилы были обнаружены только в 18% случаев псориаза, при этом среднее количество эозинофилов составило 0,3. Авторы выявили самое высокое число эозинофилов при генерализованном пустулезном псориазе ($5,40 \pm 1,32$) и псориазе обыкновенном ($2,22 \pm 0,37$) [51]. Сходные результаты показало исследование T. Chau et al. 2017 г. Было выявлено самое высокое количество эозинофилов при псориазе вульгарного типа, в то время как самое низкое количество наблюдалось при ладонно-подошвенной, эритродермической и каплевидной формах псориаза [52]. Три более ранних исследования, изучающих пустулезный ладонно-подошвенный псориаз, продемонстрировали различные проценты эозинофилов в диапазоне от 11,8 до 86,4% [53–55].

S.H. Kardaun et al. в 2010 г. обнаружили более высокий процент эозинофилов при генерализованном пустулезном псориазе по сравнению с острым генерализованным экзантематозным пустулезом. Острый генерализованный экзантематозный пустулез (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) представляет собой тяжелую, острую, пустулезную реакцию кожи, которая чаще всего вызывается лекарственными средствами. AGEP может быть трудно отличить от генерализованного пустулезного псориаза (generalized pustular psoriasis, GPP) как клинически, так и гистопатологически. Авторами было проведено ретроспективное описательное сравнительное гистопатологическое исследование с использованием поэтапных срезов 43 биопсий 29 случаев с подтвержденным диагнозом вероятного или определенного AGEP и 24 биопсий 19 случаев с установленным диагнозом GPP. При AGEP биопсии эритемы и пустул показали незначительные различия, тогда как гистопатология острой стадии GPP показала значительные различия по сравнению с хронической стадией. Хронический GPP характеризовался выраженными эпидермальными псориазическими изменениями. Частота псориазического фона у пациентов с AGEP была выше, чем у псориаза в общей популяции. Однако гистопатология подгруппы пациентов с AGEP с личным анамнезом псориаза не выявила существенных отличий от других пациентов AGEP. Несмотря

на значительное совпадение, тонкие устойчивые гистопатологические различия и степень выраженности специфических особенностей могут помочь в дифференциации [56].

D.S. Kim et al. в 2016 г. опубликовали ретроспективное исследование с целью оценки соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) в качестве маркеров воспаления у пациентов с псориазом и псориатическим артритом (PsA). Сто одиннадцать пациентов с псориазом и 25 пациентов с PsA сравнивались с 94 здоровыми контрольными лицами. Авторы выявили, что лейкоциты (WBC), нейтрофилы, эозинофилы и NLR были увеличены у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой. Лейкоциты, нейтрофилы, NLR, моноциты, тромбоциты и PLR были увеличены у пациентов с PsA по сравнению с контрольной группой и пациентами с псориазом. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок были значительно выше у пациентов с PsA по сравнению с пациентами с псориазом. Среди пациентов с псориазом показатель индекса площади и тяжести псориаза (PASI) положительно коррелировал с тромбоцитами, NLR и PLR. Все эти параметры были значительно выше у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени ($PASI \geq 10$) по сравнению с пациентами с легкой степенью тяжести ($PASI < 10$). Повышенные показатели тромбоцитов, NLR и PLR были значительно связаны с повышенными показателями PASI в многомерном анализе. NLR, PLR и ESR были статистически значимыми предикторами наличия PsA у пациентов с псориазом [46].

В исследовании A.T. Mansur et al. 2008 г. сравнивали количество эозинофилов в крови у пациентов с эритродермическим псориазом и генерализованным пустулезным псориазом. Были включены 48 пациентов с гистопатологически подтвержденным псориазом (33 – с эритродермическим, 15 – с генерализованным пустулезным); 43 пациента – с макулопапулезной, эритематозной или буллезной лекарственной сыпью с распространенным поражением и 51 пациент – с базальноклеточной карциномой. Эти три группы сравнивались друг с другом с точки зрения абсолютного количества эозинофильных клеток и процента эозинофилов. В результате 41,7% пациентов с псориазом имели эозинофилию периферической крови по сравнению с 58,1% пациентов с лекарственной сыпью и 11,8% пациентов с базальноклеточной карциномой. Процент эозинофилии как у пациентов, страдающих псориазом, так и у пациентов с лекарственной сыпью был значительно выше по сравнению с пациентами с базальноклеточной карциномой ($p < 0,001$). Абсолютное медианное количество эозинофильных клеток как у пациентов с псориазом, так и у пациентов с лекарственной сыпью также значительно отличалось от пациентов с базальноклеточной карциномой (259,2; 439,1 и 183,1 соответственно; $P < 0,001$). Авторы считают, что эозинофилия периферической крови связана с тяжелыми формами псориаза, такими как генерализованная пустулезная и эритродермическая формы [16].

В упомянутом ранее исследовании A. Lundin et al. 1990 г. у пациентов с генерализованным псориазом, особенно с псориатическим артритом, была обнаружена эозинофилия периферической крови. Авторы отметили

повышенный уровень ECP и MBP в периферической крови и биопсии кожи у пациентов с псориазом, тогда как эти маркеры не были повышены у здоровых лиц. Кроме того, они сообщили о более высоких уровнях ECP при нестабильном заболевании, отмеченном новыми поражениями или быстрым прогрессированием заболевания, в то время как медленно прогрессирующие случаи показали более низкие уровни ECP. Эти результаты показывают, что активность заболевания (стабильный или нестабильный) и тип псориаза могут влиять на наличие и процент эозинофилов в периферической крови и поражениях кожи [14].

В работе L. Penn, N.K. Brinster 2019 г. в 46% биопсий кожи пациентов с псориазом были обнаружены эозинофилы, при этом среднее количество составило 1,04; в большинстве случаев было один или два эозинофила (34%). Авторы также сообщили о наличии эозинофилов исключительно в случаях спонгиоза, но не обнаружили значительной связи между тяжестью спонгиоза и количеством эозинофилов [57].

Как было показано T.Y. Kim et al. в 1997 г., у пациентов с псориазом количество эозинофилов, меченых поликлональными антителами ECP, было значительно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы. Эозинофильный катионный белок (ECP) – это катионный белок, полученный из эозинофильных гранулоцитов, который изучался в основном при атопических заболеваниях и считался полезным маркером активности заболевания при атопическом дерматите. Авторы измерили уровни ECP в сыворотке у пациентов с различными кожными заболеваниями ($n = 875$) и у здоровых лиц ($n = 79$) и оценили корреляцию между уровнем ECP и числом эозинофилов в крови или уровнями ECP и IgE. Уровни ECP в сыворотке были значительно выше у пациентов с псориазом ($15,1 \pm 6,0$ мкг/л), чем у здоровых лиц контрольной группы ($4,5 \pm 0,3$ мкг/л) ($p < 0,05$), а также значительно повышены у пациентов с эозинофилией ($15,2 \pm 1,0$ мкг/л) по сравнению с пациентами с нормальным числом эозинофилов ($8,8 \pm 0,3$ мкг/л) ($p < 0,001$). Уровень сывороточного ECP и количество эозинофилов в периферической крови также коррелировали у пациентов с псориазом (гамма = 0,82, $p < 0,01$). Авторы показали, что, хотя роль ECP, высвобождаемого активированными эозинофилами, до конца не изучена, его измерение может помочь понять патогенез некоторых кожных заболеваний [58].

Хотя эозинофилия обычно считается незначительной при псориазе, результаты исследования Y. Zhao et al. 2023 г. изучили 22 случая псориаза с легкой эозинофилией, включая 14 случаев вульгарного, 5 случаев пустулезного, 3 случая эритродермического. Авторы считают, что сочетание легкой эозинофилии крови и псориаза, по-видимому, является относительно распространенным состоянием. Было бы важно провести дальнейшее исследование этой связи в более крупных когортах [43]. H.J. Kim et al. в 2018 г. сообщили, что эозинофилы обеспечивают воспалительные сигналы, которые ускоряют патогенез псориаза. TLR7 экспрессируется в эозинофилах и регулирует секрецию воспалительных медиаторов, тем самым способствуя миграции, активации и выживанию нейтрофилов при псориазе, что обеспечивает возможный механизм, объясняющий

причинно-следственную связь между эозинофилами и псориазом. Авторы изучали воспалительные особенности эозинофильной клеточной линии EoL-1 и мышинной модели псориаза, индуцированной имиквимодом. Кроме того, образцы пораженной кожи у пациентов с псориазом также показали повышенную регуляцию эозинофильных цитотоксических гранул, сопровождающуюся выраженной нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, авторы считают, что эозинофилы ускоряют псориатическое воспаление, поддерживая воспалительную микросреду, способствующую активации и инфильтрации нейтрофилов [59].

Представляет интерес исследование М. Khalili et al. 2025 г. Авторы изучали эозинофилы в образцах кожи пациентов с псориазом. В это ретроспективное поперечное исследование был включен 91 пациент с псориазом, которым была сделана биопсия кожи. 51,64% пациентов были мужчинами и 48,36% – женщинами. Средний возраст пациентов составил $40,19 \pm 18,30$ года, в диапазоне от 5 до 78 лет. Средняя продолжительность поражений составила $1,78 \pm 0,67$ года, в диапазоне от 10 дней до 15 лет. Большинство пациентов (43,96%) находились в 5–6-м десятилетии жизни, и большинство поражений (96,7%) имели продолжительность менее пяти лет. Псориаз обыкновенный был наиболее распространенным типом, на него пришлось 83,6% случаев, а нижние конечности были наиболее частым местом расположения поражений (45,05%). В образцах были изучены паракератоз, акантоз, спонгиоз, микроабсцессы Манро, микроабсцессы Когоя, супрапапиллярное истончение и расширенные сосуды в сосочковом слое дермы. Спонгиоз был классифицирован на три группы: легкий (легкий межклеточный отек с минимальными вторичными изменениями), умеренный (умеренный межклеточный отек со значительными вторичными изменениями) и тяжелый (тяжелый межклеточный отек с образованием волдырей). Затем эозинофилы были количественно оценены во всех микроскопических полях на срез ткани при 200-кратном увеличении. Были подсчитаны только эозинофилы с двухдольчатыми ядрами и эозинофильной цитоплазмой, а те, что находились внутри кровеносных сосудов, были исключены. В результате было выявлено, что эозинофилы присутствовали примерно в 70,3% исследованных образцов, при этом среднее количество эозинофилов составляло $2,42 \pm 0,63$. Хотя не наблюдалось значительной корреляции между клиническим подтипом и средним количеством эозинофилов, они чаще всего обнаруживались в случаях генерализованного пустулезного псориаза (100%) и вульгарного типа (71,11%). Примечательно, что у пациентов с микроабсцессом Манро и расширенными папиллярными дермальными кровеносными сосудами наблюдалось значительно большее количество эозинофилов ($p = 0,007$ и $p = 0,039$ соответственно). Кроме того, была выявлена заметная связь между наличием спонгиоза и количеством эозинофилов в патологических образцах ($p = 0,04$) [1].

В вышеупомянутом исследовании М. Khalili et al. 2025 г. хотя и не было выявлено значимой связи между клиническим подтипом псориаза и средним числом эозинофилов, они чаще всего обнаруживались при генерализованном пустулезном псориазе и псориазе

обыкновенном (100% и 71,11% случаев соответственно). Более того, самое высокое среднее число эозинофилов наблюдалось при генерализованном пустулезном псориазе ($5,40 \pm 1,32$), тогда как самое низкое среднее число эозинофилов наблюдалось при каплевидном псориазе ($1,33 \pm 0,66$). У 66,6% пациентов с ладонно-подошвенным псориазом были эозинофилы [1].

КОЖНЫЙ ЗУД ПРИ ПСОРИАЗЕ И ЭОЗИНОФИЛЫ

По мнению G. Zhou et al. в работе 2023 г., потенциальная связь между псориазом и аллергическими заболеваниями, связанными с иммунным ответом II типа, такими как астма и атопический дерматит, была подтверждена. Таким образом, иммунный ответ II типа может играть важную роль при псориазе, однако эта роль остается неясной [17].

Помимо иммунного ответа II типа, эозинофилы могут оказывать влияние на псориаз через другие механизмы. Так, в литературном обзоре S. Kahremany et al. 2021 г. было показано, что эозинофилы связаны с зудом кожи, и более 85% пациентов с псориазом страдают от зуда. Псориаз и атопический дерматит – два распространенных хронических воспалительных заболевания кожи. Несмотря на различную этиологию и клинические проявления, пациенты с любым из этих заболеваний страдают от низкого качества жизни, связанного со здоровьем, из-за зуда (кожного зуда). Авторы считают, что только целенаправленное лечение, адаптированное к первичному заболеванию, и лежащим в основе молекулярным сигналам, обеспечит быстрое и устойчивое облегчение зуда, связанного с псориазом или атопическим дерматитом [60].

В нормальной коже созревание кератиноцитов от базового слоя до ороговевшего слоя длится около 28 дней. Заключительная стадия процесса созревания – это окончательная дифференциация, апоптотическая стадия, приводящая к созданию механически прочного ороговевшего слоя. Среди факторов, которые были вовлечены в запуск псориаза, активация механического стресса занимает видное место. Типичный пример, широко известный как феномен Кебнера, включает развитие псориазных бляшек на, казалось бы, здоровой коже после травмы и/или механического стресса (царапины, ссадины, давление тесной обуви, бритье и т. д.) [3].

Физические взаимодействия кератиноцитов и модуляция их свойств механическими силами регулируются механотрансдукцией. Это означает процесс, посредством которого клетки воспринимают и преобразуют механические сигналы во внутриклеточные биохимические сигналы, чтобы вызвать клеточный ответ. Механотрансдукция участвует в регуляции пролиферации, дифференциации, морфологии и миграции кератиноцитов, в конечном итоге сохраняя клеточный гомеостаз. Эффект Кебнера как явление был описан при многих заболеваниях. Согласно литературным данным, в среднем у 25% пациентов с псориазом после травмы в здоровой ткани развиваются псориазные бляшки, но травма может быть не распознана или забыта. Локализацию псориазных бляшек можно проверить экспериментально с использованием специфических активирующих

агентов, чтобы вызвать псориазные бляшки у субъектов с чувствительной кожей. Эти триггерные факторы не вызывают псориаз, но являются факторами или событиями, которые определяют локализацию псориазных бляшек. Эффект Кебнера можно вызвать у склонного человека с помощью различных экспериментальных методов, все из которых в основном вызывают повреждение эпидермальных клеток и воспаление кожи. Однако искаженная функция механочувствительных молекул потенциально создает порочный круг во время развития заболевания [3].

Постоянный зуд может привести к большему расчесыванию пораженной кожи у пациентов с псориазом, что может еще больше усугубить псориаз. По мнению L.S. Malakou et al. в работе 2018 г., кожный зуд и расчесывание пораженной кожи приводит к усилению пролиферации и повреждению дифференциации кератиноцитов эпидермиса. Механические силы опосредуются механотрансдукцией, которая является процессом, переводящим физические сигналы в биохимические сигнальные сети. Доказана роль механотрансдукции в процессе приобретения аберрантных свойств кератиноцитами кожи, таким образом, подразумевая потенциальный вклад, который способствует патогенезу псориаза [3].

Представляет интерес IL-31, который участвует в процессе кожного зуда при ряде дерматологических заболеваний и может вырабатываться эозинофилами. Изначально считалось, что IL-31 не играет роли при псориазе, основываясь на сравнении клеточной экспрессии цитокина (как на уровне мРНК, так и иммунореактивности) с контрольной группой [61–63]. Однако более поздние исследования показали, что сывороточные уровни IL-31 значительно повышены при псориазе, и что хронический зуд, связанный с псориазной кожей, сопровождается повышенной транскрипцией IL-31 [64, 65].

Так, J. Narbutt et al. в 2013 г. показали, что сывороточные уровни IL-31 были значительно снижены после узкополосной фототерапии UVB, что совпало со значительным уменьшением зуда у этих пациентов. Это исследование выявило, что зуд, сопровождающий псориаз, может быть связан с IL-31 [64].

Интересно, что тучные клетки кожи, как было показано F. Niyonsaba et al. в 2010 г., экспрессируют повышенный IL-31 в псориазной коже по сравнению со здоровыми контрольными группами [66]. Однако, в отличие от этого исследования, M. Czarnecka-Operacz et al. в 2015 г. не удалось обнаружить никакой корреляции между тяжестью зуда при псориазе и концентрацией IL-31 [67].

B.F. Gibbs et al. в 2019 г. выявили важную негативную роль цитокина IL-31 как основного фактора кожного зуда.

Многие аутоиммунные заболевания кожи, такие как буллезный пемфигоид, псориаз и некоторые типы хронической крапивницы, связаны с интенсивным зудом. Хотя ранее гистамину и нейропептидам приписывалась роль в зуде, сопровождающем эти заболевания, IL-31 является основным фактором зудящих реакций. Первоначально было показано, что IL-31 вырабатывается активированными хелперными Т-клетками, в частности клетками Th2, тучными клетками, макрофагами и дендритными клетками. Однако эозинофилы также являются основным источником этого цитокина. Динамическое привлечение эозинофилов и базофилов при некоторых аутоиммунных заболеваниях кожи может играть важную роль в тяжести зуда, опосредованного IL-31 [47].

В целом, несмотря на возможность того, что IL-31 может способствовать зудящим формам заболевания, в опубликованной в настоящее время литературе пока нет четкого консенсуса относительно роли IL-31 при псориазе как таковом. Роль IL-31 при псориазе еще предстоит выяснить [47].

ВЫВОДЫ

Эозинофилы представляют собой плеiotропные многофункциональные лейкоциты, участвующие во многих механизмах противомикробной, противопаразитарной, противогельминтной защиты организма. Несомненно важная роль эозинофилов в реакциях гиперчувствительности и в ряде аутоиммунных заболеваний. Эозинофилы способны совершать миграцию из кровяного русла в кожу в ответ на различные аттракторы, вырабатывать многочисленный пул цитокинов. Современные исследователи изучают эозинофилы в контексте псориазного воспаления. Эозинофилы способны к секреции эозинофильного катионного белка в коже пациентов с псориазом. Степень эозинофилии может быть маркером тяжести и прогноза псориаза. Некоторые ученые считают, что эозинофилия периферической крови связана с тяжелыми формами псориаза, такими как генерализованная пустулезная и эритродермическая формы. Ряд исследователей выявили важную негативную роль цитокина IL-31 как основного фактора кожного зуда. Показано, что IL-31 в коже способен вырабатываться эозинофилами. Таким образом, несмотря на давнюю историю изучения, эозинофилы продолжают оставаться загадочными клетками, и их многогранную роль в патогенезе псориаза все еще предстоит изучать.



Поступила / Received 13.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2025

Принята в печать / Accepted 11.05.2025

Список литературы / References

- Khalili M, Kooshesh A, Shamsi-Meymandi S, Mehrolohasani N, Amiri R, Rezaei Zadeh Rukerd M, Aflatoonian M. Exploring the Significance of Eosinophil Infiltration in Diagnosis of Psoriasis: A Cross-sectional Analysis. *Iran J Pathol*. 2025;20(1):18–23. <https://doi.org/10.30699/ijp.2024.2013501.3191>.
- Арсеньева АА, Мигачева НБ, Лямин АВ, Курмаев ДП. Иммунобиологическая терапия псориаза: современное состояние проблемы. *Российский аллергологический журнал*. 2024;21(4):502–519. <https://doi.org/10.36691/RJA16974>.
- Arsenyeva AA, Migacheva NB, Lyamin AV, Kurmaev DP. Immunobiological therapy of psoriasis: current state of the problem. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(4):502–519. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA16974>.
- Malakou LS, Gargalionis AN, Piperi C, Papadavid E, Papavassiliou AG, Basdra EK. Molecular mechanisms of mechanotransduction in psoriasis. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):245. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.09>.
- Park S, Jang J, Kim HJ, Jung Y. Unveiling multifaceted roles of myeloid innate immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Mol Aspects Med*. 2024;99:101306. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101306>.

5. Шафиева ИА, Булгакова СВ, Курмаев ДП, Тренева ЕВ. Применение тофацитиниба при псориазическом артрите (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2024;(12):114–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-230>. Shafieva IA, Bulgakova SV, Kurmaev DP, Treneva EV. Use of tofacitinib in psoriatic arthritis (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(12):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-230>.
6. Memariani M, Memariani H. New horizons in the treatment of psoriasis: Modulation of gut microbiome. *Heliyon*. 2025;11(1):e41672. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41672>.
7. Caro-Chang LA, Fung MA. The role of eosinophils in the differential diagnosis of inflammatory skin diseases. *Hum Pathol*. 2023;140:101–128. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.03.017>.
8. 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>.
9. Shao S, Cao T, Jin L, Li B, Fang H, Zhang J et al. Increased lipocalin-2 contributes to the pathogenesis of psoriasis by modulating neutrophil chemotaxis and cytokine secretion. *J Invest Dermatol*. 2016;136(7):1418–1428. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.002>.
10. 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>.
11. Rendon A, Schökel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
12. Laga AC, Vleugels RA, Qureshi AA, Velazquez EF. Histopathologic spectrum of psoriasisform skin reactions associated with tumor necrosis factor- α inhibitor therapy. A study of 16 biopsies. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(6):568–573. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181cb3ff7>.
13. Rao A, Khandpur S, Kalaivani M. A study of the histopathology of palmo-plantar psoriasis and hyperkeratotic palmo-plantar dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(1):27–33. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_71_16.
14. Lundin A, Fredens K, Michaëlsson G, Venge P. The eosinophil granulocyte in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1990;122(2):181–193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb08264.x>.
15. Moy AP, Murali M, Kroshinsky D, Duncan LM, Nazarian RM. Immunologic Overlap of Helper T-Cell Subtypes 17 and 22 in Erythrodermic Psoriasis and Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(7):753–760. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2>.
16. Mansur AT, Göktay F, Yaşar Ş. Peripheral blood eosinophilia in association with generalized pustular and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):451–455. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02489.x>.
17. Zhou G, Ren X, Tang Z, Li W, Chen W, He Y et al. Exploring the association and causal effect between white blood cells and psoriasis using large-scale population data. *Front Immunol*. 2023;14:1043380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1043380>.
18. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:147–174. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>.
19. Radonjic-Hoesli S, Brügglen MC, Feldmeyer L, Simon HU, Simon D. Eosinophils in skin diseases. *Semin Immunopathol*. 2021;43(3):393–409. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00868-7>.
20. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694–2707. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.025>.
21. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):189–213. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8485-8>.
22. Gigon L, Fettelet T, Yousefi S, Simon D, Simon HU. Eosinophils from A to Z. *Allergy*. 2023;78(7):1810–1846. <https://doi.org/10.1111/all.15751>.
23. Луговская СА, Почтарь МЕ (ред.). *Гематологический атлас*. М.; 2011. 368 с.
24. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med*. 2009;206(1):183–193. <https://doi.org/10.1084/jem.20081756>.
25. Jeong BM, Walker MT, Rodriguez R, Coden ME, Nagasaka R, Doan TC et al. More than neutrophils: Lin(+)Ly6G(+)IL-5RA(+) multipotent myeloid cells (MMCs) are dominant in normal murine bone marrow and retain capacity to differentiate into eosinophils and monocytes. *J Leukoc Biol*. 2022;111(1):113–122. <https://doi.org/10.1002/JLB.1AB0519-170RR>.
26. Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *J Immunol*. 2016;197(9):3445–3453. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600611>.
27. Antosz K, Batko J, Błażejewska M, Gawor A, Sleziajk J, Gomułka K. Insight into IL-5 as a Potential Target for the Treatment of Allergic Diseases. *Biomedicines*. 2024;12(7):1531. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071531>.
28. Dyer KD, Percopo CM, Rosenberg HF. IL-33 promotes eosinophilia in vivo and antagonizes IL-5-dependent eosinophil hematopoiesis ex vivo. *Immunol Lett*. 2013;150(1-2):41–47. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.12.002>.
29. Wang Y, He C, Xin S, Liu X, Zhang S, Qiao B et al. A Deep View of the Biological Property of Interleukin-33 and Its Dysfunction in the Gut. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13504. <https://doi.org/10.3390/ijms241713504>.
30. Tsuzuki H, Arinobu Y, Miyawaki K, Takaki A, Ota SI, Ota Y et al. Functional interleukin-33 receptors are expressed in early progenitor stages of allergy-related granulocytes. *Immunology*. 2017;150(1):64–73. <https://doi.org/10.1111/imm.12667>.
31. Mack EA, Stein SJ, Rome KS, Xu L, Wertheim GB, Melo RCN, Pear WS. Trib1 regulates eosinophil lineage commitment and identity by restraining the neutrophil program. *Blood*. 2019;133(22):2413–2426. <https://doi.org/10.1182/blood.2018872218>.
32. Margelidon-Cozzolino V, Tsicopoulos A, Chenivesse C, de Nadai P. Role of Th17 Cytokines in Airway Remodeling in Asthma and Therapy Perspectives. *Front Allergy*. 2022;3:806391. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.806391>.
33. Tian BP, Hua W, Xia LX, Jin Y, Lan F, Lee JJ et al. Exogenous interleukin-17A inhibits eosinophil differentiation and alleviates allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;52(4):459–470. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-0097OC>.
34. Bochner BS. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):150–155. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.02.031>.
35. Willebrand R, Voehringer D. Regulation of eosinophil development and survival. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(1):9–15. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000293>.
36. Farahi N, Loutsios C, Tregay N, Summers C, Lok LSC, Ruparelia P et al. Radiolabelled leucocytes in human pulmonary disease. *Br Med Bull*. 2018;127(1):69–82. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy022>.
37. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(12):746–760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>.
38. Leiferman KM, Peters MS. Eosinophil-related disease and the skin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1462–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.002>.
39. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(1):129–148. <https://doi.org/10.1002/ajh.26352>.
40. Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. *Clin Transl Allergy*. 2019;9(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0277-4>.
41. Gotlib J. World Health Organization – defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2017;92(11):1243–1259. <https://doi.org/10.1002/ajh.24880>.
42. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem*. 2014;289(25):17406–17415. <https://doi.org/10.1074/jbc.R113.546218>.
43. Zhao Y, Tian J, Gao C, Liu L, Pan L, Song Z. Retrospective Analysis of 397 Dermatoses Inpatients Associated with Blood Eosinophilia. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3455–3463. <https://doi.org/10.2147/CCID.S429183>.
44. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. 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).
45. Hahn M, Ghoreschi K. The role of IL-4 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):171–173. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1279054>.
46. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, Lee MG. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016;43(3):305–310. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13061>.
47. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1383. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01383>.
48. Cataldi C, Mari NL, Lozovoy MAB, Martins LMM, Reiche EMV, Maes M et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. *Inflamm Res*. 2019;68(7):557–567. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01238-8>.
49. Dong Y, Hu H, Fu D, Zheng S, Wang Q, Song X et al. Serum Expression of IL-33 and ST2 in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Arch Iran Med*. 2021;24(9):689–695. <https://doi.org/10.34172/aim.2021.99>.
50. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Raczkiewicz D, Kowal M, Kozak J, Gujski M et al. Multiple Cytokine Analysis of Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Treg Cytokine Pathway for Individual Immune Profile Assessment in Patients with Psoriasis. *Med Sci Monit*. 2022;28:e938277. <https://doi.org/10.12659/MSM.938277>.
51. Rosa G, Fernandez AP, Schneider S, Billings SD. Eosinophils are rare in biopsy specimens of psoriasis vulgaris. *J Cutan Pathol*. 2017;44(12):1027–1032. <https://doi.org/10.1111/cup.13042>.
52. Chau T, Parsi KK, Ogawa T, Kiuru M, Konia T, Li CS et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2017;44(12):1018–1026. <https://doi.org/10.1111/cup.13033>.
53. Cesinaro AM, Nannini N, Migaldi M, Pepe P, Maiorana A. Psoriasis vs allergic contact dermatitis in palms and soles: a quantitative histologic and immunohistochemical study. *APMIS*. 2009;117(8):629–634. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02513.x>.
54. Aydin O, Engin B, Oğuz O, İlvan S, Demirkesen C. Non-pustular palmoplantar psoriasis: is histologic differentiation from eczematous dermatitis possible? *J Cutan Pathol*. 2008;35(2):169–173. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2007.00782.x>.
55. Kamyab-Hesari K, Safaei-Naraghi Z, Ghanadan A, Nikoo A, Sabaghi M. Palmoplantar psoriasis versus eczema: major histopathologic clues for diagnosis. *Iran J Pathol*. 2014;9(4):251–256. Available at: https://ijp.iranpath.org/article_7043_cabdc676c0dc51b0af5caace5f8a5f.pdf

56. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2010;37(12):1220–1229. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01612.x>.
57. Penn L, Brinster NK. Eosinophils among the histological features of psoriasis. *Am J Dermatopathol*. 2019;41(5):347–349. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001303>.
58. Kim TY, Park HJ, Kim CW. Eosinophil cationic protein (ECP) level and its correlation with eosinophil number or IgE level of peripheral blood in patients with various skin diseases. *J Dermatol Sci*. 1997;15(2):89–94. [https://doi.org/10.1016/s0923-1811\(97\)00614-2](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(97)00614-2).
59. Kim HJ, Roh JY, Jung Y. Eosinophils Accelerate Pathogenesis of Psoriasis by Supporting an Inflammatory Milieu that Promotes Neutrophil Infiltration. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2185–2194. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1509>.
60. Kahremany S, Hofmann L, Harari M, Gruzman A, Cohen G. Pruritus in psoriasis and atopic dermatitis: current treatments and new perspectives. *Pharmacol Rep*. 2021;73(2):443–453. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00206-y>.
61. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.033>.
62. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):930–937. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.015>.
63. Nobbe S, Dziunycz P, Mühleisen B, Bilsborough J, Dillon SR, French LE, Hofbauer GF. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):24–28. <https://doi.org/10.2340/00015555-1191>.
64. Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D, Sysa-Jedrzejowska A, Stowik-Kwiatkowska I, Hawro T, Lesiak A. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(3):191–195. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1293-6>.
65. Nattkemper LA, Tey HL, Valdes-Rodriguez R, Lee H, Mollanazar NK, Albornoz C et al. The Genetics of Chronic Itch: Gene Expression in the Skin of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis with Severe Itch. *J Invest Dermatol*. 2018;138(6):1311–1317. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.029>.
66. Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol*. 2010;184(7):3526–3534. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900712>.
67. Czarnecka-Operacz M, Polańska A, Klimarska M, Teresiak-Mikołajczak E, Molińska-Glura M, Adamski Z, Jenerowicz D. Itching sensation in psoriatic patients and its relation to body mass index and IL-17 and IL-31 concentrations. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(6):426–430. <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.56097>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Арсеньева, Д.П. Курмаев

Написание текста – А.А. Арсеньева, Д.П. Курмаев, А.В. Халиулин

Сбор и обработка материала – А.А. Арсеньева, Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин

Обзор литературы – А.А. Арсеньева, Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин, Д.П. Курмаев

Анализ материала – Д.П. Курмаев, А.В. Халиулин

Редактирование – Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Арсеньева, Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин, Д.П. Курмаев, А.В. Халиулин

Contribution of authors:

Concept of the article – Antonina A. Arsenyeva, Dmitriy P. Kurmayev

Text development – Antonina A. Arsenyeva, Dmitriy P. Kurmayev, Almaz V. Khaliulin

Collection and processing of material – Antonina A. Arsenyeva, Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin

Literature review – Antonina A. Arsenyeva, Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin, Dmitriy P. Kurmayev

Material analysis – Dmitriy P. Kurmayev, Almaz V. Khaliulin

Editing – Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin

Approval of the final version of the article – Antonina A. Arsenyeva, Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin, Dmitriy P. Kurmayev, Almaz V. Khaliulin

Информация об авторах:

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

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; n.b.migacheva@samsmu.ru

Лямин Артем Викторович, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.v.lyamin@samsmu.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; geriatry@mail.ru

Халиулин Алмаз Вадимович, к.м.н., заведующий лабораторией морфологических и общеклинических исследований Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.v.haliulin@samsmu.ru

Information about authors:

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

Natalia B. Migacheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; n.b.migacheva@samsmu.ru

Artem V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Scientific and Educational Professional Center of Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.v.lyamin@samsmu.ru

Dmitriy P. Kurmayev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; geriatry@mail.ru

Almaz V. Khaliulin, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Clinical Research of Research and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.v.haliulin@samsmu.ru

Роль половых гормонов в развитии атопического дерматита у женщин

Ю.А. Кандрашкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Е.А. Орлова², <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

¹ Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40

² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а

Резюме

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, широко распространенное во всем мире. У женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин. Данное различие можно объяснить с позиции влияния половых гормонов на функционирование кожного барьера и иммунной системы. Колебания концентрации половых гормонов коррелируют с частотой возникновения АтД. Во время лютеиновой фазы менструального цикла чаще отмечается развитие обострения АтД или ухудшение течения данного заболевания, что связано с выработкой прогестерона и эстрогенов, а в фолликулярную фазу – улучшение течения АтД, что обусловлено преимущественным действием эстрогенов. В течение менструального цикла у женщин происходит изменение барьерной функции кожи, характеризующееся сухостью, нарушением чувствительности и повышением трансэпидермальной потери воды, что свидетельствует о выраженном влиянии половых гормонов на кожу. Половые гормоны могут стимулировать выработку ряда цитокинов, принимающих участие в формировании кожного воспалительного процесса, а также кожного зуда. В период беременности иммунная система модифицируется до достижения иммунной толерантности, эти изменения происходят как на уровне «мать – плод», так и в системном кровотоке, что обусловлено в первую очередь увеличением концентрации прогестерона во время беременности. Изменение гормонального фона при беременности смещает баланс в иммунной системе, что может быть пусковым моментом для развития АтД. Изучение гормонального статуса при обострении АтД, в т. ч. и при беременности, является перспективным и может способствовать разработке профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: атопический дерматит, эстрогены, андрогены, прогестерон, кожный барьер, цитокины, беременность

Для цитирования: Кандрашкина ЮА, Орлова ЕА. Роль половых гормонов в развитии атопического дерматита у женщин. *Медицинский совет*. 2025;19(14):146–151. <https://doi.org/10.21518/ms2025-334>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of sex hormones in the development of atopic dermatitis in women

Yulia A. Kandrashkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Ekaterina A. Orlova², <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

¹ Penza State University; 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia

² Penza Institute for Advanced Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., 440060, Penza, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that is widespread throughout the world. The disease is more common in women than in men. This difference can be explained by the influence of sex hormones on the functioning of the skin barrier and the immune system. Fluctuations in the concentration of sex hormones correlate with the incidence of AD. During the luteal phase of the menstrual cycle, AD exacerbation or worsening of the disease is more common, which is associated with the production of progesterone and estrogens, and during the follicular phase, AD improves due to the predominant effect of estrogens. During the menstrual cycle, women experience a change in the barrier function of the skin, characterized by dryness, impaired sensitivity, and increased transepidermal water loss, which indicates a pronounced effect of sex hormones on the skin. Sex hormones can stimulate the production of a number of cytokines involved in the formation of skin inflammation and itching. During pregnancy, the immune system is modified to achieve immune tolerance; these changes occur both at the mother-fetus level and in the systemic bloodstream, primarily due to an increase in progesterone concentration during pregnancy. Changes in hormonal levels during pregnancy shift the balance in the immune system, which can be a trigger for the development of AD. Studying hormonal status during AD exacerbation, including during pregnancy, is promising and can contribute to the development of preventive and therapeutic measures.

Keywords: atopic dermatitis, estrogens, androgens, progesterone, skin barrier, cytokines, pregnancy

ВВЕДЕНИЕ

АтД представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, широко распространенное во всем мире во всех возрастных группах. Общеизвестным считается, что в основе патогенеза АтД лежит сочетанная дисфункция иммунной системы и кожи. Клиническая картина АтД зависит во многом от степени выраженности нарушений гомеостаза кожи, а также активности аномально-го иммунитета, характеризующегося смещением в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2) [1–4].

Дисфункция кожного барьера признана ключевым и часто ранним признаком АтД [5]. В коже наблюдается снижение экспрессии защитных белков, одним из которых является филаггрин (ФЛГ). Причиной нарушения образования данного белка отчасти является мутация гена ФЛГ [2]. В настоящее время выявлено большое количество мутаций гена ФЛГ. Носители мутаций с потерей функции в гене ФЛГ, как правило, подвергаются более тяжелому течению кожных заболеваний, в частности АтД [6]. Однако не только мутации гена оказывают влияние на нарушение функционирования кожного барьера кожи. При дисфункции кожного барьера ухудшаются процессы распада белка ФЛГ. При нарушении рогового слоя происходит блокирование распада белка ФЛГ на составляющие, которые входят в состав натурального увлажняющего фактора, обеспечивающего поддержание адекватного гомеостаза кожи. При дисфункции кожного барьера распад ФЛГ не происходит, а, следовательно, мономеры белка ФЛГ накапливаются в кератиноцитах в больших количествах, что может стать причиной преждевременной гибели данного типа клеток. Однако внеклеточные везикулы организуют защиту кератиноцитов, экспортируя мономеры ФЛГ в межклеточное пространство и далее в кровоток [7, 8]. Таким образом, ФЛГ в клетках рогового слоя становится все меньше, процессы распада ФЛГ заблокированы, происходит формирование порочного круга, что и ведет к усугублению уже существующей дисфункции кожного покрова.

Другой составляющей дисфункции кожного покрова является нарушение функционирования плотных контактов рогового слоя. В частности, при АтД происходит снижение плотных контактов в непораженных участках АтД, а в пораженных участках снижены уровни белков *zonula occludens-1* и *клаудина-1*. Такое нарушение позволяет проникать аллергенам, вызывая сенсибилизацию [9].

При АтД пораженные участки кожи инфильтрированы клетками Th17 и Th2. В то же время при хронизации процесса в коже наблюдается увеличение содержания клеток Th1, которые продуцируют интерферон-гамма (IFN- γ) [10].

Согласно зарубежным данным, в детском возрасте распространенность АтД у мальчиков выше, чем у девочек. Однако с наступлением полового созревания тенденция меняется и более высокая распространенность отмечается

в женской популяции. Такие изменения предположительно связаны с эффектами половых гормонов, оказывающих влияние на иммунную систему и кожу, способствуя более выраженным нарушениям гомеостаза у женщин. После полового созревания у женщин значительно увеличивается секреция половых гормонов в яичниках [11].

В течение менструального цикла происходят изменения уровней эстрогенов и прогестерона. Колебания концентрации половых гормонов коррелируют с частотой возникновения ряда кожных заболеваний, в частности АтД. Известно, что во время лютеиновой фазы чаще отмечается развитие обострения АтД или ухудшение течения данного заболевания, а в фолликулярную фазу – улучшение течения АтД. Поэтому у большинства пациенток с АтД наблюдается цикличность клинической картины в виде попеременного ухудшения и улучшения течения АтД [12–14]. В подтверждении значимой роли половых гормонов при АтД имеются данные об изменениях в реактивности при аллерготестировании в зависимости от фазы менструального цикла и, соответственно, гормональных колебаний. Так, реактивность кожного теста увеличивается в период лютеиновой фазы и снижается во время фолликулярной фазы [15, 16]. Имеется предположение, что эстрогены ингибируют иммунные реакции на клеточном уровне во время овуляции [17].

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ИММУННАЯ СИСТЕМА

По результатам большого количества экспериментальных исследований у крыс и мышей была отмечена взаимосвязь между гормональным статусом и развитием аллергических заболеваний, одним из которых является АтД [18, 19]. Так, у самок крыс с началом полового созревания наблюдается преобладание дерматита, похожего на АтД. Кожа в области клинических проявлений АтД у крыс инфильтрирована эозинофилами, тучными клетками и лимфоцитами, в плазме же определяются повышенные уровни IgE, в лимфатических узлах отмечено повышение уровней мРНК цитокинов Th2 и Th17. Таким образом, предполагается, что женские половые гормоны, такие как эстрогены и прогестерон, могут способствовать более высокой частоте развития дерматита [18].

Согласно проведенным исследованиям, половые гормоны взаимодействуют с иммунной системой и кожей. Андрогены (дигидротестостерон и тестостерон) обладают в основном иммуносупрессивным действием [11]. Они подавляют дифференцировку клеток Th1. Тестостерон ингибирует фосфорилирование преобразователя сигнала и активатора транскрипции 4 (Signal Transducer And Activator Of Transcription 4, STAT4), вызванное ИЛ-12 в CD4+Т-клетках мышей, а дигидротестостерон блокирует продукцию IFN- γ в тех же клетках [20]. Кроме того, андрогены подавляют дифференцировку Th2, блокируя продукцию ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [21]. Немаловажно отметить и негативное влияние андрогенов на лимфопоэз В-клеток. Тестостерон воздействует на стромальные клетки костного мозга, стимулируя выработку трансформирующего фактора роста β , в результате чего снижается уровень ИЛ-7, который так необходим для пролиферации и дифференцировки В-клеток [22]. Андрогены подавляют дифференциацию Th17 [23]. При обработке тестостероном Т-клеток мышей происходит снижение образования IFN- γ и ИЛ-17 в условиях дифференциации Th1 или Th17 соответственно [24]. С другой стороны, андрогены индуцируют регуляторные Т-лимфоциты [25]. Таким образом, андрогены способны умеренно подавлять Th1, Th2, Th17, но при этом стимулировать регуляторные Т-лимфоциты.

Эстрогены усиливают активность клеток Th2 и регуляторных Т-клеток, но подавляют активность Th1 и Th17, однако все зависит от концентрации, типа ткани и вида заболевания [11]. При беременности женские гормоны, эстрогены и прогестерон, в основном усиливают активность клеток Th2 и регуляторных Т-клеток, но подавляют активность Th1 и Th17, что благоприятно для принятия аллогенного плода во время беременности [26].

К эстрогенам относятся эстрон, эстрадиол и эстриол. Эстрадиол продуцируется гранулезными клетками яичников, а при беременности образуется в плаценте. Эстрадиол стимулирует активность клеток Th2. Что же касается влияния на клетки Th1, то все зависит от концентрации гормона. Эстрадиол в концентрациях, характерных для беременности, снижает продукцию ИЛ-12 и IFN- γ [27]. В экспериментальных исследованиях на мышах при использовании терапии высокими дозами эстрогенов происходило ингибирование экспрессии IFN- γ . Соответственно, уровни эстрадиола, характерные для беременности, смещают баланс Th1/Th2 в сторону Th2, подавляя развитие Th1 [26].

Эстрогены способны вызывать дегрануляцию тучных клеток, опосредованную IgE, что свидетельствует о стимулирующем действии эстрадиола на аллергические заболевания. В Th2-сенситизированной модели аллергического воспаления дыхательных путей у мышей агонисты эстрогеновых рецепторов α и β индуцировали продукцию ИЛ-33 эпителиальными клетками дыхательных путей и инфильтрацию эозинофилов в легких [28].

Прогестерон – гормон, образующийся в желтом теле яичников и в плаценте при беременности. Эффекты прогестерона в большей мере опосредованы внутриклеточными рецепторами прогестерона. Прогестерон усиливает активность Th2 и регуляторных Т-клеток, но подавляет эффекты Th1 и Th17. Прогестерон влияет на Т-клетки, стимулируя при этом секрецию прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), который связывает рецептор ИЛ-4-альфа (IL-4R α)/ПИБФ на поверхности клетки и индуцирует путь янус-киназы 1 (Jak1)/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 6 (STAT6) для увеличения продукции цитокинов Th2, таких как ИЛ-4 или ИЛ-10 [11, 29]. С другой стороны, прогестерон напрямую подавляет развитие Th1 у мышей. Прогестерон в определенной концентрации снижает уровни ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-21, а также блокирует экспрессию орфановых

рецепторов ретиноидов (RORc) в клетках пуповинной крови человека в условиях дифференцировки Th17 [30].

Дегидроэпиандростерон представляет собой гормон, продуцируемый корой надпочечников. При воздействии стероидной сульфатазы дегидроэпиандростерон трансформируется в активную форму. Соотношение активной и неактивной форм дегидроэпиандростерона в сыворотке крови выше у лиц женского пола, чем у мужского, поэтому существует предположение, что женщины могут быть более чувствительны к воздействию дегидроэпиандростерона. Активная форма дегидроандростерона может метаболизироваться в другие стероидные гормоны, например, такие как тестостерон или эстрадиол, поэтому биологические эффекты будут зависеть от уровней метаболизирующих ферментов и отдельных рецепторов. Следовательно, воздействие на иммунную систему будет различным в зависимости от вида тканей или типов клеток [11, 31].

Учитывая роль эстрогенов и андрогенов в развитии аллергических заболеваний, следует рассмотреть возможность оценки гормонального статуса у лиц женского пола с АтД с целью последующей коррекции уровня гормонов для оптимизации терапии обострений АтД и снижения риска возникновения рецидивов.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И КОЖНЫЙ БАРЬЕР

В течение менструального цикла у женщин происходит изменение барьерной функции кожи, характеризующееся сухостью, нарушением чувствительности и повышением трансэпидермальной потери воды, что свидетельствует о выраженном влиянии половых гормонов на кожу [13].

У женщин увлажненность кожи несколько выше, чем у мужчин, но базальная трансэпидермальная потеря воды у мужчин значительно выше, чем у женщин [32]. Проницаемость кожного барьера нарушается такими гормонами, как андрогены и прогестерон, но при этом восстанавливается под влиянием эстрадиола. Однако при развитии дисфункции кожного барьера при воздействии прогестерона эстрадиол дополнительно ухудшает защитную функцию кожи. Нарушение кожного барьера происходит во второй половине менструального цикла, в лютеиновую фазу, когда под действием лютеинизирующего гормона в желтом теле яичника продуцируется и прогестерон, и эстрогены [13].

В результате экспериментальных исследований с проведением овариэктомии у самок мышей было отмечено снижение гидратации кожи, низкие темпы восстановления проницаемости кожи и снижение толщины эпидермиса, однако при введении эстрадиола данные показатели приходили в норму. Кроме того, при овариэктомии были нарушены экспрессии белков кожи – ФЛГ, десмоглеина-1, лорикрина, инволюкрина, которые являются ключевыми компонентами корнеодесмосомы и ороговеющей оболочки в роговом слое. Однако лечение эстрадиолом восстанавливало экспрессии данных белков. Следовательно, эстрадиол очень важен для поддержания гомеостаза в коже [33].

Введение тестостерона, наоборот, угнетало процессы восстановления кожи, уменьшало содержание

пластинчатых телец в цитозоле клеток зернистого слоя. Следовательно, преобладание тестостерона у самок мышей оказывает неблагоприятное воздействие на кожу [34].

Интерес представляют исследования, проводимые у беременных мышей, с введением половых гормонов и оценкой их влияния на состояние эпидермиса плода.

Так, при введении эстрадиола у плода снижалась трансэпидермальная потеря влаги на 20-й день, а при введении дигидротестостерона увеличивалась через 4 дня. Под действием эстрадиола ускоряются процессы формирования структур пластинчатых единиц рогового слоя эпидермиса, а дигидротестостерон, наоборот, замедляет данные процессы. Экспрессия ФЛГ и лорикрина также подавлялась при введении дигидротестостерона. Таким образом, эстрогены благоприятно воздействуют на формирование кожного барьера у плода, в то время как андрогены нарушают процессы формирования и функционирования кожи [34].

Прогестерон задерживает процессы восстановления барьера проницаемости кожи и противодействует защитному эффекту эстрадиола на кожный барьер, поэтому кожа может быть более подвержена неблагоприятному воздействию в лютеиновой фазе, когда секретируется оба этих гормона. Наибольшие изменения отмечаются в 22–26-й дни менструального цикла, что соответствует середине лютеиновой фазы. Трансэпидермальная потеря жидкости выше в дни, когда отмечается минимальное соотношение гормонов эстрогены/прогестерон, но снижается к дню максимальной секреции эстрогена [35].

Одним из мучительных симптомов АтД является кожный зуд. Практически в 100% случаев АтД наблюдается данный клинический признак. Степень выраженности кожного зуда, как правило, зависит от степени выраженности кожного поражения. Несмотря на то что половые гормоны ранее не рассматривали как прuritогены, они могут иметь важное значение, поскольку способны оказывать влияние на продукцию цитокинов, которые являются основополагающими для развития кожного зуда. В частности, эстрадиол и/или прогестерон стимулируют выработку цитокинов Th2 – ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-33. Кроме того, эстрогены могут оказывать влияние на тучные клетки, что влечет за собой высвобождение гистамина, который является общепризнанным прuritогеном [36].

Таким образом, половые гормоны играют важную роль в механизмах развития дисфункции кожного барьера, в формировании кожного зуда, а следовательно, нарушенная продукция эстрогенов, андрогенов или прогестерона может способствовать развитию и/или ухудшению течения АтД.

БЕРЕМЕННОСТЬ: ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Обострение АтД во время беременности составляет почти 50% всей кожной патологии, наблюдаемой в период гестации. Примерно в 75% случаев обострение АтД регистрируется до начала третьего триместра. Известно, что всего лишь 20% от всех обострений АтД во время

беременности составляют пациентки с манифестацией дерматоза в детстве [17, 37].

Предпосылками к развитию обострения АтД на фоне беременности можно считать перестройку иммунной системы с началом гестации, изменения гормонального фона и кожи, а также наследственную предрасположенность.

В период беременности иммунная система модифицируется до достижения иммунной толерантности к отцовскому антигену, который экспрессируется в клетках плода. Однако эти изменения происходят как на уровне «мать – плод», так и в системном кровотоке, что обусловлено концентрацией эстрогенов и прогестерона, которая увеличивается во время беременности [38].

При беременности происходит однонаправленное изменение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов на протяжении всего периода гестации. Однако максимальные преобразования основных регуляторных систем происходят в первом триместре. Во второй половине беременности преобладают противовоспалительные цитокины и реакции, что свидетельствует о формировании своеобразной формы иммунной толерантности периферического типа, направленного на сохранение генетически чужеродного плода [39].

Одним из важных гормонов, необходимым для имплантации, а также для поддержания беременности является прогестерон. Он же играет ведущую роль среди всех гормонов, оказывающих влияние на течение АтД. Прогестерон способствует активации механизмов дифференцировки Th 0 типа клеток в Th-2 с последующей выработкой таких цитокинов, как ИЛ-4 и ИЛ-10, а также медиаторов воспаления. Однако преобладание прогестерона снижает активность физиологических механизмов противомикробной защиты, что является благоприятным фактором для развития осложнений АтД бактериальной природы у беременных женщин [40].

Тем не менее действие прогестерона зависит от двух специфических внутриклеточных рецепторов прогестерона – А и В [41]. Отсутствие рецепторов прогестерона А приводит к бесплодию [42]. Следовательно, при нормально протекающей беременности преобладают рецепторы прогестерона А над В. Рецепторы прогестерона также необходимы для установления толерантной иммунологической среды в эндометрии. В процессе имплантации и дальнейшем развитии беременности важную роль также играют естественные киллеры – NK-клетки, которые присутствуют в эндометрии матки. NK-клетки способны экспрессировать обе формы рецепторов прогестерона [43]. При беременности рецепторы прогестерона дополнительно экспрессируются лимфоцитами [44]. При нормальной беременности процент прогестерон-позитивных клеток среди циркулирующих лимфоцитов увеличивается с гестационным возрастом [45].

Таким образом, цитокины играют важную роль в поддержании беременности, принимая участие в моделировании действия иммунной и эндокринных систем, поскольку плацентарная ткань вырабатывает цитокины и гормоны, которые необходимы для регуляции фетоплацентарного блока. Преобладание при беременности

цитокинов, вырабатываемых Th2-клетками, способствует высвобождению ХГЧ из трофобластов, а ХГЧ стимулирует выработку прогестерона желтым телом во время беременности. Прогестерон в свою очередь стимулирует секрецию Th2 и снижает секрецию Th1 [17]. Поэтому цитокины Th2 способствуют поддержанию беременности, контролируя иммунную и эндокринные системы.

Поскольку беременность сопровождается изменением функционирования иммунной и эндокринных систем, то при наличии предрасположенности к атопическим заболеваниям она может быть сильным триггером развития АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что гормональный фон играет одну из ведущих ролей в развитии и поддержании АтД у женщин, в т. ч. и при беременности. Поэтому дальнейшее изучение проблемы АтД с позиции взаимодействия гормональной и иммунной систем является перспективным и может способствовать улучшению профилактических и лечебных мероприятий.



Поступила / Received 26.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2025

Принята в печать / Accepted 26.07.2025

Список литературы / References

1. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: Immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66(3):398–403. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>.
2. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.10.002>.
3. Nutton S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1):8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>.
4. 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>.
5. Ненасева НМ. Современная терапия атопического дерматита: роль эмоленов и антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2016;1(6):6–14. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>.
6. Nenaseva NM. Modern therapy of atopic dermatitis: the role of emollients and antihistamines. *Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology.* 2016;1(6):6–14. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>.
7. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbel LE, Barker J et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1333–1336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x>.
8. Kobiela A, Hovhannisyan L, Jurkowska P, de la Serna JB, Bogucka A, Deptuta M et al. Excess filaggrin in keratinocytes is removed by extracellular vesicles to prevent premature death and this mechanism can be hijacked by *Staphylococcus aureus* in a TLR2-dependent fashion. *J Extracell Vesicles.* 2023;12(6):e12335. <https://doi.org/10.1002/jev2.12335>.
9. Presland RB, Kuechle MK, Lewis SP, Fleckman P, Dale BA. Regulated expression of human filaggrin in keratinocytes results in cytoskeletal disruption, loss of cell-cell adhesion, and cell cycle arrest. *Exp Cell Res.* 2001;270(2):199–213. <https://doi.org/10.1006/excr.2001.5348>.
10. Yuki T, Tobishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired tight junctions in atopic dermatitis skin and in a skin-equivalent model treated with interleukin-17. *PLoS ONE.* 2016;11:e0161759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161759>.
11. Nomura T, Honda T, Kabashima K. Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. *Int Immunol.* 2018;30:419–428. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy015>.
12. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The Roles of Sex Hormones in the Course of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4660. <https://doi.org/10.3390/ijms20194660>.
13. Farage MA, Neill S, MacLean AB. Physiological changes associated with the menstrual cycle: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(1):58–72. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181932a37>.
14. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(2):111–115. <https://doi.org/10.1111/ced.12588>.
15. Kiriya K, Sugiyama H, Uehara M. Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis. *Dermatology.* 2003;206(2):110–112. <https://doi.org/10.1159/000068463>.
16. Farage MA, Berardesca E, Maibach H. The possible relevance of sex hormones on irritant and allergic responses: their importance for skin testing. *Contact Dermatitis.* 2010;62(2):67–74. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01621.x>.
17. Bonamonte D, Foti C, Antelmi AR, Biscozzi AM, Naro ED, Fanelli M et al. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis.* 2005;52(6):309–313. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00588.x>.
18. Balakirski G, Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1185–1194. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.010>.
19. Tai P, Wang J, Jin H, Song X, Yan J, Kang Y et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *J Cell Physiol.* 2008;214(2):456–464. <https://doi.org/10.1002/jcp.21221>.
20. Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol.* 2002;168(3):1087–1094. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.3.1087>.
21. Kissick HT, Sanda MG, Dunn LK, Pellegrini KL, On ST, Noel JK, Arredouani MS. Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(27):9887–9892. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402468111>.
22. Hepworth MR, Hardman MJ, Grecis RK. The role of sex hormones in the development of Th2 immunity in a gender-biased model of *Trichuris muris* infection. *Eur J Immunol.* 2010;40(2):406–416. <https://doi.org/10.1002/eji.200939589>.
23. Trigunait A, Dimo J, Jorgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol.* 2015;294(2):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.02.004>.
24. Fuseini H, Yung JA, Cephus JY, Zhang J, Goleniewska K, Polosukhin VV et al. Testosterone Decreases House Dust Mite-Induced Type 2 and IL-17A-Mediated Airway Inflammation. *J Immunol.* 2018;201(7):1843–1854. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800293>.
25. Massa MG, David C, Jörg S, Berg J, Gisevius B, Hirschberg S et al. Testosterone Differentially Affects T Cells and Neurons in Murine and Human Models of Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Am J Pathol.* 2017;187(7):1613–1622. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.03.006>.
26. Walecki M, Eisel F, Klug J, Baal N, Paradowska-Dogan A, Wahle E et al. Androgen receptor modulates Foxp3 expression in CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T-cells. *Mol Biol Cell.* 2015;26(15):2845–2857. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-08-1323>.
27. Dayoub O, Le Lay S, Soletti R, Clere N, Hilaret G, Dubois S et al. Estrogen receptor α /HDAC/NFAT axis for delphinidin effects on proliferation and differentiation of T lymphocytes from patients with cardiovascular risks. *Sci Rep.* 2017;7(1):9378. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09933-4>.
28. Matalka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24(3-4):185–191. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523555>.
29. Watanabe Y, Tajiki-Nishino R, Tajima H, Fukuyama T. Role of estrogen receptors α and β in the development of allergic airway inflammation in mice: A possible involvement of interleukin 33 and eosinophils. *Toxicology.* 2019;411:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.11.002>.
30. Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the menstrual cycle: an observational study. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1513–1514. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.001>.
31. Hall OJ, Limjunyawong N, Vermillion MS, Robinson DP, Wohlgemuth N, Pekosz A. Progesterone-Based Therapy Protects Against Influenza by Promoting Lung Repair and Recovery in Females. *PLoS Pathogens.* 2016;12(9):e1005840. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005840>.
32. Sulcová J, Hill M, Hampl R, Stárka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol.* 1997;154(1):57–62. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1540057>.
33. Firooz A, Sadr B, Babakoochi S, Sarraf-Yazdy M, Fanian F, Kazerouni-Timsar A, Nassiri-Kashani M et al. Variation of biophysical parameters of the skin with age, gender, and body region. *Sci World J.* 2012;2012:386936. <https://doi.org/10.1100/2012/386936>.
34. Chen Y, Yokozeki H, Katagiri K. Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by oestrogen in an ovariectomized mice model of climacterium. *Exp Dermatol.* 2017;26(5):394–401. <https://doi.org/10.1111/exd.13214>.

34. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, Feingold KR, Elias PM. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2001;116(3):443–451. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2001.01281.x>.
35. Tsutsumi M, Denda M. Paradoxical effects of beta-estradiol on epidermal permeability barrier homeostasis. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):776–779. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08115.x>.
36. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1375–1390. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.005>.
37. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3):395–404. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.012>.
38. Zen M, Ghirardello A, Iaccarino L, Tonon M, Campana C, Arienti S et al. Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(13-14):187–201. <https://doi.org/10.4414/smww.2010.12597>.
39. Хамдамов БЗ, Турдыева ДО, Рустамова НБ. Синтез цитокинов при физиологически протекающей беременности. *Российский иммунологический журнал.* 2024;27(4):853–858. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-16954-SOC>.
40. Khamdamov BZ, Turdyeva DO, Rustamova NB. Synthesis of cytokines during physiological pregnancy. *Russian Journal of Immunology.* 2024;27(4):853–858 (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-16954-SOC>.
41. Альбанова ВИ, Петрова СЮ. Особенности ведения atopического дерматита у беременных. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023;99(5):29–40. <https://doi.org/10.25208/vdv13279>.
42. Albanova VI, Petrova SY. Features of management of atopic dermatitis in pregnant women. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2023;99(5):29–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv13279>.
43. Mulac-Jericevic B, Conneely OM. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction.* 2004;128(2):139–146. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00189>.
44. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science.* 2000;289(5485):1751–1754. <https://doi.org/10.1126/science.289.5485.1751>.
45. Arruvito L, Giulianelli S, Flores AC, Paladino N, Barboza M, Lanari C, Fainboim L. NK cells expressing a progesterone receptor are susceptible to progesterone-induced apoptosis. *J Immunol.* 2008;180(8):5746–5753. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5746>.
46. Szekeres-Bartho J, Schindler AE. Progesterogens and immunology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.001>.
47. Зайдиева ЗС, Прозоров ВВ, Карапетян ТЭ. Прогестероновая поддержка при планировании беременности у женщин с высоким инфекционным риском. *РМЖ.* 2006;(1):25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Progesteronovaya_podderghka_pri_planirovanii_beremennosti_u_ghenschin_s_vysokim_infekcionnym_riskom.
48. Zajdieva ZS, Prozorov VV, Karapetyan TE. Progesterone support for pregnancy planning in women at high risk of infection. *RMJ.* 2006;(1):25. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Progesteronovaya_podderghka_pri_planirovanii_beremennosti_u_ghenschin_s_vysokim_infekcionnym_riskom.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова
 Написание текста – Ю.А. Кандрашкина
 Обзор литературы – Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова
 Редактирование – Е.А. Орлова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Орлова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Kandrashkina, Ekaterina A. Orlova
 Text development – Yulia A. Kandrashkina
 Literature review – Yulia A. Kandrashkina, Ekaterina A. Orlova
 Editing – Ekaterina A. Orlova
 Approval of the final version of the article – Ekaterina A. Orlova

Информация об авторах:

Кандрашкина Юлия Андреевна, к.м.н., старший преподаватель, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; novikova10l@mail.ru
 Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; lisaorl@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia A. Kandrashkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Penza State University; 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia; novikova10l@mail.ru
 Ekaterina A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Advanced Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., 440060, Penza, Russia; lisaorl@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>

Сложности терапии инфекций кожи у соматически отягощенных пациентов на примере сахарного диабета

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

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

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

В последние годы отмечается рост заболеваемости инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ). Чаще всего инфекции кожи встречаются у детей и пожилых людей. Также развитию инфекций кожи подвержены лица с системными заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом. В ранах пациентов с сахарным диабетом в большом проценте случаев обнаруживается полимикробная флора. Частыми возбудителями инфекций являются аэробные грамположительные кокки, грамотрицательные палочки и стрептококки группы В. У пациентов с диабетом язвенные дефекты довольно часто локализуются на нижних конечностях, особенно на стопах (примерно 15%). При этом у пациентов с иной локализацией ран в анамнезе чаще встречаются застойная сердечная недостаточность, хронические заболевания легких и почечная недостаточность. Сахарный диабет оказывает негативное влияние на процесс заживления раневых поверхностей. Гипергликемия становится причиной замедленной эпителизации, хронического воспаления, дисрегуляции ангиогенеза и других нарушений в микросреде раны. На фоне сахарного диабета часто наблюдаются хронические инфекции кожи, которые могут быть результатом излишнего роста бактериальной флоры. Топические методы лечения ИКМТ могут быть малоэффективны у больных с системными заболеваниями. Хронические инфекции распространяются и приобретаются достаточно быстро, что требует назначения системной терапии. При этом у пациентов пожилого возраста или с рядом системных заболеваний может наблюдаться дисфагия, которая ограничивает возможность приема антибиотиков в твердых таблетированных формах. В подобных случаях интерес представляют диспергируемые формы антибиотиков, например, сочетание амоксициллина и клавулановой кислоты. Данная комбинация эффективна против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе возбудителей кожных инфекций.

Ключевые слова: инфекции кожи, сахарный диабет, диспергируемые антибиотики, амоксициллин + клавулановая кислота, Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

Для цитирования: Сакания ЛР, Каткова КВ, Корсунская ИМ. Сложности терапии инфекций кожи у соматически отягощенных пациентов на примере сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2025;19(14):153–158. <https://doi.org/10.21518/ms2025-380>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Challenges in the treatment of skin infections in patients with high somatic burden as exemplified by diabetes mellitus

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

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

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

Recent years have witnessed a steady increase in the incidence of skin and soft tissue infections (SSTIs). Skin infections are notably common in children and the elderly. Skin infections are also common in people with systemic diseases, including diabetes mellitus. A large percentage of wounds in patients with diabetes contain a polymicrobial microflora. Infections are mainly caused by aerobic gram-positive cocci, gram-negative rods, and group B streptococci. In patients with diabetes, ulcerous defects are frequently found on the lower extremities, especially the feet (approximately 15%). At the same time, congestive heart failure, chronic lung diseases and renal failure are more common in patients with other wound localizations in the anamnesis. Diabetes mellitus negatively affects the healing of wound surfaces. Hyperglycemia causes delayed epithelialization, chronic inflammation, dysregulation of angiogenesis and other disturbances in the wound microenvironment. Chronic skin infections are often observed in patients with diabetes mellitus, which may result from excessive growth of bacterial flora. Topical treatments for SSTIs may

be low-efficient in patients with systemic diseases. Chronic infections can spread and be caught quite rapidly, which requires the prescription of systemic therapy. Moreover, elderly patients or patients with a number of systemic diseases may experience dysphagia, which can affect patients' ability to take antibiotics in solid oral dosage forms. In cases like that, dispersible forms of antibiotics, such as a combination of amoxicillin and clavulanic acid, are of interest. This combination is effective against a wide range of gram-positive and gram-negative bacteria, including causative agents of skin infections.

Keywords: skin infections, diabetes mellitus, dispersible antibiotics, amoxicillin + clavulanic acid, Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS

For citation: Sakaniya LR, Katkova KV, Korsunskaya IM. Challenges in the treatment of skin infections in patients with high somatic burden as exemplified by diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):153–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-380>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) характеризуются микробным проникновением в слои кожи и подлежащие мягкие ткани и варьируются по степени тяжести от легких форм до жизнеугрожающих состояний [1]. За последние десятилетия в Соединенных Штатах отмечается рост заболеваемости ИКМТ как в амбулаторных, так и стационарных условиях [2–4]. Бремя ИКМТ и связанных с ними осложнений является значительным, поскольку может приводить к госпитализации, необходимости хирургического вмешательства, развитию бактериемии и, в некоторых случаях, смерти [2]. Хотя золотистый стафилококк и бета-гемолитические стрептококки традиционно считаются основными виновниками ИКМТ [5], в последнее время возрастает роль грамотрицательных организмов, а также смешанных патогенов (как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий) в этиологии острых кожных инфекций [5–8].

Несмотря на относительную распространенность ИКМТ среди здорового населения, они чаще встречаются у лиц с определенными клиническими и демографическими характеристиками. G.T. Ray et al. отмечают, что дети младше 5 лет и взрослые в возрасте 65 и старше имеют самые высокие показатели ИКМТ по сравнению с другими возрастными группами [5].

Некоторые сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет (СД), ожирение, иммунодефицит, заболевания печени и почек, а также сердечно-сосудистая недостаточность, влияют не только на развитие ИКМТ, но и на их исходы [9]. Например, у лиц с диабетом частота ИКМТ почти вдвое выше, чем у лиц без диабета [5]. Ожирение является фактором риска не только инфекций в области хирургического вмешательства, но и рецидивирующих кожных инфекций и клинической неудачи лечения у пациентов, госпитализированных с флегмоной или кожным абсцессом [10–12].

ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

На коже и слизистых оболочках пациентов с СД обитает ряд распространенных бактериальных и грибковых патогенов, таких как *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*. Согласно исследованию 84 случайно отобранных

госпитализированных пациентов с тяжелыми инфекциями стопы при диабете, в 83% посевов наблюдалось наличие полимикробной флоры со средним количеством 2,8 вида на образец и соотношением аэробных и анаэробных бактерий 3:1 [13]. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами были *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* и *Streptococcus*. Среди анаэробов были обнаружены *Peptostreptococcus magnus* и *Bacteroides fragilis* [14]. В различных исследованиях установлено, что наиболее распространенными возбудителями были аэробные грамположительные кокки, выделенные из ран пациентов с СД, особенно при инфекциях стопы, связанных с диабетом. *S. aureus*, *Enterococcus*, факультативные грамотрицательные палочки и стрептококки группы В являются наиболее часто идентифицируемыми патогенами [15].

У пациентов с СД 1-го типа риск развития бактериальной инфекции кожи или слизистой выше, чем у пациентов с СД 2-го типа (относительные шансы составляют 1,59 против 1,33). Чаще всего встречается фолликулит, вызванный стрептококком группы А, инфекции, обусловленные золотистым стафилококком, и фурункулез, вызванный пневмококком [16, 17].

В ретроспективном когортном исследовании 3 030 госпитализированных пациентов с СД и ИКМТ B.A. Lipsky et al. обнаружили, что 27% этих инфекций локализовались не на стопе, а в других местах, при этом большинство из них представляло собой флегмону [18]. Пациенты с инфекциями, не связанными со стопой, чаще страдают застойной сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями легких, хронической почечной недостаточностью, имеют в анамнезе ампутации и госпитализации в течение последних 30 дней, также отмечается гипогликемия или изменение психического состояния при поступлении.

У пациентов с СД развиваются раны, характеризующиеся нарушением заживления, длительным воспалением и сниженной кинетикой эпителизации. В частности, у 15% пациентов с СД 2-го типа развиваются язвы, локализующиеся на нижних конечностях и называемые диабетическими язвами стопы (ДЯС). ДЯС представляют собой наиболее тяжелую форму диабетических ран, которая может привести к ампутации нижних конечностей или смерти [19]. Фактически ДЯС предшествуют 84% всех ампутаций нижних конечностей, связанных с диабетом.

Заживление ран определяется как естественный физиологический процесс, возникающий в ответ на

структурное повреждение тканей, включая кожу. Этот процесс включает сложные комплементарные взаимодействия между различными типами клеток, осуществляемые посредством растворимых медиаторов, включая цитокины, хемокины, факторы роста и метаболиты. Заживление ран состоит из четырех последовательных и перекрывающихся фаз: гемостаза, воспаления, пролиферации (реэпителизации) и ремоделирования (созревания рубца).

Примечательно, что гипергликемия при СД способствует развитию различных системных осложнений, вызывая ряд местных патологий, проявляющихся в микросреде раны. К ним относятся хроническое воспаление, дисрегуляция ангиогенеза, окислительный стресс, вызванный гипоксией, нейропатия, образование конечных продуктов гликирования и нарушение нейропептидной сигнализации [20].

У пациентов с СД нередко наблюдаются хронические инфекции кожи, которые могут быть результатом излишнего роста бактериальной флоры, представленной несколькими микроорганизмами, включая не только *S. aureus* и *Streptococcus* spp., но и коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки, грамотрицательные бактерии и анаэробы [21].

A.P. Grossi et al. провели ретроспективное исследование острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур (ОБИККС) у пациентов из 6 европейских стран. Пациенты, госпитализированные с кожными инфекциями, имели средний возраст 61,6 года, при этом большинство из них были мужчинами (57,2%). Основными возбудителями ОБИККС были грамположительные бактерии (24,9%), среди которых наиболее распространенными оказались метициллин-чувствительный *S. aureus* (11,5%) и коагулазоотрицательные стафилококки (4,3%). Грамотрицательные бактерии были зарегистрированы у 17,3% пациентов, причем наиболее часто встречались *Enterobacteriaceae* (13,3%). У пациентов также наблюдались различные сопутствующие заболевания, наиболее распространенными из которых были гипертония (48,4%), СД (25,1%) и заболевания периферических сосудов (23,5%) [22].

ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Основными препаратами для лечения хронических кожных инфекций являются системные антибиотики. Топические препараты практически не оказывают нужного эффекта, поскольку у пациентов с соматической отягощенностью и ослабленным иммунитетом инфекции быстро распространяются, поражая не только кожу. При этом у пациентов с системными заболеваниями раневые поверхности и бактериальная инфекция могут быстро приобретать хронический характер, что требует оперативного назначения высокоэффективной антибактериальной терапии.

Сопутствующие заболевания и полипрагмазия еще больше осложняют лечение хронических ран у пациентов с СД. Лекарственные взаимодействия могут приводить к изменению эффективности антибиотиков или повышению риска нежелательных явлений [23–25]. Возникновение ИКМТ у пациента с СД может также вызвать

ухудшение гликемического контроля, что, в свою очередь, отрицательно влияет на клинический исход инфекции. Связь между гипергликемией и инфекцией, по-видимому, двунаправленная и взаимозависимая [26, 27]. Учитывая, что пациенты с СД, особенно пожилые, подвержены риску развития осложнений во время пребывания в стационаре (инфекция, вызванная полирезистентными штаммами, потеря гликемического контроля, ятрогенные осложнения), важнейшей целью ведения пациентов с ИКМТ является сокращение срока госпитализации. Одной из стратегий, способствующих ранней выписке из больницы, является последовательный переход с внутривенного на пероральный прием антибиотиков. У пациентов с СД скорость и степень всасывания пероральных препаратов могут быть нарушены из-за замедленного опорожнения желудка, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и васкуляризации [28].

Амбулаторное лечение хронических кожных инфекций зачастую проводится с использованием таблетированных форм препаратов. Основными недостатками твердых таблетированных лекарственных форм являются трудности с глотанием (дисфагия) или жеванием у некоторых пациентов (особенно пожилого и детского возраста), а также желудочно-кишечная ферментативная деградация и замедленное начало действия [29, 30]. Учитывая, что кожные инфекции на фоне соматической отягощенности чаще всего возникают у пациентов пожилого возраста, испытывающих трудности с глотанием, или у пациентов с системными заболеваниями, которые могут сопровождаться дисфагией, интерес представляют диспергируемые формы антибиотиков, такие, например, как Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (ЗАО «ЛЕККО», ГК «Фармстандарт»). Помимо удобства применения – достаточно растворить таблетку в небольшом объеме воды и выпить – следует отметить минимальное воздействие антибиотиков в диспергируемой форме на микрофлору кишечника и сниженный риск побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, по результатам рандомизированного сравнительного исследования С.А. Карпищенко и соавт., при приеме препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС риск развития нежелательных реакций (крапивница, диарея) был в 3 раза ниже, чем при применении амоксициллина/клавуланата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой [31]. Такой эффект объясняется улучшенной фармакокинетикой, большей зоной абсорбции и высоким уровнем всасывания антибиотика в кишечнике при определенном pH. Кроме того, важно отметить, что благодаря применению антибиотиков в форме диспергируемых таблеток снижается вероятность развития антибиотикорезистентности.

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин, применяемый с 1970-х гг. Как самостоятельно, так и в сочетании с ингибитором β-лактамаз – клавулановой кислотой, он является наиболее широко используемым пенициллином в Европе¹ и других странах и входит в спи-

¹ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiologic report 2017. ECDC; 2018. Available at: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data?%3A14&sort_by%3A14field_ct_publication_date&sort_order%3A14DESC&f%3A5B0%5D14public_health_areas%3A1664.

сок «основных антибиотиков» Всемирной организации здравоохранения [32].

Клавулановая кислота, иногда называемая клавуланатом – ее солевой формой в растворе – была также разработана учеными из компании Beecham, которые в 1974 г. выделили ее из *Streptomyces clavuligerus* [33]. Несмотря на наличие β -лактамного кольца, сама по себе клавулановая кислота малоэффективна как антибиотик [34]. Она действует как «ингибитор самоуничтожения», необратимо связываясь с бактериальными β -лактамазами и тем самым предотвращая гидролиз амоксициллина и других пенициллинов. В настоящее время клавулановая кислота доступна только в комбинации с амоксициллином или тикарциллином.

Амоксициллин обладает активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, но при этом его спектр действия не распространяется на микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы. В свою очередь, клавулановая кислота обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз. Комбинация данных веществ будет эффективна против ряда грамположительных аэробов, грамотрицательных аэробов и анаэробов, в том числе тех видов стрептококков и стафилококков, которые часто становятся причиной ИКМТ².

Первое соотношение для комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты было установлено фармацевтами Beecham на уровне 4:1. Для ингибирования β -лактамаз требовалось относительно небольшое количество клавулановой кислоты из-за ее высокого сродства к ним [33]. Позже было введено соотношение 7:1, главным образом чтобы избежать токсичности, связанной с клавулановой кислотой. В настоящее время в некоторых регионах доступны соотношения до 14:1 и 16:1.

Данные как о клинической, так и о микробиологической сравнительной эффективности различных соотношений немногочисленны. В одном рандомизированном исследовании, проведенном в США с участием почти 900 пациентов с обострениями хронического бронхита, сравнивали формулу амоксициллина 16:1 (2 г, пролонгированное высвобождение) в сочетании со 125 мг клавулановой кислоты (традиционная формула) с формулой 7:1 (875/125 мг) по клинической эффективности [35]. Не меньшая клиническая эффективность была продемонстрирована на 14–21-й день. Бактериальные инфекции были немногочисленны, однако только 30% образцов мокроты были положительными на потенциальные бактериальные патогены. Показатели бактериологического успеха для β -лактамазоположительных организмов (еще меньше в этом крупном исследовании) были схожими в обеих группах (92% против 84%). Кроме того, данные о том, что абсорбция амоксициллина для перорального применения является насыщаемой [36], также могут объяснять отсутствие различий в клинических результатах, учитывая ограниченное усвоение дозы 2 г. Профили побочных эффектов обеих формул были схожими: диарея наблюдалась у 14 и 17% пациентов в группах 16:1 и 7:1 соответственно.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКС-ПРЕСС хорошо зарекомендовал себя в дерматологической практике. В подтверждение его клинической эффективности приводим следующий клинический случай.

Пациент Д., 47 лет, с диагнозом «язвенная пиодермия». Страдает также СД 2-го типа и рассеянным склерозом (ремиссия). После незначительной травмы развился эрозивный дефект, который быстро прогрессировал, осложненный вторичной инфекцией. Объективно: на коже голени эрозивный дефект размером до 15 см с неровными краями, гнойным отделяемым, некротизирующими элементами. Кожа вокруг эрозивного дефекта с ярко выраженным шелушением, мацерация (рис. 1). Ранее проводимая топическая антибиотикотерапия положительного эффекта не дала. Пациенту назначен препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС 875/125 мг 2 раза в день в течение 10 дней в форме диспергируемых таблеток, местно – влажно-высыхающие повязки и дезинфицирующие растворы. На кожу вокруг раневой поверхности назначено нанесение крема с сульфатазолом серебра. К 14-му дню от начала терапии отмечена полная эпителизация эрозивного дефекта, сохраняется незначительное шелушение (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Пациент Д., 47 лет. Диагноз «язвенная пиодермия» (при обращении)

● **Figure 1.** Patient D., 47 years old, diagnosed with ulcerative pyoderma (on presentation)



● **Рисунок 2.** Пациент Д., 47 лет. Состояние на 14-й день терапии

● **Figure 2.** Patient D., 47 years old. Condition on day 14 of therapy



² Инструкция по медицинскому применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (таблетки диспергируемые 875 мг + 125 мг). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0150f94b-8499-4f55-9250-784f1558dd9f.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нередко даже небольшие травмы кожи у пациентов с системными заболеваниями быстро прогрессируют до эрозивных и язвенных дефектов. На фоне ослабленности организма, обусловленной хроническим воспалением, раневые поверхности активно колонизируются условно-патогенной и патогенной микрофлорой, что затрудняет процессы заживления. Для терапии длительно незаживающих ран, осложненных вторичной инфекцией, при отсутствии данных о патогенности и профилях резистентности, эмпирически может быть назначен амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой. Необходимо отметить, что тяжесть клинических проявлений на момент обращения также должна учитываться при

выборе терапии: пациентам с легкой формой инфекций кожи не требуется прием системных антибиотиков, достаточно использования топических препаратов. Однако при хронических ранах, осложненных бактериальной инфекцией и не отвечающих на топическую терапию, рационально назначение системных средств. В отдельных случаях, когда у пациентов в анамнезе отмечается дисфагия различной этиологии, рекомендуется применение быстрорастворимых (диспергируемых) форм препаратов, что повышает комплаентность терапии и, в том числе, снижает потенциальный риск развития антибактериальной резистентности.



Поступила / Received 18.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 13.08.2025

Принята в печать / Accepted 15.08.2025

Список литературы / References

- Esposito S, Noviello S, Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):109–115. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000239>.
- Miller LG, Eisenberg DF, Liu H, Chang CL, Wang Y, Luthra R et al. Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005–2010. *BMC Infect Dis.* 2015;15:362–369. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1071-0>.
- Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, Reyes K et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1516–1518. <https://doi.org/10.3201/eid1509.081228>.
- Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1585–1591. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1585>.
- Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:252. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-252>.
- Mcginnis E, Cammarata S, Tan RD, Barrett M, Tuttle E. Characteristics of patients hospitalized for acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) from 2009 to 2013. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(Suppl. 1):279. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.145>.
- Lipsky BA, Napolitano LM, Moran GJ, Vo L, Nicholson S, Kim M. Inappropriate initial antibiotic treatment for complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: incidence and associated factors. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(2):273–279. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.011>.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Hoban AP, Pham V, Doherty JA et al. Epidemiology and outcomes of hospitalizations with complicated skin and skin-structure infections: implications of healthcare-associated infection risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(12):1203–1210. <https://doi.org/10.1086/648083>.
- Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(2):173–184. <https://doi.org/10.1155/2008/846453>.
- Sreeramouju P, Porbandarwalla NS, Arango J, Latham K, Dent DL, Stewart RM, Patterson JE. Recurrent skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* requiring operative debridement. *Am J Surg.* 2011;201(2):216–220. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.12.024>.
- Halilovic J, Heintz BH, Brown J. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. *J Infect.* 2012;65(2):128–134. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.03.013>.
- Wiseman JT, Fernandes-Taylor S, Barnes ML, Saunders RS, Saha S, Havlena J et al. Predictors of surgical site infection after hospital discharge in patients undergoing major vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2015;62(4):1023–1031.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.04.453>.
- Hobzlat KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabet Foot Ankle.* 2012;3(1). <https://doi.org/10.3402/dfa.v3i0.18409>.
- Calhoun JH, Overgaard KA, Stevens CM, Dowling JP, Mader JT. Diabetic foot ulcers and infections: current concepts. *Adv Skin Wound Care.* 2002;15(1):31–42. <https://doi.org/10.1097/00129334-200201000-00011>.
- Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol.* 2020;202(5):953–965. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01818-x>.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):281–288. <https://doi.org/10.1086/431587>.
- Atreja A, Kalra S. Infections in diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(9):1028–1030. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338758/>.
- Lipsky BA, Itani KM, Weigelt JA, Joseph W, Paap CM, Reisman A et al. The role of diabetes mellitus in the treatment of skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results from three randomized controlled trials. *Int J Infect Dis.* 2011;15(2):e140–e146. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.10.003>.
- Reiber GE, McDonnell MB, Schleyer AM, Fihn SD, Reda MJ. A comprehensive system for quality improvement in ambulatory care: Assessing the quality of diabetes care. *Patient Educ Couns.* 1995;26(1-3):337–341. [https://doi.org/10.1016/0738-3991\(95\)00741-H](https://doi.org/10.1016/0738-3991(95)00741-H).
- Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther.* 2014;31(8):817–836. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0140-x>.
- Yates C, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A et al. Wound chronicity, inpatient care, and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1907–1909. <https://doi.org/10.2337/dc09-0295>.
- Grossi AP, Ruggieri A, Vecchio AD, Comandini A, Corio L, Calisti F et al. Skin infections in Europe: a retrospective study of incidence, patient characteristics and practice patterns. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(5):106637. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106637>.
- Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettorre G et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother.* 2013;19(4):732–739. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0559-z>.
- Falcone M, Russo A, Venditti M, Novelli A, Pai MP. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1568–1576. <https://doi.org/10.1093/cid/cit582>.
- Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Friberg LE et al. Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:325–333. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.022>.
- Zacay G, Hershkovitz Sikron F, Heymann AD. Glycemic Control and Risk of Cellulitis. *Diabetes Care.* 2021;44(2):367–372. <https://doi.org/10.2337/dc19-1393>.
- Farsaei S, Karimzadeh I, Elyasi S, Hatamkhani S, Khalili H. Glycemic control in the infectious diseases ward; role of clinical pharmacist interventions. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(4):480–489. <https://doi.org/10.3855/jidc.3357>.
- Sena EMAB, Silva DVL, Américo MF, Nascimento JWG, Miranda JRA, Corá LA. Gastrointestinal motility in elderly patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Arq Gastroenterol.* 2022;59(2):231–237. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202202000-42>.
- Gandhi A. Mouth Dissolving Tablets: A New Venture in Modern Formulation Technology. *Pharma Innovation.* 2012;1(8):14–31. Available at: <https://www.thepharmajournal.com/vol1issue8/3.html>.
- Koirala S, Nepal P, Ghimire G, Basnet R, Rawat I, Dahal A et al. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of aceclofenac. *Heliyon.* 2021;7(3):e06439. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06439>.

31. Карпищенко СА, Рябова МА, Колесникова ОМ, Улупов МЮ. Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):273–279. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202653>.
Karpishchenko SA, Ryabova MA, Kolesnikova OM, Ulupov MYu. Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):273–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202653>.
32. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, Magrini N. Classifying antibiotics in the WHO essential medicines list for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):18–20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30724-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30724-7).
33. Reading C, Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1977;11(5):852–857. <https://doi.org/10.1128/AAC.11.5.852>.
34. Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(1):18–23. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg286>.
35. Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(1):153–160. <https://doi.org/10.1128/AC.49.1.153-160.2005>.
36. de Velde F, de Winter BC, Koch BC, van Gelder T, Mouton JW. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2909–2917. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw226>.

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:

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

Каткова Ксения Васильевна, врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; gladyshchak@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; ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; marykor@bk.ru

Information about the authors:

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

Ksenia V. Katkova, Doctor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; gladyshchak@gmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; marykor@bk.ru

Особенности себорейной экземы на фоне герпес-вирусных инфекций

Е.Ю. Евдокимов^{1✉}, Е.В. Свечникова², elene-elene@bk.ru, Ж.Б. Понежева¹, З.Г. Тагирова¹, Н.А. Антипьят³, Д.С. Ханова³

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

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

³ Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Резюме

Себорейная экзема – хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное кожное заболевание, влияющее на качество жизни пациентов. Патогенез развития и течения СЭ окончательно не ясен. Доказанным фактом, связанным с заболеванием, служит повышение на коже у больных в «себорейных зонах» количества дрожжеподобных грибов *Malassezia spp.* Рост грибов *Malassezia spp.* связывают с уровнем секреции и изменением состава кожного сала, а также с повышением потливости у пациентов. Но эти изменения не являются достаточными для формирования симптоматики себорейной экземы. Установлено, что помимо основных звеньев патогенеза СЭ существенное влияние на него могут оказывать сопутствующие заболевания и приводить к тому, что клиническая симптоматика СЭ становится более манифестной. По этой причине утяжеление симптоматики СЭ должно наводить специалиста на мысль о сочетании дерматоза с другими заболеваниями. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями выступают инфекционные процессы, в частности герпес-вирусные инфекции, которые не всегда имеют специфическую клиническую симптоматику. При этом роль герпес-вирусных инфекций в клинических проявлениях дерматоза не изучена. Герпес-вирусные заболевания относят к одним из самых распространенных. Так, в 2020 г. во всем мире среди пациентов возрастной категории от 15 до 50 лет насчитывалось около 570,1 млн (13,5%) человек, зараженных вирусом простого герпеса 2-го типа. Вирус герпеса 1-го типа в этой же возрастной категории и на этот же период выявлен у 395 млн (10,5%) человек. Из всего этого количества пациентов у 50% наблюдались обострения сопутствующих заболеваний, обусловленных наличием вирусной инфекции. При этом доказанным фактом является внесение герпес-вирусными инфекциями существенных нарушений в работу иммунной системы, в частности изменений, выступающих триггерами аутоиммунных процессов. Таким образом, тяжесть себорейной экземы, частота ее обострений могут указывать на наличие скрытых инфекций у пациента.

Ключевые слова: себорейная экзема, герпес-вирусные инфекции, воспалительные дерматозы, оксидативный стресс, воспаление

Для цитирования: Евдокимов ЕЮ, Свечникова ЕВ, Понежева ЖБ, Тагирова ЗГ, Антипьят НА, Ханова ДС. Особенности себорейной экземы на фоне герпес-вирусных инфекций. *Медицинский совет.* 2025;19(14):160–166. <https://doi.org/10.21518/ms2025-336>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of seborrheic eczema with underlying herpes-viral infections

Evgenii Yu. Evdokimov^{1✉}, Elena V. Svechnikova², elene-elene@bk.ru, Zhanna B. Ponezheva¹, Zarema G. Tagirova¹, Natalya A. Antipyat³, Diana S. Khanova³

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

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

³ Infectious Clinical Hospital No. 1; 63, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Seborrheic eczema is a chronic recurrent immune – mediated skin disease that significantly impairs the quality of life of patients. The pathogenesis of the development and course of SE is not completely clear. A proven fact related to the disease is an increase in the number of yeast-like fungi *Malassezia spp.* on the skin of patients in “seborrheic zones”. The growth of fungi *Malassezia spp.* It is associated with the level of secretion and changes in the composition of sebum, as well as with increased sweating in patients. But these changes are not sufficient for the formation of symptoms of seborrheic eczema. It has been established that in addition to the main links in the pathogenesis of SE, concomitant diseases can have a significant impact on it and lead to the fact that the clinical symptoms of SE become more manifest. For this reason, the aggravation of the symptoms of diabetes should lead a specialist to think about the combination of dermatosis with other diseases. The most common concomitant diseases are infectious processes, in particular herpesvirus infections, which do not always have specific clinical symptoms. At the same time, the role of herpesvirus infections in the clinical manifestations of dermatosis has not been studied. Herpesvirus diseases are among the most common. So in 2020, there were about 570.1 million (13.5%) people infected with the herpes simplex virus type 2 worldwide, among patients aged 15 to 50 years. Herpes type 1 virus in the same age group and for the same period was detected in 395 million (10.5%) people. Of the total number of patients, 50% had exacerbations of concomitant diseases due

to the presence of a viral infection. At the same time, it is a proven fact that herpesvirus infections significantly disrupt the functioning of the immune system, in particular, changes that trigger autoimmune processes. Thus, the severity of seborrheic eczema and the frequency of its exacerbations may indicate the presence of latent infections in the patient.

Keywords: seborrheic eczema, herpesvirus infections, inflammatory dermatoses, oxidative stress, inflammation

For citation: Evdokimov EYu, Svechnikova EV, Ponezheva ZB, Tagirova ZG, Antipyat NA, Khanova DS. Features of seborrheic eczema with underlying herpes-viral infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):160–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-336>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Точками приложения, на которые могут воздействовать герпес-вирусы, являются иммунологические звенья, задействованные в патогенезе экземы. Причиной развития экземы служат как экзогенные, так и эндогенные факторы, поэтому понимание вовлеченности герпес-вирусов в патогенез экземы, а также механизмов регуляции гомеостаза у этих пациентов позволит не только эффективно купировать обострения самой экземы, но и контролировать экзодерматоз герпес-вирусных инфекций.

Экзему в настоящее время рассматривают как аллергическое заболевание кожи, формирующееся под воздействием различных внешних и внутренних факторов [1]. Общепринятой классификации экземы в настоящее время не существует. С учетом особенностей клинической картины выделяют несколько форм заболевания: истинную экзему, микробную экзему, себорейную, детскую экзему и профессиональную экзему.

У больных экземой часто выявляют функциональные отклонения в работе центральной нервной системы (ЦНС) – чаще это рефлекторные особенности, а также обнаруживают дисбаланс в равновесии вегетативной нервной системы. Кроме того, у пациентов с экземой имеются нарушения в состоянии эндокринной системы – у них отмечают повышение уровней АКТГ, кортизола, ТТГ, трийодтиронина. Помимо указанных особенностей, у больных экземой часто выявляют оксидантный стресс с дисбалансом свободно-радикальных процессов. Его относят к одному из наиболее важных процессов в патогенезе экземы. При неконтролируемом повреждении клетки в результате окисления свободные радикалы воздействуют на фосфолипазу A2, активация которой приводит к высвобождению арахидоновой кислоты, из которой после воздействия циклооксигеназы и липооксигеназы возникают медиаторы воспаления: лейкотриены, простагландины и тромбоксаны. У пациентов, имеющих наследственную предрасположенность к формированию экземы, повышается синтез простагландина (ПГ) F2 α , что приводит к усилению стимуляции синтеза циклического гуазинмонофосфата (цГМФ), который активирует выработку гистамина, серотонина и других медиаторов аллергических реакций. Изменения кожи при экземе являются результатом гиперчувствительности замедленного типа. Главную роль в развитии экземы играют Т-лимфоциты, в основном Th-1, несущие на своей поверхности специфические рецепторы к антигену и выделяющие ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 (IL-1), IL-2,

фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон- γ . Выделение биологически активных веществ (простагландинов, лейкотриенов, гистамина) вызывает развитие тканевых воспалительных реакций, что клинически проявляется гиперемией, отеком и зудом. Важное патогенетическое значение в развитии и дальнейшем течении экземы имеет патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, сопровождающаяся ферментопатиями, дискинезиями, дисбиозом кишечника, нарушением мембранного пищеварения и всасывания. Несостоятельность кишечного барьера приводит к всасыванию в кровь недостаточно переваренных продуктов, в т. ч. цельного белка.

Важным звеном в патогенезе себорейной экземы является состояние кожной микробиоты. Так, на коже грибы *Malassezia*, используя гидролиз свободных жирных кислот, активизируют иммунную систему посредством рецепторов распознавания образов, инфламмасомы, IL-1 β и NF- κ B. При этом грибы *M. restricta* и *M. globosa*, наиболее часто выявляемые у пациентов с выраженной иммуносупрессией, являются наиболее вирулентными подвидами, продуцирующими большое количество раздражающих олеиновых кислот, приводящих к активации IL-8, IL-17 и IL-4 [2, 3]. Герпес-вирусные инфекции, в частности цитомегаловирус и вирус Эпштейна – Барр, могут изменять опосредованно продукцию кожного сала [4]. С активацией вируса HHV-6 связывают множество аутоиммунных заболеваний: эндокринных, неврологических, соединительнотканых и др. [5]. В то же время с герпес-вирусными инфекциями связан сложный иммунологический феномен, позволяющий сочетать в себе латентность, реактивацию и уклонение от иммунного ответа организма. Иммунная система при внедрении герпес-вирусов не может добиться элиминации вируса, используя как врожденные, так и адаптивные инструменты для контроля инфекции [6–8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка З., 16 лет, находилась на стационарном лечении и обследовании в ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ с 28.01.25 г. по 05.02.25 г.

Диагноз при поступлении «B34.9. Вирусная инфекция неуточненная».

При выписке – «A74.9. Респираторный хламидиоз, средней степени тяжести».

Сопутствующий – «L21. Себорейная экзема, средне-тяжелое течение».

При поступлении: жалобы на: болезненные, зудящие высыпания на коже лица, повышение температуры тела до 37,5 °С, слабость, недомогание.

Общее состояние средней тяжести.

Сознание ясное. Конституция нормостеническая. Питание удовлетворительное.

Соматический статус: рост/длина тела 158 см; масса тела 44 кг; температура 37,2 °С; индекс массы тела 17,6 кг/м²; площадь поверхности тела 1,39 м².

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа – 2015 г. Внутриутробные инфекции (пневмония).

Из анамнеза: впервые появление высыпаний на коже лица отмечает в августе 2024 г., когда в области верхней губы появилась болезненная припухлость и единичные розовые пятна на коже лица. Лечилась самостоятельно с применением противовирусных препаратов, высыпания разрешились в течение 5–7 дней. Ухудшение через 2 мес., обратилась в поликлинику по месту жительства. Диагноз «B00.1. Герпетический везикулярный дерматит»; рекомендовано: Валациклоvir 500 мг (per os) по 1 таблетке 2 раза в день, 21 день (после еды), на 10-й день приема Валацикловира – инъекции Тимогена 100 мкг/мл по 1 мл для внутримышечного введения 1 раз в день, 10 дней.

В сентябре 2024 г. консультирована врачом-дерматовенерологом, диагноз «L30.8. Аллергический контактный дерматит». Назначено: крем Метилпреднизолона ацепонат для наружного применения 0,1% 1 раз в сутки, Цетиризин 10 мг (per os) по 1 таблетке 1 раз в день, 10 дней.

При обследовании обнаружены IgG к вирусам герпеса 6-го, 7-го типа, определялась вирусная нагрузка ЦМВИ. В ноябре 2024 г. – хронические персистирующие ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа (активация), ВГЧ 7-го типа (активация), носительство ЦМВ, ЭВВ. Проводимая терапия дала временный эффект. Существенное ухудшение с 31.12.2024 г., когда в очередной раз появились сгруппированные высыпания и локализованная болезненность в области верхней губы. Пациентка самостоятельно повторила рекомендованную ранее терапию. 28.01.25 г. в связи с нарастанием головной боли, выраженным недомоганием, повышением температуры была госпитализирована скорой помощью в ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ (рис. 1А, В).

Состояние кожных покровов, видимых слизистых, лимфатических узлов

Цвет кожных покровов обычной окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределение равномерное. Влажность кожи снижена. Тургор сохранен. Цвет кожи обычный. Отеки отсутствуют. Периферические лимфатические узлы не

увеличены, мягко-эластичной консистенции, подвижны, безболезненны. Слизистая ротовой полости розовая, чистая. Миндалины не увеличены.

Локальный статус: на коже лица множественные участки элементов сыпи неправильной формы на гиперемизированном фоне. Над верхней губой на фоне гиперемии и мокнущей серозной корке до 3 см в диаметре, при отделении которой – серозно-кровянистое отделяемое (рис. 2А, В).

По органам и системам:

- Костно-мышечная система без особенностей.
- Органы дыхания: ЧДД 18 в минуту; ритм регулярный, нормальный. Насыщение кислородом – SPO2 98%.
- Сердечно-сосудистая система: гемодинамика стабильная. Систолическое давление 125 мм рт. ст.; диастолическое давление 75 мм рт. ст.; пульс 90 в минуту; сердечный ритм не нарушен, тоны сердца ясные.
- Состояние органов желудочно-кишечного тракта – без особенностей.
- Мочеполовая система – без особенностей.
- Эндокринная система (щитовидная железа) мягкой консистенции, не увеличена.
- Органы зрения – зрачки: OD = OS. Менингеальный синдром – нет.

Инструментальные исследования

- ЭКГ. Заключение: синусовая аритмия. Синусовая брадикардия.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: структурной эхопатологии не выявлено.

- **Рисунок 1.** Состояние кожных покровов лица на 2-й день от момента поступления
- **Figure 1.** Facial skin condition on Day 2 from the date of admission



- **Рисунок 2.** Состояние кожных покровов через 5 дней от начала терапии
- **Figure 2.** Skin condition 5 days after initiation of therapy



Лабораторные исследования

■ Общий анализ крови: гемоглобин 119 г/л; эритроциты $3,99 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты $7,25 \times 10^9$ /л; нейтрофилы $3,31 \times 10^9$ /л; лимфоциты $3,58 \times 10^9$ /л; моноциты $0,26 \times 10^9$ /л; тромбоциты 319×10^9 /л; эозинофилы $0,09 \times 10^9$ /л; базофилы $0,01 \times 10^9$ /л.

■ Биохимический анализ крови: АЛТ 7,6 МЕ/л (N = 0–39); АСТ – 16,4 МЕ/л (N = 0–39); глюкоза 5,2 ммоль/л (N = 4–6,1); мочевины 4,4 ммоль/л (N = 1,4–5,7); креатинин 72,7 мкмоль/л (N = 58–96); СРБ 0,1 мг/л (N = 0–5); антистрептолизин О (АСЛО) – 66,5 МЕ/мл (N = 0–150).

■ Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачность слабобомутная; удельный вес 1020, pH 6,0; белок – отрицательно; глюкоза – отрицательно; билирубин – отрицательно; лейкоциты до 25 в п/зр., эритроциты – 2 в п/зр.; эпителий плоский – 39 в п/зр.

■ Анализ кала: яйца гельминтов не обнаружены; простейшие обнаружены (*Blastocystis hominis* трофозоиты).

Иммунологические исследования¹

Антитела к *Herpes simplex virus 1* IgG – 12,81 КП отр. < 1,00 пол. ≥ 1,00.

Антитела к *Herpes simplex virus 2* IgG – 0,33 КП отр. < 1,00 пол. ≥ 1,00.

Антитела к *Cytomegalovirus* IgM – 0,24 КП отр. < 0,85 пол. ≥ 1,0.

Антитела к *Cytomegalovirus* IgG – 222,20 МЕ/мл отр. < 6 пол. ≥ 6.

Авидность АТ IgG к *Cytomegalovirus* – 88,60 % > 60,00.

Антитела к *Epstein – Barr virus EBNA* – 0,31 КП отр. < 0,80 пол. > 1,00.

Антитела к *Epstein – Barr virus EA* – 0,37 КП отр. < 0,80 пол. > 1,00.

Антитела к *Epstein – Barr virus VCA* – 0,86 КП отр. < 0,80 пол. > 1,00.

Антитела к *Varicella-Zoster virus* IgM – 0,28 КП отр. < 0,80 сомн., 0,80–1,00 пол. > 1,00.

Антитела к *Varicella-Zoster virus* IgG – 4,14 КП отр. < 0,80 сомн., 0,80–1,00 пол. > 1,00.

Исследование на вирус простого герпеса 6-го типа (*Herpes simplex virus 6*) – отрицательно.

Исследование на микоплазму пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) – отрицательно.

Исследование на хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) – отрицательно.

Антитела к *Chlamidia pneumonia* IgM – 1,01 КП отр. < 0,90 пол. > 1,10.

Антитела к *Chlamidia pneumonia* IgG – 1,20 КП отр. < 0,90 пол. > 1,10.

Антитела к *Mycoplasma pneumoniae* IgM – 0,45 КП отр. < 0,90 пол. > 1,10.

Антитела к *Mycoplasma pneumoniae* IgG – 3,25 КП отр. < 0,90 пол. > 1,10.

Микробиологическое исследование

Посев на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам.

Микроорганизмы: *Neisseria subflava* 10^3 КОЕ/мл.

Микроорганизмы: *Streptococcus mitis* 10^3 КОЕ/мл.

Медикаментозное лечение

■ Таблетки 100 мг ибупрофена и 125 мг парацетамола по 2 таблетки внутрь 2 раза в день, 3 дня.

■ Ацикловир 400 мг, натрия хлорид 0,9% 250 мл внутривенно капельно 3 раза в сутки, 3 дня.

■ Хлоропирамин 25 мг внутрь 2 раза в сутки утром, вечером, 7 дней.

■ Джозамицин 1000 мг внутрь 2 раза в сутки утром, вечером, 6 дней.

■ Бифидумбактерин 5 доз внутрь 3 раза в сутки утром, днем, вечером, 10 дней.

■ Флуконазол 150 мг внутрь 1 раз в сутки утром, 3 дня.

■ Преднизолон 60 мг, натрия хлорид 250 мл в/в капельно 1 раз в сутки утром, 1 день.

■ Преднизолон 30 мг, натрия хлорид 250 мл в/в капельно 1 раз в сутки утром, 1 день.

■ Доксциклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки утром, вечером, 1 день.

Таким образом, после начала терапии у пациентки отмечается существенное улучшение.

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе большое внимание уделяется развитию герпетической инфекции на фоне несостоятельности кожного барьера у пациентов с иммуновоспалительными дерматозами, в частности у пациентов с atopическим дерматитом. Например, экзема Капоши (герпетическая экзема – В00.0) ассоциирована с герпес-вирусным осложнением atopического дерматита [9]. Но помимо atopического дерматита, при котором доказано нарушение барьерной функции кожи, у пациентов с иммуновоспалительными дерматозами выявляются перекрестные иммунологические особенности, вызванные герпес-вирусными инфекциями [10]. Исследования в этой области направлены, как правило, на оценку частоты осложнений дерматоза вирусной инфекцией, а не на изучение изменений в звеньях патогенеза самого дерматоза. Изучение нарушений в патогенезе дерматоза, на наш взгляд, важно тем, что это позволит предполагать активацию хронической вирусной инфекции [11] и персонифицировать терапию для пациента. Сейчас врачами-инфекционистами активно используются дерматологические симптомы, характерные для инфекционных поражений у человека [12]. В то же время врачами других специальностей относительно часто допускаются диагностические ошибки при постановке диагноза инфекционного заболевания [13]. Врачи-дерматовенерологи, оценивая течение дерматоза, могут предполагать изменения в определенном органе или подозревать наличие/обострение хронической вирусной инфекции [14, 15]. Для наглядности в таблице собраны сведения о возможном воздействии герпес-вирусов на иммунопатологические звенья у больных с экземой.

Несомненно, генетические особенности пациента являются ведущей причиной в развитии экземы и иммунологическом ответе при герпетических инфекциях. Доказано, что аллель HLA-B7 связана с повышенным риском

¹ Высокий титр иммуноглобулинов IgG у пациентки указывает на активацию инфекций *Herpes simplex virus 1* и *Cytomegalovirus*, а также *Chlamidia pneumonia*.

- **Таблица.** Влияние вирусов герпеса на звенья патогенеза экземы
- **Table.** Impact of herpes viruses on the components of eczema pathogenesis

Вирусы герпеса	Системы, поражаемые герпес-вирусами, у больных с экземой			
	ЦНС	Эндокринная система	Окислительный стресс	Иммунная система
<i>Herpes simplex</i> – 1, 2	Приводит к старению нейронов, активирует нейротоксические пути, типичные для болезни Альцгеймера [16]	Активирует гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную ось, что вызывает реактивацию HSV-1 в симпатических нейронах [17, 18]	Повышает окислительный стресс в крови [19]	Экспрессия простагландинов способствует обострению герпес-вирусных инфекций, нарушая систему интерферонов [20]. ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α регулируют клинические проявления герпеса [21]
<i>Human cytomegalovirus</i>	Может вызывать дисфункцию ЦНС в контексте психических расстройств [22]	При ослабленном иммунном статусе ЦМВ приводит к нарушению гормональной продукции надпочечников [23]	Повышает каталазную активность в клетках [24]	Повышает экспрессию интерферона- γ [10], изменяет продукцию провоспалительных цитокинов [25]
<i>Human herpesvirus</i> – 6	HHV-6 был связан с одной из наиболее распространенных форм эпилепсии, совместно с другими вирусами (?) может вызывать повреждения ЦНС [26]	Активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему во время латентной фазы [27]	Активирует ферменты окислительного стресса [28]	Вызывает переключение Т-хелперов с Th1 на Th2-профиль [29]
<i>Human herpesvirus</i> – 7	Сохраняется в клетках мозга [29]	Поражение астроцитарных и олигодендроцитарных клеток мозга приводит к нарушению функции гипофиза [30]	Способствует индуцированию тимидилатсинтазы [31]	Повышает совместно с другими герпес-вирусами продукцию TNF- α , интерлейкина-1-бета (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-12 (IL-12), оксида азота (NO), ROS, RNS и супероксида [32]
<i>Epstein – Barr virus</i>	Вызывает мозжечковую атаксию, гидроцефалию [33]	Вызывает нарушения соотношения Т3 и Т4 у детей [34]	Может приводить к онкогенности в пораженных тканях [35]	Стимулирует выработку воспалительных цитокинов [36]
<i>Varicella Zoster virus</i>	Вызывает широкий спектр расстройств ЦНС [37]	Дисфункция щитовидной железы вызывает обострение опоясывающего лишая [38]	Окислительный стресс вызывает рецидив заболевания [39]	Вирус нарушает распознавание образов рецепторами и выработку IFN-I. При первичной инфекции поражает Т-клетки и устанавливает латентность в ганглиях [40]

Примечание. Указаны звенья патогенеза экземы, которые могут быть связаны с воздействием герпес-вирусных инфекций.

герпетической экземы у больных с atopическим дерматитом [41]. У них наблюдается повышенная экспрессия интерлейкина-10 (IL-10) и IL-25, с которыми связывают развитие герпетической экземы. В то же время с герпес-вирусами ассоциируют нарушение экспрессии интерферона- γ , контролирующего Th1- и Th2-иммунные направления, кроме того, герпес-вирусы изменяют продукцию провоспалительных цитокинов (таблица).

Таким образом, активация герпес-вирусных инфекций может приводить к изменению клинической симптоматики иммуновоспалительных дерматозов и по этой причине являться важным моментом в диагностике и терапии больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Себорейная экзема является хроническим многофакторным заболеванием, на течение которого оказывают влияние как сопутствующие соматические патологии, так и инфекционные заболевания. Клиническая демонстрация активности себорейной экземы связана с системным характером иммунологических изменений и имеет патофизиологическую связь системного воспаления в коже и процессов, обусловленных инфекционными агентами. Активация герпес-вирусных инфекций связана с различными стимулами, инициирующими разнообразные

клеточные процессы. При этом инфекционные заболевания, вызванные *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов и *Varicella Zoster virus*, имеют, как правило, выраженную специфическую кожную симптоматику (сгруппированные везикулы, эритему, боль, отек и другое у больных с простым герпесом, а также множественные везикулы, недомогание, эритематозные пятна по ходу нервных стволов при опоясывающем лишае). Поражение герпес-вирусами других типов не имеет такой специфической картины, но запущенные ими процессы могут вызывать выраженную манифестацию клинических проявлений воспалительных дерматозов, а также изменять частоту их рецидивирования. В связи с этим рекомендуется проводить более тщательное обследование пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением воспалительных дерматозов на вероятную взаимосвязь с наиболее распространенными герпетическими инфекциями. Такой подход обусловлен тем, что своевременная корректировка терапии воспалительных дерматозов у пациентов будет носить профилактический характер, направленный на недопущение активации хронических инфекционных заболеваний, а также способствовать исправлению процессов коморбидных состояний и улучшать качество жизни пациентов.



Поступила / Received 26.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.07.2025
Принята в печать / Accepted 25.07.2025

Список литературы / References

- Кубанова АА, Артамонова ОГ, Воронцова АА, Заславский ДВ, Знаменская ЛФ, Зубарева ЕЮ. Экзема: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/экзема-кр-рф-2024/18115>.
- Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2020;29(5):481–489. <https://doi.org/10.1111/exd.14091>.
- Thayikkannu AB, Kindo AJ, Veeraraghavan M. Malassezia–Can it be Ignored? *Indian J Dermatol*. 2015;60(4):332–339. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.160475>.
- De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021;9(2):353. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>.
- Sokolovska L, Cistjakovs M, Matroze A, Murovska M, Sultanova A. From Viral Infection to Autoimmune Reaction: Exploring the Link between Human Herpesvirus 6 and Autoimmune Diseases. *Microorganisms*. 2024;12(2):362. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020362>.
- Singer M, Husseiny MI. Immunological Considerations for the Development of an Effective Herpes Vaccine. *Microorganisms*. 2024;12(9):1846. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091846>.
- Harfouche M, AlMukdad S, Alareeki A, Osman AMM, Gottlieb S, Rowley J et al. Estimated global and regional incidence and prevalence of herpes simplex virus infections and genital ulcer disease in 2020: mathematical modeling analyses. *Sex Transm Infect*. 2025;101(4):214–223. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2024-056307>.
- Bae EB. Recurrent herpes infection showing a new facial phenotype: A case report. *World J Clin Cases*. 2024;12(22):5271–5275. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i22.5271>.
- Singer D, Thompson-Leduc P, Ma S, Gupta D, Cheng WY, Sendhil SR et al. Burden of Herpes Zoster Among Patients with Psoriasis in the United States. *Dermatol Ther*. 2023;13(11):2649–2668. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00988-y>.
- Holub M, Strániková A, Chalupa P, Arientová S, Roubalová K, Beran O. Frequent Recurrences of Genital Herpes Are Associated with Enhanced Systemic HSV-Specific T Cell Response. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:5640960. <https://doi.org/10.1155/2020/5640960>.
- Gerlicki CM. Viral diseases affecting the skin. *Dermatol Rev*. 2024;5:e225. <https://doi.org/10.1002/der.2.225>.
- Haddad M, Sheybani F, Naderi H, Sasan MS, Najaf Najafi M, Sedighi M, Seddigh A. Errors in Diagnosing Infectious Diseases: A Physician Survey. *Front Med*. 2021;17(8):779454. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.779454>.
- Polaskey MT, Chang CH, Daftary K, Fakhraie S, Miller K, Chovatiya R. The Global Prevalence of Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatol*. 2024;160(8):846–855. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.1987>.
- Xuan M, Lu C, He Z. Clinical characteristics and quality of life in seborrheic dermatitis patients: a cross-sectional study in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):308. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01558-y>.
- Duarte LF, Villalobos V, Farias MA, Rangel-Ramírez MA, González-Madrid E, Navarro AJ et al. Asymptomatic herpes simplex virus brain infection elicits cellular senescence phenotypes in the central nervous system of mice suffering multiple sclerosis-like disease. *Commun Biol*. 2024;7(1):811. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06486-x>.
- Goswami P, Ives AM, Abbott ARN, Bertke AS. Stress Hormones Epinephrine and Corticosterone Selectively Reactivate HSV-1 and HSV-2 in Sympathetic and Sensory Neurons. *Viruses*. 2022;14(5):1115. <https://doi.org/10.3390/v14051115>.
- Jones C. Intimate Relationship Between Stress and Human Alpha-Herpes Virus 1 (HSV-1) Reactivation from Latency. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2023;10(4):236–245. <https://doi.org/10.1007/s40588-023-00202-9>.
- Costantini D, Seiber PA, Soilemetzidou SE, Azab W, Bohner J, Buuveibaatar B et al. Physiological costs of infection: herpesvirus replication is linked to blood oxidative stress in equids. *Sci Rep*. 2018;8(1):10347. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28688-0>.
- Долникова ОА, Летаева ОИ, Зиганшин ОР. Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(27):28–32. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-27-28-32>.
- Dolnikova OA, Letyaeva OI, Ziganshin OR. Role of Metabolic Disorders in the Pathogenesis of Recurrent Genital Herpes. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(27):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-27-28-32>.
- Popović J, Cvetković T, Džopalić T, Stanković A, Nikolić M, Mitić A et al. Effects of Herpesviruses on Proinflammatory Cytokines in Chronic Periapical Lesions. *Med Sci Monit*. 2025;31:e946843. <https://doi.org/10.12659/MSM.946843>.
- Zheng H, Savitz J. Effect of Cytomegalovirus Infection on the Central Nervous System: Implications for Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2023;61:215–241. https://doi.org/10.1007/7854_2022_361.
- Van Bogaert C, Vierasu I, Mathey C, Theunissen A, Goldman S. Bilateral cytomegalovirus infection of the adrenal glands revealed by 18F-FDG PET/CT in a patient with T-cell lymphoma. *Clin Case Rep*. 2022;10(1):e05005. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5005>.
- Müller L, Di Benedetto S. Immunosenescence and Cytomegalovirus: Exploring Their Connection in the Context of Aging, Health, and Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):753. <https://doi.org/10.3390/ijms25020753>.
- Chinta P, Garcia EC, Tajuddin KH, Akhidenor N, Davis A, Faure L, Spencer JV. Control of Cytokines in Latent Cytomegalovirus Infection. *Pathogens*. 2020;9(10):858. <https://doi.org/10.3390/pathogens9100858>.
- Santpere G, Telford M, Andrés-Benito P, Navarro A, Ferrer I. The Presence of Human Herpesvirus 6 in the Brain in Health and Disease. *Biomolecules*. 2020;10(11):1520. <https://doi.org/10.3390/biom10111520>.
- Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, Shimada K, Ishii A, Tatebayashi Y et al. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary–Adrenal Axis during Latent Phase of Infection. *iScience*. 2020;23(6):101187. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101187>.
- Maes M, Almulla AF, Tang X, Stoyanova K, Vojdani A. From human herpes virus-6 reactivation to autoimmune reactivity against tight junctions and neuronal antigens, to inflammation, depression, and chronic fatigue syndrome due to Long COVID. *J Med Virol*. 2024;96:e29864. <https://doi.org/10.1002/jmv.29864>.
- Сайдудлаева ИС, Тихомиров ДС, Дроков МЮ, Туполева ТА. Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: Roseolovirus): особенности эпидемиологии и диагностики. *Вопросы вирусологии*. 2024;69(1):22–30. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208>.
- Saydullayeva IS, Tikhomirov DS, Drovkov MY, Tupoleva TA. Human herpes virus type 6 (Orthoherpesviridae: Roseolovirus): features of epidemiology and diagnosis. *Problems of Virology*. 2024;69(1):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208>.
- Skuja S, Svirskis S, Murovska M. Human Herpesvirus-6 and -7 in the Brain Microenvironment of Persons with Neurological Pathology and Healthy People. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2364. <https://doi.org/10.3390/ijms22052364>.
- Schreiner P, Harrer T, Scheibenbogen C, Lamer S, Schlosser A, Naviaux RK, Prusty BK. Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Immunohorizons*. 2020;4(4):201–215. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2000006>.
- Patrycy M, Chodkowski M, Krzyzowska M. Role of Microglia in Herpesvirus-Related Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Pathogens*. 2022;11(7):809. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070809>.
- Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. *Front Mol Biosci*. 2022;8:816098. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.816098>.
- Федорова АВ, Брус ТВ, Васильев АГ, Тимченко ВН, Баннова СЛ, Тагиров НС, Васильева АВ. Влияние Эпштейна – Барр-ассоциированной инфекции на гипоталамико-гипофизарно-тиреоидную систему у детей в различные периоды заболевания. *Педиатрия*. 2023;14(3):43–50. <https://doi.org/10.17816/PED14343-50>.
- Fedorova AV, Brus TV, Vasiliev AG, Timchenko VN, Bannova SL, Tagirov NS, Vasil'eva AV. The influence of Epstein–Barr-associated infection upon pituitary-thyroid system in children at different periods of the disease. *Pediatr (St. Petersburg)*. 2023;14(3):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED14343-50>.
- Zhao Z, Liu W, Luo B. Role of Oxidative Stress in the Epstein – Barr Virus Lifecycle and Tumorigenicity. *Future Virology*. 2023;18(7):465–477. <https://doi.org/10.2217/fvl-2023-0007>.
- Yokoe S, Hasuike A, Watanabe N, Tanaka H, Karahashi H, Wakuda S et al. Epstein-Barr Virus Promotes the Production of Inflammatory Cytokines in Gingival Fibroblasts and RANKL-Induced Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):809. <https://doi.org/10.3390/ijms23020809>.
- Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3):273–278. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000647>.
- Sumbria D, Berber E, Mathayan M, Rouse BT. Virus Infections and Host Metabolism–Can We Manage the Interactions? *Front Immunol*. 2021;11:594963. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594963>.
- Khazan M, Hedayati M, Robati RM, Riahi SM, Nasiri S. Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster. *J Med Virol*. 2018;90(10):1604–1610. <https://doi.org/10.1002/jmv.25204>.
- Laing KJ, Ouwendijk WJD, Koelle DM, Verjans GMGM. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. *J Infect Dis*. 2018;218(Suppl. 2):S68–S74. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy403>.
- Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3017–3027. <https://doi.org/10.1111/all.14853>.
- Hodara E, Ong PY. The Genetics of Eczema Herpeticum. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(3):390–397. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08953-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Ю. Евдокимов, Е.В. Свечникова, Ж.Б. Понежева, З.Г. Тагирова

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Свечникова, Е.Ю. Евдокимов, Ж.Б. Понежева

Написание текста – Е.Ю. Евдокимов, Е.В. Свечникова

Сбор и обработка материала – З.Г. Тагирова, Ж.Б. Понежева, Е.Ю. Евдокимов, Д.С. Ханова, Н.А. Антипьят

Обзор литературы – Е.Ю. Евдокимов, Е.В. Свечникова

Анализ материала – Ж.Б. Понежева, З.Г. Тагирова, Д.С. Ханова, Н.А. Антипьят, Е.В. Свечникова, Е.Ю. Евдокимов

Редактирование – Е.В. Свечникова, Е.Ю. Евдокимов, Ж.Б. Понежева

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Свечникова, Ж.Б. Понежева, Е.Ю. Евдокимов, З.Г. Тагирова, Д.С. Ханова, Н.А. Антипьят

Contribution of the authors:

Concept of the article – Evgenii Yu. Evdokimov, Elena V. Svechnikova, Zhanna B. Ponezheva, Zarema G. Tagirova

Study concept and design – Evgenii Yu. Evdokimov, Elena V. Svechnikova, Zhanna B. Ponezheva

Text development – Evgenii Yu. Evdokimov, Elena V. Svechnikova

Collection and processing of material – Evgenii Yu. Evdokimov, Zhanna B. Ponezhewa, Zarema G. Tagirova, Natalya A. Antipyat, Diana S. Khanova

Literature review – Evgenii Yu. Evdokimov, Elena V. Svechnikova

Material analysis – Evgenii Yu. Evdokimov, Elena V. Svechnikova, Zhanna B. Ponezheva, Zarema G. Tagirova, Natalya A. Antipyat, Diana S. Khanova

Editing – Evgenii Yu. Evdokimov, Elena V. Svechnikova, Zhanna B. Ponezheva

Approval of the final version of the article – Evgenii Yu. Evdokimov, Elena V. Svechnikova, Zhanna B. Ponezheva, Zarema G. Tagirova, Natalya A. Antipyat, Diana S. Khanova

Согласие пациентов на публикацию: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

Евдокимов Евгений Юрьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>; evdokimovevg@yandex.ru

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры «Кожные и венерические болезни с курсом косметологии», Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>; elene-elene@bk.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., доцент, заведующая клиническим отделом, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>; doktorim@mail.ru

Тагирова Зарема Гадимировна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; tagirovaz05@mail.ru

Антипьят Наталья Александровна, заместитель главного врача по медицинской части, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; <http://orcid.org/0000-0001-8578-2838>; natadoc70bk.ru

Ханова Диана Сайпугадаровна, врач-инфекционист, заведующая инфекционно-боксированным отделением, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; <https://orcid.org/0009-0002-6168-9369>; dia0207@mail.ru

Information about the authors:

Evgenii Yu. Evdokimov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>; evdokimovevg@yandex.ru

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Skin and Venereal Diseases with a Cosmetology Course, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>; elene-elene@bk.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>; doktorim@mail.ru

Zarema G. Tagirova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; tagirovaz05@mail.ru

Natalya A. Antipyat, Deputy Chief Physician for the Medical Department, Infectious Clinical Hospital No. 1; 63, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-8578-2838>; natadoc70bk.ru

Diana S. Khanova, Infectious Disease Specialist, Head of Infectious-Boxed Department, Infectious Clinical Hospital No. 1; 63, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6168-9369>; dia0207@mail.ru

Экзосомы в эстетической медицине и дерматологии: обзор и опыт клинического применения

Е.А. Разумовская¹, С.В. Мураков^{2,3✉}, stanislav@doctor.com, О.М. Капулер⁴, Н.Г. Калашникова⁵, А.М. Главнова³, Е.Н. Князькова³, А.В. Тимофеев³

¹ Клиника «Ренессанс-Косметология»; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н

² Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

³ ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П

⁴ Центр косметологии, пластической и реконструктивной хирургии; 450037, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Комсомольская, д. 37

⁵ Сеть клиник «Линлайн»; 119333, Россия, Москва, Университетский проспект, д. 4

Резюме

Экзосомы представляют собой микроскопические частицы, секретируемые различными клетками растений и животных, в том числе человека. В их составе имеются ценные биологически активные вещества, такие как белки, липиды, нуклеиновые кислоты и метаболиты, благодаря которым они могут оказывать положительное воздействие на различные структуры и ткани. В области эстетической медицины и дерматологии экзосомы привлекли к себе внимание благодаря своей способности усиливать синтез коллагена, устранять воспаление и улучшать защиту кожи от внешних неблагоприятных факторов. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт применения продуктов с экзосомами в лечении кожных заболеваний, таких как розацеа, акне, нарушения пигментации, алопеция, а также для устранения косметических дефектов и омоложения кожи. При практическом применении экзосом важно понимание происхождения конкретного продукта, включая производителя и используемые им стандарты производства и анализа, что связано с отсутствием международной стандартизации в этой области. Для достижения максимальной эффективности применения экзосом необходимо следовать официальным инструкциям. В условиях отсутствия унифицированных протоколов применения особую значимость приобретает изучение и анализ практического опыта специалистов в данной сфере. В статье представлены фундаментальные характеристики экзосом, рассмотрены методы их получения и анализа в промышленном масштабе, а также описано текущее состояние их применения в клинической практике. Помимо этого, представлен опыт применения экзосомальной терапии в дерматологии и эстетической медицине.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, малые внеклеточные везикулы, экзосомы, экзосомы из мезенхимальных стволовых клеток, растительные экзосомы, мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань, межклеточное взаимодействие

Для цитирования: Разумовская ЕА, Мураков СВ, Капулер ОМ, Калашникова НГ, Главнова АМ, Князькова ЕН, Тимофеев АВ. Экзосомы в эстетической медицине и дерматологии: обзор и опыт клинического применения. *Медицинский совет*. 2025;19(14):168–182. <https://doi.org/10.21518/ms2025-347>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании LOTOS UNITED, это никак не повлияло на мнение авторов.

Exosomes in aesthetic medicine and dermatology: A review and clinical experience

Elena A. Razumovskaya¹, Stanislav V. Murakov^{2,3✉}, stanislav@doctor.com, Olga M. Kapuler⁴, Natalia G. Kalashnikova⁵, Anastasia M. Glavnova³, Elena N. Knyzkova³, Aleksey V. Timofeev³

¹ Renaissance Cosmetology Clinic; 106n, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia

³ Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia

⁴ Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37, Komsomolskaya St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450037, Russia

⁵ Linline Clinic Chain; 4, Universitetsky Ave., Moscow, 119333, Russia

Abstract

Exosomes are microscopic particles secreted by various plant and animal cells, including human cells. They carry valuable biologically active substances such as proteins, lipids, nucleic acids, and metabolites that exert beneficial effects on various structures and tissues. In aesthetic medicine and dermatology, exosomes have attracted attention due to their ability to enhance collagen synthesis, eliminate inflammation, and improve the skin's protection against harmful external factors. To date, considerable clinical experience has been gained in the use of exosome products for the treatment of skin diseases such as rosacea,

acne, pigmentation disorders, and alopecia, as well as for aesthetic correction and skin rejuvenation. When using exosomes, it is important to have an understanding of the origin of a particular product, including the manufacturer, the production and analysis standards used, due to the lack of international standardization in this area. For the most effective implementation of exosome-based treatments, adherence to official directions for use is critical. With no unified application protocols available, the evaluation of specialists' practical experience in this area is particularly valuable. This article presents a general overview of exosomes, discusses their production and analysis on an industrial scale, and describes the current state of their application in clinical practice. In addition, the experience of exosomal therapy in dermatology and aesthetic medicine is presented.

Keywords: extracellular vesicles, small extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stem cell-derived exosomes, plant-derived exosomes, mesenchymal stem cells, adipose tissue, intercellular interaction

For citation: Razumovskaya EA, Murakov SV, Kapuler OM, Kalashnikova NG, Glavnova AM, Knyzkova EN, Timofeev AV. Exosomes in aesthetic medicine and dermatology: A review and clinical experience. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):168–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-347>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внеклеточные везикулы (ВВ) были открыты в 1940-х гг., когда в ходе экспериментов E. Chargaff и R. West выявили способность к коагуляции у лишенной тромбоцитов плазмы крови благодаря частицам [1], везикулярная природа которых была подтверждена чуть позже методом электронной микроскопии [2]. В дальнейшем ВВ выявляли в различных биологических жидкостях, тканях и структурах, например, в хрящевом матриксе [3], однако воспринимали их по большей части как «артефакты» [4]. В 1983 г. В.Т. Pan и R.M. Johnstone установили, что в период созревания ретикулоциты млекопитающих секретируют ВВ, содержащие «ненужные» им рецепторы трансферрина [5]. В связи с этим ученые называли ВВ «мешками для мусора», которые предназначены для удаления из клеток различных продуктов их жизнедеятельности. Однако в 2000-х гг., по мере совершенствования аналитических методов, было установлено, что ВВ содержат разнообразные вещества, в том числе белки, липиды, метаболиты и нуклеиновые кислоты [6, 7]. Это привело к кардинальному изменению понимания роли ВВ – их стали рассматривать как важнейший механизм межклеточной коммуникации и способ горизонтальной передачи генетической информации. С того времени произошла интенсификация изучения ВВ, которое привлекает ученых возможностью разработки инновационных диагностических биомаркеров, терапевтических агентов, систем доставки активных веществ и противоопухолевых вакцин. Разнообразные препараты на основе ВВ в настоящее время проходят различные фазы клинических исследований, а некоторые средства уже применяются в практике.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ

ВВ – это микроскопические структуры сферической формы, окруженные двуслойной липидной мембраной, секретируемые различными клетками в межклеточное пространство и не способные к репликации [8]. Популяция ВВ гетерогенна и включает несколько подгрупп, среди которых к наиболее изученным относятся так называемые классические ВВ: экзосомы, эктосомы (или микровезикулы)

и апоптотические тельца [9]. Первоначально такое разделение ВВ на подгруппы было выполнено с учетом их размера и пути формирования (биогенеза). Экзосомы – наименьшие по размеру ВВ (50–200 нм) [10], которые у эукариот синтезируются эндосомальным путем. Эктосомы больше в диаметре (100–1 000 нм) и образуются за счет выпячивания плазматической мембраны клетки с последующим отделением везикулы. Апоптотические тельца по размеру могут варьировать в широком диапазоне значений (50–5 000 нм) и представляют собой фрагменты погибающих клеток (рис. 1) [11]. Ввиду имеющихся в настоящее время ограничений, связанных с выделением ВВ, в руководстве Международного общества по изучению внеклеточных везикул (International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) эти частицы рекомендуется разделять на малые (мВВ, <200 нм в диаметре) и большие ВВ (>200 нм в диаметре) [8].

Помимо размера и особенностей биогенеза, ВВ отличаются друг от друга тем, в каких условиях они секретируются и от какой родительской клетки происходят. Секреция ВВ в межклеточное пространство может быть конститутивной или начинаться после активации, а также под воздействием различных стрессовых факторов, таких как гипоксия, оксидативный стресс, апоптоз и сенесценция [12]. Родительскими клетками ВВ могут быть клетки человека, животных, растений и даже бактерий, поскольку эти частицы являются универсальным механизмом межклеточной коммуникации у всех доменов жизни [13]. Все эти различия определяют особенности состава, биологических свойств и функций ВВ, из которых наибольший интерес в области эстетической медицины и дерматологии в настоящее время представляют экзосомы.

ЭКЗОСОМЫ

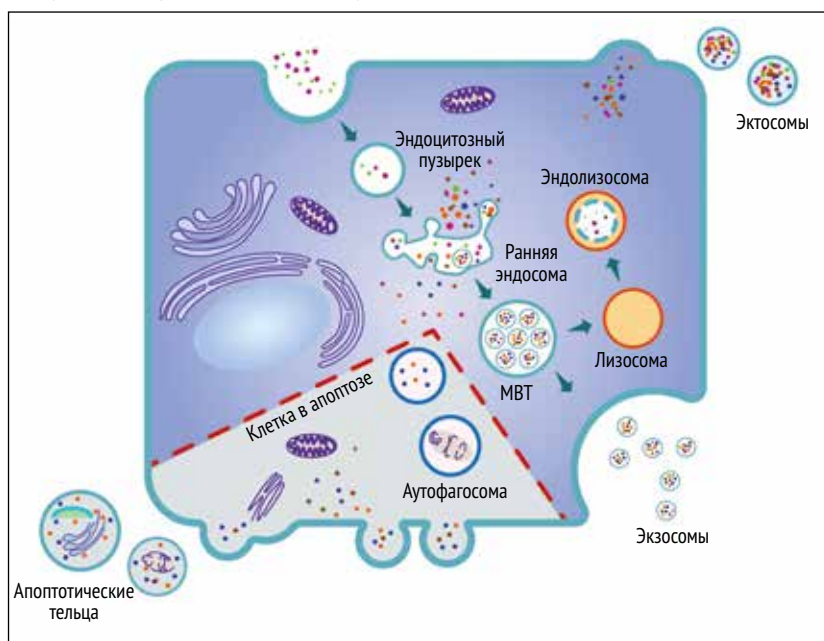
Экзосомы – это подгруппа ВВ, которые, учитывая их размер (50–200 нм), относят к мВВ. Они секретируются практически всеми типами клеток и обнаружены в различных биологических жидкостях, таких как плазма крови, слюна, цереброспинальная, амниотическая, семенная жидкость, моча, грудное молоко, желчь и др. [14, 15]. С точки зрения происхождения экзосомы являются продуктом функционирования эндосомальной системы

клетки и формируются в несколько этапов. Сначала происходит инвагинация плазматической мембраны, и образуется везикула с цитоплазматическим содержимым, которая отделяется от клеточной мембраны и становится ранней эндосомой. После возврата некоторых белков в плазматическую мембрану внутри ранней эндосомы путем инвагинации ее оболочки и сортировки молекул начинается образование внутрипросветных пузырьков (ВПП; intraluminal vesicles, ILV), содержащих различные компоненты (в англоязычной литературе содержимое ВВ или их состав обозначают термином «cargo» – груз) [16]. В результате формируется мультивезикулярное тельце (МВТ), которое может вступать во взаимодействие с другими органеллами клетки, например, аппаратом Гольджи, эндоплазматическим ретикуломом, митохондриями, фагосомами и др., что приводит к модуляции молекулярного состава ВПП [17–19]. После завершения созревания МВТ подвергается одному из двух процессов: либо сливается с лизосомой с последующей деградацией содержимого, либо взаимодействует с клеточной мембраной, высвобождая ВПП во внеклеточное пространство. После этого ВПП именуются экзосомами [20] (рис. 1).

После секреции часть экзосом поглощается макрофагами, тогда как оставшиеся экзосомы могут воздействовать на материнскую клетку (аутокринный эффект) или прилежащие клетки в пределах той же ткани (паракринный эффект), а также проникать в кровоток, где переносятся с кровью и оказывают системное действие (эндокринный эффект). Важно отметить, что экзосомы могут проникать через различные гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический [20]. Взаимодействовать с клеткой-мишенью экзосомы могут тремя способами: 1) напрямую связываться с рецепторами плазматической мембраны клетки-мишени посредством поверхностных белков (например, тетраспанинов); 2) сливаться с мембраной клетки-мишени или 3) проникать в клетку-мишень путем эндоцитоза. Взаимодействие экзосомы с клеткой-мишенью происходит двумя путями. При прямом слиянии с мембраной содержимое сразу поступает в цитоплазму. При эндоцитозе экзосома оказывается в эндосомальной системе, но способна избежать разрушения и все равно доставить свое содержимое в цитоплазму клетки-мишени [21].

Важнейшую роль во взаимодействии экзосом с клетками-мишенями играет состав двуслойной мембраны экзосом, которым определяется их таргетность и поглощение. К основным связанным с мембраной белкам, встроенным в экзосомы, относятся тетраспанины (например, CD9, CD63, CD81), молекулы клеточной адгезии (например, интегрины), сигнальные (например, ГТФазы) и антигенпредставляющие молекулы (главный комплекс гистосовместимости – МНС класса I и II) [22]. Кроме того,

Рисунок 1. Биогенез трех основных подгрупп внеклеточных везикул
Figure 1. Biogenesis of three major subclasses of extracellular vesicles

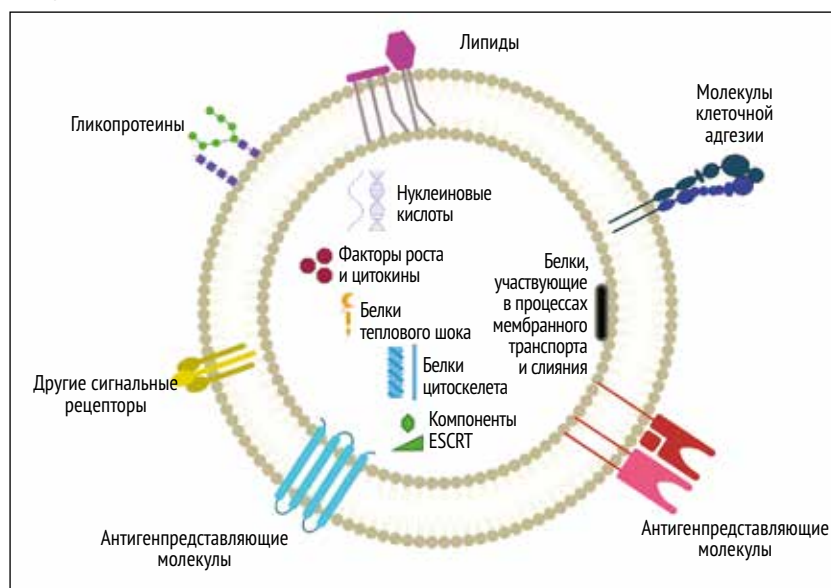


МВТ – мультивезикулярное тельце.

двуслойная мембрана экзосом включает различные гликопротеины и липиды, такие как холестерин, церамиды и сфингомиелин, которые влияют на сортировку содержимого экзосом, их секрецию, структуру и передачу сигнала [23]. Одной из основных функций мембраны экзосом также является защита содержимого просвета этих частиц от разрушения во внеклеточном пространстве, поскольку именно содержимым определяется биологический эффект, оказываемый экзосомами на клетки-мишени. В состав просвета экзосом обычно входят белки теплового шока, белки цитоскелета, компоненты эндосомального комплекса сортировки (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT), участвующие в формировании ВПП и упаковке в них определенных белков, факторов роста (например, трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β)), цитокинов (например, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)), нуклеиновых кислот (например, матричные рибонуклеиновые кислоты (мРНК), малые некодирующие РНК (микроРНК)) и др. [22, 24] (рис. 2). Важно отметить, что некоторые компоненты универсальны для всех экзосом, тогда как другие могут существенно отличаться.

Ключевой фактор, определяющий уникальность состава, а следовательно, и биологических эффектов экзосом, – это их источник (т. е. то, от какой родительской клетки они произошли). В своей работе O. Janouskova et al. [25] предлагают следующую классификацию таких источников: конвенциональные (экзосомы, полученные от человека и других млекопитающих) и неконвенциональные (экзосомы, полученные из других источников, в том числе от немлекопитающих животных, из микроорганизмов и растений). При этом экзосомы могут выделяться из жидкостей (например, плазмы крови, молока, сока растений) или клеточных культур. В качестве источника экзосом в настоящее время

● **Рисунок 2.** Состав экзосом
● **Figure 2.** Composition of exosomes



ESCRT – эндосомальный комплекс сортировки, необходимый для транспорта.

интенсивно изучают человеческие мезенхимальные стволовые клетки (МСК), иммунные клетки, нервные стволовые клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки пупочной вены, шванновские клетки и др.

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток

В дерматологии и эстетической медицине наибольший интерес представляют экзосомы, полученные из человеческих МСК (МСК-экзосомы). МСК – это мультипотентные стромальные клетки, способные к самообновлению и дифференцировке в различные специализированные клетки, такие как остеобласты, хондроциты, миоциты, адипоциты и клетки соединительной ткани, включая фибробласты кожи [26], которые формируют соответствующие ткани и их компоненты (например, кость, хрящ, коллаген и др.). На сегодняшний день МСК считают перспективным вариантом клеточной терапии, в том числе для лечения различных заболеваний кожи, который, однако, обладает определенными ограничениями и вызывает опасения, связанные с иммунобиологическими рисками и потенциальной онкогенностью. С этой точки зрения применение экзосом из МСК обеспечивает возможность получения положительных эффектов клеточной терапии без ограничений путем доставки биологически активных веществ в клетки-мишени с обеспечением низкой иммуногенности и высокой биобезопасности [22, 27].

Данные многочисленных исследований указывают, что экзосомы, секретируемые МСК, обладают ранозаживляющими, иммуномодулирующими, противовоспалительными и регенеративными свойствами [28–30]. Кроме того, они усиливают пролиферацию и миграцию фибробластов, выработку коллагена 1-го и 3-го типов, секрецию фибробластами белков внеклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ (MMP), участвующих в ремоделировании тканей,

а также способствуют эпителизации [31]. Все это делает экзосомы, получаемые из МСК, ценным инструментом для терапевтического воздействия и омоложения кожи.

Получение МСК возможно из жировой ткани, ткани пуповины, плаценты, костного мозга и др. В рассматриваемой области жировую ткань как источник МСК и экзосом считают наиболее перспективной и оптимальной. Это связано как с технологией получения клеток, так и с составом и биологическими эффектами выделяемых из них экзосом. Жировая ткань присутствует в организме в больших объемах, ее легко извлечь, при этом в ней содержится много стволовых клеток [32]. В культуре жировым МСК требуется меньше времени для деления, они обладают более выраженным антиапоптотическим потенциалом и продуцируют больше экзосом [33, 34]. Экзосомы, полученные из жировой ткани (в англоязычной литературе – ADSC-Exos),

содержат больше липидов, что обеспечивает их более выраженную паракринную сигнальную активность. Они способствуют ускоренному восстановлению тканей за счет более эффективного слияния и взаимодействия с клетками-мишенями [35]. В состав экзосом, полученных из жировой ткани, входят противовоспалительные цитокины, факторы роста и микроРНК, благодаря чему они могут модулировать иммунную микросреду, снижая воспаление, а также стимулировать ангио- и адипогенез [36]. Кроме того, отмечено антифибротическое действие таких экзосом, т. е. их способность снижать выраженность рубцовых изменений [37]. Экзосомы, полученные из жировой ткани, также способствуют развитию волосных фолликулов и сальных желез, стимулируют синтез и структурную организацию коллагена, ускоряют регенерацию поврежденных тканей [38] и уменьшают проявления гиперпигментации [39].

Растительные экзосомы

Растения относятся к надцарству эукариот, а потому их клетки способны производить экзосомальные везикулы, которые в англоязычной литературе обозначают аббревиатурой PELN (plant-derived exosome-like nanoparticles – экзосомоподобные наночастицы растительного происхождения). Для упрощения в рамках данной статьи эти структуры будут обозначаться термином «растительные экзосомы». Выделяемые растениями экзосомы похожи на экзосомы животных и человека по таким параметрам, как размер, морфология, плотность, содержание определенных веществ, однако имеют некоторые особенности биогенеза и состава [40]. Формироваться они могут одним из трех способов: 1) путем образования MBT; 2) путем образования сферической органеллы EXPO (exocyst-positive organelle), по структуре похожей на аутофагосому; 3) путем образования вакуоли [40, 41]. Первый способ считают основным путем биогенеза растительных экзосом, который во многом схож с биогенезом экзосом у млекопитающих, в том числе человека [42].

В состав растительных экзосом входят три основные группы веществ: липиды, белки и нуклеиновые кислоты [7]. Их мембрана представлена липидным бислоем, который содержит большое количество фосфолипидов и, в отличие от экзосом млекопитающих, не содержит холестерин [43]. Фосфолипиды обеспечивают стабильность и коммуникацию растительных экзосом с клетками, а также усиливают их антиоксидантный и противовоспалительный эффекты [44]. Белки в составе растительных экзосом, как правило, присутствуют в малых количествах, менее разнообразны и в основном относятся к двум группам: трансмембранные и мембраносвязанные [45]; нуклеиновые кислоты представлены мРНК, микроРНК и другими некодирующими РНК [43]. Кроме того, в растительных экзосомах имеются различные малые молекулы и метаболиты, виды и содержание которых зависят от конкретного растения. Например, экзосомоподобные наночастицы, полученные из имбиря (ginger-derived exosome-like nanoparticles, GDEN), включают 6-гингерол и 6-шогаол, обладающие противовоспалительным, антиоксидантным и противоопухолевым действием [46, 47]. Растительные экзосомы, полученные из грейпфрута, содержат нарингенин, у которого выявлены антинеопластические свойства [48], а экзосомы, полученные из алоэ вера, – алоэзин и β -ситостерин, известные своим антиоксидантным действием [49].

Значение растительных экзосом для медицины заключается в их способности воздействовать не только на собственные растительные клетки, но и на клетки представителей других царств, в том числе человека [50]. Этот феномен называется «межцарственной коммуникацией» (cross-/inter-kingdom communication). В области эстетической медицины и дерматологии растительные экзосомы демонстрируют многофакторное действие: на клеточном уровне они регулируют функциональную активность клеток кожи, подавляя воспаление, стимулируя пролиферацию фибробластов, усиливая неокollaгеногенез и контролируя меланогенез [51]; на уровне макроструктур обеспечивается восстановление волосяного покрова [52], уменьшение количества и сужение выводных протоков сальных желез, снижение выраженности морщин, увеличение плотности дермы и улучшение увлажненности кожи [53]. Дополнительно проявляется репаративный эффект с ускорением заживления ран [54]. Кроме того, растительные экзосомы обладают такими преимуществами, как биосовместимость, низкая иммуногенность и низкая токсичность [55]. По всей видимости, они более эффективны по сравнению с традиционными растительными экстрактами [56].

ПРОИЗВОДСТВО И АНАЛИЗ ЭКЗОСОМ

Производство экзосом – это сложный процесс, требующий надлежащей стандартизации, профессиональной компетенции в области биотехнологических продуктов и строгого анализа. В настоящее время единых международных стандартов, регулирующих производство препаратов на основе экзосом, не существует. Это связано как с разнообразием методов производства и анализа, так и с особенностями состава экзосом, полученных из различных

источников. Тем не менее общепризнанный подход заключается в следующем: препараты на основе экзосом рассматриваются как биологические средства, а их производство и контроль качества основываются на правилах надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) или аналогичных документах. С учетом этих правил разрабатываются стандартные операционные процедуры (СОП) биотехнологического предприятия. Важным элементом является оценка влияния полученных экзосом на физиологические функции организма [57]. К критически важным этапам производства экзосом относятся выбор источника, методика выделения и очистки, контроль качества с учетом характеристик экзосом, проверка чистоты продукта, оценка стабильности и определение условий хранения. Далее будет представлен пример стандартизации производства экзосом с учетом всех перечисленных аспектов в Южной Корее.

Стандартизация производства экзосом в Южной Корее на примере препарата Creabello EXO

Южная Корея стала одной из первых стран в мире, где началось производство продуктов с экзосомами, предназначенных для применения в эстетической медицине и дерматологии. Местным регулятором в этой области является Министерство безопасности пищевых продуктов и медикаментов Республики Корея (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS), которое рассматривает такую продукцию в качестве биологических препаратов. В Республике Корея действует руководство по экзосомам Корейского общества по изучению внеклеточных везикул (Korean Society for Extracellular Vesicles, KSEV). Документ содержит рекомендации по проведению доклинических и клинических исследований ВВ, а также контролю их качества. Основная цель разработки руководства – создание эффективных и безопасных продуктов на основе этих структур. В декабре 2018 г. Национальный институт по оценке безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея (National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, NIFDS) выпустил руководство по оценке качества препаратов с внеклеточными везикулами, их доклиническим и клиническим исследованиям (Guideline on Quality, Nonclinical, and Clinical Evaluation of Extracellular Vesicle Preparations) [57]. Накопленный в Южной Корее обширный опыт производства и клинического применения продуктов на основе экзосом уже активно перенимается международным сообществом. Однако следует подчеркнуть, что на текущий момент данные продукты классифицируются исключительно как косметические средства и не обладают статусом лекарственных препаратов.

В качестве примера стандартизированного высокотехнологичного производства, основанного на описанном выше подходе к получению продукции с экзосомами, будет рассмотрен процесс изготовления препарата Creabello EXO в Южной Корее. Этот препарат производится в специальных помещениях с HEPA-фильтрацией, в которых поддерживаются ультрастерильные условия (*рис. 3*)¹.

¹ Внутренние данные компании LOTOS UNITED.

● **Рисунок 3.** Процесс производства Creabello EXO
 ● **Figure 3.** Creabello EXO manufacturing process



МСК — мезенхимальные стволовые клетки; СВФ — стромально-васкулярная фракция; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

На *первом этапе* в условиях стационара производят забор биоматериала (жировой ткани) у молодых, клинически здоровых доноров женского пола, учитывая данные о том, что экзосомы, полученные из жировой ткани доноров старшего возраста могут быть менее эффективными [58]. Непосредственно перед процедурой доноры проходят скрининг на наличие инфекционных агентов (вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, Т-лимфотропный вирус человека, цитомегаловирус, возбудители сифилиса, хламидийной инфекции, гонореи). После получения биоматериала регистрируют данные о доноре, времени и методе проведения процедуры, а также количественные показатели биоматериала. Все это обеспечивает надежную защиту от контаминации экзосом и подтверждает их безопасность для применения. На *втором этапе* получают МСК. Для этого выполняют предварительную промывку и очистку жировой ткани и ее инкубацию с коллагеназой. Данный процесс обеспечивает эффективное удаление жировой ткани и посторонних примесей, в результате чего формируется стромально-васкулярная фракция (СВФ). Полученный материал подвергается тщательному многоступенчатому контролю качества. На *третьем этапе* готовят первичную культуру клеток СВФ, а затем в специальной культуральной среде проводят 8 циклов субкультивации, причем после каждого цикла выполняют дополнительную очистку. На *четвертом этапе* обеспечивают контроль качества полученной клеточной культуры, который включает проверку вирусного загрязнения методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), анализ чистоты МСК, мониторинг бактериального загрязнения, тест на эндотоксины (LAL-тест) и подсчет жизнеспособных клеток с оценкой их выживаемости.

При обнаружении любых отклонений полученная клеточная культура подлежит обязательной утилизации, а донор исключается из дальнейшего использования в производственном процессе. На *пятом этапе* происходит отделение культуральной среды от клеток с получением супернатанта, а затем осуществляется процесс выделения экзосом. Для этого прибегают к ультрацентрифугированию – «золотому стандарту» выделения экзосом [59], позволяющему избежать применения дополнительных химических реагентов, которые могут загрязнять препарат. Ультрацентрифугирование выполняют в четыре этапа, что позволяет получить экзосомы, очищенные от клеток, клеточных фрагментов, крупных везикул и везикул неэкзосомального происхождения размером более 200 нм. Дополнительно после ультрацентрифугирования выполняют нанофильтрацию. На *шестом этапе* проводят очистку и концентрирование экзосом методом фильтрации в тангенциальном потоке (ФТП), что позволяет устранить более мелкие молекулы и примеси. Кроме того, на этом этапе выполняют комплексный анализ экзосом, который включает определение количества и размера везикул, оценку их чистоты, идентификацию маркеров/белков методом вестерн-блоттинга, выявление посторонних примесей и визуализацию формы методом просвечивающей электронной микроскопии. На *седьмом этапе* происходит приготовление лиофилизата полученных МСК-экзосом, добавление вспомогательных компонентов (в том числе растительных экзосом) и стерилизация. Растительные экзосомы получают в отдельном производственном секторе из чистых клеточных культур соответствующих растений на основе стандартизированного технологического процесса изготовителя. На *восьмом этапе*

выполняют очистку и подготовку флаконов, их наполнение и контроль качества, а также упаковку готового продукта. По завершении восьмого этапа производства получают готовый к применению препарат, состав и характеристики которого представлены в следующем разделе.

Состав и характеристики Creabello EXO

Creabello EXO поставляется в двух флаконах, один из которых (EXO, 100,0 мг) содержит собственно продукт с экзосомами в виде лиофилизированного порошка, а второй (EXO MIXER, 5,0 мл) представляет собой растворитель, смешиваемый с основным продуктом перед применением.

В состав лиофилизированного порошка EXO (100,0 мг) входят кондиционированная среда МСК жировой ткани человека, экзосомы из МСК жировой ткани человека, ВВ центеллы азиатской, ВВ алоэ вера, маннитол, трегалоза и метионин. *Кондиционированная среда МСК жировой ткани человека* прошла полный комплекс доклинических исследований, подтверждающих безопасность ее применения в медицинских целях; подтверждено отсутствие у этой среды токсического, мутагенного и раздражающего действия. Она содержит биоактивные компоненты, факторы роста и цитокины, которые стимулируют регенерацию и репарацию кожных покровов². Как указано ранее, *экзосомы из МСК жировой ткани человека* обладают различными положительными эффектами (см. раздел «Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток»), обеспечивая восстановление тканевой архитектоники и модуляцию иммунного ответа [60]. *ВВ центеллы азиатской (Centella asiatica)* оказывают противовоспалительное действие, стимулируют синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, ускоряют процессы заживления ран [53]. *ВВ алоэ вера* обеспечивают увлажняющее и успокаивающее действие на кожу, обладают антиоксидантным эффектом, содержат биоактивные компоненты, способствующие восстановлению эпидермиса [54, 61, 62]. *Маннитол* оказывает осмопротективное действие, способствует образованию влагоудерживающего барьера в роговом слое эпидермиса [63], а *трегалоза* формирует защитную матрицу, препятствующую трансэпидермальной потере жидкости [64]. *Метионин* относится к незаменимым серосодержащим аминокислотам, участвующим в синтезе фосфолипидов клеточных мембран и поддерживающим целостность эпидермального барьера.

В состав растворителя EXO MIXER (5,0 мл) входит вода и ряд компонентов (пептиды, пантенол и др.), дополняющих действие экзосом и способствующих стимуляции синтеза коллагена, регенерации тканей и снижению выраженности воспалительной реакции. Более подробно с составом растворителя можно ознакомиться в инструкции по применению Creabello EXO.

После смешивания лиофилизированного порошка EXO (100,0 мг) с растворителем EXO MIXER (5,0 мл) получают суспензию Creabello EXO со следующими характеристиками: стерильная прозрачная жидкость без запаха, которая содержит экзосомы в концентрации 33 млрд/мл³.

Анализ состава и воздействия Creabello EXO

Для верификации морфологических и структурных характеристик экзосом в составе Creabello EXO в России проведено несколько исследований⁴. В Национальном исследовательском университете «Московский энергетический институт» методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) выполнен анализ образцов лиофилизата и суспензии Creabello EXO. На полученных изображениях наблюдали равномерное присутствие частиц правильной округлой формы в едином размерном диапазоне (рис. 4А–С). В Институте биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) проведено исследование суспензии Creabello EXO, по результатам которого сделано заключение о присутствии в образцах структур типичной сферической формы размером от 50 до 200 нм (рис. 4D–F). В Научно-исследовательском институте физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова методом ПЭМ проведен анализ лиофилизата и суспензии Creabello EXO, в рамках которого в лиофилизате выявлены структуры характерной чашеобразной формы, а в суспензии – типичные сферические структуры с просветом (рис. 4G–I). Эти результаты подтверждают присутствие экзосом в Creabello EXO и их морфологическую идентичность [65].

Для изучения воздействия Creabello EXO на структуры кожного покрова в Южной Корее проведено несколько научных исследований⁵. По их результатам сделаны следующие выводы:

1. Экзосомы в большом количестве проникают глубоко в дерму благодаря небольшому размеру, билипидной мембране и высокой аффинности к клеткам.
2. В дермальном слое кожи более 82% экзосом взаимодействуют с фибробластами – ключевыми клетками кожи, обеспечивающими ее молодость и регенерацию.
3. Воздействие экзосом стимулирует синтез коллагена 1-го типа, эластина и фибронектина, а также способствует увеличению количества фибробластов и укреплению их цитоскелета.
4. Биологическое действие экзосом приводит к увеличению содержания белка филаггрина, что, в свою очередь, способствует восстановлению барьерной функции кожи и улучшению ее общего состояния.
5. Экзосомы активируют пролиферацию клеток дермального сосочка волосяного фолликула, продлевая фазу активного роста волос (анаген) и сокращая периоды покоя (катаген и телоген), а также способствуют удвоению количества функционирующих волосяных фолликулов, стимулируя формирование здоровых волос с глубокой имплантацией.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОСОМ

Экзосомы обладают значительным терапевтическим потенциалом для лечения кожных болезней, заживления ран и коррекции возрастных изменений благодаря своей способности осуществлять межклеточную коммуникацию,

² Внутренние данные компании LOTOS UNITED.

³ Там же.

⁴ Неопубликованные данные. Исследования проведены в рамках программы изучения продукта Creabello EXO в Российской Федерации.

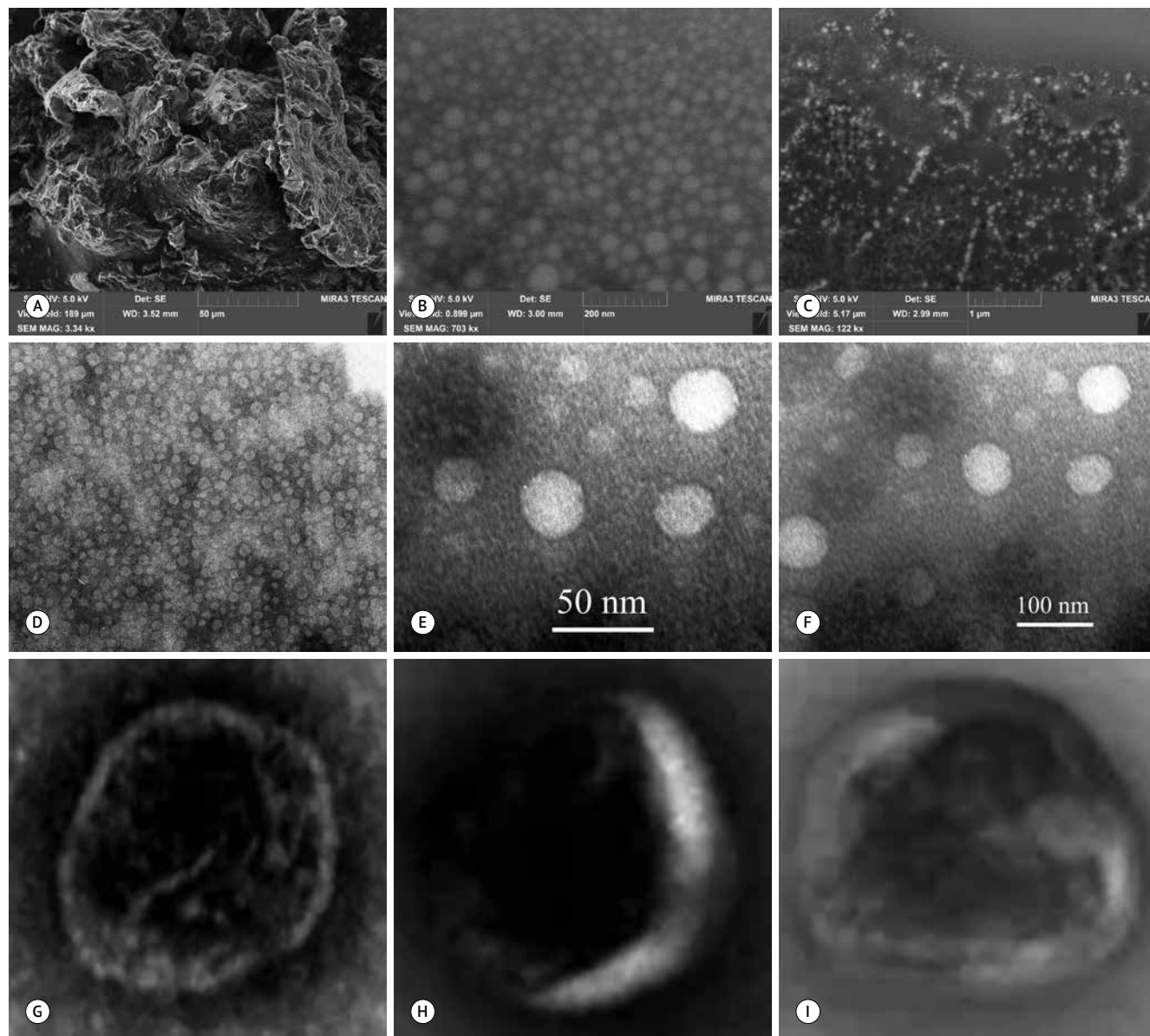
⁵ Внутренние данные компании LOTOS UNITED.

доставлять биологически активные вещества клеткам-мишеням и регулировать иммунные реакции. Клиническая эффективность экзосомальной терапии доказана при различных состояниях кожного покрова, включая раны и ожоги [66–68], atopический дерматит [69], розацеа [70], псориаз [71], диффузную, очаговую и андрогенную алопецию [72–74], рубцовые изменения [36, 75], постакне [76], гиперпигментацию [39], хроно- и фотостарение кожи [77, 78]. Более подробно механизмы действия экзосом при различных нарушениях обсуждаются далее в рамках описания клинических случаев.

При рассмотрении методологии применения экзосомальной терапии необходимо дифференцировать подходы в дерматологии и эстетической медицине, уделяя особое внимание состоянию кожного покрова, который может быть интактным или поврежденным. При кожных заболеваниях и ранах барьерная функция кожи, как правило, нарушена, что обеспечивает возможность проникновения экзосом в более глубокие слои кожи и их воздействие на целевые структуры. При неповрежденной коже экзосомы могут применяться наружно или трансдермальным путем в комбинации с механическими или аппаратными

● **Рисунок 4.** Анализ структуры лиофилизированного порошка (А, Г) и суспензии (В–Е, Н, И) экзосом методом электронной микроскопии

● **Figure 4.** Structural analysis of lyophilized powder (A, G) and suspension (B–F, H, I) of exosomes by electron microscopy



Условия проведения экспериментов. А – использовали комплекс аналитического оборудования на базе сканирующего электронного микроскопа Tescan Mira LMU (Tescan, Чехия). Для исследования образцы в жидком виде наносились на полированный кремний и после высыхания помещались в камеру электронного микроскопа, где их изучали в режиме композиционного (BSE) контраста. Ускоряющее напряжение и токи зонда при исследовании поверхности составляли 5 кВ и порядка 0,1–1 нА соответственно. В – использовали метод просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе JEM-100C (JEOL, Япония) при рабочем напряжении 80 кВ. По стандартной методике 7 мкл суспензии исходного образца экзосом (или после размешивания на шейкере суспензии) помещали на медную ПЭМ-сетку (200 меш) диаметром 3,05 мм, имеющую множество отверстий размером 97 × 97 мкм, покрытую формваровой пленкой-подложкой, и проводили дополнительное контрастное окрашивание 2% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты. С – использовали электронный микроскоп JEM-1400 Flash (JEOL, Япония) и цифровую фотокамеру Rio 9 (GATAN). Для приготовления образцов применяли медные сетки для электронной микроскопии 1GC300 (PELCO), покрытые коллоидной пленкой с углеродным напылением. На сетку наносили 15 мкл образца. После инкубации в течение 1 мин лишнюю жидкость отбирали с помощью фильтровальной бумаги, затем проводили негативное контрастирование 2% раствором уранилацетата в течение 10 сек, после чего жидкость отбирали с помощью фильтровальной бумаги.

способами их доставки. При топическом нанесении на неповрежденную кожу экзосомы могут проникать в нее путем эндоцитоза и микропиноцитоза, а также через волосяные фолликулы [79, 80], достигая эпидермиса, однако эффективность такого проникновения низкая, поскольку значительная часть экзосом задерживается в роговом слое и не попадает в дерму [81]. Следовательно, при работе с интактной кожей продукты с экзосомами целесообразно сочетать с другими методами, такими как микроиндлинг, лазер и др., позволяющими создавать в коже «каналы» для проникновения экзосом [82].

Существенное значение при применении экзосомальных препаратов, особенно выделенных из клеточных культур человека, имеет оценка вирусной контаминации и онкогенного риска. Проблема вирусной безопасности экзосомальных препаратов успешно устраняется посредством применения стандартизированных методов, апробированных в ходе многолетнего производства биомедицинских продуктов из человеческого биологического материала (таких как компоненты крови и ее производные). К таким методам относятся комплексный донорский скрининг с обязательной лабораторной верификацией на наличие вирусных агентов, а также применение многоступенчатой системы очистки и контроля, включающей нанофильтрацию, ФТП-обработку, ПЦР-скрининг и другие технологические процедуры. В отношении потенциального онкогенного риска экзосомальных продуктов должны приниматься во внимание следующие аспекты:

1. Экзосомы не содержат ядра и не способны к репликации, на что прямо указывает определение этих структур, сформулированное Международным обществом по изучению внеклеточных везикул [8]. Это означает, что для экзосом исключена возможность онкогенной трансформации.

2. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что первичные МСК не образуют опухоли [83–85], поэтому считается, что применение экзосом на основе МСК столь же, если не более, безопасно. Это подтверждено в исследовании T.T. Tan et al., которое показало, что экзосомы МСК-происхождения не способствуют росту опухоли [86]. В этой связи важно различать такие понятия, как репаративная пролиферация клеток (например, фибробластов) и их онкогенная трансформация.

3. Переливание крови или плазмы крови – это стандартные процедуры, массовое проведение которых началось в 1940-х гг. и спасло жизни миллионам людей. Плазма крови содержит экзосомы в концентрации от 100 млн до 10 млрд на 1 мл [87], т. е. при переливании как крови, так и плазмы крови в организм реципиента попадает значительное количество экзосом. При этом в крупном исследовании, включавшем более 48 тыс. участников, связи между переливанием крови и повышением риска развития злокачественных новообразований не выявлено [88].

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В данном разделе представлен опыт авторов по применению продукта на основе экзосом Creabello EXO. Учитывая состав и свойства Creabello EXO, области его применения, в том числе в сочетании с аппаратными методами воздействия, включают дряблую, атоничную кожу, хроностарение, пигментацию, рубцы, розацеа и сухость кожи. По опыту авторов, при воздействии на интактную кожу более эффективным является применение препарата Creabello EXO в сочетании с механическими и аппаратными методами воздействия.

Случай 1. Алопеция

Пациентка 72 лет обратилась с жалобами на выпадение волос в лобно-теменной зоне и потерю чувствительности в этой же области. За 3 мес. до появления изменений пациентке проведена пластическая операция лобно-височного лифтинга с отслойкой сухожильного шлема в проекции лобно-височной зоны; предварительную подготовку волосистой части головы для укрепления волос перед операцией не проводили. При осмотре пациентки отмечено диффузное выпадение волос вплоть до уровня темени, возрастное поредение волос в лобно-теменной зоне (рис. 5А), потеря чувствительности кожи в этой зоне. При проведении указанной операции осложнения такого характера наблюдаются часто (с дебютом через 1–1,5 мес.) и предсказуемы, особенно без предварительного укрепления волос.

Пациентке проведен курс лечения из семи процедур, общая длительность которого составила 7 мес. Первая процедура включала внутрикожное (в/к) введение полидезоксирибонуклеотидов (ПДРН) в дозе 20 мг и нанесение суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера в области выпадения волос. Вторая процедура проведена через 28 дней: в/к введение ПДРН в дозе 10 мг, комбинированного препарата ПДРН и гиалуроновой кислоты в дозе 10 мг и нанесение суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера. Третья процедура проведена через

● Рисунок 5. Гнездная алопеция до (А) и после (В) лечения
● Figure 5. Alopecia areata before (A) and after (B) the treatment



30 дней: в/к введение ПДРН в дозе 2 мг и нанесение суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера. Последующие процедуры (процедуры 4–7) проводили с интервалом в 30 дней; каждая из них состояла в нанесении суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера. Техника воздействия дермароллером была следующей: после выполнения инъекций ПДРН каждый пробор стимулировали по 8 раз, при этом после 7-й и 8-й стимуляции дермароллером наносили суспензию Creabello EXO.

Результат лечения: появление депигментированных (седых) тонких пушковых волос через 3 мес. после начала лечения, укрепление и утолщение волос с повышением густоты через 5 мес. после начала лечения (рис. 5В, результат после окрашивания волос). Полученные данные указывают на эффективность применения Creabello EXO в лечении диффузной алопеции и возможность его использования в комбинации с другими инъекционными методами лечения.

Механизм действия: в процессе лифтинга может происходить натяжение тканей и ухудшение их кровоснабжения, что на фоне общего стресса от операции может приводить к переходу большого количества волосных фолликулов в телоген и развитию телогеновой алопеции [89]. Препарат Creabello EXO стимулирует волосные фолликулы, сокращая фазу телогена и способствуя увеличению количества функционирующих волосных фолликулов, а также оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.

Случай 2. Гиперпигментация

Пациентка 52 лет обратилась с жалобами на гиперпигментацию в области скулы, которая возникла после травмы с последующим заживлением (рис. 6А). При осмотре в латеральной части скуловой области отмечена зона гиперпигментации и неровности рельефа кожного покрова. Назначено комбинированное лечение продолжительностью 2 мес., которое включало четыре процедуры. В рамках первой процедуры выполнена аблятивная фракционная шлифовка CO₂-лазером в области гиперпигментации

и топическое нанесение суспензии Creabello EXO. Вторая процедура проведена через 1 мес. и заключалась в нанесении суспензии Creabello EXO с применением техники «сухой наппаж» на область гиперпигментации. Далее проведены еще две процедуры экзосомальной терапии тем же методом с интервалом в 2 нед.

Результат лечения: достигнуто полное устранение гиперпигментации и выравнивание рельефа кожи (рис. 6В), что указывает на эффективность применения экзосом для коррекции гиперпигментации в сочетании с аппаратными методами воздействия.

Механизм действия: любая травма кожи связана с развитием воспалительной реакции, которая может сопровождаться поствоспалительной гиперпигментацией. Это связано с активацией меланоцитов, усилением продукции меланина и его неравномерным скоплением в эпидермисе, дерме или (чаще всего) в обоих указанных слоях кожи [90]. Под воздействием экзосом происходит уменьшение внутриклеточного уровня меланина, что способствует снижению интенсивности пигментации [39].

Случай 3. Послеоперационный рубец

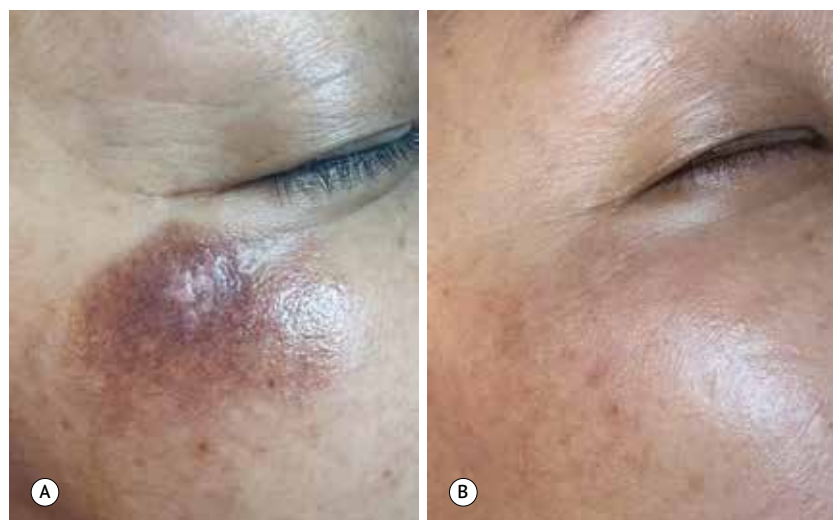
Пациентка 26 лет обратилась с запросом на снижение выраженности рубцовых изменений в нижней части живота. Рубец образовался после операции, которую пациентка перенесла за 7 мес. до обращения. При осмотре в надлобковой области выявлен умеренно зрелый послеоперационный рубец с углублением (ниже уровня поверхности окружающих тканей) линейной формы розового цвета с переходом в некоторых местах к красноватому с неровностями рельефа. Кожа, прилегающая к рубцу, изменена – отмечены точечные следы от швов бледного цвета (рис. 7А). Пациентке проведено лечение, которое состояло из двух процедур применения Creabello EXO в сочетании с обработкой дермароллером с интервалом в 2 нед.

Результат лечения: снижение выраженности послеоперационного рубца с выравниванием его поверхности, сглаживанием рельефа и нормализацией цвета, который почти приблизился к цвету окружающих тканей; уменьшение вы-

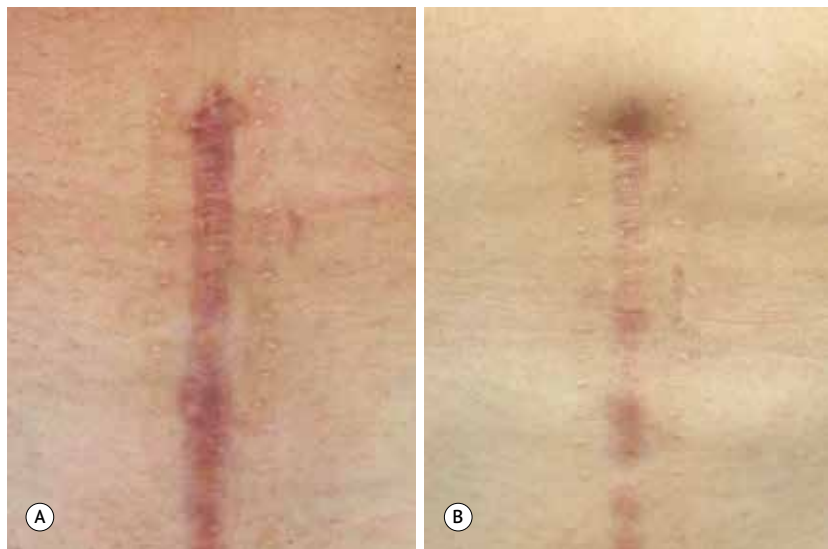
раженности следов от швов, цвет которых также стал более близким к цвету окружающих тканей (рис. 7В). Достигнутый результат свидетельствует об эффективности применения экзосом для коррекции послеоперационных рубцов в сочетании с техниками микронидлинга.

Механизм действия: образование рубцов – это сложный процесс, активную роль в котором играют фибробласты и миофибробласты, синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса и стягивающие края раневого дефекта, что способствует своевременной и полноценной реэпителизации [91]. В исследованиях установлено, что при формировании рубца кондиционированная среда МСК жировой ткани способствует снижению гиперпродукции коллагеновых

● **Рисунок 6.** Гиперпигментация в скуловой области до (А) и после (В) лечения
● **Figure 6** Hyperpigmentation in the malar area before (A) and after (B) the treatment



- **Рисунок 7.** Послеоперационный рубец в надлобковой области до (А) и после (В) лечения
- **Figure 7.** Postoperative scar in the suprapubic area before (A) and after (B) the treatment



- **Рисунок 8.** Морщины в области лба и межбровья до (А) и после (В) коррекции
- **Figure 8.** Wrinkles in the forehead and glabellar area before (A) and after (B) the treatment



волокон [92], а также подавлению пролиферативной способности и миграционной активности фибробластов рубцовой ткани гипертрофического типа [93]. При обработке экзосомами, полученными из жировой ткани, также наблюдалось ингибирование пролиферации и миграции фибробластов гипертрофической рубцовой ткани, ускорение заживления ран и снижение чрезмерной коллагенизации [94].

Случай 4. Коррекция морщин

Пациентка 46 лет обратилась с жалобами на морщины и неудовлетворительное состояние кожи в области лба. При осмотре в указанной области отмечены глубокие

динамические горизонтальные морщины, статические горизонтальные морщины средней степени выраженности, небольшой залом в межбровной области и над левой бровью, изменение текстуры кожи с гиперемией в межбровной области и над бровями (рис. 8А). Пациентке проведено воздействие, включавшее одну процедуру обработки области лба и межбровья мезороллером и нанесение суспензии Creabello EXO.

Результат коррекции: оценку эффективности лечения проводили через 2 нед. после выполнения процедуры. Отмечено уменьшение выраженности динамических горизонтальных морщин до средней степени, практически полное исчезновение статических горизонтальных морщин в области лба, значительное уменьшение глубины и длины заломов в межбровной области и над левой бровью, улучшение текстуры кожи, сопровождавшееся устранением гиперемии в межбровной области и над бровями и разглаживанием рельефа кожи (рис. 8В). Данные результаты свидетельствуют об эффективности применения экзосом для коррекции морщин и других возрастных изменений кожи в сочетании с процедурой микронидлинга.

Механизм действия: микронидлинг позволяет создать в коже микроскопические каналы и обеспечить более эффективную доставку экзосом через роговой слой в более глубокие слои кожи. Экзосомы стимулируют фибробласты к выработке коллагена и эластина, что обеспечивает снижение выраженности морщин и улучшение текстуры кожи [95]. Кроме того, экзосомы подавляют воспалительную реакцию, за счет чего обеспечивается снижение интенсивности гиперемии [96].

Случай 5. Розацеа

Пациентка 22 лет обратилась в связи с персистирующим покраснением и ощущением покалывания кожи лица. При осмотре в центральной части лица отмечена стойкая эритема от ярко-розового до красноватого цвета с множественными телеангиэктазиями в области щек и крыльев носа и отеком кожи легкой степени (рис. 9А). Установлен диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиоэктатический подтип. В соответствии с этим проведено лечение, которое заключалось в выполнении двух процедур обработки области лица мезороллером с нанесением суспензии Creabello EXO. Интервал между процедурами составил 1 мес. Пациентке даны рекомендации по ограничению воздействия триггерных факторов и бережному уходу за кожей.

Результат лечения: оценка результатов проведена через 2 нед. после второй процедуры. Отмечено значительное снижение выраженности эритемы. Наблюдалось существенное уменьшение диаметра и количества телеангиэктазий с разглаживанием рельефа поверхности кожи и снижением отека до практически полного ее отсутствия (рис. 9В). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения экзосом для лечения розацеа в сочетании с процедурой микронидлинга.

Механизм действия: розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся клиническими проявлениями на коже лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов, фим и поражения глаз [97]. Патогенез заболевания многофакторный и включает сосудистые и иммунные нарушения, изменения структуры дермы, нарушение барьерной функции кожи и оксидативный стресс. Экзосомы способны воздействовать сразу на несколько факторов патогенеза, обеспечивая снижение воспалительной реакции [98], улучшение барьерной функции кожи [99], уменьшение оксидативного стресса [54, 61, 62], ремоделирование внеклеточного матрикса и устранение нарушений микроциркуляторного компонента [100].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экзосомальная терапия представляет собой перспективный метод современной медицины. Накопленный клинический опыт демонстрирует эффективность применения экзосом как в терапии дерматозов, так и для эстетической коррекции и омоложения кожи. Биологическая активность экзосом обусловлена содержанием биологически активных компонентов: белков, липидов, нуклеиновых кислот и метаболитов. Эти вещества способствуют

Рисунок 9. Розацеа до (А) и после (В) лечения
Figure 9. Rosacea before (A) and after (B) the treatment



стимуляции неокollaгеногенеза, подавлению воспалительных процессов и укреплению барьерной функции кожного покрова.

Несмотря на значительные перспективы, внедрение экзосомальной терапии сталкивается с определенными ограничениями. Ключевыми факторами являются необходимость международной стандартизации производства и методов анализа экзосом, а также разработка протоколов применения, основанных на результатах рандомизированных клинических исследований.

В современных условиях наиболее рациональным представляется комплексный подход, предусматривающий следование инструкциям по применению, анализ доказательной базы и клинических результатов, детальную оценку происхождения продукта с учетом технологии производства и методов контроля качества. Такой подход обеспечивает максимальную эффективность и безопасность применения экзосомальной терапии.

Поступила / Received 21.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2025
Принята в печать / Accepted 19.07.2025

Список литературы / References

- Chargaff E, West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J Biol Chem.* 1946;166(1):189–197. Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9258\(17\)34997-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9258(17)34997-9).
- Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol.* 1967;13(3):269–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>.
- Anderson HC. Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J Cell Biol.* 1969;41(1):59–72. <https://doi.org/10.1083/jcb.41.1.59>.
- Dalton AJ. Microvesicles and vesicles of multivesicular bodies versus “virus-like” particles. *J Natl Cancer Inst.* 1975;54(5):1137–1148. <https://doi.org/10.1093/jnci/54.5.1137>.
- Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell.* 1983;33(3):967–978. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90040-5).
- Shurtliff MJ, Temoche-Diaz MM, Schekman R. Extracellular vesicles and cancer: caveat lector. *Annu Rev Cancer Biol.* 2018;2:395–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050519>.
- Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, Higginbotham JN, Zhang Q, Zimmerman U et al. Reassessment of Exosome Composition. *Cell.* 2019;177(2):428–445.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.029>.
- Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(2):e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>.
- Sheta M, Taha EA, Lu Y, Eguchi T. Extracellular Vesicles: New Classification and Tumor Immunosuppression. *Biology.* 2023;12(1):110. <https://doi.org/10.3390/biology12010110>.
- Ahn SH, Ryu SW, Choi H, You S, Park J, Choi C. Manufacturing Therapeutic Exosomes: from Bench to Industry. *Mol Cells.* 2022;45(5):284–290. <https://doi.org/10.14348/molcells.2022.2033>.
- Doyle LM, Wang MZ. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells.* 2019;8(7):727. <https://doi.org/10.3390/cells8070727>.
- Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, Cantaluppi V, Biancone L. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney Int.* 2010;78(9):838–848. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.278>.
- Gill S, Catchpole R, Forterre P. Extracellular membrane vesicles in the three domains of life and beyond. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43(3):273–303. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy042>.
- Li LM, Liu H, Liu XH, Hu HB, Liu SM. Clinical significance of exosomal miRNAs and proteins in three human cancers with high mortality in China. *Oncol Lett.* 2019;17(1):11–22. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9631>.
- Yoon SB, Chang JH. Extracellular vesicles in bile: a game changer in the diagnosis of indeterminate biliary stenoses? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017;6(6):408–410. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2017.10.01>.

16. Lee YJ, Shin, KJ, Chae YC. Regulation of cargo selection in exosome biogenesis and its biomedical applications in cancer. *Exp Mol Med*. 2024;56(4):877–889. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01209-y>.
17. Di Mattia T, Tomasetto C, Alpy F. Faraway, so close! Functions of Endoplasmic reticulum-Endosome contacts. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(1):158490. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.06.016>.
18. Kwon SH, Oh S, Nacke M, Mostov KE, Lipschutz JH. Adaptor Protein CD2AP and L-type Lectin LMAN2 Regulate Exosome Cargo Protein Trafficking through the Golgi Complex. *J Biol Chem*. 2016;291(49):25462–25475. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.729202>.
19. Zhao YG, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(11):733–750. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00392-4>.
20. van Niel G, Carter DRF, Clayton A, Lambert DW, Raposo G, Vader P. Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(5):369–382. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00460-3>.
21. Krylova SV, Feng D. The Machinery of Exosomes: Biogenesis, Release, and Uptake. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1337. <https://doi.org/10.3390/ijms24021337>.
22. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci*. 2019;9:19. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2>.
23. Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, Llorente A. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. *J Lipid Res*. 2019;60(1):9–18. <https://doi.org/10.1194/jlr.R084343>.
24. Huang X, Yuan T, Tschannen M, Sun Z, Jacob H, Du M et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing. *BMC Genomics*. 2013;14:319. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-319>.
25. Janouskova O, Herma R, Semeradtova A, Poustka D, Liegertova M, Hana Auer M, Maly J. Conventional and Nonconventional Sources of Exosomes – Isolation Methods and Influence on Their Downstream Biomedical Application. *Front Mol Biosci*. 2022;9:846650. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.846650>.
26. Elahi FM, Farwell DG, Nolte JA, Anderson JD. Preclinical translation of exosomes derived from mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells*. 2020;38(1):15–21. <https://doi.org/10.1002/stem.3061>.
27. O'Brien K, Breynne K, Ughetto S, Laurent LC, Breakefield XO. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(10):585–606. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0251-y>.
28. Cunnane EM, Weinbaum JS, O'Brien FJ, Vorp DA. Future Perspectives on the Role of Stem Cells and Extracellular Vesicles in Vascular Tissue Regeneration. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:86. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00086>.
29. Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M, Srivastava AK, Janowski M, Lukomska B. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:109. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00109>.
30. Han C, Sun X, Liu L, Jiang H, Shen Y, Xu X et al. Exosomes and Their Therapeutic Potentials of Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016:7653489. <https://doi.org/10.1155/2016/7653489>.
31. Zhao X, Zhang W, Fan J, Chen X, Wang X. Application of mesenchymal stem cell exosomes in the treatment of skin wounds. *Smart Mater Med*. 2023;4:578–589. <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2023.04.006>.
32. Chang CL, Sung PH, Chen KH, Shao PL, Yang CC, Cheng BC et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate overwhelming systemic inflammatory reaction and organ damage and improve outcome in rat sepsis syndrome. *Am J Transl Res*. 2018;10(4):1053–1070. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5934566/>.
33. Peng L, Jia Z, Yin X, Zhang X, Liu Y, Chen P et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, cartilage, and adipose tissue. *Stem Cells Dev*. 2008;17(4):761–773. <https://doi.org/10.1089/scd.2007.0217>.
34. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011;20(1):5–14. <https://doi.org/10.3727/096368910X>.
35. Wang Y, Li Q, Zhou S, Tan P. Contents of exosomes derived from adipose tissue and their regulation on inflammation, tumors, and diabetes. *Front Endocrinol*. 2024;15:1374715. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1374715>.
36. Li C, Wei S, Xu Q, Sun Y, Ning X, Wang Z. Application of ADSCs and their Exosomes in Scar Prevention. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(3):952–967. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10252-5>.
37. Qin X, He J, Wang X, Wang J, Yang R, Chen X. The functions and clinical application potential of exosomes derived from mesenchymal stem cells on wound repair: a review of recent research advances. *Front Immunol*. 2023;14:1256687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1256687>.
38. Zhou Y, Zhang XL, Lu ST, Zhang NY, Zhang HJ, Zhang J, Zhang J. Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes encapsulated in pluronic F127 hydrogel promote wound healing and regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):407. <https://doi.org/10.1186/s15287-022-02980-3>.
39. Cho BS, Lee J, Won Y, Duncan DI, Jin RC, Lee J et al. Skin Brightening Efficacy of Exosomes Derived from Human Adipose Tissue-Derived Stem/Stromal Cells: A Prospective, Split-Face, Randomized Placebo-Controlled Study. *Cosmetics*. 2020;7(4):90. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7040090>.
40. Kim J, Li S, Zhang S, Wang J. Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities. *Asian J Pharm Sci*. 2022;17(1):53–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2021.05.006>.
41. Cong M, Tan S, Li S, Gao L, Huang L, Zhang HG, Qiao H. Technology insight: Plant-derived vesicles – How far from the clinical biotherapeutics and therapeutic drug carriers? *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;182:114108. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114108>.
42. Mu N, Li J, Zeng L, You J, Li R, Qin A et al. Plant-Derived Exosome-Like Nanovesicles: Current Progress and Prospects. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:4987–5009. <https://doi.org/10.2147/IJN.S420748>.
43. Dad HA, Gu TW, Zhu AQ, Huang LQ, Peng LH. Plant Exosome-like Nanovesicles: Emerging Therapeutics and Drug Delivery Nanoplatforms. *Mol Ther*. 2020;29(1):13–31. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.030>.
44. Wang B, Zhuang X, Deng ZB, Jiang H, Mu J, Wang Q et al. Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit. *Mol Ther*. 2014;22(3):522–534. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.190>.
45. Rutter BD, Innes RW. Extracellular Vesicles Isolated from the Leaf Apoplast Carry Stress-Response Proteins. *Plant Physiol*. 2017;173(1):728–741. <https://doi.org/10.1104/pp.16.01253>.
46. Zhang M, Viennois E, Prasad M, Zhang Y, Wang L, Zhang Z et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials*. 2016;101:321–340. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.018>.
47. Al-Suhaimi EA, Al-Riziza NA, Al-Essa RA. Physiological and therapeutical roles of ginger and turmeric on endocrine functions. *Am J Chin Med*. 2011;39(2):215–231. <https://doi.org/10.1142/S0192415X11008762>.
48. Choi J, Lee DH, Jang H, Park SY, Seol JW. Naringenin exerts anticancer effects by inducing tumor cell death and inhibiting angiogenesis in malignant melanoma. *Int J Med Sci*. 2020;17(18):3049–3057. <https://doi.org/10.7150/ijms.44804>.
49. Zeng L, Wang H, Shi W, Chen L, Chen T, Chen G et al. Aloe derived nanovesicle as a functional carrier for indocyanine green encapsulation and phototherapy. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):439. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01195-7>.
50. Liang H, Zhang S, Fu Z, Wang Y, Wang N, Liu Y et al. Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma. *J Nutr Biochem*. 2015;26(5):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.12.002>.
51. Won YJ, Lee E, Min SY, Cho BS. Biological function of exosome-like particles isolated from Rose (Rosa Damascena) stem cell culture supernatant. *bioRxiv*. 2023;2023.10.17.562840. <https://doi.org/10.1101/2023.10.17.562840>.
52. Lueangarun S, Cho BS, Tempark T. Rose stem cell-derived exosomes for hair regeneration enhancement via noninvasive electroporation in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(11):3791–3794. <https://doi.org/10.1111/jocd.16463>.
53. Park HS, Shin S. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of a Centella asiatica (CICA)-Derived Extracellular Vesicle Formulation for Anti-Aging Skincare. *Cosmetics*. 2025;12(4):135. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12040135>.
54. Kim MK, Choi YC, Cho SH, Choi JS, Cho YW. The Antioxidant Effect of Small Extracellular Vesicles Derived from Aloe vera Peels for Wound Healing. *Tissue Eng Regen Med*. 2021;18(4):561–571. <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00367-8>.
55. Nemati M, Singh B, Mir RA, Nemati M, Babaei A, Ahmadi M et al. Plant-derived extracellular vesicles: a novel nanomedicine approach with advantages and challenges. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00889-1>.
56. Cho JH, Hong YD, Kim D, Park SJ, Kim JS, Kim HM et al. Confirmation of plant-derived exosomes as bioactive substances for skin application through comparative analysis of keratinocyte transcriptome. *Appl Biol Chem*. 2022;65:8. <https://doi.org/10.1186/s13765-022-00676-z>.
57. Wang CK, Tsai TH, Lee CH. Regulation of exosomes as biologic medicines: Regulatory challenges faced in exosome development and manufacturing processes. *Clin Transl Sci*. 2024;17(8):e13904. <https://doi.org/10.1111/cts.13904>.
58. Chen Y, Qi W, Wang Z, Niu F. Exosome Source Matters: A Comprehensive Review from the Perspective of Diverse Cellular Origins. *Pharmaceutics*. 2025;17(2):147. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020147>.
59. Tiwari S, Kumar V, Randhawa S, Verma SK. Preparation and characterization of extracellular vesicles. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(2):e13367. <https://doi.org/10.1111/aji.13367>.
60. Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*. 2020;9(5):1157. <https://doi.org/10.3390/cells9051157>.

61. Ramírez O, Pomareda F, Olivares B, Huang YL, Zavala G, Carrasco-Rojas J et al. Aloe vera peel-derived nanovesicles display anti-inflammatory properties and prevent myofibroblast differentiation. *Phytomedicine*. 2024;122:155108. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155108>.
62. Kim DM, Kim WJ, Lee HK, Kwon YS, Choi YM. Skin Improvement of the Composition Containing Nano-exosome Derived from Aloe vera Bark Callus as New Type of Transdermal Delivery System. *Asian J Beauty Cosmetol*. 2023;21(1):117–130. <https://doi.org/10.20402/ajbc.2023.0004>.
63. Fontbonne A, Teme B, Abric E, Lecerf G, Callejon S, Moga A et al. Positive and ecobiological contribution in skin photoprotection of ectoine and mannitol combined in vivo with UV filters. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):308–315. <https://doi.org/10.1111/jocd.15893>.
64. Chmielewski R, Lesiak A. Mitigating Glycation and Oxidative Stress in Aesthetic Medicine: Hyaluronic Acid and Trehalose Synergy for Anti-AGEs Action in Skin Aging Treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2701–2712. <https://doi.org/10.2147/CCID.S476362>.
65. Yellon DM, Davidson SM. Exosomes: nanoparticles involved in cardioprotection? *Circ Res*. 2014;114(2):325–332. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300636>.
66. Zhou Y, Zhao B, Zhang XL, Lu YJ, Lu ST, Cheng J et al. Combined topical and systemic administration with human adipose-derived mesenchymal stem cells (hADSC) and hADSC-derived exosomes markedly promoted cutaneous wound healing and regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02287-9>.
67. Olumesi KR, Goldberg DJ. A review of exosomes and their application in cutaneous medical aesthetics. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(10):2628–2634. <https://doi.org/10.1111/jocd.15930>.
68. Manzoor T, Farooq N, Sharma A, Shiekh PA, Hassan A, Dar LA et al. Exosomes in nanomedicine: a promising cell-free therapeutic intervention in burn wounds. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):355. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03970-3>.
69. Kim JH, Kim JE, Kang SJ, Yoon JK. Exosomes and Exosome-Mimetics for Atopic Dermatitis Therapy. *Tissue Eng Regen Med*. 2025;22(4):381–396. <https://doi.org/10.1007/s10077-024-00695-5>.
70. Zhou J, Yin M, Liu X, Mai Y, Wu S, He J et al. Clinical observation on the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes for rosacea. *Pifu-xingbing zhenliangxue zazhi*. 2023;30(6):489–494. (In Chinese) <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8468.2023.06.002>.
71. Chen Y, Liu H, He Y, Yang B, Lu W, Dai Z. Roles for Exosomes in the Pathogenesis, Drug Delivery and Therapy of Psoriasis. *Pharmaceutics*. 2025;17(1):51. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010051>.
72. Bento EB, Matos C, Ribeiro Junior HL. Successful Treatment of Hair Loss and Restoration of Natural Hair Color in Patient with Alopecia Areata Due to Psychologial Disorder Using Exosomes: Case Report with 6-Month Follow-Up. *Cosmetics*. 2025;12(3):97. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12030097>.
73. Schaffer S, Tehrani L, Koehle B, Chandramohan P, Hilburn B, Aoki KC, Jacobs RJ. A Scoping Review of Exosome Delivery Applications in Hair Loss. *Cureus*. 2025;17(3):e81152. <https://doi.org/10.7759/cureus.81152>.
74. Ersan M, Ozer E, Akin O, Tasli PN, Sahin F. Effectiveness of Exosome Treatment in Androgenetic Alopecia: Outcomes of a Prospective Study. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(21):4262–4271. <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04332-3>.
75. Zhong Y, Zhang Y, Yu A, Zhang Z, Deng Z, Xiong K et al. Therapeutic role of exosomes and conditioned medium in keloid and hypertrophic scar and possible mechanisms. *Front Physiol*. 2023;14:1247734. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1247734>.
76. Pastrana-Lopez S. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Treatment for Acne Scars: An Alternative Therapy. *J Stem Cell Res*. 2024;5(2):1–15. [https://doi.org/10.52793/JSCR.2024.5\(2\)-S2\(2\)](https://doi.org/10.52793/JSCR.2024.5(2)-S2(2)).
77. Hajialiasgari Najafabadi A, Soheilifar MH, Masoudi-Khoram N. Exosomes in skin photoaging: biological functions and therapeutic opportunity. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01451-3>.
78. Thakur A, Shah D, Rai D, Parra DC, Pathikonda S, Kurilova S, Cili A. Therapeutic Values of Exosomes in Cosmetics, Skin Care, Tissue Regeneration, and Dermatological Diseases. *Cosmetics*. 2023;10(2):65. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10020065>.
79. Tian T, Zhu YL, Zhou YY, Liang GF, Wang YY, Hu FH, Xiao ZD. Exosome uptake through clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis and mediating miR-21 delivery. *J Biol Chem*. 2014;289(32):22258–22267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.588046>.
80. Wang Y, Wei Y, Liao H, Fu H, Yang X, Xiang Q, Zhang S. Plant Exosome-like Nanoparticles as Biological Shuttles for Transdermal Drug Delivery. *Bioengineering*. 2023;10(1):104. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010104>.
81. Zhang B, Lai RC, Sim WK, Choo ABH, Lane EB, Lim SK. Topical Application of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Alleviates the Imiquimod Induced Psoriasis-Like Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):720. <https://doi.org/10.3390/ijms22020720>.
82. Bai G, Truong TM, Pathak GN, Benoît L, Rao B. Clinical applications of exosomes in cosmetic dermatology. *Skin Health Dis*. 2024;4(6):e348. <https://doi.org/10.1002/ski2.348>.
83. von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells*. 2012;30(7):1575–1578. <https://doi.org/10.1002/stem.1118>.
84. MacIsaac ZM, Shang H, Agrawal H, Yang N, Parker A, Katz AJ. Long-term in-vivo tumorigenic assessment of human culture-expanded adipose stromal/stem cells. *Exp Cell Res*. 2012;318(4):416–423. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.12.002>.
85. Wang Y, Zhang Z, Chi Y, Zhang Q, Xu F, Yang Z et al. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis*. 2013;4(12):e950. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.480>.
86. Tan TT, Lai RC, Padmanabhan J, Sim WK, Choo ABH, Lim SK. Assessment of Tumorigenic Potential in Mesenchymal-Stem/Stromal-Cell-Derived Small Extracellular Vesicles (MSC-sEV). *Pharmaceutics*. 2021;14(4):345. <https://doi.org/10.3390/ph14040345>.
87. Han Z, Peng C, Yi J, Zhang D, Xiang X, Peng X et al. Highly efficient exosome purification from human plasma by tangential flow filtration based microfluidic chip. *Sens. Actuator B-Chem*. 2021;333:129563. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.129563>.
88. El-Qushayri AE, Ghozy S, Morsy S, Ali F, Islam SMS. Blood Transfusion and the Risk of Cancer in the US Population: Is There an Association? *Clin Epidemiol*. 2020;12:1121–1127. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S271275>.
89. Arsanious S, Branman RL, Brock WD. A Severe Case of Diffuse Telogen Effluvium Status Post Endoscopic Repair of Functional Brow Ptosis. *Am J Cosmetic Surg*. 2017;34(4):175–178. <https://doi.org/10.1177/0748806817720580>.
90. Lawrence E, Syed HA, Al Aboud KM. Postinflammatory Hyperpigmentation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559150/>.
91. Никонорова ВГ, Криштоп ВВ, Румянцева ТА. Факторы роста в восстановлении и формировании кожных рубцов. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022;12(1):102–112. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yxaozg>.
92. Nikonorova VG, Krishtop VV, Rumyantseva TA. Growth factors in the restoration and formation of skin scars. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022;12(1):102–112. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yxaozg>.
93. Zhang Q, Liu LN, Yong Q, Deng JC, Cao WG. Intraleisional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0133-y>.
94. Cai Y, Li J, Jia C, He Y, Deng C. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):312. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01831-3>.
95. Li Y, Zhang J, Shi J, Liu K, Wang X, Jia Y et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):221. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02290-0>.
96. Norouzi F, Aghajani S, Vosoughi N, Sharif S, Ghahremanzadeh K, Mokhtari Z, Verdi J. Exosomes derived stem cells as a modern therapeutic approach for skin rejuvenation and hair regrowth. *Regen Ther*. 2024;26:1124–1137. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.10.001>.
97. Domaszewska-Szostek A, Krzyżanowska M, Polak A, Puzianowska-Kuźnicka M. Effectiveness of Extracellular Vesicle Application in Skin Aging Treatment and Regeneration: Do We Have Enough Evidence from Clinical Trials? *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2354. <https://doi.org/10.3390/ijms26052354>.
98. Tan J. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea by effacement of subtypes: reply from the author. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):598–599. <https://doi.org/10.1111/bjd.15669>.
99. Feng H, Gong S, Liu J, Aghayants S, Liu Y, Wu M et al. Adipose-derived stem cell exosomes: mechanisms and therapeutic potentials in wound healing. *Biomark Res*. 2025;13(1):88. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00801-2>.
100. Ye C, Zhang Y, Su Z, Wu S, Li Y, Yi J et al. hMSC exosomes as a novel treatment for female sensitive skin: An in vivo study. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1053679. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1053679>.
101. Papadopoulos KS, Piperi C, Korkolopoulou P. Clinical Applications of Adipose-Derived Stem Cell (ADSC) Exosomes in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5916. <https://doi.org/10.3390/ijms25115916>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Разумовская, С.В. Мураков, О.М. Капулер, Н.Г. Калашникова, А.М. Главнова

Написание текста – С.В. Мураков, А.М. Главнова

Сбор и обработка материала – Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, Н.Г. Калашникова, Е.Н. Князькова, А.В. Тимофеев

Обзор литературы – С.В. Мураков, А.М. Главнова

Анализ материала – Е.А. Разумовская, С.В. Мураков, О.М. Капулер, Н.Г. Калашникова, А.М. Главнова, Е.Н. Князькова, А.В. Тимофеев

Редактирование – С.В. Мураков

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Мураков

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Razumovskaya, Stanislav V. Murakov, Olga M. Kapuler, Natalia G. Kalashnikova, Anastasia M. Glavnova

Text development – Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Collection and processing of material – Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Natalia G. Kalashnikova, Elena N. Knyzkova, Aleksey V. Timofeev

Literature review – Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Material analysis – Elena A. Razumovskaya, Stanislav V. Murakov, Olga M. Kapuler, Natalia G. Kalashnikova, Anastasia M. Glavnova, Elena N. Knyzkova, Aleksey V. Timofeev

Editing – Stanislav V. Murakov

Approval of the final version of the article – Stanislav V. Murakov

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:

Разумовская Елена Александровна, врач-косметолог, пластический хирург, главный врач, Клиника «Ренессанс-Косметология»; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н; <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>; razumovskaya@mail.ru

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, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>; Stanislav@doctor.com

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; <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>; olga_kapuler@icloud.com

Калашникова Наталья Геннадиевна, врач-хирург, косметолог, директор по научной работе сети клиник «Линлайн»; 119333, Москва, Россия, Москва, Университетский проспект, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5250-9288>; kalashnikovaline@mail.ru

Главнова Анастасия Михайловна, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, медицинский советник, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>; stepanicheva.anastasia@yandex.ru

Князькова Елена Николаевна, врач-косметолог, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0009-0006-7124-2420>; lenaknyzkova@yandex.ru

Тимофеев Алексей Владимирович, врач-косметолог, пластический хирург, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0009-0009-1098-3171>; dr.alextimofeev@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Razumovskaya, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Medical Director, Renaissance Cosmetology Clinic; 106n, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>; razumovskaya@mail.ru

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 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>; Stanislav@doctor.com

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; Dermatovenereologist, Cosmetologist, Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37, Komsomolskaya St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>; olga_kapuler@icloud.com

Natalia G. Kalashnikova, Surgeon, Cosmetologist, Director of Scientific Research, Linline Clinic Chain; 4, Universitetsky Ave., Moscow, 119333, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5250-9288>; kalashnikovaline@mail.ru

Anastasia M. Glavnova, Dermatologist, Venereologist, Cosmetologist, Medical Advisor, Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>; stepanicheva.anastasia@yandex.ru

Elena N. Knyzkova, Cosmetologist, Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-7124-2420>; lenaknyzkova@yandex.ru

Aleksey V. Timofeev, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1098-3171>; dr.alextimofeev@mail.ru

Гипергликемия в фокусе профилактики возрастных изменений кожи

Н.В. Шперлинг¹, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>, shperling2@yandex.ru

А.В. Чаплыгин^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-8509-1751>, av-chapl@yandex.ru

Н.В. Чаплыгина³, nataly0109@yandex.ru

¹ Университет «Реавиз»; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2а

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Клиника «МедЛегенда»; 197373, Россия, Санкт-Петербург, Комендантский проспект, д. 56

⁴ Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72а

Резюме

Нарушения синтеза и метаболизма коллагена лежат в основе патогенеза множества патологических состояний, в т. ч. наследственных (синдром Элерса – Данлоса, несовершенный остеогенез (болезнь «хрустального человека»), синдром Стиклера) и приобретенных (системная склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, цинга, печеночный фиброз (цирроз), легочный фиброз, кардиофиброз, почечный фиброз, келоидные (гипертрофические) рубцы, остеоартрит, остеопороз, буллезный эпидермолиз, хроно- и фотостарение кожи, онкологические заболевания и др.). Поддержание физиологического баланса процессов синтеза и деградации коллагена – важнейшее условие обеспечения структурной полноценности и функциональной активности соединительной ткани. В обзоре представлены систематизированные данные о роли коллагена в обеспечении структуры и функции тканей организма человека, в частности кожи, а также о коллаген-ассоциированных механизмах старения кожи в норме и при гипергликемических состояниях, сопровождающихся гликированием коллагена. Приведено фармакологическое обоснование применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1) для профилактики возрастных изменений кожи. Понимание механизмов гликирования коллагена находится в фокусе антивозрастной медицины и критически важно для разработки стратегий замедления старения кожи. АрГПП-1 остаются объектом пристального внимания во всем мире. Представленные данные о положительном влиянии АрГПП-1 (Семавик®) на возможность контроля гипергликемии наглядно демонстрируют огромный потенциал указанных лекарственных средств в фокусе профилактики возрастных изменений кожи. Пострегистрационные исследования данной группы препаратов, особенно вновь появляющихся в арсенале лечащего врача, в частности Семавик®, позволят расширить спектр практических подходов к их дифференцированному применению и активному внедрению в клиническую практику.

Ключевые слова: возрастные изменения кожи, коллаген, конечные продукты гликирования, гипергликемия, глюкагоноподобный пептид, старение

Для цитирования: Шперлинг НВ, Чаплыгин АВ, Чаплыгина НВ. Гипергликемия в фокусе профилактики возрастных изменений кожи. *Медицинский совет*. 2025;19(14):184–192. <https://doi.org/10.21518/ms2025-360>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperglycemia in the focus of prevention of age-related skin changes

Natalia V. Shperling^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486x>, shperling2@yandex.ru

Alexey V. Chaplygin^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-8509-1751>, av-chapl@yandex.ru

Natalia V. Chaplygina³, nataly0109@yandex.ru

¹ Reaviz University; 8, Bldg. 2a, Kalinin St., St Petersburg, 198095, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ MedLegenda Clinic; 56, Komendantskiy Ave., St Petersburg, 197373, Russia

⁴ St Petersburg Medical and Social Institute; 72a, Kondratevskiy Ave., St Petersburg, 195271, Russia

Abstract

Defects in collagen synthesis and metabolism underlie the pathogenesis of various pathological conditions, including hereditary disorders (Ehlers-Danlos syndrome, osteogenesis imperfecta (brittle bone disease), Stickler syndrome) and acquired diseases (systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, scurvy, liver fibrosis (cirrhosis), pulmonary fibrosis, cardiac fibrosis, renal fibrosis, keloid (hypertrophic) scars, osteoarthritis, osteoporosis, bullous epidermolysis, chrono- and photoaging of the skin, cancer, etc.). Maintaining the physiological balance between the collagen synthesis and degradation processes is crucial for ensuring the structural integrity and functional activity of connective tissue. The review presents systematic data on the role of collagen in ensuring the structure and function of human body tissues, in particular, skin, as well as on collagen-associated mechanisms of skin aging in the home and in

hyperglycemic conditions accompanied by collagen glycation. The pharmacological justification of the use of glucagon-like peptide-1 (ArGPP-1) receptor agonists for the prevention of age-related skin changes is given. Understanding the mechanisms of collagen glycation is in the focus of anti-aging medicine and is critically important for developing strategies to slow skin aging. ArGPP-1 remains the object of close attention all over the world. The presented data on the positive effect of ArGPP-1 (Semavik®) on the ability to control hyperglycemia clearly demonstrate the enormous potential of these drugs in the prevention of age-related skin changes. Post-marketing studies of this group of drugs, especially newly appearing in the arsenal of the attending physician, in particular, Semavik®, will expand the range of practical approaches to their differentiated use and active implementation in clinical practice.

Keywords: age-related skin changes, collagen, end products of glycation, hyperglycemia, glucagon-like peptide, aging

For citation: Shperling NV, Chaplygin AV, Chaplygina AV. Hyperglycemia in the focus of prevention of age-related skin changes. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):184–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-360>.

Conflict of interest: the authors declares that there is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Коллаген (от греческого kolla – клей, genes – рожающий) – ключевой структурный белок внеклеточного матрикса. Благодаря своим биофизическим и биохимическим свойствам коллаген обеспечивает структурную целостность и механические свойства кожи, сосудов, хрящей, костей и других органов [1–5].

Нарушения метаболизма коллагена (синтез, созревание, деградация) лежат в основе патогенеза множества заболеваний [6–9], в т. ч. наследственных (синдром Элерса – Данлоса, несовершенный остеогенез (болезнь «хрустального человека»), синдром Стиклера) и приобретенных (системная склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, цинга, печеночный фиброз (цирроз), легочный фиброз, кардиофиброз, почечный фиброз, келоидные (гипертрофические) рубцы, остеоартрит, остеопороз, буллезный эпидермолиз, хроно- и фотостарение кожи, онкологические заболевания и др.).

Неферментативное гликирование при гипергликемических состояниях – один из типовых вариантов нарушения метаболизма коллагена, приводящих к образованию необратимых поперечных сшивок и нарушению функции коллагена [10, 11].

Поддержание физиологического баланса процессов синтеза и деградации коллагена – важнейшее условие обеспечения структурной полноценности и функциональной активности соединительной ткани. Понимание специфических нарушений метаболизма коллагена при заболеваниях имеет важное значение для диагностики, прогноза и разработки таргетной терапии в формате профилактики возрастных изменений кожи.

Обобщение этих сведений явилось целью данного обзора.

МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА В НОРМЕ

В норме коллаген постоянно синтезируется клетками соединительной ткани (фибробластами, остеобластами, хондробластами, гладкомышечными клетками, эндотелиоцитами и др.) и разрушается. Состояние коллагеновых фибрилл, интенсивность биосинтеза фибробластов зависят

от многих факторов: наследственных, гормональных, факторов роста и др. [12–14].

Синтез коллагена (коллагеногенез) – сложный многостадийный процесс. Он начинается внутри клеток (в основном фибробластов) с образования проколлагена, который подвергается важным модификациям, включая гидроксилирование пролина и лизина (требует витамина С). Созревание коллагена (процессинг) – сложный многоступенчатый процесс, который включает два этапа: внутриклеточный (посттрансляционная модификация полипептидных цепей препроколлагена) и внеклеточный (образуются зрелые коллагеновые волокна). Затем проколлаген секретируется во внеклеточное пространство, где специальные ферменты отщепляют концевые пептиды, формируя молекулы тропоколлагена. Эти молекулы самопроизвольно агрегируют, образуя фибриллы и волокна. На синтез коллагена влияют многие факторы, процесс должен быть обеспечен достаточным количеством витаминов и минеральных элементов, при этом зависит от баланса между его стимуляцией и деградацией, главным образом, ферментами матриксных металлопротеиназ (ММП) [15–17].

Выделено 28 типов коллагена, объединенных в суперсемейство коллагеновых белков, благодаря присутствию в их макромолекуле протяженных трехспиральных («коллагеновых») доменов. Каждая молекула коллагена включает 3 компонентных α -цепи. Всего в организме человека синтезируется более 40 различных α -цепей, каждая из которых кодируется отдельным геном. В разных тканях экспрессируются различные комбинации этих генов. Суперсемейство коллагеновых белков, в зависимости от их макромолекул, структуры, формирующихся из них надмолекулярных образований, свойств и функций, подразделяется на 2 семейства: волокнообразующие (фибриллярные) и необразующие волокна (нефибриллярные коллагены). Семейство фибриллярных коллагенов включает 5 типов – коллагены 1–3-го, 5-го и 11-го типов, нефибриллярные – остальные 23 типа. Разные типы коллагена отличаются по аминокислотной последовательности молекулы тропоколлагена и посттрансляционным модификациям (по степени гидроксилирования и гликозилирования пролина и лизина) и распределением в органах. В коже, костях, хрящах и сухожилиях содержится коллаген I типа,

на долю которого приходится 90% всего коллагена организма. Основным структурным белком базальных мембран (БМ), в т. ч. БМ почечных клубочков, является коллаген IV типа [18–20].

Основные типы коллагена, представленные в коже, это фибриллярные коллагены I, III, V типов, имеющие корзинчовидные переплетения в коже. При этом коллагены I и III типов относятся к подсемейству интерстициальных коллагенов. Другие типы коллагеновых волокон представлены в меньших количествах. Фибриллы обеспечивают возможность для прикрепления к различным макромолекулам (протеогликианы, фибронектин, интегрины и др.) [21].

На протяжении жизни соотношение уровней коллагенов 1-го и 3-го типов меняется: волокна коллагена 3-го типа доминируют в эмбриональном и раннем постнатальном периодах. Со временем начинает преобладать продукция коллагена 1-го типа; у взрослого человека соотношение коллагенов 1-го и 3-го типов достигает 6:1 [19–22].

Волокна коллагена, кроме белковой составляющей, содержат гликозаминогликаны (главным образом хондроитин сульфат), гликопротеины и неколлагеновые белки. Сформированные вне клетки фибриллы и волокна претерпевают дальнейшие изменения, связанные с созданием межмолекулярных связей, стабилизирующих морфологическую структуру. Архитектоника коллагеновых волокон определяет структуру и механические свойства различных типов соединительной ткани [23].

В рубцах (нормотрофических, гипертрофических и келоидных) отмечается параллельное расположение волокон коллагена [24], причем для келоидных рубцов характерны наиболее толстые волокна [25].

Коллагеновые волокна связаны с клеточными элементами, в частности фибробластами, во многом определяя их фенотип («спящий» или «активный»). В целом коллагеновые волокна регулируют пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток через предоставление клеткам топографических, биохимических и механических сигналов [15; 26, с. 41–81; 27; 28].

Дегградация коллагена (коллагенолиз) – не менее важный процесс, чем его синтез. Период полураспада разных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года.

Дегградацию коллагена рассматривают как двухступенчатый процесс [15, 29, 30]. На 1-й стадии происходит ферментативное фрагментирование волокон и фибрилл коллагена под воздействием коллагеназ группы матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности ММП-1, -8, -13, -14, -18. В тканях имеются ингибиторы этих ферментов (тканевые ингибиторы ММП – ТИММП), обеспечивающие регуляцию интенсивности катаболических процессов. На 2-й стадии дегградация коллагена продолжается внутри- и внеклеточными путями. Трехцепочечные фрагменты денатурированного коллагена фагоцитируются макрофагами и фиброкластами и подвергаются протеолизу лизосомальными протеазами до олигопептидов и аминокислот.

Аминокислоты и пептиды могут подвергаться дальнейшему катаболизму, а могут высвобождаться во внеклеточную среду, где становятся сигналом для активизации синтеза коллагена [19].

МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА НА ФОНЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Важным аспектом поддержания структурной целостности соединительной ткани, в частности кожи, является постоянное обновление волокон коллагена. Соединительная ткань непрерывно обновляется, подвергается перестройке в ответ на нагрузку и повреждение.

В среднем физиологический процесс обновления коллагеновых волокон кожи занимает 40–60 дней [31–33].

Период полураспада разных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года. В молодом человеческом организме полный цикл распада и синтеза коллагеновых волокон длится около месяца, и обмен коллагена доходит до 6 кг в год. С возрастом показатели меняются: после 30 лет процессы распада начинают преобладать над синтезом, и количество коллагена в кожных покровах постепенно снижается. Качество волокон ухудшается, они становятся хрупкими, накапливается фрагментированный коллаген [15].

Старение кожи происходит в соответствии с общими закономерностями возрастной инволюции (биологическое или хронологическое старение), а также под действием факторов внешней среды, в частности ультрафиолетового излучения, факторов химической и механической природы (негенетическое старение). Развивается атрофия и дезорганизация структурных компонентов внеклеточного матрикса, в основном за счет нарушения метаболизма коллагена, которое сопровождается увеличением синтеза коллагена III фибробластами при уменьшении синтеза коллагена I, IV и VII типов, прогрессирующей фрагментацией существующих коллагеновых волокон протеазами (ММП-1, -2, -9), уменьшением крепящих фибрилл и ослаблением связи между дермой и эпидермисом, сглаживанием границы дермально-эпидермального соединения, выраженной атрофией дермы (уменьшение объема ткани, обеднение клеточного пула), потерей эластичности. В целом глубокие изменения гомеостаза коллагена характеризуются снижением уровня полноценных коллагеновых волокон, накоплением фрагментированного коллагена, изменениями содержания и структуры компонентов основного вещества дермы, что является одной из причин формирования морщин [5, 8, 34–38].

Известны два механизма модификации коллагена, играющие важную роль в процессе старения. Первый включает ферментативный лизино-альдегидный кросс-линк. По мере старения из двухвалентных кросслинков формируются трехвалентные кросслинки. Наблюдаются изменения свойств коллагеновых агрегатов с повышением их жесткости и устойчивости к действию протеолитических ферментов [39].

Второй механизм – неферментативное гликирование, происходящее в результате спонтанной реакции сахаров (особенно глюкозы) с аминокислотами коллагена, ведущей к образованию необратимых поперечных сшивок без участия ферментов [10].

Неферментативное гликирование коллагена – частный случай гликирования биомолекул. Этот процесс является классической ковалентной реакцией, в которой

посредством N-гликозидного связывания образуется сахар-протеиновый комплекс через серию химических реакций Майяра между аминокислотами и сахарами [40].

Эти реакции протекают в течение нескольких часов, когда ранее образованное лабильное основание Шиффа перегруппировывается в более стабильный продукт Амадори [41].

Формирование КПГ из продукта Амадори происходит крайне медленно – итоговая трансформация завершается в течение многих месяцев, и даже лет [42].

Продукты ранней стадии гликирования Амадори-модифицированные белки могут подвергаться дальнейшим реакциям, включающим образование дикарбонильных интермедиатов, таких как 3-дезоксиглюкозон (3-ДГ), глиоксаль, метилглиоксаль, приводящим к увеличению необратимых продуктов. Эти реактивные промежуточные продукты вызывают сшивку гликированного белка через -SH и -NH₂ группы с соседними белками или в доменах того же самого белка и образуют необратимые конечные продукты гликирования (КПГ, AGE – Advanced glycation end-products) [43].

В белках гликируются, как правило, остатки лизина и аргинина. Поэтому одним из наиболее распространенных КПГ является N(6)-карбоксиметиллизин [44].

КПГ остаются тесно связаны с белками и образуют внутри- и межмолекулярные перекрестные сшивки с соседними белками [45].

Гликирование происходит во всех тканях и биологических жидкостях организма человека: даже в нормальных физиологических условиях от 1 до 5% белков содержат КПГ-модифицированные участки. Такие белки распознаются убиквитин-протеасомной системой и подвергаются протеолизу с образованием гликированных пептидов и модифицированных аминокислот. Дегградация внутриклеточных КПГ-модифицированных белков может происходить также под действием лизосомальных ферментов, а внеклеточных – под действием матриксных металлопротеиназ. Продукты гидролиза поступают в кровь и экскретируются в основном с мочой. При нарушении их выведения увеличивается содержание КПГ в крови и разных тканях, в т. ч. в сердечной мышце и в паренхиме почек, выполняя этиологическую роль в сосудистых осложнениях сахарного диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваниях, а также старения [46–49].

У больных сахарным диабетом и другими формами гипергликемии скорость накопления КПГ и степень перекрестного связывания белка ускоряются из-за воздействия повышенной концентрации глюкозы [50].

Метаболизм КПГ не ограничивается их образованием и выведением. Клетки многих типов экспрессируют специфические рецепторы КПГ – RAGE (receptors for advanced glycation end products). RAGE относятся к суперсемейству иммуноглобулиновых белков, поэтому их взаимодействие с КПГ запускает экспрессию провоспалительных генов и активирует в клетках сигнальные системы, ответственные за иммунные и воспалительные реакции, апоптоз, пролиферацию и клеточную миграцию [51–53].

Кроме описанных выше, обнаружены еще несколько типов КПГ-связывающих рецепторов, обозначаемых как

AGER, среди которых особое место занимает комплекс AGE-R3/galectin-3. Комплекс в составе AGE-R3/galectin-3 с RAGE принимает участие в дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов и развитии атеросклеротических изменений сосудистого эндотелия [54].

КПГ-связывающие рецепторы присутствуют на поверхности клеток практически всех тканей: в небольших количествах найдены в клетках мышц, сердца, печени, мозга, легких, почек, тимуса и панкреатической железы, обнаружены на плазматических мембранах макрофагов и адипоцитов, растворимые формы присутствуют в крови и интерстициальной жидкости. Связывание КПГ с рецепторами не только приводит к их деградации, но и вызывает включение разных механизмов внутриклеточной сигнализации, регулирующих транскрипцию генов цитокинов, хемокинов и их рецепторов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ, а также пролиферацию, дифференцировку, выживание и миграцию клеток, фагоцитоз и аутофагию. Следует подчеркнуть, что активируемые сигнальные пути и последствия взаимодействия КПГ с RAGE зависят от типа клетки, идентичности и локальной концентрации их лигандов, поэтому патологические эффекты КПГ следует рассматривать в контексте их специфического воздействия на определенные клетки и ткани [55, 56].

Учитывая значимость коллагена для строения и функции организма, необратимость реакций гликирования и патогенетическую роль КПГ, гликирование коллагена играет большую роль при старении.

Исследования *in vitro* показали, что коллаген в среде с высокой концентрацией глюкозы становится поперечно сшитым, что свидетельствует о неферментативной модификации коллагена в результате реакции Майяра [57–59].

В экспериментах с культурой фибробластов при введении КПГ установлено их непосредственное влияние на клетки: угнетение пролиферации, возникновение апоптоза, усиление экспрессии ММП-9, угнетение экспрессии генов, кодирующих коллаген, фибронектин и кадгерин [26].

Гипергликемия и индуцированное гипергликемией неферментативное гликирование белков являются пусковым фактором в активации синтеза коллагена при сахарном диабете [11, 38, 60, 61].

В целом можно заключить, что модификация коллагена при различных патологических состояниях, в т. ч. в условиях гипергликемии, протекает по патологическим порочным кругам: 1 – нарушение состояния межклеточного матрикса ведет к снижению синтетической активности фибробластов и еще большему нарушению структуры межклеточного матрикса; 2 – утолщение коллагеновых волокон (при патологическом фиброзе) ведет к дифференцировке фибробластов в α-гладкомышечные актин-позитивные сократительные миофибробласты, приводящие к еще большей выраженности патологического фиброза; 3 – гипергликемия и индуцированное гипергликемией неферментативное гликирование белков активирует синтез коллагена, который ухудшает физико-химическое состояние и биохимическую активность матрикса тканей, способствуя прогрессированию патологии.

ПРОФИЛАКТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ В РАМКАХ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Учитывая значимость вышеуказанных основных звеньев патогенеза, одним из направлений профилактики возрастных изменений кожи является коррекция гипергликемии.

Препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются одной из наиболее современных опций для контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа), преддиабете, ожирении, инсулинорезистентности [62, 63].

ГПП-1 – пептид, синтезируемый в желудочно-кишечном тракте человека, вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии за счет стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина, секреторируется L-клетками эпителия дистальных отделов кишечника в ответ на прием пищи, особенно глюкозы, других углеводов и жиров [64].

Реализация эффектов ГПП-1 опосредована трансмембранными рецепторами ГПП-1, связанными с G-белком. Активация рецептора ГПП-1 стимулирует внутриклеточный сигнальный каскад аденилатциклаза-циклической АМФ-киназы А, в результате чего реализуется большинство эффектов ГПП-1. Основным эффектом ГПП-1 является стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, которая зависит от уровня глюкозы в крови, так что при нормогликемии пептид оказывает минимальный эффект. Повышение уровня глюкозы в плазме увеличивает поглощение глюкозы бета-клетками, что приводит к закрытию калиевых каналов, деполяризации бета-клетки и открытию потенциалзависимых кальциевых каналов. Последующий приток кальция в бета-клетку вызывает секрецию инсулина. При активации под действием ГПП-1 протеинкиназа А дополнительно ингибирует калиевые каналы, продлевая деполяризацию клетки и увеличивая секрецию инсулина [65].

У здоровых людей ГПП-1 усиливает высвобождение инсулина и подавляет секрецию глюкагона в ответ на поступление питательных веществ, а также замедляет опорожнение желудка и повышает чувство насыщения [66].

ГПП-1 способствует транскрипции и синтезу инсулина в бета-клетках, в результате чего увеличивается количество инсулина, доступного для стимулируемой глюкозой секреции даже при отсутствии ГПП-1 [64].

В альфа-клетках поджелудочной железы ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона, который поддерживает или повышает уровень глюкозы в плазме натощак и после приема пищи за счет усиления распада гликогена и увеличения синтеза глюкозы из аминокислот в печени [67].

ГПП-1 замедляет скорость опорожнения желудка за счет пролонгированной стимуляции механо- и хеморецепторов, сенсорных нейронов, расположенных в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, что усиливает чувство насыщения и уменьшает объем съеденной пищи [68].

Доказано наличие прямого влияния ГПП-1 на центральную нервную систему, о чем свидетельствует присутствие рецепторов к ГПП-1 в центрах гипоталамуса, которые

регулируют чувство насыщения, а также синтез ГПП-1 в стволе головного мозга. В итоге ГПП-1 способствует уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии [65, 69].

Учитывая значимую роль ГПП-1 в регуляции гликемии [70–73], одним из направлений решения проблемы гипергликемических состояний явилась разработка синтетических аналогов ГПП-1. Из-за короткого периода полувыведения нативного ГПП-1 для лечения СД 2-го типа было разработано несколько агонистов рецепторов ГПП-1 (АрГПП-1) с более длительным периодом полувыведения.

В зависимости от продолжительности действия АрГПП-1 могут быть классифицированы как препараты короткого (в РФ зарегистрированы эксенатид, ликсисенатид) или длительного действия (лираглутид, семаглутид, дулаглутид, эксенатид пролонгированного действия). Эти соединения различаются по химической структуре, фармакокинетике и размеру, что приводит к разным клиническим эффектам в отношении гипергликемии и снижения массы тела.

Так, АрГПП-1 короткого или длительного действия в равной степени способствуют снижению массы тела. В свою очередь, АрГПП-1 короткого действия снижают в большей степени постпрандиальную (после приема пищи) гликемию, а АрГПП-1 длительного действия преимущественно снижают концентрацию глюкозы в плазме крови натощак [66, 74].

Важно, что глюкокорректирующее действие АрГПП-1 проявляется лишь в условиях гипергликемии (вследствие глюкозозависимой секреции инсулина и подавления синтеза глюкагона), что уменьшает риск эпизодов гипогликемии [75].

Лекарственные средства из данной группы понижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 1–1,5% [76].

Некоторые АрГПП-1 (лираглутид и семаглутид) положительно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы при СД 2-го типа [66].

Данные эффекты демонстрируются в позитивных проявлениях течения сердечно-сосудистых заболеваний по вариантам влияния на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс (улучшение микроциркуляции, увеличение синтеза оксида азота, подавление окисления липопротеидов низкой плотности; антиатеросклеротическое действие (уменьшение размеров атеросклеротических бляшек, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов)) [77].

В основе положительных эффектов применения АрГПП-1 рассматривается снижение в крови концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности [78].

Высокая фармакологическая активность и доказанные дозозависимые эффекты препаратов АрГПП-1 при СД 2-го типа оказались в центре внимания при разработке методов лечения других глюкозо-ассоциированных состояний, вызванных образом жизни, таких как ожирение, преддиабет и заболевания печени [66].

В свою очередь, наличие особенностей клинко-фармакологических эффектов разных АрГПП-1 обуславливает

необходимость тщательного анализа каждого нового препарата данной фармакологической группы, появляющегося в арсенале лечащего врача. В формате этой задачи представляет интерес актуализация информации о препарате Семавик®, зарегистрированном в России в 2024 г. (рег. №: ЛП-(008022)-(PG-RU) от 09.12.2024 г.).

Ниже представлена общая характеристика препарата¹.

Семавик® (семаглутид), раствор для подкожного введения 1,34 мг/1 мл: шприц-ручка 3 мл (0,25 мг/0,5 мг/1 мг/1 доза) (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) – агонист ГПП-1. Фармакологическая группа – гипогликемические синтетические и другие средства. Состав препарата: активное вещество (семаглутид), вспомогательные вещества (динатрия гидрофосфата дигидрат, пропиленгликоль, фенол, хлористоводородная кислота, разведенная 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% для коррекции pH до 7,4). По содержанию активного вещества Семавик® является полным аналогом импортного препарата Оземпик® (раствор для подкожного введения 1,34 мг/1 мл: картридж в шприц-ручке 1,5 мл (0,25 мг/доза или 0,5 мг/доза) и 3 мл (1 мг/доза), рег. №: ЛП-005726 от 15.08.2019 г.) («NOVO NORDISK», Дания).

Фармакологическая активность Семавик® определена его активным компонентом – семаглутидом. Данное вещество – аналог ГПП-1, имеющее 94% гомологичности с человеческим ГПП-1. Фармакологическое действие – гипогликемическое, регулирующее пищевое поведение (снижающее аппетит и массу тела). Основным механизмом, обуславливающим длительный $T_{1/2}$, снижение почечного клиренса и защиту от метаболической деградации, является связывание семаглутида с альбумином ($\geq 99\%$), чему способствует модификация лизина в положении 26 гидрофильным спейсером и жирной дикислотой C18. Кроме того, семаглутид модифицирован в положении 8 для обеспечения стабилизации против деградации ферментом дипептидилпептидазой-4 (или CD26) – мембранным ферментом, гидролизующим пептидную связь с C-конца пролина. Молекулярная масса составляет 4113,58 г/моль. Семаглутид селективно связывается с рецептором ГПП-1, являющимся мишенью для нативного ГПП-1, и активирует его. Семаглутид снижает концентрацию глюкозы натощак и после приема пищи по механизму стимуляции секреции инсулина и снижения секреции глюкагона. Оба процесса зависят от уровня глюкозы: при высоком уровне стимулируется секреция инсулина и подавляется секреция глюкагона. Семаглутид вызывает задержку опорожнения желудка в ранней постпрандиальной фазе, тем самым снижая скорость поступления глюкозы в кровоток после приема пищи. Абсолютная биодоступность семаглутида после подкожного введения в область живота, бедра или плеча составляет 89%, при этом C_{\max} достигается через 1–3 дня после введения дозы. Абсолютная биодоступность семаглутида после перорального приема составляет 0,4–1%, при этом C_{\max} достигается через 1 ч после приема, стабильная концентрация в крови достигается через 4–5 нед. приема. Основными

метаболическими реакциями являются протеолитическое расщепление пептидного остова и последовательное бета-окисление боковой цепи жирной кислоты семаглутида. Продукты метаболизма семаглутида выводятся из организма через почки и желудочно-кишечный тракт. Около 3% дозы препарата выводится с мочой в виде неизмененного семаглутида.

Возможность выбора при минимальной кратности приема препарата (подкожно – 1 раз в неделю) существенно повышает комплаентность лечения, что обеспечивает соблюдение пациентом предписанного режима приема препарата, выполнение рекомендаций врача по образу жизни, питанию и другим аспектам терапии [79].

Применение семаглутида сопровождается низким риском развития гипогликемии. В клинической программе SUSTAIN доля больных с тяжелыми или подтвержденными измерением ($< 3,1$ ммоль/л) гипогликемиями при лечении семаглутидом не отличалась от этого показателя в группах плацебо, ситаглиптина, эксенатида, дулаглутида и канagliфлозина [80].

Семаглутид подавляет аппетит за счет снижения чувства голода и увеличения чувства насыщения, благодаря чему уменьшается количество однократно принятой пищи (до 700 ккал) и в последующем – количество висцерального жира (по данным КТ) и масса тела. Притом эти эффекты не влияют на общую эмоциональную удовлетворенность от приема пищи [81–83].

Таким образом, применение препарата группы АрГПП-1 Семавик® на основе семаглутида является эффективным методом коррекции глюкозо-ассоциированных состояний, вызванных образом жизни, таких как СД 2-го типа, ожирение, преддиабет и заболевания печени, что в рамках патогенеза необходимо для замедления возрастных изменений кожи.

Вместе с тем важно помнить, что существуют альтернативные механизмы образования КПГ, такие как активация окисления липидов и нуклеотидов в ходе метаболизма кетоновых тел, при распаде треонина и глицина [84].

Эти механизмы реализуются в процессе синтеза и накопления при физиологическом старении организма [85], воспалении и нефропатии [86], атеросклерозе [87], нейродегенеративных [88] и других заболеваниях.

В связи с этим применение АрГПП-1 должно рассматриваться как элемент комплексной терапии основного заболевания в режиме совместного приема с препаратами для снижения накопления AGE-продуктов [89], препаратов-ингибиторов гликации (например, кверцетин) [90] или разрывателей поперечных сшивок гликированных белков [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гликирование и накопление КПГ в коллагене нарушает структуру и функцию коллагена, делая ткани жесткими, хрупкими и менее эластичными, что является ключевым механизмом старения кожи, сосудов, суставов.

Понимание механизмов гликирования коллагена находится в фокусе антивозрастной медицины и критически важно для разработки стратегий замедления старения

¹ Видаль. Справочник лекарственных средств. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/semavik>.

кожи. АрГПП-1 остаются объектом пристального внимания во всем мире. Представленные данные о положительном влиянии арГПП-1 на возможность контроля гипергликемии наглядно демонстрируют огромный потенциал указанных лекарственных средств в фокусе профилактики возрастных изменений кожи. Пострегистрационные исследования данной группы препаратов, особенно вновь

появляющихся в арсенале лечащего врача, в частности Семавик®, позволят расширить спектр практических подходов к их дифференцированному применению и активному внедрению в клиническую практику.



Поступила / Received 16.05.2025
Поступила после рецензирования / Reviewed 10.06.2025
Принята в печать / Accepted 10.08.2025

Список литературы / References

- Pawlaczek M, Lelonekiewicz M, Wiczkowski M. Age-dependent biomechanical properties of the skin. *Poster Der Alergol*. 2013;30(5):302–306. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.38359>.
- Solano F. Metabolism and Functions of Amino Acids in the Skin. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1265:187–199. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45328-2_11.
- Борзык ОБ, Шнайдер НА, Карпова ЕИ, Петрова ММ, Демина ОМ, Насырова РФ. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):443–450. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>.
- Borzykh OB, Schneider NA, Karpova EI, Petrova MM, Demina OM, Nasyrova RF. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):443–450. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>.
- Mienaltowski MJ, Gonzales NL, Beall JM, Pechanec MY. Basic Structure, Physiology, and Biochemistry of Connective Tissues and Extracellular Matrix Collagens. In: Halper J (ed.) *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1348. Springer, Cham; 2021, pp. 5–43. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_2.
- Seo BR, Chen X, Ling L, Song YH, Shimpi AA, Choi S et al. Collagen microarchitecture mechanically controls myofibroblast differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(21):11387–11398. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919394117>.
- Fisher G. The pathophysiology of photoaging of the skin. *Cutis*. 2005;75(2):5–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15773537>.
- Parvez S, Kang M, Chung HS, Cho C, Hong MC, Shin MK, Bae H. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytother Res*. 2006;20(11):921–934. <https://doi.org/10.1002/ptr.1954>.
- Cheng W, Yan-hua R, Fang-gang N, Guo-an Z. The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury. *African J Biotechnol*. 2011;10(13):2524–2529.
- Lu Y, Zhang S, Wang Y, Ren X, Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable Rare Dis Res*. 2019;8(2):98–107. <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01064>.
- McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Lettieri G, Barrio DA, Cortizo AM. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC Cell Biol*. 2001;2:16. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-2-16>.
- Roy B, Yuan L, Lee Y, Bharti A, Mitra A, Shivashankar GV. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(19):10131–10141. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911497117>.
- Кадурина ТИ. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб.: Невский диалект; 2000. 270 с.
- Zeng F, Harris RC. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;28:2–11. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.01.011>.
- Целуйко СС, Малюк ЕА, Корнеева ЛС, Красавина НП. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и ее изменения при старении (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;1(60):111–116. <https://doi.org/10.12737/20130>.
- Tseluiko SS, Malyuk EA, Korneeva LS, Krasavina NP. Morphofunctional parameters of skin dermis and its changes during aging (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016;1(60):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/20130>.
- Потекина ЮП. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016;1(2):87–99. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
- Potekhina Yu.P. Collagen Structure and Function. *Russian Osteopathic Journal*. 2016;1(2):87–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
- Merl-Pham J, Basak T, Knüppel L, Ramanujam D, Athanason M, Behr J et al. Quantitative proteomic profiling of extracellular matrix and site-specific collagen post-translational modifications in an in vitro model of lung fibrosis. *Matrix Biol Plus*. 2019;1:100005. <https://doi.org/10.1016/j.mplus.2019.04.002>.
- Rajan AM, Ma RC, Kocha KM, Zhang DJ, Huang P. Dual function of perivascular fibroblasts in vascular stabilization in zebrafish. *PLoS Genet*. 2020;16(10):e1008800. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008800>.
- Walters BD, Stegmann JP. Strategies for directing the structure and function of three-dimensional collagen biomaterials across length scales. *Acta Biomater*. 2014;10(4):1488–1501. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.08.038>.
- Капулер О, Сельская Б, Галеева А, Камилов Ф. Метаболизм коллагеновых волокон на фоне возрастных изменений. *Врач*. 2015;(8):64–69. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-08-16>.
- Kapuler O, Selskaya B, Galeeva A, Kamilov F. Metabolism of collagen fibers in the presence of age-related change. *Vrach*. 2015;(8):64–69. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-08-16>.
- Bella J, Hulmes DJ. Fibrillar Collagens. *Subcell Biochem*. 2017;82:457–490. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_14.
- Hoop CL, Zhu J, Nunes AM, Case DA, Baum J. Revealing Accessibility of Cryptic Protein Binding Sites within the Functional Collagen Fibril. *Biomolecules*. 2017;7(4):76. <https://doi.org/10.3390/biom7040076>.
- Кубанова АА, Смолянинов ВА, Служаева НГ. Старение кожи и возможности коррекции препаратом коллагена. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007;(5):70–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ijxhyn>.
- Kubanov AA, Smolyannikov VA, Sluzhaeva NG. Skin aging and possibility of its correction by collagen preparation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2007;(5):70–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ijxhyn>.
- Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):146–161. <https://doi.org/10.1111/exd.14121>.
- Avery N, Bailey A. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol*. 2006;54(7):387–395. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.005>.
- Verhaegen P, Zuijlen P, Pennings N, Marle J, Niessen F, Horst C, Middelkoop E. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen*. 2009;17(5):649–656. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00533.x>.
- Miller E. Chemistry of collagens and their distribution. In: Piez KA, Raddi AH (eds.). *Extracellular matrix*. New York: Elsevier Science; 1984.
- Wahyudi H, Reynolds AA, Li Y, Owen SC, Yu SM. Targeting collagen for diagnostic imaging and therapeutic delivery. *J Control Release*. 2016;240:323–331. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.007>.
- Ozcelikkale A, Dutton JC, Grinnell F, Han B. Effects of dynamic matrix remodeling on en masse migration of fibroblasts on collagen matrices. *J R Soc Interface*. 2017;14(135):20170287. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0287>.
- Chanut-Delalande H, Bonod-Bidaud C, Cogne S, Malbouyres M, Ramirez F, Fichard A, Ruggiero F. Development of a functional skin matrix requires deposition of collagen V heterotrimers. *Mol Cell Biol*. 2004;24(13):6049–6057. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.13.6049-6057.2004>.
- Zhang Y, Tang Y, Quan X, Qiu L, Tian X, Liu Y, Gan L. Preliminary study of the ultrasonic measurement of thickness of skin in children. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2007;23(5):352–355. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396762>.
- Geesin J, Gordon J, Berg R. Regulation of collagen synthesis in human dermal fibroblasts by the sodium and magnesium salts of ascorbyl-2-phosphate. *Skin Pharmacol*. 1993;6(1):65–71. <https://doi.org/10.1159/000211089>.
- Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligel SEG, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. Roles of Age-Dependent Alteration in Fibroblast Function and Defective Mechanical Stimulation. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1861–1868. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051302>.
- Прилепская ВН, Назаренко ЕГ. Эстроин в терапии различных гинекологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2017;(2):8–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-8-13>.
- Прилепская ВН, Назаренко ЕГ. Estriol in therapy of various gynecological diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(2):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-8-13>.
- Talwar HS, Griffiths CE, Fisher GJ, Hamilton TA, Voorhees JJ. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Invest Dermatol*. 1995;105(2):285–290. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12318471>.
- Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet*. 2001;357(9260):935–936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04220-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04220-3).

36. Mine S, Fortunel NO, Pigeon H, Asselineau D. Aging Alters Function-ally Human Dermal Papillary Fibroblasts but Not Reticular Fibroblasts: A New View of Skin Morphogenesis and Aging. *PLoS ONE*. 2008;3(12):e4066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004066>.
37. Robert L. An original approach to ageing: an appreciation of Fritz Verzar's contribution in the light of the last 50 years of gerontological facts and thinking. *Gerontology*. 2006;52(5):268–274. <https://doi.org/10.1159/000094607>.
38. Park S, Jung WH, Pittman M, Chen J, Chen Y. The Effects of Stiffness, Fluid Viscosity, and Geometry of Microenvironment in Homeostasis, Aging, and Diseases: A Brief Review. *J Biomech Eng*. 2020;142(10):100804. <https://doi.org/10.1115/1.4048110>.
39. Mays P, Bishop J, Laurent G. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen. *Mech Ageing Dev*. 1988;45(3):203–212. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(88\)90002-4](https://doi.org/10.1016/0047-6374(88)90002-4).
40. Ансари НА, Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака. *Биомедицинская химия*. 2010;56(2):168–178. <https://doi.org/10.18097/PBMC20105602168>.
41. Ansari NA, Rasheed Z. Non-enzymatic glycation of proteins: From diabetes to cancer. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2010;56(2):168–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1990750809040027>.
42. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129–146. <https://doi.org/10.1007/s001250051591>.
43. Vasan S, Foiles P, Founds H. Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product-protein crosslinks. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419(1):89–96. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.08.016>.
44. Dyer DG, Blackledge JA, Katz BM, Hull CJ, Adikison HD, Thorpe SR et al. The Maillard reaction in vivo. *Z Ernährungswiss*. 1991;30(1):29–45. <https://doi.org/10.1007/BF01910730>.
45. Ansari NA, Ali R. Glycated lysine residues: a marker for non-enzymatic protein glycation in age-related diseases. *Disease Markers*. 2011;30(6):317–324. <https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0791>.
46. Титов ВН, Хохлова НВ, Ширяева ЮК. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. *Клиническая медицина*. 2013;3(3):15–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyukoza-glikotoksiny-i-produkty-glikirovaniya-proteinov-rol-v-patogeneze>.
47. Titov VN, Khokhlova NV, Shiryayeva JK. Glucose, glycotoxins, and protein glycation products: the role in pathogenesis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;3(3):15–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyukoza-glikotoksiny-i-produkty-glikirovaniya-proteinov-rol-v-patogeneze>.
48. Glenn JV, Stitt AW. The role of advanced glycation end products in retinal ageing and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.016>.
49. Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Dalal M, Varadhan R et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(2):182–190. <https://doi.org/10.1007/BF03525227>.
50. Krautwald M, Münch G. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins – A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? *Exp Gerontol*. 2010;45(10):744–751. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.03.001>.
51. Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;458(2):221–226. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.140>.
52. Гаврилова АО, Северина АС, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):461–469. <https://doi.org/10.14341/DM12784>.
53. Gavrilova AO, Severina AS, Shamhalova MSh, Shestakova MV. The role of advanced glycation and products in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):461–469. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12784>.
54. Yan HD, Li XZ, Xie JM, Li M. Effects of advanced glycation end products on renal fibrosis and oxidative stress in cultured NRK-49F cells. *Chin Med J*. 2007;120(9):787–793. <https://doi.org/10.1097/00029330-200705010-00010>.
55. Gasparotto J, Girardi CS, Somensi N, Ribeiro CT, Moreira JCF, Michels M et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- β accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J Biol Chem*. 2018;293(1):226–244. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.786756>.
56. Шевцова АИ, Ткаченко ВА. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(1):11–16. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-1-11-16>.
57. Shevtsova AI, Tkachenko VA. End products of glycation and their receptors in cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-1-11-16>.
58. Menini S, Iacobini C, Ricci C, Fantauzzi CB, Salvi L, Pesce CM et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2013;100(3):472–480. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt206>.
59. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete SA, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end-products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;9(2):411–429. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.016>.
60. Xue J, Manigrasso M, Scalabrini M, Rai V, Reverdatto S, Burz DS et al. Change in the Molecular Dimension of a RAGE-Ligand Complex Triggers RAGE Signaling. *Structure*. 2016;24(9):1509–1522. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.06.021>.
61. Fu MX, Wells-Knecht KJ, Blackledge JA, Lyons TJ, Thorpe SR, Baynes JW. Glycation, glycoxidation, and cross-linking of collagen by glucose. Kinetics, mechanisms, and inhibition of late stages of the Maillard reaction. *Diabetes*. 1994;43(5):676–683. <https://doi.org/10.2337/diab.43.5.676>.
62. Elgawish A, Glomb M, Friedlander M, Monnier VM. Involvement of hydrogen peroxide in collagen cross-linking by high glucose in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 1996;271(22):12964–12971. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.22.12964>.
63. Ferreira AE, Ponces Freire AM, Voit EO. A quantitative model of the generation of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in the Maillard reaction between collagen and glucose. *Biochem J*. 2003;376(1):109–121. <https://doi.org/10.1042/BJ20030496>.
64. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Изменения метаболизма коллагена при диабетической нефропатии. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(2):23–28. <https://doi.org/10.14341/probl200551223-28>.
65. Bondar IA, Klimontov VV. Collagen metabolic changes in diabetic nephropathy. *Problemy Endokrinologii*. 2005;51(2):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl200551223-28>.
66. Каландия ММ, Токмакова АЮ, Галстян ГР. Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(3):4–9. <https://doi.org/10.14341/probl21778>.
67. Kalandia MM, Tokmakova AY, Galstyan GR. The role of glycation end products in the development and progression of diabetic neuroosteoarthropathy. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(3):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl21778>.
68. Бова АА, Громова ЮМ. Современные возможности и перспективы применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с позиции кардиолога. *Медицинские новости*. 2021;7(6):6–12. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=442/>.
69. Bova AA, Gromova YuM. Modern possibilities and prospects for the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists from the position of a cardiologist. *Meditsinskie Novosti*. 2021;7(6):6–12. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=442>.
70. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):46–52. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30343-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30343-0).
71. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*. 1999;20(6):876–913. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0385>.
72. Graaf C, Donnelly D, Wooten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ et al. Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: a long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):954–1013. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011395>.
73. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390–403. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0016-2>.
74. Cryer PE. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*. 2012;153(3):1039–1048. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1499>.
75. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(3):202–210. <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>.
76. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011;60(5):1561–1565. <https://doi.org/10.2337/db10-0474>.
77. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728–742. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>.
78. DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E. Novel agents for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2014;27(2):100–112. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.100>.
79. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):211–214. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0566>.
80. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasaola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):5–19. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0535-9>.
81. Miñambres I, Pérez A. Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:6. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0204-6>.
82. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: their use and differential features. *Clin Drug Investig*. 2019;39(8):805–819. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00826-0>.
83. George C, Byun A, Howard-Thompson A. New injectable agents for the treatment of type 2 diabetes part 2-glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists. *Am J Med*. 2018;131(11):1304–1306. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.05.043>.

77. Аметов АС, Невольникова АО, Тertychnaya EA. Возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2: что нового? *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;28(3):44–53. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13005>.
Ametov AS, Nevolsnikova AO, Tertychnaya EA. The advantage of using complex therapy for diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;28(3):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13005>.
78. Анциферов МБ, Котешкова ОМ. Значение и место аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида в новой парадигме лечения сахарного диабета 2-го типа. *Лечебное дело*. 2018;(2):50–58. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12002>.
Antsiferov MB, Koteschkova OM. The significance and place of the glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in the new paradigm of type 2 diabetes treatment. *Lechebnoe Delo*. 2018;(2):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12002>.
79. Nauck MA, Meier JJ. Pioneering oral peptide therapy for patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):500–502. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30182-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30182-2).
80. Карпов ЮА, Старостина ЕГ. Семаглутид (Оземпик) с точки зрения эндокринолога и кардиолога: возможности аналогов глюкагоноподобного пептида-1 далеко не исчерпаны. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;(4):3–17. Режим доступа: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=4&issueid=482&artid=5986>.
Karpov YuA, Starostina EG. Semaglutide (Ozempik) from the point of view of an endocrinologist and cardiologist: the possibilities of analogues of glucagon-like peptide-1 are far from exhausted. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;(4):3–17. (In Russ.) Available at: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=4&issueid=482&artid=5986>.
81. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjersted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242–1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>.
82. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(3):193–206. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00008-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00008-0).
83. Gou Y, Schwartz MW. How should we think about the unprecedented weight loss efficacy of incretin-mimetic drugs? *J Clin Invest*. 2023;133(19):e174597. <https://doi.org/10.1172/JCI174597>.
84. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research*. 2013;47(1):3–27. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.815348>.
85. Lingelbach LB, Mitchell AE, Rucker RB, McDonald RB. Accumulation of advanced glycation end-products in aging male Fischer 344 rats during long-term feeding of various dietary carbohydrates. *J Nutr*. 2000;130(5):1247–1255. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1247>.
86. Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, Gadalean F, Dumitrascu V, Vlad D et al. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):230–237. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.014>.
87. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids*. 2017;49(9):1535–1541. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2464-8>.
88. Li J, Liu D, Sun L, Lu Y, Zhang Z. Advanced glycation end-products and neurodegenerative diseases: mechanisms and perspective. *J Neural Sci*. 2012;317(1–2):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.018>.
89. Садыков РФ, Пак Х, Ким Ю, Ли С, Ха С, Ли С, О М. Конечные продукты гликации – маркеры старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. В чем причина и можно ли с этим бороться? *Проблемы геронатуки*. 2023;(4):254–256. Режим доступа: <https://www.geronauka.com/jour/article/view/48>.
Sadykov RF, Park H, Kim Y, Lee S, Ha S, Lee S, Oh M. Glycation End Products: Markers of Ageing and Age-Related Diseases. What is the Cause and Can It Be Controlled? *Problems of Geroscience*. 2023;(4):254–256. (In Russ.) Available at: <https://www.geronauka.com/jour/article/view/48>.
90. Li X, Zheng T, Sang S, Lv L. Quercetin inhibits advanced glycation end product formation by trapping methylglyoxal and glyoxal. *J Agric Food Chem*. 2014;62(50):12152–12158. <https://doi.org/10.1021/jf504132x>.
91. Спасов АА, Рашченко АИ. Терапевтический потенциал разрывателей поперечных сшивок гликированных белков. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;57(1):12–15. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118919>.
Spasov AA, Rashchenko AI. Therapeutic potential of crosslink breakers. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;57(1):12–15. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118919>.

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:

Шперлинг Наталья Владимировна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины, Университет «Реавиз»; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2а; shperling2@yandex.ru

Чаплыгин Алексей Владимирович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; главный врач, Клиника «МедЛегенда»; 197373, Россия, Санкт-Петербург, Комендантский проспект, д. 56; доцент кафедры дерматовенерологии, Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72а; av-chapl@yandex.ru

Чаплыгина Наталья Васильевна, врач-дерматовенеролог, руководитель, Клиника «МедЛегенда»; 197373, Россия, Санкт-Петербург, Комендантский проспект, д. 56; nataly0109@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Shperling, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Clinical Medicine, Reaviz University; 8, Bldg. 2a, Kalinina St., St Petersburg, 198095, Russia; shperling2@yandex.ru

Alexey V. Chaplygin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Chief Medical Officer, MedLegenda Clinic; 56, Komendantskiy Ave., St Petersburg, 197373, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, St Petersburg Medical and Social Institute; 72a, Kondratyevskiy Ave., St Petersburg, 195271, Russia; av-chapl@yandex.ru

Natalia V. Chaplygina, Dermatovenereologist, Head, MedLegenda Clinic; 56, Komendantskiy Ave., St Petersburg, 197373, Russia; nataly0109@yandex.ru

Эпигенетика старения кожи: от механизмов к поиску способов коррекции

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

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

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

Резюме

Возрастные изменения в организме – это сложный биологический процесс, требующий проведения исследований на стыке различных научных дисциплин. Современная наука добилась существенного прогресса в изучении молекулярных, клеточных, генетических и биохимических механизмов старения. Это позволило сформулировать концепции, описывающие влияние внешних факторов на геном и открывающие перспективы для создания методов функционального омоложения. Особое место среди них занимают исследования, направленные на изучение системы регуляции генной активности, не связанной с изменением нуклеотидной последовательности ДНК, но оказывающей существенное влияние на экспрессию генов. Данными вопросами занимается активно развивающаяся научная дисциплина – эпигенетика. Эпигеномные процессы отражают взаимодействие генотипа и фенотипа, играя ключевую роль в адаптации процессов старения в ответ на воздействие окружающей среды. При этом кожа представляет собой уникальную модель для изучения данных механизмов благодаря своей сложной структуре, постоянному обновлению и непосредственному взаимодействию с внешними факторами. В статье приводится анализ современной концепции старения кожи, в которой идея о ведущей роли наследственности сочетается с новыми научными данными о значении эпигенетической регуляции. Рассматриваются ключевые эпигенетические изменения, такие как нарушения метилирования ДНК, модификации гистонов и дисрегуляция генов, опосредованная микроРНК. Подчеркивается, что изучение механизмов влияния факторов окружающей среды на эпигеном открывает перспективы для поиска терапевтических подходов, способствующих коррекции и профилактике возрастных изменений. Описывается влияние на эпигенетические процессы старения модификации образа жизни, методов физиотерапии и различных химических соединений. Отмечено, что коррекция молекулярных механизмов старения кожи способна обеспечить устойчивый клинический эффект и представляет особый интерес в разработке косметических средств для эпигенетического ухода за кожей. Акцентируется внимание на том, что интеграция эпигенетических исследований в эстетическую дерматологию позволяет не только корректировать внешние признаки старения, но и воздействовать на их глубинные биологические механизмы.

Ключевые слова: эпигенетика, старение кожи, метилирование ДНК, коллаген, эпидермис

Для цитирования: Тлиш ММ, Шавилова МЕ. Эпигенетика старения кожи: от механизмов к поиску способов коррекции. *Медицинский совет*. 2025;19(14):193–200. <https://doi.org/10.21518/ms2025-338>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epigenetics of skin aging: from mechanisms to the search for methods of correction

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

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

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

Abstract

Age-related changes in the body are a complex biological process that requires research at the intersection of various scientific disciplines. Modern science has made significant progress in the study of molecular, cellular, genetic and biochemical mechanisms of aging. This has allowed us to formulate concepts that describe the influence of external factors on the genome and open up prospects for creating methods of functional rejuvenation. A special place among them is occupied by studies aimed at studying the system of regulation of gene activity that is not associated with a change in the nucleotide sequence of DNA, but has a significant impact on gene expression. These issues are addressed by an actively developing scientific discipline – epigenetics. Epigenomic processes reflect the interaction of genotype and phenotype, playing a key role in the adaptation of aging processes in response to environmental influences. At the same time, the skin is a unique model for studying these mechanisms due to its complex structure, constant renewal and direct interaction with external factors. The article provides an analysis of the modern concept of skin aging, in which the idea of the leading role of heredity is combined with new scientific data on the importance of epigenetic regulation. Key epigenetic changes, such as DNA methylation disorders, histone modifications and gene dysregulation mediated by microRNA are considered. It is emphasized that the study of the mechanisms of the influence of environmental factors on the epigenome opens up prospects for finding therapeutic approaches that contribute to the correction and prevention of age-related changes. The effect of lifestyle modification, physiotherapy methods and various chemical compounds on the epigenetic processes of aging is described. It is noted that the correction of the

molecular mechanisms of skin aging can provide a sustainable clinical effect and is of particular interest in the development of cosmetics for epigenetic skin care. Attention is focused on the fact that the integration of epigenetic research into aesthetic dermatology allows not only to correct the external signs of aging, but also to influence their deep biological mechanisms.

Keywords: epigenetics, skin aging, DNA methylation, collagen, epidermis

For citation: Tlish MM, Shavilova ME. Epigenetics of skin aging: from mechanisms to the search for methods of correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):193–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-338>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни и устойчивый рост доли пожилого населения в демографической структуре общества определяют особую актуальность проблемы возрастных изменений. Старение обусловлено сложным набором биологических механизмов, характеризующихся снижением функций клеток различных тканей, что сопровождается значительным повышением риска развития нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний, патологии обмена веществ, иммунной системы и опорно-двигательного аппарата [1]. Изменения, происходящие в организме с течением времени, представляют собой комплексный биологический процесс, требующий изучения на междисциплинарном уровне. Современные исследования уже достигли значительных успехов в понимании молекулярных, клеточных, генетических и биохимических путей, лежащих в основе возрастных изменений. При этом важной задачей становится интеграция полученных результатов в целостную систему научных знаний о процессе старения [2].

Дерматология играет особую роль в этом интегративном подходе. Кожа, являясь не только самым крупным органом человеческого тела, но и главным барьером, контактирующим с внешней средой, представляет собой уникальную модель для изучения старения. Возрастные изменения кожных покровов, включающие снижение регенеративной способности, истончение эпидермиса, ухудшение защитной функции и признаки фотостарения, служат видимыми маркерами общесоматических процессов старения [3, 4]. Известно, что данные изменения не только влияют на эстетический вид кожи, но и повышают риск развития инфекционных и воспалительных процессов [3].

Современные методы исследования старения кожи охватывают широкий спектр подходов – от гистологического анализа до молекулярно-генетических технологий, что позволяет глубже понять механизмы этого процесса.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

Морфологические изменения в хронологически состарившейся коже включают ряд характерных нарушений ее структуры. С возрастом в эпидермисе наблюдается уменьшение количества кератиноцитов и замедление их пролиферативной активности, что приводит к истончению рогового слоя и нарушению барьерной функции [3, 5]. Снижение синтеза липидов рогового слоя усугубляет трансэпидермальную потерю влаги, способствуя сухости и повышенной чувствительности кожи [6]. В дерме ключевые изменения

связаны с деградацией внеклеточного матрикса вследствие уменьшения коллагена I и III типов, накопления в эластине структурных аномалий [7]. Фибробласты, ответственные за продукцию этих белков, снижают свою активность, что приводит к уменьшению плотности и упругости кожи. Одновременно повышается активность матриксных металлопротеиназ (*англ.* matrix metalloproteinases, MMPs), разрушающих коллагеновые и эластиновые волокна [8]. Нарушение дермального каркаса способствует формированию морщин и потере эластичности. Параллельно наблюдается дезорганизация волокон соединительной ткани в гиподерме, что способствует потере структурной поддержки и усугубляет возрастные изменения рельефа кожи [9]. Важную роль в старении кожи играют нарушения микроциркуляции, обусловленные редукцией капиллярной сети и уменьшением синтеза сосудорасширяющих факторов. Это явление приводит к снижению доставки кислорода и питательных веществ, замедляя процессы регенерации [7]. Кроме того, с возрастом снижается функциональная активность сальных и потовых желез, что дополнительно нарушает гидролипидный баланс и терморегуляцию кожи [5, 10].

Процесс старения регулируется сложными молекулярными механизмами, отличающимися на различных этапах жизни. Описаны многочисленные факторы, оказывающие влияние на физиологию старения и продолжительность жизни, среди которых укорочение теломера, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс, нарушение репарации ДНК и изменения в гомеостазе белков [11–13]. В научной литературе сформировались концепции, объясняющие влияние факторов окружающей среды на геном и открывающие перспективы для создания методов функционального омоложения. Особое место среди них занимает активно развивающееся направление – эпигенетика, исследования которой направлены на изучение системы регуляции генной активности, не связанной с изменением нуклеотидной последовательности ДНК, но оказывающей существенное влияние на экспрессию генов [11, 14]. Эпигеномные механизмы отражают взаимодействие генотипа и фенотипа, играя ключевую роль в адаптации процессов старения в ответ на воздействие окружающей среды [11].

ЭПИГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ

Эпигенетические предикторы широко применяются в качестве биомаркеров для оценки биологического возраста человека, при этом для построения многих моделей биологических часов использовались результаты геномных исследований дермальных образцов [15]. Кожа представляет собой уникальную систему для изучения

эпигенетических механизмов старения благодаря своей сложной структуре, постоянному обновлению и непосредственному взаимодействию с внешними факторами. В 2013 г. S. Horvath создал модель оценки биологического возраста, работа которой была основана на анализе более 300 эпигенетических биомаркеров (последовательность «цитозин – фосфат – гуанин», CpG), полученных при изучении 8 000 образцов различных тканей и клеток, включая кожу [16]. В 2020 г. M. Boron et al. на основе анализа 2 266 CpG-сайтов рассчитали возраст ДНК-мРНК культивируемых клеток и биоптатов кожи человека [17]. В обоих исследованиях модели строились на основе оценки изменений в паттернах процесса метилирования ДНК – наиболее изученной эпигенетической метки на данный момент [14].

Изменения метилирования ДНК, наблюдаемые при старении млекопитающих, характеризуются перестройками различного масштаба, при этом основные эпигенетические маркеры данного процесса находятся в положении C5 в составе CpG-динуклеотидов [14]. Данная ковалентная модификация ДНК катализируется консервативным классом ДНК-метилтрансфераз (*англ.* DNA methyltransferases, DNMT). Именно DNMT1, DNMT3A и DNMT3B добавляют метильные группы к нуклеотидам, что сопровождается подавлением генов [18, 19]. Совместная деятельность этих ферментов приводит к обширному метилированию генома. При этом известно, что все три активные ДНК-метилтрансферазы участвуют в процессах эпидермального гомеостаза. Метилирование ДНК может быть удалено ферментами транслокации TET (*англ.* ten-eleven translocation) [20]. Последние, являясь мишенями транскрипционных факторов, проявляют наибольшую активность в регуляторных элементах генома [21], что обуславливает высокую динамику метилирования в этих областях [22]. Поскольку регуляторные элементы содержат множественные сайты связывания транскрипционных факторов, а метилирование ДНК модулирует их взаимодействие, данный механизм объясняет эпигенетическую регуляцию экспрессии генов [22, 23]. В исследованиях показано, что гиперметилирование промоторной области, как правило, вызывает подавление генной активности, что негативно сказывается на состоянии кожи [24]. Например, возрастное гиперметилирование гена COL1A1, ответственного за выработку коллагена I типа, приводит к уменьшению его синтеза, что способствует образованию морщин и потере эластичности кожи [25].

Среди других эпигенетических механизмов старения в последние годы обсуждаются модификации гистонов и регуляция генов, опосредованная микроРНК [26].

Модификация гистонов, обусловленная ацетилированием или метилированием, играет значимую роль в регуляции структуры хроматина [25]. Ацетилирование гистонов, катализируемое ацетилтрансферазами (*англ.* histone acetyltransferase, HATs), способствует раскрытию хроматина, тогда как деацетилирование под действием гистоновых деацетилаз (histone deacetylases, HDACs) приводит к его конденсации и подавлению транскрипции. При фотостарении кожи увеличивается ацетилирование гистона H3 наряду со снижением экспрессии HDAC4 и HDAC11, что усиливает активность MMPs, разрушающих

коллаген [27]. Установлено также, что возрастное снижение уровня деацетилазой, зависящей от НАД⁺ (никотинамидадениндинуклеотид), способствует повышению активности MMPs и поддержанию окислительного стресса [28]. Исследования демонстрируют, что помимо метилирования и ацетилирования гистонов важную роль в процессах старения играют их фосфорилирование и убиквитинирование. Эти модификации могут взаимодействовать с другими гистоновыми метками, образуя сложную сеть эпигенетической регуляции [11].

МикроРНК – короткие некодирующие молекулы РНК, играющие важную роль в регуляции экспрессии генов. Одна микроРНК может влиять на продукцию сотен различных белков [26, 29]. Отдельные микроРНК (например, miR-146a) регулируют экспрессию генов, модулирующих синтез коллагена и воспалительные процессы. Возрастное снижение уровня miR-146a в фибробластах ассоциировано с подавлением пролиферации и накоплением повреждений ДНК [30]. При этом метилирование ДНК и модификации гистонов оказывают существенное влияние на экспрессию микроРНК. Существует сложное двунаправленное взаимодействие между микроРНК и эпигенетической регуляцией, работающее по принципу обратной связи. Это играет важную роль в контроле таких клеточных процессов, как пролиферация, апоптоз и дифференцировка [26, 31].

Воздействие эпигенетических изменений способствует прогрессированию механизмов клеточного старения кожи. При этом клетки не только теряют способность к росту, но и претерпевают характерные фенотипические изменения, включающие перестройку хроматина, изменения метаболизма и формирование сложного провоспалительного секрета. Последний состоит из множества провоспалительных молекул – цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз, которые в совокупности называются секреторным фенотипом, ассоциированным со старением (*англ.* Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP). Считается, что SASP служит ключевым фактором в формировании inflammaging (*англ.* inflammation – воспаление, aging – старение) – хронического, стерильного, слабовыраженного воспаления, возникающего с возрастом [32]. Стареющие клетки через SASP могут оказывать биологическое действие на соседние клетки, тем самым способствуя возрастному снижению функции тканей и развитию болезней, связанных со старением [33]. Однако в физиологическом контексте SASP оказывает не только отрицательное влияние, но и выполняет важную сигнальную роль, регулируя активность иммунных клеток. Участвуя в иммуноопосредованном разрушении стареющих клеток, SASP подавляет образование опухолей, способствует их регрессии и поддерживает ключевые процессы развития организма. SASP также ускоряет заживление ран и восстановление тканевого гомеостаза [32, 34].

Предполагается, что факторы внешней среды могут влиять на эпигенетические изменения [14]. В этом контексте описан ряд терапевтических подходов, способствующих потенциальному обращению эпигенетических возрастных изменений. Исследования подтвердили роль таких факторов, как регулярная физическая активность, соблюдение

низкокалорийной диеты и поддержание стабильного циркадного ритма [35]. Несмотря на то что степень их воздействия обычно невелика, полученные результаты поддерживают концепцию, согласно которой эпигенетические механизмы обеспечивают адаптацию к изменяющимся внешним условиям [36]. Важно отметить, что эпигеном млекопитающих в целом характеризуется высокой устойчивостью [14]. Это соответствует необходимости сохранения стабильности ключевых эпигенетических процессов.

КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Согласно накопленным научным данным, с помощью эстетических вмешательств возможно воздействовать на эпигенетические маркеры старения, что особенно актуально в условиях значительного роста спроса на косметологические услуги [37–39]. Экспериментальные исследования показали, что лазерные, радиочастотные и ультразвуковые технологии способны влиять на процессы метилирования ДНК [37, 40]. Лазеры, широко применяемые в дерматологической практике для коррекции поствоспалительных и возрастных изменений [37, 41], индуцируют синтез коллагена и активируют процессы клеточной регенерации. Данная методика способна снижать биологический возраст кожи, определяемый с помощью эпигенетических часов [37, 42].

В настоящее время ведется активный скрининг химических соединений с целью обнаружения антивозрастных эффектов на кожу [35, 43]. Эти вещества известны как герпротекторы – термин, впервые был использован нобелевским лауреатом И.И. Мечниковым для описания соединений, обладающих свойством «защиты от старения». В настоящее время выявлено более 200 веществ, способных замедлять возрастные изменения [35, 44]. Среди них как известные лекарственные препараты, так и соединения, находящиеся на стадии изучения. Наиболее обсуждаемыми в научных публикациях являются предшественники никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), ингибиторы HDAC, метформин, рапамицин, ретиноиды, полисахариды, сеноморфные средства, полифенолы и фитоэстрогены.

Предшественники НАД⁺ включают никотинамид, никотинамидмононуклеотид и никотинамидрибозид. НАД⁺ является регулятором активности сиртуинов – ферментов, которые обеспечивают стабильность хроматина. НАД⁺ непосредственно влияет на функциональное состояние кожи, поддерживая активность рогового слоя и клеточную биоэнергетику, что препятствует старению. С возрастом уровень НАД⁺ в коже снижается, однако применение его предшественников способно восполнять запасы [35]. В экспериментах было показано, что предшественники НАД⁺ модулируют метилирование ДНК, подавляют злокачественную трансформацию клеток и замедляют старение [45]. Так, согласно накопленным данным, использование никотинамида не только защищает дермальные фибробласты от окислительного повреждения, поддерживая гликолиз и окислительное фосфорилирование, но и повышает функциональность митохондрий за счет активации сиртуин-зависимого механизма избирательной митофагии [46].

Ингибиторы HDAC (реметиностат, субероиланилид гидроксамовой кислоты), воздействуя на механизмы посттранскрипционной модификации, способны останавливать отдельные процессы клеточного цикла, а также ингибировать пролиферацию клеток, в т. ч. блокируя злокачественную дифференцировку [47]. M. Majora et al. показали, что применение субероиланилида гидроксамовой кислоты на модели мышей с мутациями, характерными для синдрома Коккейна (наследственная форма преждевременного старения), сопровождалось противовоспалительным действием, угнетением фиброза и эпидермальной гиперплазии, препятствовало потере воды и подкожного жира [47].

Метформин – гипогликемическое средство из группы бигуанидов, также проявляет герпротекторные эффекты. Обнаружено, что данный препарат может воздействовать на эпигенетические механизмы, включающие снижение активности транскрипционного ядерного фактора (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), метилирование гистонов и экспрессию микроРНК, что замедляет естественное и фотостарение кожи [48].

Рапамицин – иммунодепрессант, используемый после трансплантации органов, влияет на возрастную динамику метилирования ДНК [49]. Доказано, что он замедляет процесс старения кожи, способствуя увеличению концентрации коллагена VII типа, стабилизируя роговой слой и, таким образом, поддерживая барьерную функцию кожи [35, 50].

Ретиноиды (третиноин, ретинол, адапален), действуя через рецепторы ретиноевой кислоты, модулируют экспрессию генов, связанных с выработкой коллагена и обновлением клеток. Есть исследования, свидетельствующие о том, что ретиноиды также влияют на паттерны метилирования ДНК [37]. Данные препараты восстанавливают дифференцировку кератиноцитов, а в фибробластах повышают выработку коллагена, эластина, фибронектина и гликозаминогликанов, одновременно подавляя активность коллагеназы. Ретиноиды также уменьшают активность тирозиназы и синтез меланина, а их топические формы продемонстрировали многообещающие результаты в коррекции мелких морщин и увеличении толщины как эпидермального, так и дермального слоя кожи [51].

Полисахариды, особенно растительного происхождения, демонстрируют значительный потенциал в регуляции старения за счет влияния на метилирование ДНК, снижения окислительного стресса и восстановления метаболизма глюкозы [52]. Было показано, что β-глюкан – полисахарид, присутствующий в морских водорослях, злаках и грибах, – способен модулировать эпигенетические процессы, выступая в роли своеобразного тренажера для иммунных клеток. Это сопровождается активацией иммунных защитных механизмов, регулированием метилирования гистонов и изменением общего паттерна метилирования [35]. Исследования демонстрируют, что β-глюкан при большой молекулярной массе способен глубоко проникать в кожу, что клинически сопровождается сокращением морщин [35, 53].

Сеноморфные препараты – класс биологически активных соединений, специфически нацеленных на

стареющие клетки. А. Zonari был проведен скрининг 1 000 пептидов с целью выявления сеноморфных (подавляющих рост стареющих клеток) молекул, среди которых пептид Рер 14 был идентифицирован как наиболее безопасный. В экспериментах на 2D- и 3D-моделях стареющей кожи было показано, что Рер 14 способствует омоложению тканей. При местном применении он увеличивал толщину эпидермиса, снижал уровень маркеров старения и воспаления, а также стимулировал пролиферацию клеток и выработку коллагена [54].

Полифенолы – группа органических веществ с антиоксидантной активностью, которые содержатся в большинстве растений. Среди полифенольных соединений с антивозрастным действием наиболее активно изучаются полифенолы чая, куркумин, флавоноиды, силимарин и виноградный ресвератрол. Их антиоксидантные свойства обусловлены способностью замедлять разрушение коллагена, возникающее при воспалительных процессах вследствие активации матриксных металлопротеиназ, цитокинов и специфических сигнальных путей (например, NF-κB). Полифенолы поддерживают действие обратной транскриптазы теломеразы человека, что защищает митохондриальные мембраны от активных форм кислорода (*англ.* Reactive Oxygen Species, ROS) и препятствует накоплению повреждений генетического материала [55]. В ходе исследований *in vivo* было установлено, что полифенольные соединения, полученные из стеблей *Spatholobus suberectus*, способны защищать эпидермальные кератиноциты человека за счет снижения выработки ROS и подавления фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы [56].

Фитоэстрогены (например, соевые белковые изофлавоны), широко известные своими гормоноподобными эффектами, могут воздействовать на рецепторы ER-α и ER-β, модулировать конфигурации хроматина и метилирование ДНК. В исследованиях показано, что изофлавоны способствуют повышению уровня гиалуроновой кислоты, восстанавливают структуру коллагена, обладают антиоксидантным действием и стимулируют выработку белков внеклеточного матрикса [35].

Эпицеллин (дигидромирицетин) – флавоноид из листьев *Ampelopsis grossedentata*, который способен ингибировать активность DNMT1 (ДНК метил-трансферазы 1). DNMT1 осуществляет гиперметилирование регуляторных участков ДНК, что приводит к снижению активности генов, ответственных за обновление клеток, синтез коллагена и регенерацию. Это один из ключевых механизмов, лежащих в основе старения кожи [57]. Исследования *in vitro* показали, что эпицеллин снижает скорость метилирования ДНК в культивируемых кератиноцитах человека. Наружное применение эпицеллина также продемонстрировало влияние на связанное с возрастом подавление экспрессии генов *in vivo*. Данный эффект был зафиксирован для генов, участвующих в различных биологических процессах, что свидетельствует о его комплексном воздействии на механизмы старения кожи [58]. Таким образом, действие эпицеллина обусловлено модуляцией экспрессии генов, участвующих

в процессах старения, модификацией эпигенетического метилирования ДНК и индукцией регенеративных процессов в клетках дермы и эпидермиса.

Таким образом, результаты исследований последних лет показывают, что внедрение эпигенетических подходов в дерматологию открывает новые возможности для повышения эффективности методов профилактики старения кожи. Открытие взаимосвязи процессов метилирования ДНК и модификации гистонов с экзогенными факторами позволяет создавать терапевтические стратегии, направленные на снижение негативного влияния внешней среды на процессы старения. При этом коррекция молекулярных механизмов старения кожи способна обеспечить устойчивый клинический эффект. В этом контексте особый интерес представляет эпигенетический уход за кожей как область исследований, нацеленная на создание топических средств, способных влиять на экспрессию генов с целью профилактики старения кожи [43].

В 2025 г. было проведено мультицентровое исследование в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга по оценке эффективности наружного средства – сыворотки, содержащей эпицеллин¹, в течение 8 нед. в моно- и комбинированной терапии в сочетании с эстетическими процедурами (*таблица*). Исследование завершили 45 врачей и 175 пациентов. Средний возраст пациентов составил 45,8 года (25–79 лет): 66% из них имели нормальный/комбинированный тип кожи, 27% – сухой тип кожи, 96% – II–III фототип кожи по Фитцпатрику. Протокол исследования включал самооценку пациентов и экспертную оценку врачей с заполнением опросника и фотофиксацией результатов на 1, 4 и 8-й нед. терапии (*рис. 1–4*).

По результатам исследования 90% пациентов отметили очень хорошую и хорошую переносимость сыворотки, 8% оценили переносимость как нормальную, 2% как удовлетворительную. В среднем пациенты выглядели моложе, по экспертной оценке, на 2,3 года через 4 нед. и на 2,9 года через 8 нед. терапии.

По результатам исследования через 8 нед. применения сыворотка с эпицеллином значительно выравнивает тон и текстуру кожи, разглаживает мелкие морщины, придает гладкость и сияние, за счет чего позволяет пациентам выглядеть моложе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной концепции старения идея о доминирующей роли наследственности сочетается с расширением научных представлений о значимости эпигенетической регуляции. Это открывает новые возможности для объективной оценки биологического возраста и углубленного изучения фундаментальных механизмов старения на молекулярно-клеточном уровне. Эпигенетические

¹ Эпигенетическая сыворотка Эуцерин (Германия). INCI: Aqua, Alcohol Denat, Butylene Glycol, Glycerin, Ricinus Communis Seed Oil, Octyldodecanol, Dibutyl Adipate, Glyceryl Stearate Citrate, Cetearyl Alcohol, Dihydromyricetin, Sodium Hyaluronate, Glycine Soja Germ Extract, Glycyrrhetic Acid, Tocopherol, Propylheptyl Caprylate, Caprylic/Capric Triglyceride, Distarch Phosphate, Glyceryl Stearate, Lauroyl Lysine, Succinoglycan, Xanthan Gum, Gellan Gum, Diethylhexyl Syringylidenemalonate, Citric Acid, Trisodium Ethylenediamine Disuccinate, Sodium Hydroxide, Ethylhexylglycerin, Sodium Metabisulfite, Phenoxyethanol, Parfum, Epicelline, Dihydromyricetin, Succinoglycan.

● **Таблица.** Оценка эффективности эпигенетической сыворотки с эпицеллином. Результаты экспертной оценки через 8 нед. терапии

● **Table.** Evaluation of the efficacy of Epicellin epigenetic serum. Results of expert evaluation after an 8-week therapy

Терапия	Процент пациентов (n), у которых отмечен видимый эффект
Комбинированная терапия с эстетическими процедурами (БТА, RF-лифтинг, филлеры, коллагеностимуляторы)	n = 48
Сыворотка идеально подходит для использования в комплексной терапии с эстетическими процедурами	96%
Сыворотка улучшает видимые эффекты и результаты эстетических процедур	92%
Сыворотка заметно улучшает следующие признаки возраста:	
• мелкие морщины	92%
• тон кожи	98%
• овал лица	25%
• глубокие морщины	27%
• упругость	63%
• текстура кожи	98%
• сияние	100%
• гладкость	94%
Монотерапия – применение сыворотки с эпицеллином 2 раза в день в сочетании с мягким очищением и защитой от солнца	n = 127
Сыворотка позволяет коже выглядеть моложе, чем до ее использования	96%
Сыворотка обладает сильным омолаживающим эффектом	73%
Общая экспертная оценка	45 врачей (процент врачей, которые ответили «Да»)
Готовы рекомендовать эпигенетическую сыворотку Eucerin в сочетании с эстетическими антивозрастными процедурами	100%
Готовы рекомендовать эпигенетическую сыворотку Eucerin в монотерапии в качестве антивозрастного ухода	98%

● **Рисунок 1.** Оценка эффективности монотерапии эпигенетической сывороткой с эпицеллином до и через 8 нед. терапии

● **Figure 1.** Evaluation of the efficacy of monotherapy of Epicellin epigenetic serum before and after an 8-week therapy



Фото предоставлено и публикуется с согласия Санчес Е.А. (г. Москва).

● **Рисунок 2.** Оценка эффективности монотерапии эпигенетической сывороткой с эпицеллином до и через 8 нед. терапии

● **Figure 2.** Evaluation of the efficacy of monotherapy with Epicellin epigenetic serum before and after an 8-week therapy



Фото предоставлено и публикуется с согласия Лапиной Е.С. (г. Санкт-Петербург).

● **Рисунок 3.** Оценка эффективности комбинированной терапии микроигльчатый RF-лифтингом (Exion) и эпигенетической сывороткой с эпицеллином до и через 8 нед. терапии

● **Figure 3.** Evaluation of the efficacy of combination therapy with (Exion) microneedling RF-lifting and Epicellin epigenetic serum before and after an 8-week therapy



Фото предоставлено и публикуется с согласия Лемытской В.Е. (Москва).

● **Рисунок 4.** Оценка эффективности комбинированного протокола ботулинотерапии и эпигенетической сыворотки с эпицеллином до и через 8 нед. терапии

● **Figure 4.** Evaluation of the efficacy of combination protocol of botulinum therapy and Epicellin epigenetic serum before and after an 8-week therapy



Фото предоставлено и публикуется с согласия Аглеевой И.Р. (Москва).

изменения, такие как нарушение паттернов метилирования ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и дисрегуляция некодирующих РНК, влияя на ключевые аспекты физиологии кожи, вносят существенный вклад в процесс ее старения. Понимание механизмов воздействия факторов окружающей среды на геном интенсифицирует поиск химических соединений с антивозрастным эффектом, что создает предпосылки для разработки новых методов функционального омоложения кожи, объединяющих эпигенетическую коррекцию с традиционными anti-age-технологиями. Таким образом, интеграция достижений эпигенетики в практику эстетической дерматологии позволяет вывести антивозрастные методики на новый уровень, позволяя воздействовать не только на внешние проявления возрастных изменений, но и на их биологические причины.

Поступила / Received 13.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2025

Принята в печать / Accepted 11.07.2025

Список литературы / References

- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):391. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>.
- Cohen AA, Ferrucci L, Fülöp T, Gravel D, Hao N, Kriete A et al. A complex systems approach to aging biology. *Nat Aging*. 2022;2(7):580–591. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00252-6>.
- Agrawal R, Hu A, Bollag WB. The Skin and Inflamm-Aging. *Biology*. 2023;12(11):1396. <https://doi.org/10.3390/biology12111396>.
- Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12489. <https://doi.org/10.3390/ijms222212489>.
- Arnal-Forne M, Molina-Garcia T, Ortega M, Marcos-Garcés V, Molina P, Ferrández-Izquierdo A et al. Changes in human skin composition due to intrinsic aging: a histologic and morphometric study. *Histochem Cell Biol*. 2024;162(4):259–271. <https://doi.org/10.1007/s00418-024-02305-w>.
- Csekés E, Racková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12641. <https://doi.org/10.3390/ijms222312641>.
- Russell-Goldman E, Murphy GF. The pathobiology of skin aging: new insights into an old dilemma. *Am J Pathol*. 2020;190(7):1356–1369. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.03.007>.
- Kumper M, Steinkamp J, Zigrino P. Metalloproteinases in dermal homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323(4):C1290–C1303. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00450.2021>.
- Liu M, Lu F, Feng J. Aging and homeostasis of the hypodermis in the age-related deterioration of skin function. *Cell Death Dis*. 2024;15:443. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06818-z>.
- Hou X, Wei Z, Zouboulis CC, Ju Q. Aging in the sebaceous gland. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:909694. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.909694>.
- Wang K, Liu H, Hu Q, Wang L, Liu J, Zheng Z et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7:374. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8>.
- Cai Y, Song W, Li J, Jing Y, Liang C, Zhang L et al. The landscape of aging. *Sci China Life Sci*. 2022;65(12):2354–2454. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2161-3>.
- Song S, Tchkonja T, Jiang J, Kirkland JL, Sun Y. Targeting senescent cells for a healthier aging: challenges and opportunities. *Adv Sci*. 2020;7(23):2002611. <https://doi.org/10.1002/adv.2002611>.
- Grönninger E, Max H, Lyko F. Skin Rejuvenation by Modulation of DNA Methylation. *Exp Dermatol*. 2024;33(10):e70005. <https://doi.org/10.1111/exd.70005>.
- Vladimir K, Perisic MM, Storga M, Mostashari A, Khanin R. Epigenetics insights from perceived facial aging. *Clinical Epigenetics*. 2023;15(1):176. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01590-x>.
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):3156. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.
- Boron M, Zonari A, Oliveira C, Alkatib K, Ochoa Cruz EA, Brace LE, Carvalho J. Highly accurate skin-specific methylome analysis algorithm as a platform to screen and validate therapeutics for healthy aging. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):1–16. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00899-1>.
- Adhikari S, Curtis PD. DNA methyltransferases and epigenetic regulation in bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*. 2016;40(5):575–591. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw023>.
- Li Y, Zhang Z, Chen J, Liu W, Lai W, Liu B et al. Stella safeguards the oocyte methylome by preventing de novo methylation mediated by DNMT1. *Nature*. 2018;564:136–140. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0751-5>.
- Verma N, Pan H, Dore LC, Shukla A, Li QV, Pelham-Webb B et al. TET proteins safeguard bivalent promoters from de novo methylation in human embryonic stem cells. *Nat Genet*. 2018;50:83–95. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0002-y>.
- Ginno PA, Gaidatzis D, Feldmann A, Hoerner L, Imanci D, Burger L et al. A genome-scale map of DNA methylation turnover identifies site-specific dependencies of DNMT and TET activity. *Nat Commun*. 2020;11(1):2680. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16354-x>.
- Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*. 2015;517(7534):321–326. <https://doi.org/10.1038/nature14192>.
- Yin Y, Morgunova E, Jolma A, Kaasinen E, Sahu B, Khund-Sayeed S et al. Impact of cytosine methylation on DNA binding specificities of human transcription factors. *Science*. 2017;356(6337):eaaj2239. <https://doi.org/10.1126/science.aaj2239>.
- Grönninger E, Weber B, Heil O, Peters N, Stab F, Wenck H et al. Aging and chronic sun exposure cause distinct epigenetic changes in human skin. *PLoS Genetics*. 2010;6(5):e1000971. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000971>.
- Liamry JN, Humardani F, Chandra G, Mulyanata LT, Kok T, Irawati F et al. Exploring the impact of diabetes on aging: insights from TERT and COL1A1 methylation. *Turk J Biol*. 2024;48(4):257–266. <https://doi.org/10.55730/1300-0152.2701>.
- Dermitzakis I, Kyriakoudi SA, Chatzianagnosti S, Chatzi D, Vakirlis E, Meditskou S et al. Epigenetics in skin homeostasis and ageing. *Epigenomes*. 2025;9(1):3. <https://doi.org/10.3390/epigenomes9010003>.
- Shin N-H, Trang DT, Hong W-J, Kang K, Chuluuntsetseg J, Moon J-K et al. Increased histone acetylation and decreased expression of specific histone deacetylases in ultraviolet-irradiated and intrinsically aged human skin in vivo. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):260. <https://doi.org/10.3390/ijms21010260>.
- Bielach-Bazyluk A, Zbroch E, Mysliwiec H, Rydzewska-Rosolowska A, Kakareko K, Flisiak I, Hryszko T, Sirtuin 1 and Skin: Implications in Intrinsic and Extrinsic Aging – A Systematic Review. *Cells*. 2021;10(4):813. <https://doi.org/10.3390/cells10040813>.
- Reolid A, Munoz-Aceituno E, Abad-Santos F, Ovejero-Benito MC, Dauden E. Epigenetics in non-tumor immune-mediated skin diseases. *Mol Diagn Ther*. 2021;25(2):137–161. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00507-1>.
- Stafa K, Rella A, Eagle W, Dong K, Morris K, Layman D et al. miR-146a is a critical target associated with multiple biological pathways of skin aging. *Front Physiol*. 2024;15:1291344. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1291344>.
- Morales S, Monzo M, Navarro A. Epigenetic regulation mechanisms of microRNA expression. *Biomol Concepts*. 2017;8(5-6):203–212. <https://doi.org/10.1515/bmc-2017-0024>.
- Dasgupta N, Arnold R, Equey A, Gandhi A, Adams PD. The role of the dynamic epigenetic landscape in senescence: orchestrating SASP expression. *npj Aging*. 2024;10:48. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00172-2>.

33. Chin T, Lee XE, Ng PY, Lee Y, Dreesen O. The role of cellular senescence in skin aging and age-related skin pathologies. *Front Physiol.* 2023;14:1297637. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1297637>.
34. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev.* 2020;34:1565–1576. <https://doi.org/10.1101/gad.343129.120>.
35. Dal Pozzo L, Xu Z, Lin S, Wang J, Wang Y, Enechojo OS et al. Role of epigenetics in the regulation of skin aging and geroprotective intervention: a new sight. *Biomed Pharmacother.* 2024;174:116592. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116592>.
36. Carneiro VC, Lyko F. Rapid Epigenetic Adaptation in Animals and Its Role in Invasiveness. *Integr Comp Biol.* 2020;60(2):267–274. <http://doi.org/10.1016/j.icb.2014.02.045>.
37. Haykal D, Flament F, Mora P, Balooch G, Cartier H. Unlocking Longevity in Aesthetic Dermatology: Epigenetics, Aging, and Personalized Care. *Int J Dermatol.* 2025. <https://doi.org/10.1111/ijd.17725>.
38. Тлиш ММ, Сашко МИ, Шавилова МЕ, Болтава АЮ, Псавок ФА. Отсроченное осложнение после контурной пластики губ препаратом на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай. *Consilium Medicum.* 2025;27(6):333–336. <https://doi.org/10.26442/20751753.2025.6.203309>.
Tlish MM, Sashko MI, Shavilova ME, Boltava AY, Psavok FA. Delayed complication after lip contour plasticity with a hyaluronic acid-based product: a case report. *Consilium Medicum.* 2025;27(6):333–336. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2025.6.203309>.
39. Тлиш ММ, Сашко МИ, Шавилова МЕ, Кац ЮИ, Псавок ФА. Ботулотоксин в современной косметологической практике: от высокой эффективности к проблеме осложнений (анализ клинического наблюдения). *Врач.* 2024;4(4):67–71. <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-04-15>.
Tlish MM, Sashko MI, Shavilova ME, Katz Yul, Psavok FA. Botulinum toxin in modern cosmetology practice: from high efficiency to the problem of complications (analysis of clinical observation). *Vrach.* 2024;4(4):67–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-04-15>.
40. Haykal D, Will F, Cartier H, Dahan S. Epigenetic Modifications and the Role of Medical Lasers in Enhancing Skin Regeneration. *Int J Dermatol.* 2025;24(1):16780. <https://doi.org/10.1111/ijocd.16780>.
41. Тлиш ММ, Сашко МИ, Шавилова МЕ, Псавок ФА. Возможности комбинированного калий-титанилфосфатного и неодимового (KTP 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) лазерного излучения в комплексной терапии акне. *Лечащий врач.* 2022;11(25):11–15. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.11.002>.
Tlish MM, Sashko MI, Shavilova ME, Psavok FA. Possibilities of combined (KTP 532 nm and Nd:YAG 1064 nm) laser radiation in complex acne therapy. *Lechaschi Vrach.* 2022;11(25):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.11.002>.
42. Kokikian N, Arenzo J, Gasilla J, Shahabi L, Wanagat J, Kim J, Vandiver A. 857 Fractional non-ablative laser has a divergent impact on molecular markers of aging. *J Invest Dermatol.* 2024;144(8):S149. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.06.873>.
43. Minorette P, Emanuele E. Clinically Actionable Topical Strategies for Addressing the Hallmarks of Skin Aging: A Primer for Aesthetic Medicine Practitioners. *Cureus.* 2024;16 (1):e52548. <https://doi.org/10.7759/cureus.52548>.
44. Moskalev A, Chernyagina E, de Magalhães JP, Barardo D, Thoppil H, Shaposhnikov M et al. Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. *Aging.* 2015;7(9):616–628. <https://doi.org/10.18632/aging.100799>.
45. Ummarino S, Hausman C, Gaggi G, Rinaldi L, Bassal MA, Zhang Y et al. NAD modulates DNA methylation and cell differentiation. *Cells.* 2021;10(11):2986. <https://doi.org/10.3390/cells10112986>.
46. Oblong JE. The evolving role of the NAD+/nicotinamide metabolome in skin homeostasis, cellular bioenergetics, and aging. *DNA Repair.* 2014;23:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2014.04.005>.
47. Majora M, Sondenheimer K, Knechten M, Uthe I, Esser C, Schiavi A et al. HDAC inhibition improves autophagic and lysosomal function to prevent loss of subcutaneous fat in a mouse model of Cockayne syndrome. *Sci Transl Med.* 2018;10(456):eaam7510. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam7510>.
48. Gouveri E, Papanas N. The endless beauty of metformin: does it also protect from skin aging? A narrative review. *Adv Ther.* 2023;40(4):1347–1356. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02434-z>.
49. Yin Z, Guo X, Qi Y, Li P, Liang S, Xu X, Shang X. Dietary Restriction and Rapamycin Affect Brain Aging in Mice by Attenuating Age-Related DNA Methylation Changes. *Genes.* 2022;13(4):699. <https://doi.org/10.3390/genes13040699>.
50. Chung CL, Lawrence I, Hoffman M, Elgindi D, Nadhan K, Potnis M et al. Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial. *GeroScience.* 2019;41(6):861–869. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00113-y>.
51. Quan T. Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol. *Biomolecules.* 2023;13(11):1614. <https://doi.org/10.3390/biom13111614>.
52. Lovegrove A, Edwards CH, De Noni I, Patel H, El SN, Grassby T et al. Role of polysaccharides in food, digestion, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(2):237–253. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.939263>.
53. Feng X, Shang J, Wang Y, Chen Y, Liu Y. Exploring the Properties and Application Potential of β -Glucan in Skin Care. *Food Sci Nutr.* 2025;13(4):e70212. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70212>.
54. Zonari A, Brace LE, Al-Katib K, Porto WF, Foyt D, Guiang M et al. Senotherapeutic peptide treatment reduces biological age and senescence burden in human skin models. *NPJ Aging.* 2023;9(1):10. <https://doi.org/10.1038/s41514-023-00109-1>.
55. Jacczak B, Rubis B, Totori E. Potential of Naturally Derived Compounds in Telomerase and Telomere Modulation in Skin Senescence and Aging. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6381. <https://doi.org/10.3390/ijms22126381>.
56. Tarwadi KV, Agte VV. Effect of micronutrients on methylglyoxal-mediated in vitro glycation of albumin. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(2):717–725. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-0815-7>.
57. Raddatz G, Hagemann S, Aran D, Söhle J, Kulkarni PP, Kaderali L et al. Aging is associated with highly defined epigenetic changes in the human epidermis. *Epigenetics Chromatin.* 2013;6(1):36. <https://doi.org/10.1186/1756-8935-6-36>.
58. Falckenhayn C, Bienkowska A, Söhle J, Wegner K, Raddatz G, Kristof B et al. Identification of dihydromyricetin as a natural DNA methylation inhibitor with rejuvenating activity in human skin. *Front Aging.* 2024;4:1258184. <https://doi.org/10.3389/fragi.2023.1258184>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова
 Написание текста – М.Е. Шавилова
 Сбор и обработка материала – М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова
 Анализ материала – М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова
 Редактирование – М.М. Тлиш
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.М. Тлиш

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova
 Text development – Marina E. Shavilova
 Collection and processing of material – Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova
 Material analysis – Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova
 Editing – Marina M. Tlish
 Approval of the final version of the article – Marina M. Tlish

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

Information about the authors:

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

Комплексные протоколы коррекции возрастных изменений, вызванных лекарственно-индуцированной потерей подкожно-жировой клетчатки лица и тела, с помощью препаратов на основе PLA

М.А. Моржанаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

Е.В. Свечникова^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

А.А. Горская⁵, <https://orcid.org/0000-0003-0314-7035>, aa.gorskaya@gmail.com

Н.О. Артемьева⁶, <https://orcid.org/0000-0002-5619-6757>, natalya.artemeva.89@mail.ru

¹ ООО «Мелситек», клиника косметологии; 127473, Россия, Москва, 2-й Щемилковский пер., д. 4

² ООО «Мелситек», генетическая лаборатория «Melsytech Genetics»; 603087, Россия, Нижний Новгород, ул. Верхне-Печерская, д. 7д

³ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

⁴ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁵ Клиника O'LIVE; 603022, Россия, Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 31а

⁶ Экспертная многопрофильная клиника «ОМНИУС»; 119192, Россия, Москва, ул. Мосфильмовская, д. 53

Резюме

С ростом популярности агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1RA) общественность и сообщество косметологов и пластических хирургов ввели новую терминологию для характеристики некоторых непреднамеренных эффектов этих препаратов. Такие термины, как «лицо Ozempic®» и «тело Ozempic®», получили широкое распространение для обозначения потери объема тканей в результате терапии семаглутидом. Был проведен поиск в Google Trends, чтобы уточнить общественное мнение об агонистах рецептора GLP-1 и их связь с морфологическими изменениями, наблюдаемыми при медикаментозном снижении веса. Существуют некоторые данные, предполагающие, что GLP-1RA может также ускорять старение кожи, воздействуя на клетки в слое жировой ткани и подавляя их пролиферацию и метаболическую активность. GLP-1RA влияет на дермальную белую жировую ткань (DWAT) и стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ADSCs), и, возможно, на гормональную регуляцию и мышцы лица. Для коррекции изменений, связанных с риском возникновения резкого увеличения кожного лоскута и потери объема тканей, используется широкий арсенал аппаратных и инъекционных методов. Особое место занимают инъекционные коллагеностимуляторы на основе полимолочной кислоты (PLA). После введения филлеры PLA вызывают дифференциацию макрофагов в подтип M2, который, как известно, индуцирует выработку коллагена за счет увеличения экспрессии TGF-β в фибробластах и является биосовместимым материалом, который гидролизует до воды и углекислого газа. После введения микросферы PDLLA остаются локализованными в тканях, способствуя привлечению миофибробластов и ADSCs, что актуально для пациентов с лекарственно-индуцированной потерей подкожно-жировой клетчатки. В данном обзоре представлены основные методы коррекции и варианты сочетанных протоколов, приведены клинические случаи.

Ключевые слова: полимолочная кислота, векторный лифтинг, PLA, коллагеностимуляторы, Ozempic® face, Ozempic® body, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ADSCs, семаглутид

Для цитирования: Моржанаева МА, Свечникова ЕВ, Горская АА, Артемьева НО. Комплексные протоколы коррекции возрастных изменений, вызванных лекарственно-индуцированной потерей подкожно-жировой клетчатки лица и тела, с помощью препаратов на основе PLA. *Медицинский совет*. 2025;19(14):202–211. <https://doi.org/10.21518/ms2025-365>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex protocols for correction of age-related changes caused by drug-induced loss of subcutaneous fat tissue of the face and body using a PLA-based preparation

Maria A. Morzhanaeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

Elena V. Svechnikova^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Antonina A. Gorskaya⁵, <https://orcid.org/0000-0003-0314-7035>, aa.gorskaya@gmail.com

Natalya O. Artemyeva⁶, <https://orcid.org/0000-0002-5619-6757>, natalya.artemeva.89@mail.ru

¹ Melsytech LLC, Cosmetology Clinic; 4, 2nd Shchemilovsky Lane, Moscow, 127473, Russia

² Melsytech LLC, Genetic Laboratory «Melsytech Genetics»; 7d, Verkhne-Pecherskaya St., Nizhny Novgorod, 603087, Russia

³ Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

⁴ Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁵ O'LIVE Clinic; 31a, Timiryazev St., Nizhny Novgorod, 603022, Russia

⁶ Expert Multidisciplinary Clinic "OMNIUS"; 53, Mosfilmovskaya St., Moscow, 119192, Russia

Abstract

With the increasing popularity of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), the public and the cosmetic and plastic surgery community have coined new terminology to characterize some of the unintended effects of these drugs. Terms such as "Ozempic® face" and "Ozempic® body" have come into common usage to describe the loss of tissue volume resulting from semaglutide therapy. A Google Trends search was conducted to clarify public perceptions of GLP-1 receptor agonists and their relationship to the morphologic changes observed with drug-induced weight loss. There is some evidence to suggest that GLP-1RA may also accelerate skin aging by targeting cells in the adipose tissue layer and suppressing their proliferation and metabolic activity. GLP-1RA affects dermal white adipose tissue (DWAT) and adipose-derived stem cells (ADSCs), and possibly hormonal regulation and facial muscles. A wide range of hardware and injection methods are used to correct changes associated with the risk of a sharp increase in the skin flap and loss of tissue volume. A special place is occupied by injectable collagen stimulators based on polylactic acid (PLA). After administration, PLA fillers cause differentiation of macrophages into the M2 subtype, which is known to induce collagen production by increasing the expression of TGF- β in fibroblasts and is a biocompatible material that is hydrolyzed to water and carbon dioxide. After administration, PDLLA microspheres remain localized in the tissues, promoting the attraction of myofibroblasts and ADSCs, which is important in patients with drug-induced loss of subcutaneous fat. This review presents the main correction methods and options for combined protocols, and provides clinical cases.

Keywords: polylactic acid, vector lifting, PLA, collagen stimulators, Ozempic® face, Ozempic® body, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ADSCs, semaglutide

For citation: Morzhanaeva MA, Svechnikova EV, Gorskaya AA, Artemyeva NO. Complex protocols for correction of age-related changes caused by drug-induced loss of subcutaneous fat tissue of the face and body using a PLA-based preparation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):202–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-365>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) – это препараты, используемые для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ожирения. GLP-1 и GLP-1RA могут регулировать уровень глюкозы, стимулируя секрецию инсулина и снижая высвобождение глюкагона. Они также могут привести к потере веса, снижая аппетит и задерживая опорожнение желудка.

С ростом популярности GLP-1RA общественность и сообщество косметологов и пластических хирургов ввели новую терминологию для характеристики некоторых непреднамеренных эффектов этих препаратов. Такие термины, как «лицо Ozempic®» и «тело Ozempic®», получили широкое распространение для обозначения потери объема тканей в результате терапии семаглутидом.

Был проведен поиск в Google Trends, чтобы уточнить общественное мнение об агонистах рецептора GLP-1 и их связь с морфологическими изменениями, наблюдаемыми при медикаментозном снижении веса. Google Trends является общедоступным онлайн-инструментом, полезным для анализа общественного интереса к различным темам и, соответственно, для того, чтобы оставаться в курсе мировых новостей. Google Trends позволяет пользователям отслеживать популярность определенных поисковых запросов с течением времени и дает представление о том, что люди ищут в Google. Относительный объем поиска по ключевому слову в определенном регионе или стране измеряется с течением времени и отображается графически.

Для проведения данного анализа были выбраны следующие ключевые слова: Оземпик®, Семавик®, Семаглутид, Тирзетта® и Тирзепатид. Местом поиска была Россия, период – последний год, с августа 2024 г. по август 2025 г. (рис. 1).

Во втором поиске в Google Trends использовались следующие ключевые слова: Ozempic® face, Ozempic® лицо, Оземпиковое лицо, Ozempic® body, тело после Оземпика (рис. 2).

Термин «Ozempic face» был введен дерматологом Полом Джарродом Фрэнком для описания старения лица, от которого страдают многие из его пациентов, получающих GLP-1RA. Этот побочный эффект был более заметен у пациентов, получавших лечение GLP-1RA не по прямому назначению, а в качестве средства для снижения веса.

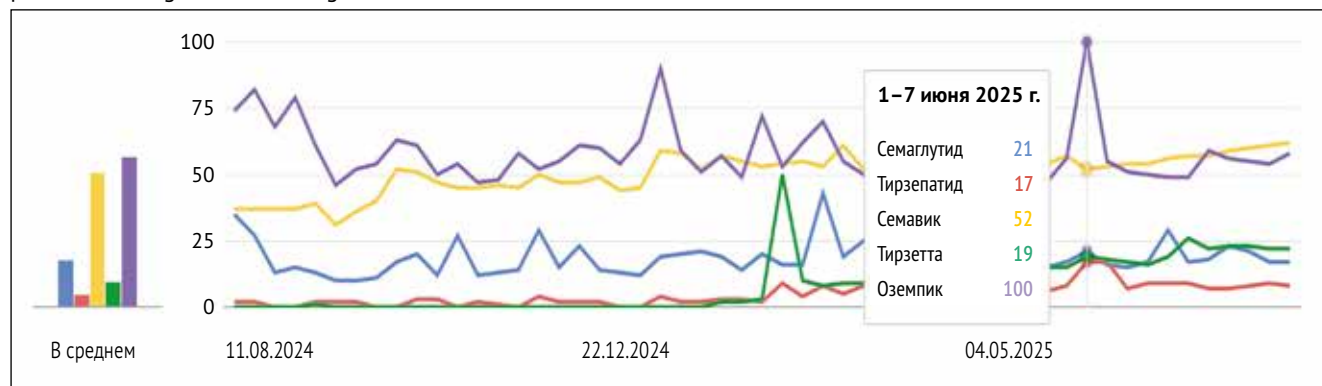
Первоначально это явление объяснялось потерей жировой ткани на лице, что может привести к избыточному кожному лоскуту иптозированию тканей. Потеря жира в определенных областях может изменить пропорции и форму лица, размер губ, щек и подбородка, изменяя его черты и, таким образом, приводя к старению [1–3]. Однако механизм, лежащий в основе эффекта «лица Оземпика», до конца не изучен.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ КОЖИ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ GLP-1RA

Одним из возможных механизмов, приводящих к Ozempic® face, является быстрая потеря жира, которая может изменить пропорции лица, приводя к его старению. «Лицо Оземпика» не является побочным эффектом,

● **Рисунок 1.** Тенденции поисковых запросов в Google по лекарствам от ожирения: «Оземпик®», «Семавик®», «Семаглутид», «Тирзетта®» и «Тирзепатид» в период с августа 2024 г. по август 2025 г.

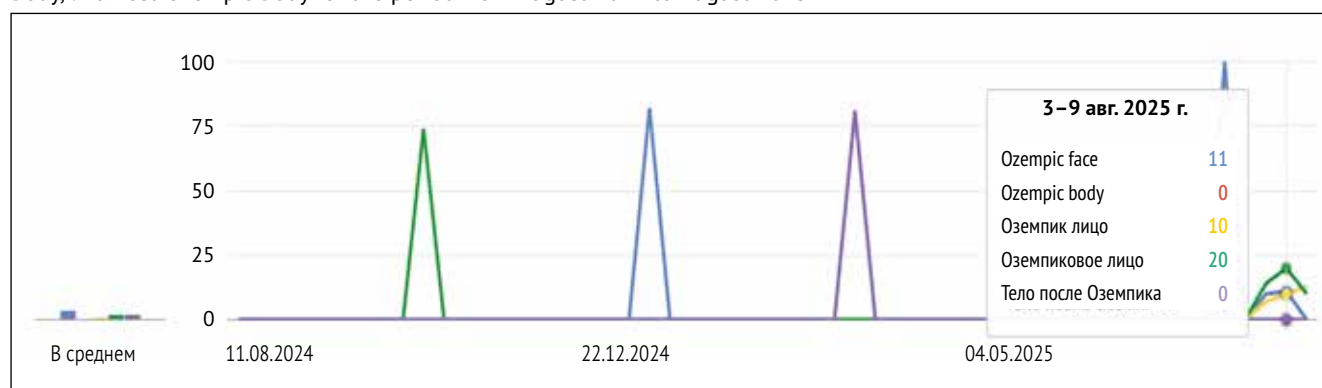
● **Figure 1.** Google search query trends for obesity drugs: Ozempic®, Semavik®, Semaglutide, Tirzetta®, and Tirzepatide in the period from August 2024 to August 2025



По оси X обозначено время, а по оси Y – относительный объем поиска в диапазоне от недостаточного количества поисковых данных (0) до максимальной популярности (100).

● **Рисунок 2.** Тенденции поисковых запросов в Google по лекарствам от ожирения с использованием ключевых слов: «Ozempic® face», «Ozempic® лицо», «Оземпиковое лицо», «Ozempic® body» и «тело после Оземпика» с августа 2024 г. по август 2025 г.

● **Figure 2.** Google search query trends for obesity drugs using keywords: Ozempic® Face, Ozempic® Face, Ozempic Face, Ozempic® Body, and Post-Ozempic Body for the period from August 2024 to August 2025



По оси X обозначено время, а по оси Y – относительный объем поиска в диапазоне от недостаточного количества поисковых данных (0) до максимальной популярности (100).

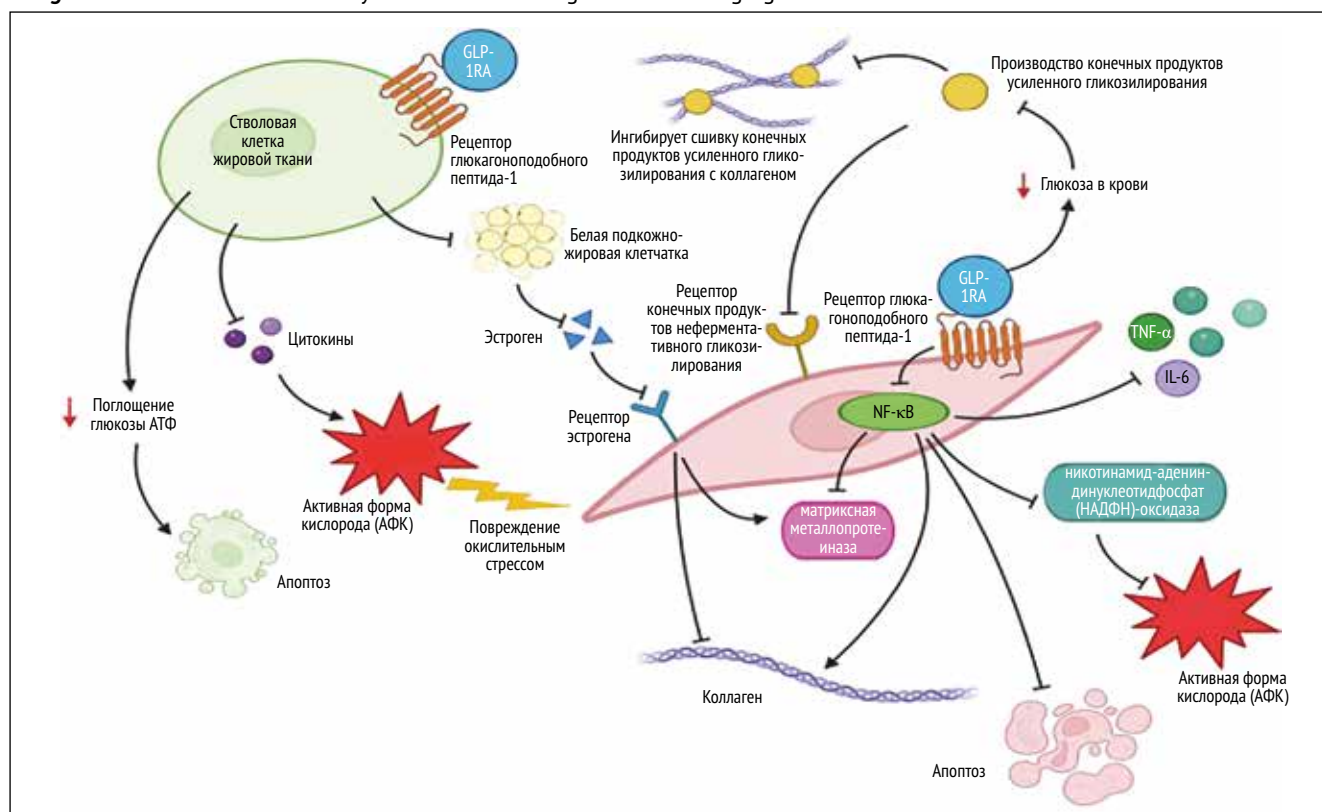
связанным исключительно с семаглутидом или другими агонистами рецептора GLP-1, а является результатом быстрой потери веса и недоедания.

Существуют некоторые данные, предполагающие, что GLP-1RA может также ускорять старение кожи, воздействуя на клетки в слое жировой ткани и подавляя их пролиферацию и метаболическую активность. Как сообщают Z. Ridha et al. [4], GLP-1RA влияет на дермальную белую жировую ткань (dermal white adipose tissue, DWAT) и стволовые клетки, полученные из жировой ткани (adipose-derived stem cells, ADSCs), и, возможно, на гормональную регуляцию и мышцы лица. Исследователи обнаружили, что рецептор GLP-1 экспрессируется на DWAT [5]. DWAT представляет собой слой адипоцитов с метаболической активностью, иммунных клеток, фибробластов и ADSCs в дерме. Было обнаружено, что объем DWAT влияет на процесс старения кожи. Стареющая кожа характеризуется уменьшенным объемом DWAT и, следовательно, уменьшенным количеством клеток, продуцирующих коллаген. Помимо снижения выработки коллагена, наблюдается повышенная активность металлопротеиназы-1 – фермента, ответственного за распад коллагена [4].

ADSCs – мезенхимальные клетки в жировой ткани, способные дифференцироваться и регенерироваться. При стимуляции ADSCs могут быстро продуцировать цитокины, гормоны и факторы роста, что приводит к омоложению кожи [4].

Исследование W.S. Kim et al. [6] показало, что ADSCs также оказывают антиоксидантное действие на фибробласты. Защита от активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), вероятно, обусловлена защитными цитокинами и другими продуктами ADSCs, такими как инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor, IGF), которые могут предотвращать окислительное повреждение фибробластов. ADSCs также взаимодействуют с фибробластами, стимулируя их миграцию, запуская выработку коллагена и способствуя заживлению ран и омоложению кожи. Эффект GLP-1RA на старение кожи, помимо потери веса, возможно, обусловлен рецепторами GLP-1 на ADSCs. GLP-1RA может активировать рецептор, расположенный на поверхности человеческих ADSCs, и ингибировать пролиферацию и дифференцировку ADSCs [7]. Снижение пролиферативной способности ADSCs может влиять на реакцию на окислительное повреждение, продукцию цитокинов и активность фибробластов. В частности, наблюдается

● **Рисунок 3.** Предполагаемые механизмы действия GLP-1RA на старение кожи
 ● **Figure 3.** Possible mechanisms by which GLP-1RA might affect skin aging



NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (фактор транскрипции, связанный с продукцией цитокинов, модулирует экспрессию факторов, включенных в клеточный рост и ингибирование апоптоза). GLP-1RA может действовать на стволовые клетки жирной кожи (ADSCs) и фибробласты через GLP-1R на их поверхности. Стимуляция рецептора снижает способность ADSCs продуцировать защитные цитокины. Отсутствие этих цитокинов стимулирует продукцию активных форм кислорода (ROS) и вызывает окислительное повреждение фибробластов. GLP-1RA также снижает потребление глюкозы ADSCs, что приводит к снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и апоптозу. Наконец, стимуляция GLP-1R на ADSCs косвенно снижает продукцию эстрогена из DWAT. Снижение количества эстрогена не может стимулировать фибробласты к продукции коллагена. GLP-1RA также может влиять на процесс старения кожи через конечные продукты гликирования (advanced glycation end-products, AGEs). GLP-1RA может снижать продукцию AGEs и, таким образом, сшивать их с коллагеном. Более того, GLP-1RA может препятствовать стимулирующему пути после активации рецептора конечных продуктов гликации (receptor for advanced glycation end-products, RAGE), ингибируя NF-κB. Это приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов, ингибированию НАДФН-оксидазы и продукции ROS, ингибированию апоптоза фибробластов, продукции коллагена и снижению активности MMP. Этот рисунок свидетельствует о двух противоречивых механизмах, посредством которых GLP-1RA может влиять на старение кожи. Влияние GLP-1RA на ADSCs указывает на ухудшение состояния кожи и ускорение ее старения. С другой стороны, GLP-1RA, снижая продукцию AGEs и ингибируя активацию конечных продуктов гликирования (RAGEs), улучшает состояние кожи и замедляет ее старение.

усиление окисления ADSCs после стимуляции рецептора [4, 7]. GLP-1RA также может снижать миграцию фибробластов и их синтетическую способность [4] (рис. 3).

Было обнаружено, что GLP-1RA действует на стволовые клетки жировой ткани человека (ADSCs) по-разному, по сравнению с другими клетками, в отношении потребления глюкозы. GLP-1 и его аналоги увеличивают потребление глюкозы в зрелых клетках, тогда как в клетках-предшественниках и ADSCs они снижают его, что может привести к снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и дефициту энергии. Снижение уровня глюкозы также может увеличить продукцию ROS, вызывая окислительные повреждения и нарушая сигнальные пути, что в конечном итоге приводит к апоптозу и некрозу [7] (рис. 3).

Другим эффектом GLP-1RA на ADSCs является изменение продукции гормонов. Снижение пролиферации и активности ADSCs снижает продукцию эстрогена и различных факторов роста [4]. Исследования показали, что низкий уровень эстрогена в коже может ускорить ее старение [8]. Фибробласты имеют рецепторы эстрогена на своей поверхности и при стимуляции могут увеличивать выработку коллагена [9]. Снижение продукции эстрогена у пациентов, получающих GLP-1RA, ингибирует синтез

коллагена и увеличивает активность металлопротеиназы-1, что приводит к деградации матричного коллагена и эластина. Кроме того, DWAT является источником продукции эстрогена, а лечение GLP-1RA снижает эти защитные гормоны старения из-за потери DWAT [4] (рис. 3).

Однако есть некоторые указания на то, что GLP-1RA может замедлить старение кожи и положительно влиять на ее здоровье. В частности, было обнаружено, что GLP-1RA снижает хроническое воспаление и уровень конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products, AGEs) (рис. 3) [10].

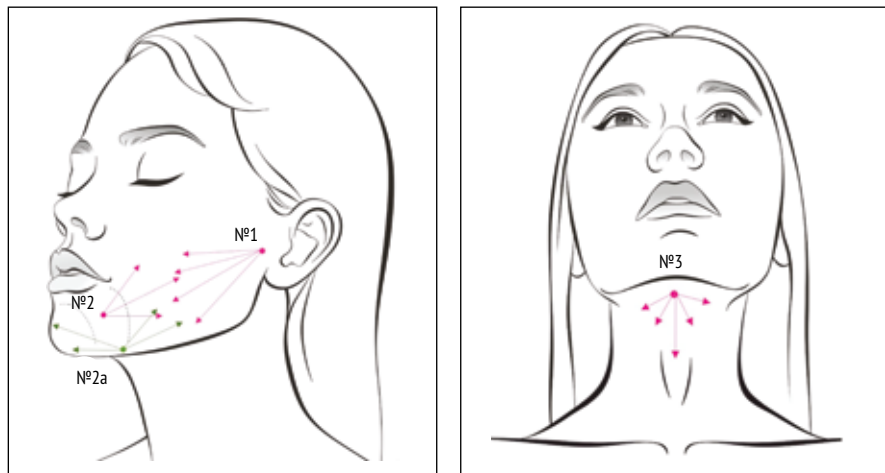
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Р, 47 лет, обратилась с жалобами на потерю объема в средней трети лица на фоне терапии GLP-1RA. Пациентке были выполнены курс заместительной коллагенотерапии (3 сессии один раз в месяц), векторный лифтинг препаратом на основе полимолочной кислоты (polylactic acid, PLA) (рис. 4), нитевой лифтинг – Mint lift fine на основе полидиоксанона (polydioxanone, PDO) в нисходящей технике и контурная пластика подбородка и губ филлерами Е.Р.Т.О. на основе гиалуроновой кислоты (рис. 4).

- **Рисунок 4.** Пациентка Р., 47 лет, с жалобами на потерю объема в средней трети лица на фоне терапии GLP-1RA, до и после комплексной коррекции
- **Figure 4.** Patient R. (47 year old) with complaints of the loss of midfacial volume during GLP-1RA therapy, before and after complex correction



- **Рисунок 5.** Техника введения препарата AestheFill на основе PLA в области лица
- **Figure 5.** Technique of injecting PLA-based AestheFill into the face area



- **Рисунок 6.** Пациентка Р., 45 лет, с жалобами на потерю объема в области ягодиц, дряблость кожи на фоне терапии GLP-1RA, до и после коррекции
- **Figure 6.** Patient R. (45 years old) with complaints of the loss of buttocks volume, skin laxity during GLP-1RA therapy, before and after correction



Введение препарата AestheFill на основе PLA

Препарат был разведен в 8 мл воды для инъекций с добавлением 1 мл лидокаина и введен через 3 точки доступа с помощью канюли 22G-50 мм (рис. 5).

Точки доступа:

1. Перед козелком уха.
2. Середина области между губо-подбородочной складкой и проекцией границы подбородочной мышцы.
- 2а. Дополнительная точка: пересечение проекции губоподбородочной складки и угла челюсти.
3. 3–5 мм ниже плотного соединительнотканного сочленения в суб-металльной зоне.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Р., 45 лет, обратилась с жалобами на потерю объема в области ягодиц, дряблость кожи на фоне терапии GLP-1RA. Пациентке был выполнен векторный лифтинг препаратом на основе PLA (рис. 6).

Введение препарата PowerFill на основе PLA

Препарат PowerFill был разведен в 18 мл воды для инъекций с добавлением 2 мл лидокаина и введен через 2 точки доступа с помощью канюли 18G-50 мм, по 5 мл с каждой стороны (рис. 7).

- **Рисунок 7.** Техника введения препарата PowerFill на основе PLA в области ягодиц
- **Figure 7.** Technique of injecting PLA-based PowerFill into the buttocks area



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка Р., 46 лет, обратилась с жалобами на дряблость кожи в области коленей на фоне терапии GLP-1RA. Пациентке были выполнены микроигольчатый RF-лифтинг с неизолированными иглами (1 сессия) и векторный лифтинг препаратом на основе PLA (рис. 8).

Введение препарата AestheFill на основе PLA

Препарат был разведен в 18 мл воды для инъекций с добавлением 2 мл лидокаина и введен через 2 точки доступа с помощью канюли 22G-50 мм, по 5 мл в каждую точку (рис. 9).

● **Рисунок 8.** Пациентка Р., 46 лет, с жалобами на дряблость кожи в области коленей на фоне терапии GLP-1RA, до и после комплексной коррекции

● **Figure 8.** Patient R. (46 years old) with complaints of skin laxity in the knees area during GLP-1RA therapy, before and after complex correction



● **Рисунок 10.** Пациентка Р., 49 лет, с жалобами на избыток кожного лоскута в области живота на фоне терапии GLP-1RA, до и после коррекции

● **Figure 10.** Patient R. (49 years old) with complaints of an excess skin flap in the abdominal area during GLP-1RA therapy, before and after correction



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

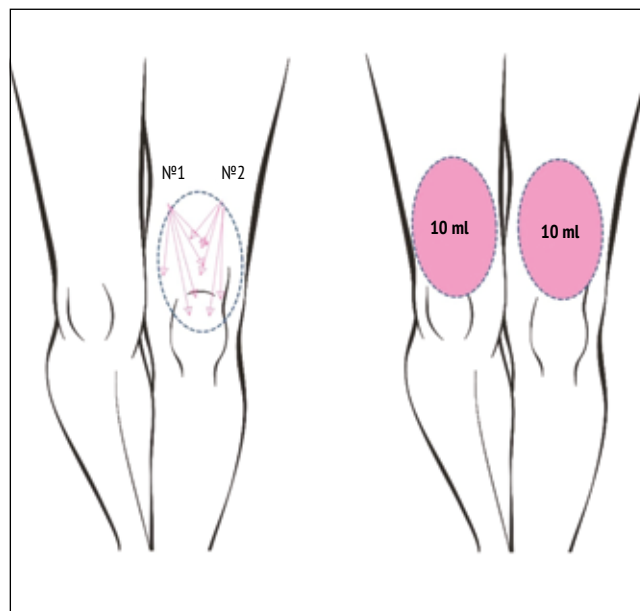
Пациентка Р., 49 лет, обратилась с жалобами на избыток кожного лоскута в области живота на фоне терапии GLP-1RA. Пациентке были выполнены микроигольчатый RF-лифтинг с неизолированными иглами (1 сессия) и векторный лифтинг препаратом AestheFill на основе PLA (рис. 10).

Введение препарата AestheFill на основе PLA

Препарат был разведен в 18 мл воды для инъекций с добавлением 2 мл лидокаина и введен через 4 точки доступа с помощью канюли 22G-50 мм, по 5 мл в каждую точку (рис. 11).

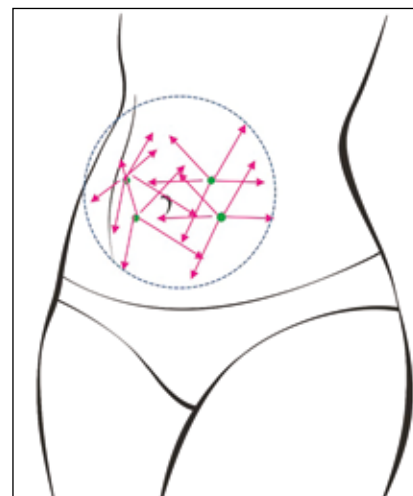
● **Рисунок 9.** Техника введения препарата AestheFill на основе PLA в области коленей

● **Figure 9.** Technique of injecting PLA-based AestheFill into the knees area



● **Рисунок 11.** Техника введения препарата AestheFill на основе PLA в области живота

● **Figure 11.** Technique of injecting PLA-based AestheFill into the abdomen area



ЭТАПЫ КОМПЛЕКСНОЙ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ И НУТРИЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТА НА ФОНЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПОТЕРИ ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

1-й этап (0–3-й мес.)

Инъекционные методы: заместительная коллагено-терапия; аминокислотно-заместительная терапия для улучшения синтетической и пролиферативной функции фибробластов, восполнения строительного материала при коллагеностимулирующих процедурах; дренажная мезотерапия с целью улучшения трофики и устранения гипоксии тканей.

Аппаратные методы: вакуумно-роликовый массаж; прессотерапия; ударно-волновая терапия.

2-й этап (3–6-й мес.)

Инъекционные методы: заместительная коллагено-терапия; аминокислотно-заместительная терапия; полинуклеотидная терапия для улучшения синтетической и пролиферативной функции фибробластов, восполнения строительного материала при коллагеностимулирующих процедурах. Инъекционные коллагеностимуляторы (полимолочная кислота, гидроксиапатит кальция) – для увеличения плотности и упругости кожи.

Аппаратные методы: массаж, прессотерапия; ударно-волновая терапия; технологии высокоинтенсивного сфокусированного электромагнитного поля (high-intensity focused electromagnetic, HIFEM) и радиочастотной энергии.

Дополнительно по показаниям: микроигольчатый RF-лифтинг – для уменьшения объема и сокращения кожного лоскута; монополярный RF-лифтинг – для стимуляции коллагеногенеза, улучшения качества кожи и лифтинга тканей; высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound, HIFU) – для компактизации жировой ткани в проблемных зонах (живот, шея, лицо); технологии HIFEM и радиочастотной энергии – для увеличения мышечной массы и силы; криолиполиз – для уменьшения объемов в локальных зонах (бока, бедра, живот).

3-й этап (6 мес. и более)

Инъекционные методы: заместительная коллагено-терапия; аминокислотно-заместительная терапия; полинуклеотидная терапия для улучшения синтетической и пролиферативной функции фибробластов, восполнения строительного материала при коллагеностимулирующих процедурах. Инъекционные коллагеностимуляторы – для увеличения плотности и упругости кожи, восполнение дефицита объема. Контурная пластика филлерами – для восстановления утраченных объемов (скулы, подбородок, ягодицы).

Аппаратные методы: микроигольчатый RF-лифтинг – для уменьшения объема и сокращения кожного лоскута; лазерные аблятивные методики – для устранения растяжек, улучшения текстуры кожи; технологии HIFEM и радиочастотной энергии – для увеличения мышечной массы и силы.

Для данной категории пациентов рекомендован средиземноморский, умеренно- или низкоуглеводный рацион с достаточным количеством клетчатки, но с учетом ее индивидуальной переносимости, особенно в период титрации GLP-1RA. Добавки пребиотиков и источники растворимых волокон повышают продукцию короткоцепочечных жирных кислот и опосредованно стимулируют эндогенную секрецию GLP-1. Рекомендовано выбирать способы приготовления пищи с низкой AGEs нагрузкой (тушение, су-вид, варка и др).

Общий белок диеты в среднем должен составлять не менее 1,2 г/кг фактической массы тела в сутки первоначально с постепенным повышением количества белка до 1,5–1,6 г/кг (при отсутствии противопоказаний), с равномерным распределением на 3–4 приема пищи. Каждый основной прием пищи должен содержать более 25–35 г белка (мясо, рыба, яйцо, творог, сыровороточный протеин). Это позволяет лучше сохранять скелетно-мышечную массу. Ключевой аминокислотой, вызывающей рост мышечной массы, является лейцин, который стимулирует рапамициновый комплекс 1 – основной сигнальный белок.

В дополнение к питанию рекомендован прием нутриентов, таких как гидролизированный коллаген в дозировке 5–10 г/сут, а также витамина С в количестве 200–500 мг/сут. Витамин С выступает кофактором лизил- и пролилгидроксилаз, необходимых для стабилизации третичной структуры коллагена. С целью модуляции воспаления в организме рекомендовано назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (EPA + DHA) в дозировке 1–2 г/сут при отсутствии противопоказаний. Медь в количестве 1–2 мг/сут является кофактором лизилоксидазы – фермента, формирующего поперечные сшивки коллагена и эластина. Цинк – 8–15 мг/сут, при этом следует не превышать дозировки и контролировать уровни меди и цинка в крови. Кремний (ортокремниевая кислота) применяется для улучшения морфологии кожи и структуры волос. Препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат и их аналоги), витамин D, карнитина хлорид и др. в сочетании с витаминами группы В (В₁, В₂, В₃, В₆, В₉, В₁₂) и микроэлементами, как правило, подбираются индивидуально на основании лабораторной диагностики.

По данным исследований, при активной физической нагрузке для роста и поддержания скелетной мускулатуры рекомендуется прием креатина моногидрата в дозировке 3 г/сут длительно, без привычной для схем приема креатина загрузки высокими дозировками.

ОБСУЖДЕНИЕ

Коллагеностимуляторы на основе PLA используются для индукции синтеза коллагена, в основном микросферы поли-L-молочной кислоты (poly-L-lactic acid, PLLA) или поли-D,L-молочной кислоты (PDLLA) [11], которые являются энантиомерами (хиральными

молекулами). PLA может индуцировать выработку коллагена даже после деградации, что отличает ее от других филлеров, целью которых является только увеличение объема лица [12]. После инъекции филлеры PLA вызывают дифференциацию макрофагов в подтип M2, который, как известно, индуцирует выработку коллагена за счет увеличения экспрессии TGF- β в фибробластах и является биосовместимым материалом, который гидролизует до воды и углекислого газа [13]. Однако из-за этих гидролитических свойств филлеры PLA производятся в лиофилизированной форме без воды, а для диспергирования микросфер PLA в растворителе во время реконструкции в качестве загустителя используют карбоксиметилцеллюлозу или гиалуроновую кислоту. При использовании этих загустителей во время реконструкции требуется исключительно много времени для растворения загустителя и диспергирования микросфер. Кроме того, микросферы гидрофобны и не растворяются в воде, поэтому существует риск возникновения побочных эффектов из-за агрегации частиц при попадании гидрофильного загустителя в организм [14–16].

Препараты AestheFill (регистрационное удостоверение Росздравнадзора РФ ПЗН 2018/7416 от 04.03.2019) и PowerFill (регистрационное удостоверение Росздравнадзора РФ ПЗН 2018/7434 от 24.04.2024) – это препараты на основе PDLLA от южнокорейской компании REGEN Biotech, используемые в косметологии для омоложения и коррекции контуров лица и тела.

L-молочная кислота и D-молочная кислота представляют собой два энантиомера молочной кислоты, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но различающиеся по трехмерной структуре, что обуславливает различные фармакологические свойства.

Хотя PDLLA разлагается быстрее, чем PLLA [17], она демонстрирует повышенную механическую стабильность по сравнению с PLLA. Это преимущество обусловлено уникальным стереоизомерным составом PDLLA, который приводит к аморфной полимерной структуре, в отличие от полукристаллической, регулярной цепной структуры PLLA. PDLLA имеет нерегулярную цепь со случайным распределением L- и D-молочных кислот, что предотвращает образование крупных кристаллических областей.

Внешняя структура PDLLA сферическая и пенная, что минимизирует повреждение окружающих тканей. Внутренняя часть характеризуется запатентованной сетчато-пористой структурой, что повышает биосовместимость и биоразлагаемость. Эта губчатая структура увеличивает площадь поверхности, обеспечивая основу для формирования новой ткани, сохраняя при этом объем даже после исчезновения первоначального механического напряжения, что обеспечивает более быстрый и продолжительный эффект. Она также обеспечивает медленное разложение «изнутри», предотвращая резкие изменения кислотности вокруг частиц [18].

После инъекции микросферы PDLLA остаются локализованными в ткани, способствуя привлечению

миофибробластов и ADSCs, что актуально для пациентов с лекарственно-индуцированной потерей подкожно-жировой клетчатки. Миофибробласты наблюдаются среди микросфер уже через 2 нед. после инъекции, продолжая пролиферировать и в конечном итоге проникая в пористые частицы PDLLA. К 4-й нед. внеклеточный коллаген 1-го типа наблюдается в пространствах между микросферами и на их внешних поверхностях. К 20-й нед. синтез коллагена становится очевидным внутри отдельных частиц [19]. Кроме того, в моделях клеточного старения было обнаружено, что PDLLA индуцирует поляризацию макрофагов M2, что, как было показано, увеличивает экспрессию NRF2 и IL-10, улучшая выживаемость ADSCs и поддерживая противовоспалительные реакции. Было показано, что кондиционированная PDLLA среда из макрофагов снижает клеточное старение, увеличивает экспрессию TGF- β и FGF-2, а при использовании на стареющих ADSCs усиливает экспрессию коллагена 1 α 1 и 3 α 1, одновременно снижая NF- κ B и MMP2/3/9, что способствует стабильности матрикса [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденции поисковых запросов в Google по лекарствам от ожирения – Оземпик®, Семавик®, Семаглутид, Тирзетта® и Тирзепатид – с августа 2024 г. по август 2025 г. демонстрируют значительный интерес среди населения России, особенно в период с 1 по 7 июня 2025 г.

Тенденции поисковых запросов в Google по лекарствам от ожирения с использованием ключевых слов «Ozempic® face», «Ozempic® лицо», «Оземпиковое лицо», «Ozempic® body» и «тело после Оземпика» с августа 2024 г. по август 2025 г. показали вариабельность, при этом в период с 3 по 9 августа 2025 г. данные запросы имели низкую популярность.

Ozempic® face и старение лица наблюдались как побочные эффекты у многих пациентов после терапии GLP-1RA при СД2 и ожирении. Однако эти препараты могут снижать системное воспаление и, возможно, улучшать здоровье кожи. Быстрая потеря веса, наблюдаемая при применении GLP-1RA, связана со старением лица. Однако последние данные указывают на дополнительные патофизиологические механизмы этого побочного эффекта.

Применение препаратов на основе PLA в комплексных протоколах коррекции при Ozempic® face и Ozempic® body является обоснованным и имеет широкий терапевтический профиль. Прежде всего, их назначение оптимально с целью улучшения качества кожи, стимуляции синтеза коллагена, а также рационально при коррекции дефицита объема в области ягодиц.



Поступила / Received 21.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2025
Принята в печать / Accepted 23.08.2025

Список литературы / References

- Mansour MR, Hannawa OM, Yaldo MM, Nageeb EM, Chaiyasate K. The rise of "Ozempic Face": Analyzing trends and treatment challenges associated with rapid facial weight loss induced by GLP-1 agonists. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024;96:225–227. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2024.07.051>.
- Tay JQ. Ozempic face: A new challenge for facial plastic surgeons. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023;81:97–98. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.04.057>.
- Carboni A, Woessner S, Martini O, Marroquin NA, Waller J. Natural Weight Loss or "Ozempic Face": Demystifying A Social Media Phenomenon. *J Drugs Dermatol*. 2024;23(1):1367–1368. <https://doi.org/10.36849/JDD.7613>.
- Ridha Z, Fabi SG, Zubar R, Dayan SH. Decoding the Implications of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Accelerated Facial and Skin Aging. *Aesthet Surg J*. 2024;44(11):NP809–NP818. <https://doi.org/10.1093/asj/sjae132>.
- Kim Chung le T, Hosaka T, Yoshida M, Harada N, Sakaue H, Sakai T, Nakaya Y. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(3):613–618. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.015>.
- Kim WS, Park BS, Kim HK, Park JS, Kim KJ, Choi JS et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci*. 2008;49(2):133–142. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.08.004>.
- Cantini G, Di Franco A, Samavat J, Forti G, Mannucci E, Luconi M. Effect of liraglutide on proliferation and differentiation of human adipose stem cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;402:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.12.021>.
- Zouboulis CC, Gould K. Premature skin ageing signs due to androgen deprivation therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):e197–e198. <https://doi.org/10.1111/jdv.19554>.
- Zhang L, Li P, Tang Z, Dou Q, Feng B. Effects of GLP-1 receptor analogue liraglutide and DPP-4 inhibitor vildagliptin on the bone metabolism in ApoE^{-/-} mice. *Ann Transl Med*. 2019;7(16):369. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.74>.
- Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab*. 2018;28(3):337–352. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.014>.
- Doyle AG, Herbein G, Montaner LJ, Minty AJ, Caput D, Ferrara P, Gordon S. Interleukin-13 alters the activation state of murine macrophages in vitro: comparison with interleukin-4 and interferon-gamma. *Eur J Immunol*. 1994;24(6):1441–1445. <https://doi.org/10.1002/eji.1830240630>.
- Wu YH, Cheng ML, Ho HY, Chiu DT, Wang TC. Telomerase prevents accelerated senescence in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient human fibroblasts. *J Biomed Sci*. 2009;16(1):18. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-16-18>.
- Kim HJ, Kim B, Byun HJ, Yu L, Nguyen TM, Nguyen TH et al. Resolvin D1 Suppresses H₂O₂-Induced Senescence in Fibroblasts by Inducing Autophagy through the miR-1299/ARG2/ARL1 Axis. *Antioxidants*. 2021;10(12):1924. <https://doi.org/10.3390/antiox10121924>.
- Saw CL, Yang AY, Huang MT, Liu Y, Lee JH, Khor TO et al. Nrf2 null enhances UVB-induced skin inflammation and extracellular matrix damages. *Cell Biosci*. 2014;4:39. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-4-39>.
- Oh S, Rho NK, Byun KA, Yang JY, Sun HJ, Jang M et al. Combined Treatment of Monopolar and Bipolar Radiofrequency Increases Skin Elasticity by Decreasing the Accumulation of Advanced Glycated End Products in Aged Animal Skin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):2993. <https://doi.org/10.3390/ijms23062993>.
- Duan W, Zhang R, Guo Y, Jiang Y, Huang Y, Jiang H, Li C. Nrf2 activity is lost in the spinal cord and its astrocytes of aged mice. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2009;45(7):388–397. <https://doi.org/10.1007/s11626-009-9194-5>.
- Magacho-Vieira FN, Vieira AO, Soares A Jr, Alvarenga HCL, de Oliveira Junior IRA, Daher JAC et al. Consensus Recommendations for the Reconstitution and Aesthetic Use of Poly-D,L-Lactic Acid Microspheres. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2755–2765. <https://doi.org/10.2147/CCID.S497691>.
- Lee KWA, Chan LKW, Lee AWK, Lee CH, Wong STH, Yi KH. Poly-D,L-lactic Acid (PDLLA) Application in Dermatology: A Literature Review. *Polymers*. 2024;16(18):2583. <https://doi.org/10.3390/polym16182583>.
- Lin CY, Lin JY, Yang DY, Lee SH, Kim JY, Kang M. Efficacy and safety of poly-D,L-lactic acid microspheres as subdermal fillers in animals. *Plast Aesthet Res*. 2019;6:16. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2019.23>.
- Oh S, Seo SB, Kim G, Batsukh S, Park CH, Son KH, Byun K. Poly-D,L-Lactic Acid Filler Increases Extracellular Matrix by Modulating Macrophages and Adipose-Derived Stem Cells in Aged Animal Skin. *Antioxidants*. 2023;12(6):1204. <https://doi.org/10.3390/antiox12061204>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Свечникова

Написание текста – Н.О. Артемьева, М.А. Моржанаева, А.А. Горская

Сбор и обработка материала – Н.О. Артемьева, М.А. Моржанаева, А.А. Горская

Обзор литературы – Н.О. Артемьева, М.А. Моржанаева, А.А. Горская

Редактирование – Е.В. Свечникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Свечникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Svechnikova

Text development – Natalya O. Artemyeva, Maria A. Morzhanaeva, Antonina A. Gorskaya

Collection and processing of material – Natalya O. Artemyeva, Maria A. Morzhanaeva, Antonina A. Gorskaya

Literature review – Natalya O. Artemyeva, Maria A. Morzhanaeva, Antonina A. Gorskaya

Editing – Elena V. Svechnikova

Approval of the final version of the article – Elena V. Svechnikova

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:

Моржанаева Мария Андреевна, к.м.н., врач-косметолог, генетический консультант, ООО «Мелситек», клиника косметологии; 127473, Россия, Москва, 2-й Щемилковский пер., д. 4; ООО «Мелситек», генетическая лаборатория "Melsytech Genetics"; 603087, Россия, Нижний Новгород, ул. Верхне-Печерская, д. 7д maria_morzhanaeva@mail.ru

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

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

Артемьева Наталья Олеговна, к.м.н., врач-диетолог, генетик, экспертная многопрофильная клиника «ОМНИУС»; 119192, Россия, Москва, ул. Мосфильмовская, д. 53; natalya.artemeva.89@mail.ru

Information about the authors:

Maria A. Morzhanaeva, Cand. Sci. (Med.), Cosmetologist, Expert genetic, Melsytech LLC, Cosmetology Clinic; 4, 2nd Shchemilovsky Lane, Moscow, 127473, Russia; Melsytech LLC, Genetic Laboratory "Melsytech Genetics"; 7d, Verkhne-Pecherskaya St., Nizhny Novgorod, 603087, Russia; maria_morzhanaeva@mail.ru

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

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

Natalya O. Artemeva, Cand. Sci. (Med.), Nutritionist, Geneticist, Expert Multidisciplinary Clinic "OMNIUS"; 53, Mosfilmovskaya St., Moscow, 119192, Russia; natalya.artemeva.89@mail.ru

Эпидемиология гнездной алопеции и ее ассоциации с atopическим дерматитом: сравнительный анализ данных Московского центра дерматовенерологии и косметологии и федерального регистра

А.Г. Гаджигороева^{1,2}, Н.Н. Потекаев^{1,3}, Г.П. Терещенко^{1,2,✉}, gala_ter@mail.ru, О.В. Жукова^{1,2}, О.Л. Новожилова¹, Э.В. Толстогузова¹, Е.М. Березовская¹, Д.Ю. Вурдов⁴, Е.П. Питерская⁵

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

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

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

⁴ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Введение. Одним из частых сопутствующих заболеваний гнездной алопеции является atopический дерматит. Имеющиеся эпидемиологические сведения по гнездной алопеции и ее ассоциации с atopическим дерматитом остаются противоречивыми и недостаточно изученными, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель. Изучить эпидемиологические характеристики гнездной алопеции в Москве и ее ассоциацию с atopическим дерматитом на основании популяционных и регистровых данных.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование на основе анализа медицинской документации пациентов с диагнозами «гнездная алопеция» и «atopический дерматит», находившихся под наблюдением в Московском центре дерматовенерологии и косметологии за 2020–2024 гг. Использованы данные федеральной статистики (форма №12), амбулаторных карт (№025/у-04) и специализированного регистра гнездной алопеции. Рассчитаны показатели на 100 тыс. населения.

Результаты. За 2020–2024 гг. выявлены существенные различия в эпидемиологии гнездной алопеции ($p < 0,001$): распространенность среди детей (36,8/100 тыс.) в 2,7 раза превышала взрослые показатели (13,7/100 тыс.), заболеваемость – 22,2 против 7,9/100 000 в год. Общий прирост заболеваемости составил +83,3%, распространенности – +62,6% ($p < 0,001$). Ассоциация гнездной алопеции с atopическим дерматитом была значимой ($p < 0,001$): общая частота 2,66% (95% ДИ: 2,37–2,95), у детей выше (4,09%; ОШ = 8,3, 95% ДИ: 7,1–9,7), чем у взрослых (1,85%; ОШ = 14,1, 95% ДИ: 11,9–16,7). Наибольший прирост показателей отмечен в 2021 г. В регистре взрослых пациентов с гнездной алопецией atopический дерматит встречался у 15,9% (64/403).

Выводы. Достоверная возраст-зависимая ассоциация между гнездной алопецией и atopическим дерматитом подтверждает роль atopического дерматита как установленного фактора риска гнездной алопеции. Регистровые данные позволяют получить более точные сведения о коморбидных патологиях. Результаты обосновывают целесообразность скрининга atopии у пациентов с гнездной алопецией и необходимость междисциплинарного подхода к их ведению.

Ключевые слова: гнездная алопеция, atopический дерматит, заболеваемость, распространенность, ассоциация

Для цитирования: Гаджигороева АГ, Потекаев НН, Терещенко ГП, Жукова ОВ, Новожилова ОЛ, Толстогузова ОЛ, Березовская ЕМ, Вурдов ЮД, Питерская ЕП. Эпидемиология гнездной алопеции и ее ассоциации с atopическим дерматитом: сравнительный анализ данных Московского центра дерматовенерологии и косметологии и федерального регистра. *Медицинский совет.* 2025;19(14):212–223. <https://doi.org/10.21518/ms2025-329>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiology of alopecia areata and its association with atopic dermatitis: A comparative analysis of data from the Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology and the Federal Registry

Aida G. Gadzhigorieva^{1,2}, Nikolay N. Potekhaev^{1,3}, Galina P. Tereshchenko^{1,2,✉}, gala_ter@mail.ru, Olga V. Zhukova^{1,2}, Olga L. Novozhilova¹, Elvira V. Tolstoguzova¹, Elena M. Berezovskaya¹, Denis Yu. Vurdov⁴, Ekaterina P. Pitserskaya⁵

- 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 Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare; 11, Dobrolyubov St., Moscow, 127254, Russia
⁵ National Medical Research Center of Endocrinology named after Academician I.I. Dedov; 11, Dmitriy Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

Abstract

Introduction. One of the frequent comorbid conditions in alopecia areata is atopic dermatitis. Existing epidemiological data on alopecia areata and its association with atopic dermatitis remain contradictory and insufficiently studied, which underscores the relevance of this research.

Aim. To study the epidemiological characteristics of alopecia areata in Moscow and its association with atopic dermatitis based on population and registry data.

Materials and methods. A multicenter retrospective cohort study was conducted by analyzing medical records of patients diagnosed with alopecia areata and atopic dermatitis monitored at the Moscow Center for Dermatovenereology and Cosmetology from 2020 to 2024. Federal statistics (Form No. 12), outpatient records (No. 025/u-04), and a specialized alopecia areata registry were used. Rates per 100 000 population were calculated.

Results. Significant differences in alopecia areata epidemiology were found ($p < 0.001$): prevalence in children (36.8/100 000) was 2.7 times higher than in adults (13.7/100 000), incidence – 22.2 vs. 7.9/100 000/year. Overall morbidity increased by +83.3%, prevalence by +62.6% ($p < 0.001$). The association between alopecia areata and atopic dermatitis was significant ($p < 0.001$): overall frequency 2.66% (95% CI: 2.37–2.95), higher in children (4.09%; OR = 8.3, 95% CI: 7.1–9.7) than adults (1.85%; OR = 14.1, 95% CI: 11.9–16.7). The highest increase occurred in 2021. In the adult alopecia areata registry, atopic dermatitis was present in 15.9% (64/403).

Conclusions. The significant age-dependent association between alopecia areata and atopic dermatitis confirms atopic dermatitis as an established risk factor. Registry data provide more accurate information on comorbidities. The results justify screening for atopy in alopecia areata patients and the need for a multidisciplinary management approach.

Keywords: alopecia areata, atopic dermatitis, incidence, prevalence, association

For citation: Gadzhigorieva AG, Potekaev NN, Tereshchenko GP, Zhukova OV, Novozhilova OL, Tolstoguzova EV, Berezovskaya EM, Vurdov DYu, Pitserskaya EP. Epidemiology of alopecia areata and its association with atopic dermatitis: A comparative analysis of data from the Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology and the Federal Registry. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(14):212–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-329>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается увеличение числа аутоиммунных заболеваний, включая патологии дерматологического профиля. Это связывают с комплексным влиянием различных факторов, таких как экологическое загрязнение, хронические стрессы, нарушения микробиома, изменения пищевого рациона, инфекционные агенты, применение определенных лекарственных препаратов и др. [1]. В настоящее время насчитывается около 140 аутоиммунных патологий, поражающих различные ткани и органы [2]. Одной из них является гнездная алопеция (ГА), относящаяся к органоспецифическим заболеваниям и возникающая в результате аутоиммунного повреждения волосяных фолликулов [3]. В тяжелых случаях заболевание приводит к стойкой и обширной потере волос, что оказывает выраженное негативное воздействие на психическое здоровье и качество жизни пациентов [4, 5]. Это делает ГА не только медицинской, но и социально-психологической проблемой, требующей комплексного подхода. Изучение эпидемиологии ГА позволяет выявить закономерности распространения, связь с генетическими, экологическими и стрессовыми факторами, а также коморбидными состояниями. Кроме того,

понимание эпидемиологического профиля болезни помогает бороться со стигматизацией пациентов, формируя основу для информированных решений в клинической практике и общественном здравоохранении. Однако получение достоверных эпидемиологических данных затруднено в связи с характерными особенностями ГА: непредсказуемостью течения, высокой вероятностью рецидивов в любом возрасте и значительной вариабельностью клинических проявлений [6, 7]. Имеющиеся глобальные эпидемиологические сведения по ГА отличаются существенной противоречивостью, что отражает как реальные географические различия, так и методологические проблемы исследований.

Современная клиническая практика сталкивается с высокой распространенностью коморбидных патологий, что актуализирует задачу их системного изучения и поиск персонализированных подходов к терапии. В настоящее время большое внимание уделяется изучению коморбидности ГА с atopическими заболеваниями, прежде всего с atopическим дерматитом (АтД) [8, 9]. ГА рассматривается как одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с АтД. По некоторым данным, частота встречаемости ГА среди пациентов с АтД превышает популяционные показатели

приблизительно в 10 раз. При этом установлена двуправленная ассоциация: до 30% пациентов с ГА имеют проявления АтД [10, 11]. Иммунологические исследования указывают на общие механизмы развития ГА и АтД, связанные с дисрегуляцией Th2-опосредованного ответа и участием сигнальных путей JAK-STAT, что не только углубляет понимание патогенеза, но и открывает возможности применения определенных терапевтических средств, одновременно воздействующих на оба заболевания [12–14].

Создание регистров является важным инструментом в современной системе здравоохранения, позволяя не только систематизировать данные о заболевании, лечении и динамике состояния пациентов, но и выявить закономерности, которые невозможно отследить в рамках разрозненных клинических наблюдений [15]. Для стандартизации регистрации пациентов с ГА и получения более полных сведений о клинко-эпидемиологических особенностях заболевания, спектре коморбидных патологий и применяемых терапевтических стратегиях в 2020 г. в России был запущен федеральный регистр пациентов с ГА, включающий лиц старше 18 лет. Однако эпидемиологические данные по ГА и ее ассоциации с АтД в нашей стране по-прежнему остаются недостаточными, что определяет актуальность настоящего исследования. Изучение эпидемиологических аспектов ассоциации ГА и АтД позволяет не только выявить группы риска, совершенствовать прогностические модели развития заболеваний, но и оптимизировать терапевтические подходы. Это имеет особое значение в детской популяции, поскольку своевременная диагностика сочетанной патологии способствует предотвращению развития тяжелых форм заболеваний, улучшая качество жизни пациентов.

Цель – изучить эпидемиологические характеристики ГА в г. Москве и ее ассоциацию с АтД на основании популяционных и регистровых данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование на основе анализа медицинской документации пациентов, находившихся под наблюдением в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (МНПЦДК) и включенных в регистр по ГА в период с января 2020 г. по декабрь 2024 г.

В качестве источника информации были использованы данные формы №12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и приложения «Дерматозы», разработанного к нему сотрудниками ГБУЗ МНПЦДК. Для расчета уровня заболеваемости в интенсивных показателях на 100 тыс. населения использованы данные Федеральной службы государственной статистики о численности населения г. Москвы за период 2020–2024 гг. Эпидемиологические данные были

извлечены из первичной медицинской документации, включающей учетную форму №025/у-04 «Медицинская карта амбулаторного больного» и учетную форму №025/у-04/у «Талон амбулаторного пациента», а также «Амбулаторную карту пациента с гнездной алопецией», рекомендованную Департаментом здравоохранения Москвы и включенную в перечень обязательной медицинской документации для пациентов с ГА, состоящих в регистре [16]. Извлечение эпидемиологических данных проводилось по двум возрастным категориям: дети (0–17 лет) и взрослые (18 лет и старше). В исследование включены пациенты с диагнозами «Гнездная алопеция» (коды МКБ-10: L63.0 (тотальная алопеция), L63.1 (универсальная алопеция), L63.2 (офиазис) и L63.8 (другие формы гнездной алопеции); «Атопический дерматит» (код МКБ-10: L20.8).

В качестве методов сбора данных применялись: кабинетное исследование (сбор данных из электронных и бумажных медицинских карт, регистра), контент-анализ (систематизация текстовых записей) и перекрестная проверка данных (исключение дублирования пациентов в разных центрах). Для оценки ассоциации ГА и АтД учитывалось наличие подтвержденного диагноза АтД в медицинской документации пациентов с ГА.

Учитывая, что МНПЦДК является крупнейшим государственным специализированным учреждением дерматологического профиля, представленные данные можно считать репрезентативными для Москвы. В дальнейшем анализе они рассматриваются как условно отражающие показатели московской популяции.

Критерии включения: подтвержденный диагноз «гнездная алопеция» и/или «атопический дерматит»; наличие полных данных за период наблюдения.

Критерии невключения: неподтвержденные диагнозы «гнездная алопеция» и «атопический дерматит».

Статистические методы

Анализ данных проводился с использованием пакета Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Описательная статистика включала расчет абсолютных и относительных показателей (распространенность, заболеваемость) в виде n/N (%), а также определение средних значений с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Для обеспечения сопоставимости данных между группами проводилась стандартизация показателей на 100 тыс. населения. Сравнение групп (дети 0–17 лет и взрослые ≥ 18 лет) выполнялось с помощью двухвыборочного t -теста Уэлча. Для анализа таблиц сопряженности применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса при малых выборках; в случаях, когда ожидаемые частоты были менее 5, использовался точный тест Фишера. Для контроля уровня ложноположительных результатов при множественных сравнениях применялась коррекция Бенджамини – Хохберга. Оценка силы ассоциации между ГА и АтД проводилась с помощью отношения шансов (ОШ) с расчетом 95%-ного ДИ методом Вулфа. Интерпретация силы связи основывалась на величине ОШ: значения 2–5 считались умеренными, 5–10 – высокими, а более 10 – очень

высокими. Однородность ОШ между возрастными группами проверялась с использованием теста Бреслоу – Дэя, а итоговые показатели ОШ по группам рассчитывались с помощью метода Мантеля – Хензеля. Анализ коморбидностей в регистре пациентов включал частотное распределение сопутствующих заболеваний с расчетом их доли в общей структуре патологий. Для анализа динамики показателей за 2020–2024 гг. рассчитывался процентный прирост (абсолютный и относительный), а также среднегодовой темп роста (CAGR) по формуле сложных процентов. Временные тенденции выявлялись с помощью линейного регрессионного анализа. Уровень статистической значимости во всех тестах принимался за $p < 0,05$. Графическое представление данных выполнялось в Microsoft Excel.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ (протокол №58 от 31 марта 2022 г.). Данные обрабатывались обезличенно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

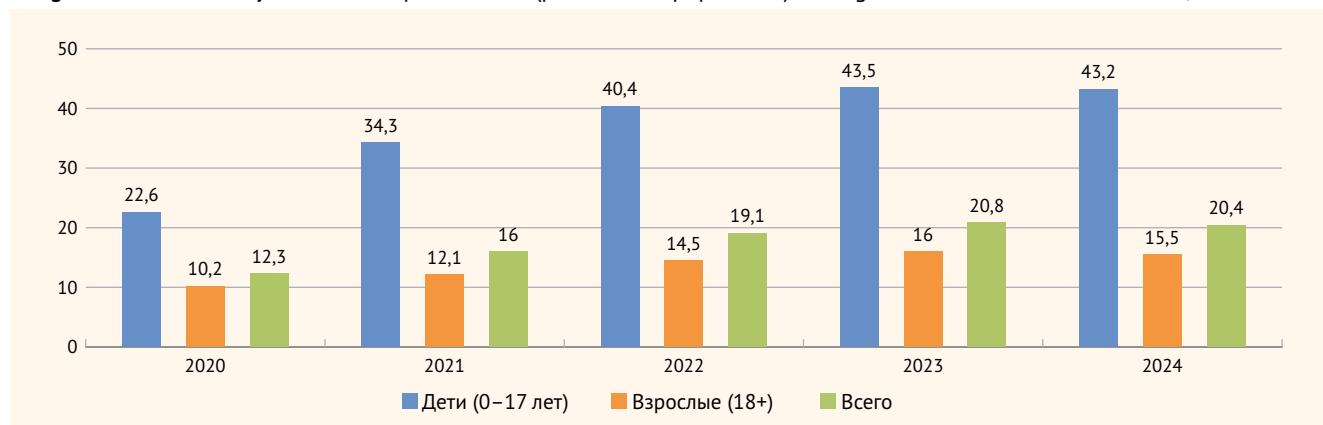
Динамика показателей распространенности и заболеваемости ГА среди населения Москвы (данные ГБУЗ МНПЦДК) за 2020–2024 гг. в двух основных возрастных

группах (дети 0–17 лет и взрослые ≥ 18 лет) показана на графиках 1 и 2 (рис. 1, 2).

В табл. 1 представлены сравнительные показатели распространенности и заболеваемости гнездовой алопецией с возрастной стратификацией (дети 0–17 лет и взрослые ≥ 18 лет) среди населения Москвы за 2020–2024 гг. Анализ данных за пятилетний период (2020–2024 гг.) в Москве выявил статистически значимые различия в эпидемиологических показателях ГА между детской (0–17 лет) и взрослой (≥ 18 лет) популяциями. Стандартизированная распространенность ГА среди детей составила 36,8 на 100 тыс. населения (95% ДИ: 26,1–47,5), значительно превышая аналогичный показатель у взрослых (13,7 на 100 тыс.; 95% ДИ: 10,8–16,6) в 2,7 раза ($p < 0,001$). Схожая динамика наблюдалась для заболеваемости: 22,2 против 7,9 на 100 тыс. населения в год соответственно ($p < 0,001$), что соответствует 2,8-кратной разнице. Обращает на себя внимание большая ширина 95%-ных ДИ в детской группе (26,1–47,5 против 10,8–16,6 для распространенности), что может свидетельствовать о более высокой вариабельности показателей в данной возрастной категории. Соотношение показателей распространенности к заболеваемости составило $\approx 1,7:1$, отражая кумулятивный эффект накопления случаев.

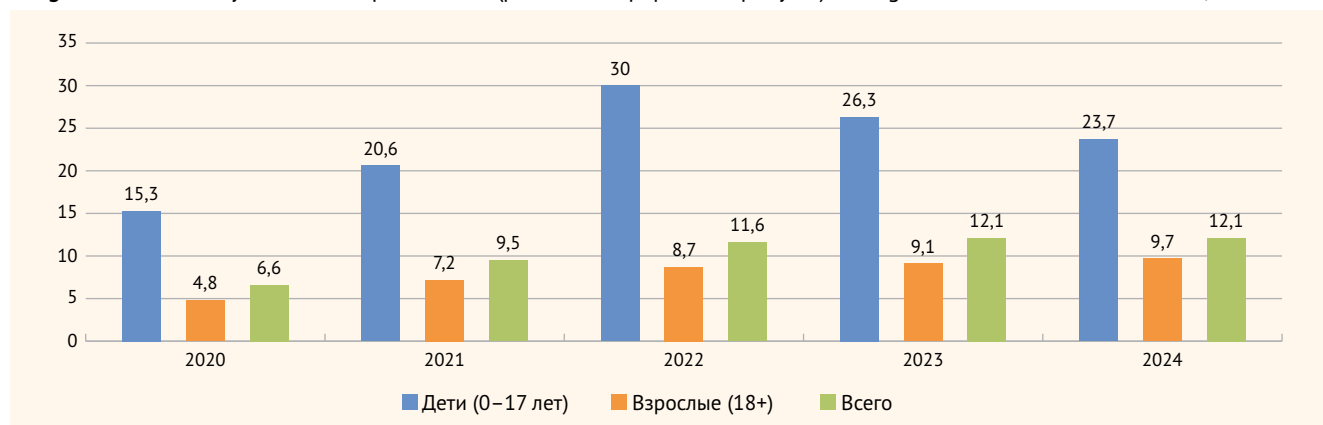
● **Рисунок 1.** Динамика распространенности гнездовой алопеции (на 100 тыс. населения) среди детского и взрослого населения Москвы, 2020–2024 гг.

● **Figure 1.** Prevalence dynamics of alopecia areata (per 100 000 population) among children and adults in Moscow, 2020–2024



● **Рисунок 2.** Динамика заболеваемости гнездовой алопецией (на 100 тыс. населения в год) среди детского и взрослого населения Москвы, 2020–2024 гг.

● **Figure 2.** Incidence dynamics of alopecia areata (per 100 000 population per year) among children and adults in Moscow, 2020–2024



● **Таблица 1.** Сравнительные показатели распространенности и заболеваемости гнездной алопецией среди детей и взрослых (2020–2024 гг.)

● **Table 1.** Comparison of prevalence and incidence rates of alopecia areata in children versus adults (2020–2024)

Показатель	Дети (0–17 лет); абс. [95% ДИ]	Взрослые (18+); абс. [95% ДИ]	Всего; абс. [95% ДИ]	р-значение*
Распространенность (на 100 тыс.)	36,8 [26,1–47,5]	13,7 [10,8–16,6]	17,7 [13,4–22,0]	<0,001
Заболеваемость (на 100 тыс. в год)	22,2 [16,6–27,8]	7,9 [6,3–9,5]	10,4 [8,4–12,4]	<0,001

Примечание. Данные приведены в абсолютных значениях на 100 тыс. населения с 95%-ными доверительными интервалами. * Двухвыборочный t-тест Уэлча для сравнения детской и взрослой групп.

Расчет ОШ подтвердил устойчивую возрастную ассоциацию: в течение всего периода наблюдения значения ОШ колебались от 2,21 (2020 г.) до 2,84 (2021 г.) при среднем значении 2,5 (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют, что риск развития ГА у детей в 2,5 раза выше по сравнению со взрослыми. Среднее значение ОШ > 2,0, сохранявшееся на протяжении всего исследования, имеет клиническое и эпидемиологическое значение, подтверждая необходимость приоритетного внимания к детской популяции.

Суммарная заболеваемость ГА за 5-летний период (2020–2024 гг.) выросла на 83,33% (с 6,0% в 2020 г. до 11,0% в 2024 г.; 95% ДИ 73,3–93,3; $p < 0,001$), а распространенность – на 62,6% (с 8,2 до 13,3%; 95% ДИ 55,9–75,9; $p < 0,001$). Наибольший прирост заболеваемости отмечен среди взрослых (≥ 18 лет): +102,08% (в 2024 г. 9,7% против 4,8% в 2020 г.; 95% ДИ 92,1–112,1; $p < 0,001$), что почти вдвое превышает прирост заболеваемости у детей (+54,9%; с 3,5 до 5,4%; 95% ДИ 44,9–64,9; $p < 0,001$). Показатель распространенности в детской популяции почти удвоился: рост на 91,15% (с 5,8% в 2020 г. до 11,1% в 2024 г.; 95% ДИ 81,2–101,2; $p < 0,001$).

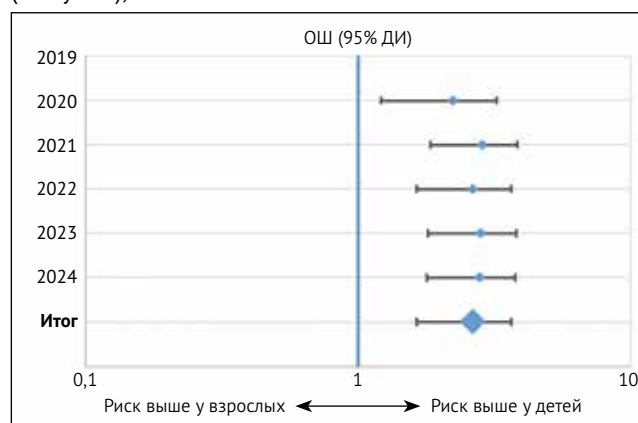
Наибольший прирост показателей произошел в 2021 г.: у детей распространенность ГА резко выросла на +51,77%, заболеваемость увеличилась на +34,64%; у взрослых заболеваемость увеличилась на +50%; общий рост во всех группах по распространенности составил +30,08%, по заболеваемости – +43,94%. Ежегодные изменения уровня заболеваемости и распространенности ГА по возрастным группам за 2020–2024 гг. представлены в табл. 2.

С целью дальнейшего изучения эпидемиологических особенностей ассоциации ГА с АтД нами были проанализированы данные по заболеваемости и распространенности АтД в г. Москве в тех же возрастных группах (дети 0–17 лет и взрослые ≥ 18 лет). Данные за 2020–2024 гг. представлены на графиках 4 и 5 (рис. 4, 5).

Анализ эпидемиологических показателей АтД выявил значимые различия между возрастными группами. Среди детского населения распространенность заболевания составила 481,1 случая на 100 тыс. населения (95% ДИ: 450,2–512,0), что в 4 раза превышало аналогичный показатель у взрослых: 119,2 на 100 тыс. (95% ДИ: 110,5–127,9; $p < 0,001$). В общей группе распространенность АтД достигла 181,8 случая на 100 тыс. (95% ДИ: 170,3–193,3). Показатели заболеваемости демонстрировали еще более выраженную возрастную диспропорцию. В детской группе зарегистрировано 120,1 нового случая

● **Рисунок 3.** Сравнительный анализ заболеваемости гнездной алопецией в Москве среди детей (0–17 лет) и взрослых (≥ 18 лет), 2020–2024 гг.

● **Figure 3.** Comparative analysis of alopecia areata incidence in Moscow among children (0–17 years) and adults (≥ 18 years), 2020–2024



Примечание. Расчеты отношения шансов проведены с 95%-ными доверительными интервалами с использованием метода Мантеля – Хензеля.

на 100 тыс. населения в год (95% ДИ 110,3–129,9), тогда как среди взрослых этот показатель составил лишь 8,2 на 100 тыс. в год (95% ДИ 7,1–9,3; $p < 0,001$). Общий уровень заболеваемости в популяции равнялся 27,5 случая на 100 тыс. в год (95% ДИ 24,8–30,2). Статистический анализ подтвердил высокую значимость выявленных межгрупповых различий ($p < 0,001$ для всех сравнений). Расчет ОШ подтвердил, что дети болеют АтД в 3,9–4,1 раза чаще взрослых (среднее значение ОШ = 3,99; диапазон 3,89–4,14 по годам). Результаты подтверждают классические представления об АтД как о заболевании преимущественно детского возраста, одновременно подчеркивая его растущую клинко-эпидемиологическую значимость у взрослых.

Полученные эпидемиологические данные по АтД послужили базой для последующего расчета ожидаемой распространенности ассоциации АтД и ГА. Мы проанализировали частоту встречаемости АтД среди пациентов с ГА на клинической выборке пациентов с ГА в МНПЦДК за 2020–2024 гг. (табл. 3).

За период 2020–2024 гг. среди 11 390 пациентов с ГА частота сочетания с АтД составила в среднем 2,66% (95% ДИ: 2,37–2,95%; $p < 0,001$, критерий χ^2). Максимальные показатели зарегистрированы в 2021 г. (3,27%, 95% ДИ: 2,53–4,10%) и 2022 г. (3,07%, 95% ДИ: 2,41–3,83%). При анализе по возрастным группам выявлено, что у детей (0–17 лет, $n = 4 136$) средняя частота ассоциации составила

● **Таблица 2.** Динамика показателей заболеваемости и распространенности гнездной алопеции в Москве среди детей (0–17 лет) и взрослых (≥18 лет) за 2020–2024 гг.

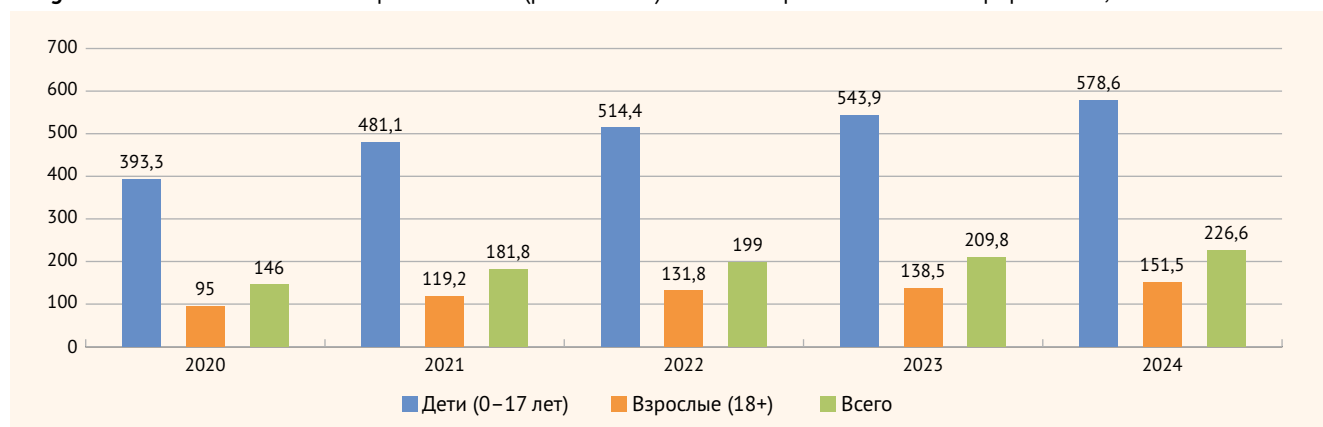
● **Table 2.** Dynamics of alopecia areata incidence and prevalence rates in Moscow among children (0–17 years) and adults (≥18 years), 2020–2024

Возрастная категория	Показатель	2021 г., %	2022 г., %	2023 г., %	2024 г., %	Общий прирост (2020 г. → 2024 г., %)	95% ДИ	p-значение	CAGR, %	95% ДИ	p-значение
0–17	Распр. (P)	+51,77	+17,78	+7,67	-0,69	+91,15	[81,2%; 101,2%]	<0,001	+17,60	[12,1%; 23,1%]	<0,001
	Забол. (З)	+34,64	+45,63	-12,33	-9,89	+54,90	[44,9%; 64,9%]	<0,001	+11,50	[7,2%; 15,8%]	<0,001
18+	Распр. (P)	+18,63	+19,83	+10,34	-3,13	+51,96	[42,0%; 62,0%]	<0,001	+11,00	[6,5%; 15,5%]	<0,001
	Забол. (З)	+50,00	+20,83	+4,60	6,59	+102,08	[92,1%; 112,1%]	<0,001	+19,20	[14,7%; 23,7%]	<0,001
Все	Распр. (P)	+30,08	+19,38	+8,90	-3,85	+62,60	[55,9%; 75,9%]	<0,001	+12,90	[9,4%; 17,4%]	<0,001
	Забол. (З)	+43,94	+22,11	+4,31	0,00	+83,33	[73,3%; 93,3%]	<0,001	+16,20	[12,3%; 20,3%]	<0,001

Примечание. Распр. (P) – распространенность (на 100 тыс.); забол. (З) – заболеваемость (на 100 тыс.); CAGR (Compound Annual Growth Rate) – среднегодовой темп роста, рассчитанный по формуле сложных процентов.

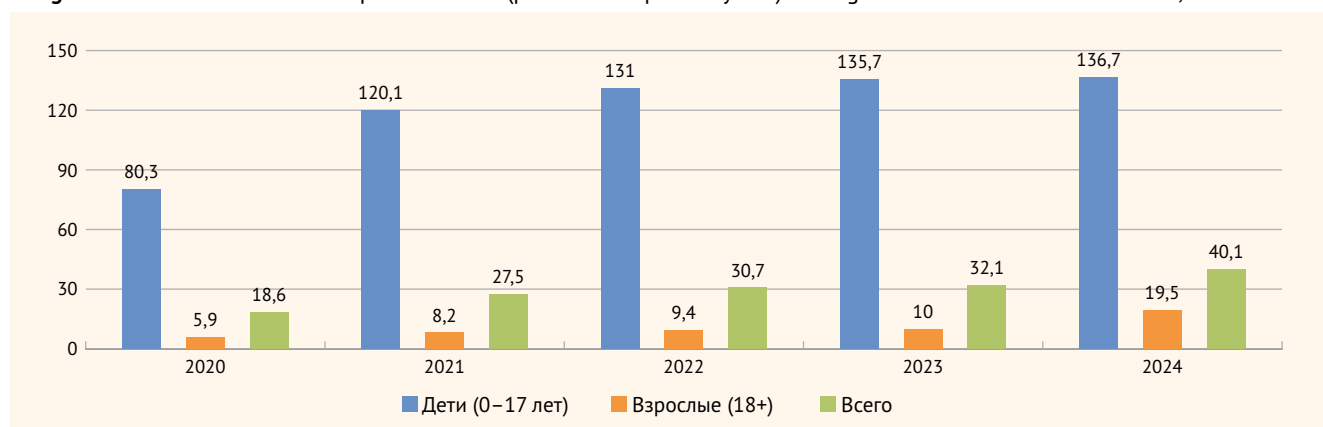
● **Рисунок 4.** Динамика распространенности atopическим дерматитом (на 100 тыс. населения) среди детского и взрослого населения Москвы, 2020–2024 гг.

● **Figure 4.** Prevalence trends of atopic dermatitis (per 100 000) in Moscow pediatric and adult populations, 2020–2024



● **Рисунок 5.** Динамика заболеваемости atopическим дерматитом (на 100 тыс. населения в год) среди детского и взрослого населения Москвы, 2020–2024 гг.

● **Figure 5.** Incidence trends of atopic dermatitis (per 100 000 person-years) among children and adults in Moscow, 2020–2024



● **Таблица 3.** Частота ассоциации гнездной алопеции и атопического дерматита среди пациентов Москвы (по данным ГБУЗ МНПЦДК), 2020–2024 гг.

● **Table 3.** Frequency of alopecia areata and atopic dermatitis association among patients in Moscow (data from Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology), 2020–2024

Год	Дети (0–17 лет) п/Н (%)	Взрослые (≥18 лет) п/Н (%)	Разница Δ (%)	Всего п/Н (%)
2020	13/490 (2,65)	16/1 072 (1,49)	+1,16	29/1 562 (1,86)
2021	32/751 (4,26)	34/1 267 (2,68)	+1,58	66/2 018 (3,27)
2022	44/895 (4,92)	30/1 516 (1,98)	+2,94	74/2 411 (3,07)
2023	32/1 002 (3,19)	29/1 717 (1,69)	+1,50	61/2 719 (2,24)
2024	48/998 (4,81)	25/1 682 (1,49)	+3,32	73/2 680 (2,72)
Среднее*	169/4 136 (4,09)	134/7 254 (1,85)	+2,24	303/11 390 (2,66)

Примечание. Данные представлены как п/Н (%), где п – число случаев, Н – общее число наблюдений; 95%-ные доверительные интервалы рассчитаны методом Уилсона. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность ($p < 0,05$ после коррекции на множественные сравнения). * Средневзвешенное значение по сумме случаев за 5 лет.

4,09% (95% ДИ: 3,49–4,69%), достигая максимума в 2022 г. (4,92%, 95% ДИ: 3,59–6,25%). Среди взрослых (≥18 лет, $n = 7 254$) средний показатель равнялся 1,85% (95% ДИ: 1,54–2,16%) с минимальными значениями в 2020 и 2024 гг. (по 1,49%, 95% ДИ: 0,81–2,17%). Статистический анализ (критерий χ^2 с поправкой Йейтса) показал, что сочетание ГА и АтД встречалось в 2,21 раза чаще у детей (95% ДИ: 1,77–2,76; $p < 0,001$). Наибольшая межгрупповая разница отмечена в 2022 г. (+2,94%, 95% ДИ: 1,72–4,16; $p < 0,001$). В детской группе наблюдался статистически значимый рост частоты ассоциации с 2,65% в 2020 г. до 4,81% в 2024 г. ($\chi^2 = 9,85$, $p = 0,003$), тогда как у взрослых динамика не достигла статистической значимости ($\chi^2 = 1,54$, $p = 0,215$). Все p -значения скорректированы методом Бенджамини – Хохберга для множественных сравнений.

Для количественной оценки силы ассоциации ГА и АтД нами был проведен анализ ОШ с расчетом 95% ДИ (табл. 4).

Полученные результаты выявили значимую ассоциацию между ГА и АтД, при этом ассоциация была стабильно значимой во все годы исследования, демонстрируя более выраженную связь у взрослых пациентов (ОШ = 14,1; 95% ДИ: 11,9–16,7; $p < 0,0001$).

Динамический анализ за 2020–2024 гг. выявил устойчивую ассоциацию между ГА и АтД во всех возрастных группах. У детей (0–17 лет) значения ОШ демонстрировали стабильно высокие показатели в диапазоне от 7,0 (95% ДИ: 4,0–12,3) в 2020 г. до 10,0 (95% ДИ: 7,3–13,7) в 2022 г., при этом все ассоциации были статистически значимы ($p < 0,0001$). Среди взрослых пациентов (≥18 лет) наблюдалась более выраженная, но менее стабильная динамика: максимальное значение ОШ = 22,0 (95% ДИ: 15,6–31,0) зарегистрировано в 2021 г. с последующим снижением до 8,5 (95% ДИ: 5,7–12,7) к 2024 г. В объединенной популяции пик ассоциации пришелся на 2021 г. (ОШ = 14,8; 95% ДИ: 11,6–18,9). Статистическая значимость, оцениваемая по критерию χ^2 , достигала максимума у взрослых в 2021 г. ($\chi^2 = 423,1$) и у детей в 2022 г. ($\chi^2 = 231,5$). На графике (рис. 6) отражены выявленные возрастные различия и временные тенденции изучаемой ассоциации.

● **Таблица 4.** Сила ассоциации гнездной алопеции и атопического дерматита (анализ отношения шансов) в московской популяции, 2020–2024 гг.

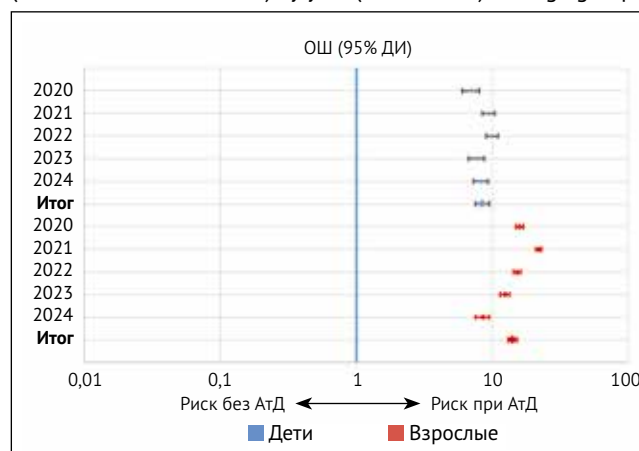
● **Table 4.** Association strength between alopecia areata and atopic dermatitis (odds ratio analysis) in the Moscow population, 2020–2024

Группа	Случаи (ГА + АтД)	ОШ (95% ДИ)	p -значение	Интерпретация силы связи*
Дети (0–17 лет)	169	8,3 (7,1–9,7)	<0,0001	Высокая
Взрослые (≥18 лет)	134	14,1 (11,9–16,7)	<0,0001	Очень высокая
Все пациенты	303	12,1 (10,8–13,6)	<0,0001	Очень высокая

Примечание. Представлены суммарные (объединенные) отношения шансов за 5 лет, рассчитанные по совокупным данным; 95%-ные доверительные интервалы рассчитаны методом Вулфа; p -значения определены по критерию χ^2 . Интерпретация силы связи основана на величине отношения шансов: 2–5 – умеренная, 5–10 – высокая, >10 – очень высокая ассоциация.

● **Рисунок 6.** Динамика силы ассоциации гнездной алопеции и атопического дерматита в московской популяции: отношения шансов (95%-ные доверительные интервалы) по годам (2020–2024 гг.) и возрастным группам

● **Figure 6.** Temporal trends in alopecia areata-atopic dermatitis association strength in Moscow population: odds ratios (95% confidence intervals) by year (2020–2024) and age groups



На сегодняшний день в федеральный регистр взрослых пациентов с ГА включено 403 человека, средний возраст которых составляет $35,3 \pm 11,4$ года (диапазон 18–77 лет). Наибольшую когорту из числа включенных в регистр составляют пациенты, проживающие в Москве (49%) и в Санкт-Петербурге (20,8%). В числе других регионов: Ставропольский край – 9,4%, Московская область – 5,2%, Краснодарский край – 2,0%, другие регионы России – 6,7%; у 6,9% пациентов регион не указан. Данная выборка не позволяет оценить популяционные показатели, необходимые для эпидемиологических выводов по распространенности и заболеваемости ГА, но дает возможность изучить частоту сопутствующих заболеваний, в частности АтД, среди зарегистрированных пациентов.

Согласно клинико-анамнестическим данным, более половины пациентов (248/403 – 62%), включенных в регистр, имеют сопутствующие патологии, среди которых основную долю (65/248 – 26,6%) составляют болезни atopического спектра, такие как АтД, бронхиальная астма и аллергический ринит. У пациентов с сопутствующими заболеваниями АтД встречался в 25,8% случаев (64/248), что составляет 15,9% (64/403) от всех пациентов регистра. Эти данные показывают, что АтД не только доминирует в группе atopических болезней, но и является самым частым ассоциированным заболеванием в данной когорте, составляя более четверти всех сопутствующих состояний.

Таким образом, в клинической выборке пациентов с ГА ($n = 11\,390$) общая частота ассоциации с АтД составила 2,66% (303 случая), при этом у детей ($n = 4\,136$) этот показатель достигал 4,09% (169 случаев), а у взрослых ($n = 7\,254$) – 1,85% (134 случая), что статистически значительно различалось ($p < 0,001$). В специализированном регистре взрослых пациентов ($n = 403$) частота сочетания ГА и АтД была достоверно выше – 15,9% (64 случая), демонстрируя разницу в +13,2 процентных пункта по сравнению с общей выборкой (15,9% против 2,66%) и +14,0 процентных пункта относительно взрослой подгруппы популяционной когорты (15,9% против 1,85%) при $p < 0,001$ для обоих сравнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение эпидемиологии ГА необходимо для разработки профилактических мер, персонализированной терапии и оптимизации ресурсов здравоохранения, особенно в условиях роста заболеваемости на фоне урбанизации и экологических вызовов. По имеющимся данным, заболеваемость ГА во всем мире оценивается в диапазоне 0,57–3,8%, при этом риск развития в течение жизни составляет 1,0–2,1% [17, 18]. По данным Американского национального фонда алопеции, около 160 млн людей во всем мире имеют ГА¹. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, однако имеющиеся сведения о возрастной распространенности ГА остаются противоречивыми. В одних исследованиях отмечается более высокая

распространенность ГА среди детей, чем среди взрослых [18], тогда как другие данные указывают на более высокие показатели распространенности и заболеваемости среди взрослого населения в возрасте 19–50 лет [19]. Результаты, основанные на систематическом анализе 88 исследований из 28 стран, показывают, что предполагаемый уровень глобальной распространенности ГА в общей популяции составляет 0,10% (95% ДИ: 0,03–0,39), у взрослых – 0,12% (95% ДИ: 0,02–0,52), у детей – 0,03% (95% ДИ: 0,01–0,12) [19]. Также в этом исследовании указывается на региональные неоднородности: максимальная распространенность ГА отмечена в Азии, минимальная – в африканских странах. Такие эпидемиологические расхождения могут быть связаны с методологическими различиями и отсутствием единых стандартов статификации данных. Считается, что пик заболеваемости ГА приходится на возраст 15–29 лет, у 44% пациентов первые проявления заболевания возникают до 20 лет, а после 40 лет алопеция развивается менее чем у 30% [20]. Наши оценки распространенности ГА составили 17,7 на 100 тыс. населения (~0,018%) в изучаемой популяции, что ниже международной точечной оценки (0,10%), но приближается к нижней границе ДИ (0,03–0,39%). Среди взрослых показатель 13,7 на 100 тыс. (~0,014%) находился в пределах глобального ДИ (0,02–0,52%), тогда как у детей 36,8 на 100 тыс. (~0,037%) несколько превышал точечную оценку (0,03%), оставаясь в границах ДИ (0,01–0,12%). Следует учитывать, что прямое сравнение этих показателей требует осторожной интерпретации из-за существенных различий в методологии сбора данных, популяционных характеристиках и качестве диагностики в разных регионах. Полученные результаты подтверждают известную вариабельность эпидемиологических параметров ГА между возрастными группами, географическими популяциями и системами здравоохранения с разным уровнем диагностики. Подобные различия ожидаемы при сравнении локальных популяционных исследований с глобальными оценками, которые часто основываются на статистическом моделировании из-за неполноты исходных данных по многим регионам, что необходимо учитывать при интерпретации результатов и планировании дальнейших исследований.

Настоящее исследование вносит важный вклад в понимание возрастных особенностей эпидемиологии ГА. Анализ данных за 2020–2024 гг. выявил существенные различия между детской и взрослой популяциями Москвы: у детей зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели как распространенности, так и заболеваемости ГА. Установленное 2,5-кратное превышение риска развития заболевания в детской возрастной группе и устойчивость выявленных различий на протяжении всего периода наблюдения убедительно подтверждают выраженную возрастную зависимость эпидемиологии ГА, согласуясь с имеющимися литературными данными о преимущественном начале заболевания в детском и молодом возрасте [21, 22]. Наши результаты согласуются с выводами С. Sibbald [18], но расходятся с глобальным метаанализом J. Jeon [19], что может быть связано с методологическими различиями

¹ What you need to know about alopecia areata. National Alopecia Areata Foundation. Available at: <https://www.naaf.org/alopecia-areata>.

(использование первичной медицинской документации в нашем исследовании против популяционных скринингов в метаанализе), особенностями организации медицинской помощи и более высокой обращаемостью в педиатрической практике. За пятилетний период наблюдения отмечен значительный рост основных эпидемиологических показателей: суммарная заболеваемость увеличилась на 83,33%, распространенность – на 62,6%. Наибольший прирост показателей зарегистрирован в 2021 г., что может быть связано с комплексом постпандемических факторов, включая изменения образа жизни, рост аутоиммунной патологии и повышение медицинской активности населения.

Динамика показателей имела возрастные особенности: у детей после выраженного роста в 2020–2022 гг. последовало некоторое снижение заболеваемости (-12,33% в 2023 г., -9,89% в 2024 г.) при сохраняющейся высокой распространенности (7,67% в 2023 г., -0,69% в 2024 г.), что может указывать на хронизацию процесса (частые рецидивы или персистенция заболевания) или на улучшение диагностических мероприятий (выявление существующих, но ранее неучтенных случаев). У взрослых, напротив, наблюдался опережающий рост заболеваемости, свидетельствующий об увеличении числа новых случаев. Соотношение распространенности к заболеваемости (1,7:1) соответствует известным характеристикам ГА как хронического заболевания, характеризующегося длительным течением (накопление случаев в популяции), рецидивирующим характером и редкими случаями полного излечения при отсутствии летальности. Таким образом, показатели изменений суммарной заболеваемости и распространенности ГА указывают на существенное увеличение числа новых случаев и общего бремени болезни. Выявленные эпидемиологические тенденции подчеркивают необходимость углубленного изучения потенциальных триггерных факторов (экологические воздействия, психосоциальный стресс, инфекционные агенты) и усиления эпидемиологического мониторинга с особым вниманием к детской популяции.

Ассоциация ГА и atopических заболеваний подтверждается крупными популяционными эпидемиологическими исследованиями [9, 23, 24]. Установлено, что атопия в личном или семейном анамнезе повышает риск развития ГА в 2 раза (ОШ = 2,0; 95% ДИ: 1,5–2,54) [25]. Среди болезней atopического круга наиболее существенная зависимость при ГА установлена для АтД (ОШ = 2,36; 95% ДИ: 1,80–3,09) [26]. Метаанализ, включающий 29 исследований и более 11 млн участников, выявил двустороннюю связь между АтД и ГА, где каждое из заболеваний повышает риск развития другого [27].

Полученные в нашем исследовании результаты демонстрируют существенные различия в частоте ассоциации ГА и АтД в зависимости от метода сбора данных. Ретроспективный анализ клинической выборки ($n = 11\,390$) показал среднюю частоту ассоциации 2,66%, что значительно ниже показателей, представленных в работах J. Lee et al. и K. Kridin et al. [9, 25]. Такие различия могут быть обусловлены несколькими факторами, такими как учет

в клинической практике преимущественно тяжелых/очевидных случаев (например, пациенты с обоими диагнозами, нуждающиеся в госпитализации или специализированном лечении); неполная регистрация сопутствующей патологии в медицинской документации; отсутствие контрольной группы в нашем исследовании. Особого внимания заслуживает значительная разница в частоте ассоциации между клинической выборкой (1,85% [134/7254] среди взрослых ≥ 18 лет) и данными специализированного регистра взрослых пациентов (15,9% [64/403]), составляющая 14,05 процентных пункта ($p < 0,001$). Эти расхождения могут объясняться различиями в методологии: у пациентов из регистра по ГА проводился более детальный сбор клиничко-анамнестических данных, чем при стандартном амбулаторном учете.

Результаты анализа силы связи подтвердили значимость АтД как существенного фактора риска развития ГА. У детей наличие АтД увеличивало риск ГА в 7–10 раз (ОШ 7,0–10,0), тогда как у взрослых этот показатель был еще выше (ОШ от 8,5 до 22,0) в разные годы наблюдения. Полученные значения ОШ превышают показатели, описанные в большинстве литературных источников [9, 24–27]. Это требует осторожной интерпретации и может объясняться особенностями изучаемой популяции, различиями в диагностических критериях и влиянием неучтенных факторов. Несмотря на количественные расхождения между разными источниками данных, наши результаты качественно согласуются с опубликованными исследованиями (устойчивое превышение ОШ > 1 во всех группах), подтверждая статистически значимую ассоциацию между АтД и ГА. Выявленная высокая частота АтД в федеральном регистре (15,9%) обосновывает необходимость активного скрининга atopической патологии у пациентов с ГА, в первую очередь в специализированных медицинских учреждениях. Погодовой анализ выявил, что ассоциация между ГА и АтД достигла максимальных значений в 2021 г. у взрослых (ОШ = 22,0; 95% ДИ: 15,6–31,0) и в общей популяции (ОШ = 14,8; 95% ДИ: 11,6–18,9); у детей пик ассоциации наблюдался в 2022 г. (ОШ = 10,0; 95% ДИ: 7,3–13,7). Эти периоды совпали с максимальной заболеваемостью ГА, что может свидетельствовать о влиянии постпандемических факторов на выявленную временную взаимосвязь. Выявленная диссоциация между более высокой частотой сочетания ГА и АтД у детей (4,09% против 1,85%) и более выраженным ассоциативным риском у взрослых (ОШ 8,5–22,0 против 7,0–10,0) отражает ключевые клиничко-эпидемиологические и патогенетические особенности: в детской популяции преобладает высокая общая распространенность АтД, тогда как у взрослых персистенция АтД связана со значительным увеличением риска аутоиммунных заболеваний, включая ГА [28, 29].

Мы проанализировали основные эпидемиологические показатели в г. Москве по ГА и АтД с акцентом на ассоциацию этих заболеваний. Учитывая, что столица является крупнейшим многонациональным мегаполисом, эти данные могут служить ориентиром для оценки общероссийских тенденций, однако их интерпретация требует учета

региональных особенностей. Регистровые данные в отличие от стандартных форм статистического учета обеспечивают более детальную и актуальную информацию о спектре сопутствующих заболеваний у пациентов с ГА. Это позволяет глубже изучить коморбидные ассоциации, что способствует оптимизации ранней диагностики и совершенствованию терапевтических стратегий у пациентов с сочетанной патологией, в частности с АтД.

Основными ограничениями нашего исследования следует считать проблемы репрезентативности выборки, поскольку данные только одного центра (даже крупного) могут не полностью отражать ситуацию по всей Москве. Это касается и данных регистра пациентов, репрезентативность которых ограничена особенностями формирования выборки. К ключевым методологическим ограничениям относятся: отсутствие стратификации анализа по полу и степени тяжести заболеваний, ретроспективный характер исследования, а также использование клинических, а не популяционных данных, что могло привести к недооценке истинной распространенности. Дополнительным фактором, ограничивающим точность эпидемиологических оценок, является проведение анализа исключительно на основании клинических данных без активного скрининга населения. Важными потенциальными confounders исследования могут быть возможные влияния показателя обращаемости за медицинской помощью (не все пациенты с легкими формами ГА обращаются к врачу), диагностические ошибки (некорректная верификация диагнозов ГА или АтД), погрешности в кодировании диагнозов, а также вероятность повторного учета пациентов с рецидивами как впервые выявленных случаев.

Существенным ограничением выступает потенциальная неполнота данных о сопутствующей патологии, включая возможное отсутствие в медицинской документации информации об АтД у пациентов с ГА и наоборот.

ВЫВОДЫ

Изучение эпидемиологии ГА и ее связи с АтД вносит вклад в совершенствование подходов к ведению пациентов и направлено на решение ключевых задач: идентификацию групп риска, оптимизацию прогностических моделей, снижение рисков прогрессирования заболевания и разработку персонализированных терапевтических стратегий для улучшения долгосрочных клинических исходов. Проведенное исследование подтвердило значимую ассоциацию между ГА и АтД, причем АтД был установлен как существенный фактор риска развития ГА. Регистр как ключевой источник данных реальной клинической практики (Real-World Data) позволяет более точно оценивать распространенность коморбидных состояний по сравнению с рутинной клинической практикой. Полученные результаты обосновывают необходимость включения скрининга atopического статуса в алгоритмы диагностики и мониторинга пациентов с ГА. Выявленные взаимосвязи подчеркивают важность междисциплинарного подхода к ведению таких больных и разработке персонализированных стратегий терапии ГА с учетом сопутствующей atopической патологии.



Поступила / Received 11.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2025

Принята в печать / Accepted 14.06.2025

Список литературы / References

1. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023;80:102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>.
2. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10391):1878–1890. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00457-9).
3. 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>.
4. Hanson KA, Austin J, Clayton N, Anderson P, Vano-Galvan S, Marwaha S et al. Patient-Reported Psychosocial Burdens and Quality of Life and Work Productivity Impacts Among Patients with Clinically Distinct Alopecia Areata Severity Profiles. *Adv Ther*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03302-8>.
5. van Dalen M, Muller KS, Kasperkovitz-Oosterloo JM, Okkerse JME, Pasmans SGMA. Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2022;9:1054898. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1054898>.
6. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(1):59–90. <https://doi.org/10.1111/ddg.14689>.
7. Zerbevatci C, Kılıçoğlu RB, Abusalim M, Erbaş O. Exploring Alopecia Areata: Clinical Variations, Hair Follicle Dynamics, and Treatment Perspectives. *JEB Med Sci*. 2023;4(2):116–121. <http://doi.org/10.5606/jebms.2023.1054>.
8. Diaz MJ, Haq Z, Abdi P, Tran JT, Guttman-Yassky E, Ungar B. Association between alopecia areata and atopical dermatitis: A nested case-control study of the All of Us database. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(3):607–609. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.031>.
9. 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.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.052>.
10. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JL. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.002>.
11. Wei YH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Bidirectional association between alopecia areata and atopical dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(12):1406–1414. <https://doi.org/10.1111/cea.13729>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. Potekaev NN, Tereshchenko GP, Gumenina ER, Botkina AS, Soghomonyan SA, Gadzhigoroeva AG. Current options and treatment strategies for alopecia areata in comorbidity with atopical diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):143–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-073>.
15. Wall D, Meah N, York K, Bhoyrul B, Bokhari L, Abraham LS et al. A Global eDelphi Exercise to Identify Core Domains and Domain Items for the

- Development of a Global Registry of Alopecia Areata Disease Severity and Treatment Safety (GRASS). *JAMA Dermatol.* 2021;157(4):1–11. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.5839>.
16. Гаджигорова А.Г. Лечение пациентов с гнездой алопецией с учетом степени активности процесса и площади потери волос. М.; 2019. 24 с. Режим доступа: https://mosderm.ru/upload/pages/method_rec/5e41c4f616f7.pdf.
 17. Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Thompson AR, Chiu WS, Gallardo WR et al. Epidemiology, management and the associated burden of mental health illness, atopic and autoimmune conditions, and common infections in alopecia areata: protocol for an observational study series. *BMJ Open.* 2021;11(11):e045718. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045718>.
 18. Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(3):241–259. <https://doi.org/10.1177/12034754231168839>.
 19. Jeon JJ, Jung SW, Kim YH, Parisi R, Lee JY, Kim MH et al. Global, regional and national epidemiology of alopecia areata: a systematic review and modelling study. *Br J Dermatol.* 2024;191(3):325–335. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae058>.
 20. Żeberkiewicz M, Rudnicka L, Malejczyk J. Immunology of alopecia areata. *Cent Eur J Immunol.* 2020;45(3):325–333. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101264>.
 21. Lee HH, Gwillim E, Patel KR, Hua T, Rastogi S, Ibler E, Silverberg JL. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):675–682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.032>.
 22. Adhanom R, Ansbro B, Castelo-Soccio L. Epidemiology of Pediatric Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol.* 2025;42(Suppl. 1):12–23. <https://doi.org/10.1111/pde.15803>.
 23. 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>.
 24. Holmes S, Harries M, Macbeth AE, Chiu WS, de Lusignan S, Messenger AG, Tziotziou C. Alopecia areata and risk of atopic and autoimmune conditions: population-based cohort study. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(4):325–331. <https://doi.org/10.1093/ced/llac104>.
 25. 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>.
 26. 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.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.013>.
 27. Sun R, Kong D. Bilateral Association Between Atopic Dermatitis* and Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis.* 2024;35(3):208–218. <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0114>.
 28. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JL. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.002>.
 29. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, Dal H, Bradley M, Johansson EK. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):335–342. <https://doi.org/10.1111/bjd.19624>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова, А.Г. Гаджигорова

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

Сбор и обработка материала – Г.П. Терещенко, О.Л. Новожилова, Э.В. Толстогузова, Е.М. Березовская, Д.Ю. Вурдов, Е.П. Питерская

Статистическая обработка – Г.П. Терещенко, Э.В. Толстогузова, Е.М. Березовская, Д.Ю. Вурдов, Е.П. Питерская

Редактирование – А.Г. Гаджигорова, Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова

Contribution of authors:

Study concept and design – Nikolay N. Potekaev, Olga V. Zhukova, Aida G. Gadzhigoroewa

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

Collection and processing of material – Galina P. Tereshchenko, Olga L. Novozhilova, Elvira V. Tolstoguzova, Elena M. Berezovskaya,

Denis Yu. Vurdov, Ekaterina P. Piterskaya

Statistical processing – Galina P. Tereshchenko, Elvira V. Tolstoguzova, Elena M. Berezovskaya, Denis Yu. Vurdov, Ekaterina P. Piterskaya

Editing – Aida G. Gadzhigoroewa, Nikolay N. Potekaev, Olga V. Zhukova

Информация об авторах:

Гаджигорова 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; профессор 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

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

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>; gala_ter@mail.ru

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; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Новожилова Ольга Леонидовна, врач-дерматовенеролог, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0003-2897-3798>; novozhilova.o@mosderm.ru

Толстогузова Эльвира Владимировна, врач-статистик, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0008-8853-3341>; elvira.tolstoguzova@yandex.ru

Березовская Елена Михайловна, заведующая отделением медицинской статистики, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; berezovskaya.e@mosderm.ru

Вурдов Денис Юрьевич, аспирант, врач общей практики, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; <https://orcid.org/0009-0004-9060-2490>; dv@rosmed.info

Питерская Екатерина Павловна, врач-терапевт, врач-кардиолог высшей квалификационной категории, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0009-0000-8563-1351>; piterskayaep@gmail.com

Information about the authors:

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; Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>; aida2010@mail.ru

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

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>; gala_ter@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Olga L. Novozhilova, Dermatovenereologist, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2897-3798>; novozhilova.o@mosderm.ru

Elvira V. Tolstoguzova, Medical Statistician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8853-3341>; elvira.tolstoguzova@yandex.ru

Elena M. Berezovskaya, Head of the Department of Medical Statistics, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; berezovskaya.e@mosderm.ru

Denis Yu. Vurdov, Postgraduate Student, General Practitioner, Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare; 11, Dobrolyubov St., Moscow, 127254, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-9060-2490>; dv@rosmed.info

Ekaterina P. Pitserskaya, General Practitioner, Cardiologist of the Highest Qualification Category, Research Fellow, National Medical Research Center of Endocrinology named after Academician I.I. Dedov; 11, Dmitriy Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8563-1351>; pitserskayaep@gmail.com