

# CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №8, 2024

VOL. 26, No. 8, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ДЕРМАТОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ DERMATOLOGY and ALLERGOLOGY

Болезнь Девержи: клинический случай



Решение вопроса об интимном уходе  
у мужчин



Терапия микозов кожи:  
ответы на актуальные вопросы



Алгоритм лечения инфекционных  
поражений кожи  
при atopическом дерматите



Регистр пациентов  
с гипериммуноглобулин-D-синдромом



Новые методы борьбы с гиперпигментацией



Тонкости современной трихологии



Ремиссия псориаза и псориатического  
артрита: миф или реальность?



Лекарственная терапия акне и розацеа

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 26, №8, 2024

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №8

**Адаскевич Владимир Петрович,**

д.м.н., профессор, Витебский  
государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет,  
Витебск, Республика Беларусь

**Корсунская Ирина Марковна,**

д.м.н., профессор, Центр теоретических  
проблем физико-химической  
фармакологии,  
Москва, Россия

**Олисова Ольга Юрьевна,**

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

**Тамразова Ольга Борисовна,**

д.м.н., профессор, Российский университет  
дружбы народов им. Патриса Лумумбы,  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 29 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2024 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 125252, Россия, Москва,  
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Алина Антонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

## Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,  
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

## Научный редактор:

Юлия Астраханцева

## Литературный редактор-корректор:

Екатерина Голованова

## Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

## Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 26, NO. 8, 2024

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at [elibrary.ru](http://elibrary.ru).

## Editor-in-Chief:

### Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 8

### Vladimir P. Adaskevich,

M.D., Ph.D., Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

### Olga Iu. Olisova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Irina M. Korsunskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

### Olga B. Tamrazova,

M.D., Ph.D., Professor, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 29 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

## PUBLISHER:

### CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

Website: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Sales Department

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

## Literary Editor-Proofreader:

Ekaterina Golovanova

## Design and Layout:

Sergey Sirotin

## Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор (Москва)  
Кузнецова И.В., профессор (Москва)  
Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)  
Подзолкова Н.М., профессор (Москва)  
Прилепская В.Н., профессор (Москва)  
Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)  
Ильина Н.И., профессор (Москва)  
Феденко Е.С., профессор (Москва)  
Фомина Д.С., доцент (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор (Самара)  
Верткин А.Л., профессор (Москва)  
Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)  
Козловская Н.Л., профессор (Москва)  
Леонова М.В., профессор (Москва)  
Морозова Т.Е., профессор (Москва)  
Сыркин А.Л., профессор (Москва)  
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Трухан Д.И., профессор (Омск)  
Ших Е.В., профессор (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., доцент (Москва)  
Бордин Д.С., профессор (Москва)  
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)  
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)  
Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Минушкин О.Н., профессор (Москва)  
Надинская М.Ю., доцент, (Москва)  
Парфенов А.И., профессор (Москва)  
Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)  
Погожева А.В. профессор (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)  
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)  
Гаджигороева А.Г. (Москва)  
Жучков М.В. (Рязань)  
Корсунская И.М., профессор (Москва)  
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Тамразова О.Б., профессор (Москва)  
Халдин А.А., профессор (Москва)

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор (Москва)  
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)  
Яковлев С.В., профессор (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Андреев Д.А., профессор (Москва)  
Аронов Д.М., профессор (Москва)  
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Жиров И.В., профессор (Москва)  
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)  
Остроумова О.Д., профессор (Москва)  
Терещенко С.Н., профессор (Москва)  
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Синицын В.Е., профессор (Москва)  
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)  
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

**НЕВРОЛОГИЯ**

Бойко А.Н., профессор (Москва)  
Воробьева О.В., профессор (Москва)  
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)  
Дамулин И.В., профессор (Москва)  
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)  
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Левин О.С., профессор (Москва)  
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Федин А.И., профессор (Москва)  
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

**НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ**

Блохин Б.М., профессор (Москва)  
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)  
Шифман Е.М., профессор (Москва)

**НЕФРОЛОГИЯ**

Котенко О.Н., доцент (Москва)  
Лысенко Л.В., профессор (Москва)  
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

**ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Артамонова Е.В., профессор (Москва)  
Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)  
Колядина И.В., профессор (Москва)  
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)  
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Секачева М.И., профессор (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)  
Косяков С.Я., профессор (Москва)  
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Лопатин А.С., профессор (Москва)  
Морозова С.В., профессор (Москва)  
Овчинников А.Ю., профессор (Москва)  
Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)  
Свиштушкин В.М., профессор (Москва)

**ПЕДИАТРИЯ**

Геппе Н.А., профессор (Москва)  
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Гусева Н.Б., профессор (Москва)  
Жолобова Е.С., профессор (Москва)  
Морозов Д.А., профессор (Москва)  
Османов И.М., профессор (Москва)  
Яцкы С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)  
Белевский А.С., профессор (Москва)  
Визель А.А., профессор (Казань)  
Зайцев А.А., профессор (Москва)  
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)  
Курбачева О.М., профессор (Москва)  
Синопальников А.И., профессор (Москва)  
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор (Москва)  
Загребнева А.И., доцент (Москва)  
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)  
Шостак Н.А., профессор (Москва)

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ**

Ерошкин И.А., профессор (Москва)  
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)  
Семитко С.П., профессор (Москва)

**УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ**

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)  
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Забириков К.И., профессор (Москва)  
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)  
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)  
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Мишин В.Ю., профессор (Москва)  
Степанян И.Э., профессор (Москва)  
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор (Москва)  
Дибиров М.Д., профессор (Москва)  
Золотухин И.А., профессор (Москва)  
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор (Москва)  
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)  
Демидова И.Ю., профессор (Москва)  
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)  
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY**

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

**GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**DERMATOVENEROLOGY**

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**DIAGNOSTIC RADIOLOGY**

Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEPHROLOGY**

Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ONCOLOGY**

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)  
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PEDIATRICS**

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOVASCULAR SURGERY**

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY AND ANDROLOGY**

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

	ОБЗОР
<b>Красный волосяной лишай</b>	
В.П. Адаскевич	485
	ОБЗОР
<b>Адалимуаб: ключевой элемент в стратегии лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний</b>	
М.А. Гилявян, Д.В. Трунова, А.В. Устинова, А.М. Суханова	492
	ОБЗОР
<b>Инфекции кожи при atopическом дерматите: клиника, лечение</b>	
Д.Ш. Мачарадзе	498
	ОБЗОР
<b>К вопросу об интимном уходе у мужчин</b>	
З.А. Невозинская, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская	505
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
<b>Влияние источников синего света на сомнологические расстройства у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести</b>	
Е.Н. Яковлева, Ю.Н. Перламуртов	510
	ОБЗОР
<b>Связанные с сахарным диабетом проблемы кожи и правильный косметический уход как простой и доступный способ их коррекции</b>	
А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих	516
	ИНТЕРВЬЮ
<b>Терапия микозов кожи: ответы на актуальные вопросы</b>	522
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
<b>Плазмаферез в терапии постковидного синдрома в дерматологии</b>	
К.В. Каткова, А.С. Чех, О.В. Жукова, Е.В. Денисова, И.М. Корсунская	526
	ОБЗОР
<b>Акне и розацеа: сходства и различия</b>	
Н.Г. Церикидзе, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская	530
	ОБЗОР
<b>Гиперпигментация: от прошлого к будущему. Обзор докладов</b>	535
	ОБЗОР
<b>Фибробласты дермы в фокусе современной косметологии: старение и ответ на косметологические процедуры</b>	
Л.В. Кирсанова, Е.Р. Аравийская, М.Г. Рыбакова, Е.В. Соколовский, А.И. Богатенков 	541

# Contents

	REVIEW	
<b>Pityriasis rubra pilaris</b>		
Vladimir P. Adaskevich		485
	REVIEW	
<b>Adalimumab: A key element in the treatment strategy for immune-mediated inflammatory diseases</b>		
Mariam A. Gilavian, Daria V. Trunova, Anastasia V. Ustinova, Anna M. Sukhanova		492
	REVIEW	
<b>Skin infections in atopic dermatitis: clinic, treatment</b>		
Dali Sh. Macharadze		498
	REVIEW	
<b>On intimate care in men</b>		
Zofia A. Niewozinska, Luiza R. Sakaniya, Irina M. Korsunskaya		505
	ORIGINAL ARTICLE	
<b>The influence of blue light sources on somnological disorders among patients with mild to moderate acne</b>		
Evgeniya N. Yakovleva, Yuri N. Perlamutrov		510
	REVIEW	
<b>Diabetes-related skin problems and proper cosmetic care as a simple and affordable way to correct them</b>		
Andrey F. Verbovoy, Yulia A. Dolgikh		516
	INTERVIEW	
<b>Therapy of skin mycoses: answers to pressing questions</b>		522
	CASE REPORT	
<b>Plasmapheresis in the treatment of post-COVID syndrome in dermatology</b>		
Ksenia V. Katkova, Aleksandr S. Chekh, Olga V. Zhukova, Elena V. Denisova, Irina M. Korsunskaya		526
	REVIEW	
<b>Acne and rosacea: similarities and differences</b>		
Natalia G. Tserikidze, Luiza R. Sakaniya, Irina M. Korsunskaya		530
	REVIEW	
<b>Hyperpigmentation: from the past to the future. Review of reports</b>		535
	REVIEW	
<b>Dermal fibroblasts in the focus of modern cosmetology: aging and response to cosmetic procedures</b>		
Lesia V. Kirsanova, Elena R. Araviiskaia, Margarita G. Rybakova, Evgeny V. Sokolovskiy, Alexey I. Bogatenkov 		541

# Красный волосяной лишай

В.П. Адаскевич✉

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

## Аннотация

Красный волосяной лишай (КВЛ, син.: болезнь Девержи, красный волосяной отрубевидный лишай, пситириаз красный волосяной отрубевидный, *pityriasis rubra pilaris*) – редкое идиопатическое папулезно-сквамозное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся фолликулярными роговыми папулами, ладонно-подошвенной кератодермией, шелушащимися бляшками оранжево-красного цвета с характерными очагами непораженной кожи. Гистологически чередующийся паттерн орто- и паракератоза считается отличительной чертой КВЛ (шахматный гиперкератоз). Нарушение регуляции врожденного иммунитета является компонентом патогенеза КВЛ. Врожденные мутации гена CARD14 или сопутствующие антигены, которые могут принимать форму ятрогенных поражений, инфекций или злокачественных новообразований, могут быть начальными пусковыми механизмами заболевания, хотя этиология часто идиопатическая. Классически подразделяют 5 подтипов заболевания в зависимости от возраста начала и клинической картины. КВЛ VI типа ассоциирован с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. CARD14-ассоциированная папулезно-сквамозная сыпь и дискоидный дерматит лица представляют собой новые клинические фенотипы КВЛ. Последний оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, а заболевшие подвержены повышенному риску депрессии и суициду. Иксекизумаб, метотрексат и секукинумаб могут рассматриваться как системные препараты 1-го выбора. При наличии противопоказания к иммуносупрессивной терапии рекомендуется прием высоких доз изотретиноина. В качестве дополнительной терапии применяются местные средства, включая кальципотриен, ингибиторы кальциневрина, смягчающие средства и топические кортикостероиды.

**Ключевые слова:** красный волосяной отрубевидный лишай, болезнь Девержи, патогенез, клиника, диагностика, терапия

**Для цитирования:** Адаскевич В.П. Красный волосяной лишай. Consilium Medicum. 2024;26(8):485–491. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202860

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

## Pityriasis rubra pilaris: A review

Vladimir P. Adaskevich✉

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic Belarus

### Abstract

*Pityriasis rubra pilaris* (PRP, syn.: Devergie's disease) is a rare idiopathic papulo-squamous inflammatory skin disease characterized by follicular papules, palmar-plantar keratoderma, scaling plaques of orange-red color with characteristic foci of unaffected skin. Histologically, the alternating pattern of orthokeratosis and parakeratosis is considered a distinctive feature of PRP (staggered hyperkeratosis). A violation of the regulation of innate immunity is a component of the pathogenesis of PRP. Congenital mutations of CARD 14 or concomitant antigens, which can take the form of iatrogenic lesions, infections or malignant neoplasms, can be the initial triggers of the disease, although the etiology is often idiopathic. There are classically five subtypes of the disease, depending on the age of onset and clinical picture. Type VI PRP is associated with infection caused by the human immunodeficiency virus. CARD 14-associated papulosquamous rash and discoid dermatitis of the face represent new clinical phenotypes of PRP. Devergie's disease has a pronounced negative impact on the quality of life, and those who become ill are at increased risk of depression and suicide. Ixekizumab, methotrexate and secukinumab can be considered as systemic drugs of the first choice. If there is a contraindication to immunosuppressive therapy, high doses of isotretinoin are recommended. Topical agents, including calcipotriene, calcineurin inhibitors, emollients and topical corticosteroids, are used as additional therapy.

**Keywords:** pityriasis rubra pilaris, Devergie disease, pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy

**For citation:** Adaskevich VP. Pityriasis rubra pilaris: A review. Consilium Medicum. 2024;26(8):485–491. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202860

### Введение

Красный волосяной лишай (КВЛ, син.: болезнь Девержи, красный волосяной отрубевидный лишай, пситириаз красный волосяной отрубевидный, *pityriasis rubra pilaris*) – редкое идиопатическое папулезно-сквамозное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся фолликулярными роговыми папулами, ладонно-подошвенной кератодермией, шелушащимися бляшками оранжево-красного цвета с характерными очагами непораженной кожи [см. подробнее: 1].

Первый зарегистрированный случай данного заболевания датируется 1835 г. и установлен французским доктором Дж. Клавдием Тарралем, который считал КВЛ разновидностью псориаза [1]. В 1856 г. КВЛ признан отдельным заболеванием доктором Альфонсом Девержи, который назвал это состояние отрубевидным лишаем [1]. В 1889 г. доктор Эрнест Бенье ввел термин "*pityriasis rubra pilaris*", который будет использоваться впоследствии [1].

### Эпидемиология

Заболеваемость КВЛ составляет 0,002% (Индия) и 0,02% (Великобритания) соответственно, гендерных различий не наблюдается [2, 3]. Доктор Э. Гриффитс в обращении к члену Британской ассоциации дерматологов в 2003 г. предположил, что распространенность КВЛ достигает 2,5 млн случаев, что в среднем составляет 1 случай на 400 тыс. населения [3]. КВЛ может поражать людей всех возрастов, с незначительными пиками в раннем детстве и у лиц в возрасте 50–60 лет [1–3].

### Патогенез и провоцирующие факторы

В патогенезе КВЛ выявлены нарушения регуляции провоспалительных путей интерлейкина (ИЛ)-23/Т-хелперов 17 и нарушение барьерной функции эпидермиса и кожи [1]. Существуют доказательства значительного совпадения патогенеза псориаза и КВЛ, что подтверждается

### Информация об авторе / Information about the author

✉ Адаскевич Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ.  
E-mail: vitebsk.derma@mail.ru

✉ Vladimir P. Adaskevich – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Medical University. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru;  
ORCID: 0000-0002-2680-8599

**Рис. 1. Фолликулярные гиперкератотические папулы КВЛ.**

успехом биологических агентов терапии псориаза при их использовании для лечения КВЛ [1, 4]. Проведенные генетические исследования предоставляют доказательства того, что мутации гена *CARD14* (caspase recruitment domain family member 14 – семейство доменов рекрутинга каспаз, член 14) связаны в первую очередь с семейным КВЛ (тип V). Показано, что *CARD14* играет роль в активации нуклеарного фактора каппа-би, провоспалительного медиатора [5, 6].

Предложен термин CAPE, или папулезно-сквамозные высыпания, связанные с *CARD14*, описывающим людей с мутациями *CARD14*, которые проявляют признаки псориаза и семейного КВЛ [7]. Перекрытие мутаций *CARD14* и клинических проявлений псориаза и семейного КВЛ предполагает общие пути патогенеза и может стать темой для будущих исследований.

Патофизиология КВЛ до сих пор полностью не изучена, что приводит к неопределенности в отношении того, что вызывает или запускает заболевание. Наиболее часто упоминаемыми провоцирующими факторами являлись бактериальные и вирусные инфекции, вакцинация против коронавирусной инфекции (COVID-19), злокачественные новообразования (ЗНО) и COVID-19 [4]. COVID-19 и вакцинация являются потенциальными причинами и должны учитываться врачами при возникновении КВЛ или КВЛ-подобных высыпаний [4].

Потенциальной причиной может быть ЗНО, что позволяет предположить: КВЛ может быть паранеопластической сыбью. С возможной злокачественной опухолью связаны различные дерматологические высыпания или состояния [8]. Сопутствующие ЗНО наблюдались у 8,2–10% людей с КВЛ. Выявлено несколько типов рака: хронический лимфоцитарный лейкоз, холангиокарцинома, рак предстательной железы, миелодиспластический синдром, аденокарцинома легких, недифференцированный метастатический плоскоклеточный рак, рак толстой кишки, папиллярный уротелиальный рак и церебральная менигиома. Предполагается возможная связь между ЗНО и КВЛ, и клиницисты должны знать, что КВЛ или КВЛ-подобные высыпания могут быть связаны с неопознанным раком [1, 4].

### Клиника

Классическое проявление КВЛ – фолликулярные гиперкератотические папулы, которые сливаются в распространенные бляшки лососевого цвета, и между этими бляшками обычно можно найти островки неповрежденной кожи (рис. 1). Кроме того, у пациентов с КВЛ часто обнаруживается ладонно-подошвенный гиперкератоз, а также может возникать распространенное поражение кожи с явлениями эритродермии. Однако клинические проявления КВЛ значительно варьируются, и для более точной оценки индивидуального прогноза и выбора лечения необходима клиническая стратификация заболевания [1–3].

**Рис. 2. Генерализованный КВЛ с островками неповрежденной кожи.**

В 1980 г. доктор W. Griffiths разработал схему классификации КВЛ на основе возраста начала и клинической картины [9]. Он выделил 5 вариантов КВЛ: тип I (классический взрослый), тип II (атипичный взрослый), тип III (классический ювенильный), тип IV (ограниченный ювенильный) и тип V (атипичный ювенильный) [9]. Более поздние исследования показали, что морфологический подтип не предсказывает ответ на терапию или вероятность ремиссии.

**КВЛ I типа (классический у взрослых).** Является наиболее распространенным подтипом, на долю которого приходится примерно 55% всех случаев КВЛ. Морфологически КВЛ I типа характеризуется папулами лососевого цвета, которые первоначально появляются в фолликулярном распределении, а затем сливаются в бляшки с характерными островками неповрежденной кожи (рис. 2). Заболевание обычно начинается на голове и шее, верхней части туловища с последующим распространением сверху вниз и может прогрессировать до эритродермии (рис. 3). Восковидная ладонно-подошвенная кератодермия вместе с фолликулярными папулами представляют собой важные отличительные признаки КВЛ (рис. 4, 5). Более чем у 80% пациентов могут наблюдаться изменения ногтей, которые могут проявляться в виде утолщения ногтевой пластины, кровоизлияний по типу занозы, подногтевого гиперкератоза или ксантоники [10, 11]. У некоторых больных отмечаются эктропион, боль в суставах, выпадение волос [10, 11]. Ла-

**Рис. 3.** Начало заболевания с головы и шеи и дальнейшее распространение сверху вниз (цефалокаудальное).



**Рис. 4.** Восковидная кератодермия ладоней при КВЛ.



бораторное обследование может выявить периферическую эозинофилию [12]. У 72% пациентов заболевание персистирует в среднем в течение 58 мес [10]. Сухость кожи, зуд, покраснение, шелушение, стянутость кожи являются характерными признаками.

**КВЛ II типа (атипичный у взрослых).** Более редкий подтип КВЛ у взрослых, на долю которого приходится примерно 5% случаев заболевания. КВЛ II типа характеризуется ихтиозоподобной чешуей и выраженным ладонно-подошвенным гиперкератозом. В отличие от КВЛ I типа

**Рис. 5.** Подошвенная эритема и восковидный гиперкератоз.



цефалокаудального распространения обычно не наблюдается, и поражения, как правило, затрагивают нижние конечности. У пациентов КВЛ II типа отмечается выраженная алопеция [9].

**КВЛ III типа (классический юношеский).** Составляет приблизительно 10% случаев КВЛ. Это заболевание встречается у детей и похоже на проявления КВЛ I типа, но значительно реже наблюдается эритродермия. При этом подтипе часто поражаются лицо и кисти с меньшим вовлечением туловища и конечностей [9, 13].

**КВЛ IV типа (ограниченный ювенильный).** Наиболее распространенный вариант КВЛ у детей: на его долю приходится 25% всех случаев заболевания. Он характеризуется очерченными розовыми папулами с преимущественным расположением на разгибательных поверхностях и ахилловом сухожилии. Естественная история КВЛ IV типа изучена недостаточно хорошо, хотя может характеризоваться рецидивирующим течением [9, 14].

**КВЛ V типа (атипичный ювенильный).** Самый редкий вариант КВЛ у детей, составляющий 5% всех случаев КВЛ. Он часто ассоциируется с мутациями в гене *CARD14* и может рассматриваться как генодерматоз. КВЛ V типа обычно проявляется в первые 2 года жизни и клинически характеризуется экзематозным дерматитом с ихтиозоподобной чешуей. Дополнительные проявления включают фолликулярный гиперкератоз, изменения ногтей (дистальный онихолизис и онихогрифоз) и склеродермоподобные изменения дистальных конечностей [9].

**КВЛ VI типа.** В 1991 г. A. Blauvelt и соавт. [15] впервые сообщили о 2 случаях КВЛ, возникших на фоне заражения ВИЧ. В 1995 г. E. Miralles и соавт. [16] предложили классифицировать КВЛ, ассоциированный с ВИЧ, как КВЛ VI типа. Этот КВЛ VI типа может быть связан с сопутствующими конглобатными угрями, гнойным гидраденитом или шиповатым лишаем – заболеваниями, которые образуют тетраду фолликулярной окклюзии. У пациентов с VI типом часто развивается эритродермия [17–19].

Таблица 1. Классификация КВЛ в модификации с учетом новых клинических фенотипов и дополнениями [1, 4, 7, 9, 11, 20, 23, 24]

Тип	Название	Клиническая характеристика
I	Классический взрослый	Самый частый тип (55% случаев), эритродермия, островки непораженной кожи, фолликулярный гиперкератоз, ладонно-подошвенная кератодермия с шелушащимися бляшками оранжево-розового цвета
II	Атипичный взрослый	Ихтиозиформные высыпания на голенях, ладонно-подошвенный кератоз, редкие волосы на голове
III	Классический ювенильный	Пожоже на I тип, поражает детей первого десятилетия жизни, генерализованные гиперкератотические фолликулярные папулы и бляшки
IV	Ограниченный ювенильный	Четко очерченные, шелушащиеся бляшки и фолликулярные гиперкератотические папулы, преимущественно на коленях и локтях, ладонях и подошвах
V	Атипичный ювенильный	Начало заболевания – в первые годы жизни и его хроническое течение, семейные случаи; склеродермоподобные поражения кистей и стоп; генерализованный ихтиозиформный дерматит; фолликулярный гиперкератоз
VI	ВИЧ-ассоциированный	Узловато-кистозные и пустулезные акнеформные высыпания. Шиповидные поражения с удлиненными фолликулярными пробками. Эритродермия как частое осложнение
VII	ДДЛ	Дискоидные, папулосквамозные высыпания с преимущественным поражением лица, резистентные к терапии
VIII*	Папулезно-сквамозная сыпь, ассоциированная с CARD14 (CAPE)	Ранний возраст начала заболевания (до 2 лет); хроническое течение; поражение лица с розово-красными пятнами на щеках и подбородке
IX*	Паранеопластический	Связан с гематологическими дисক্রазиями (острый недифференцированный лейкоз, хронический лимфолейкоз и миелодиспластический синдром) и ЗНО солидных органов
X*	Постинфекционный	Острое течение, которому предшествуют симптомы инфекции; нет клинических или лабораторных отклонений; фолликулярные папулы с появлением классического ювенильного КВЛ через несколько недель

\*Указанные типы КВЛ еще не имеют четкой стратификации.

Совсем недавно описаны 2 новые формы, которые клинически и гистологически напоминают КВЛ, – папулезно-сквамозная сыпь, ассоциированная с CARD14 (CAPE), и дискоидный дерматит лица (ДДЛ, *facial discoid dermatitis*) [7, 20]. Предложен еще один подтип КВЛ – паранеопластический КВЛ – для описания случаев заболевания, связанных с ЗНО [1].

В 2018 г. В. Craighow и соавт. описали 15 пациентов с CAPE [7]. Разновидности идентифицированы с использованием секвенирования всего экзоста для выявления патогенных вариантов в CARD14. Все пациенты были в возрасте до 2 лет, и у всех, кроме 1 больного, было выраженное поражение лица с розово-красными пятнами на щеках и подбородке, за исключением подгубной области. В то время как ранний возраст начала и хронический характер заболевания были совместимы с диагнозом КВЛ V типа, у большинства пациентов отсутствовали склеродермоподобные изменения кистей и стоп, которые классически ассоциируются с КВЛ V типа, хотя у 2 больных наблюдались изменения, похожие на склеродермию. Кроме того, у некоторых пациентов были генерализованные чешуйчатые бляшки, которые больше соответствовали обширному бляшечному псориазу. Таким образом, морфологические особенности CAPE могут сочетаться с псориазом и КВЛ, но они также могут быть классическими для того или иного заболевания (и не сочетаться ни с чем) [7]. Совсем недавно N. Li и соавт. [21] описали эктропион у пациента с CAPE, а T. Takeichi и соавт. [22] сообщили о случае КВЛ с признаками, подобными atopическому дерматиту, что еще больше расширило фенотипический спектр этого состояния.

**Дискоидный дерматит лица.** В 2010 г. С. Ко и соавт. описали 3 пациентов с дискоидно-папулезными поражениями, ограниченными лицом [23]. Поражения были невосприимчивы к некоторым местным методам лечения, включая противогрибковые препараты, кальципотриен, ретиноиды и местные кортикостероиды (КС). Гистопатология выявила неспецифические псориазоподобные изменения. Авторы предложили термин ДДЛ для определения этого нового клинического фенотипа [23]. После доклада С. Ко и соавт. добавлено несколько дополнительных случаев ДДЛ, подчеркивающих некоторое сходство с КВЛ [24]. В 2018 г. E. Gan и соавт. сообщили еще о 8 случаях ДДЛ – у 1 из этих пациентов развился КВЛ II типа, что позволяет предположить связь между этими 2 состояниями [25]. В 2022 г. K. Rурк и соавт. сообщили о случае ДДЛ со значительным улучшением после лечения устекинумабом,

двойным ингибитором ИЛ-12/23, обычно используемым при КВЛ [26]. Отличный ответ на лечение устекинумабом может указывать на общий патогенез между ДДЛ и КВЛ, что еще больше подтверждает предположение о том, что эти 2 заболевания относятся к одному спектру. Учитывая эти общие признаки, некоторые авторы предположили, что ДДЛ может быть классифицирован как новый вариант КВЛ (КВЛ типа VII) [20].

**Паранеопластический КВЛ.** Сообщалось о множестве новообразований, связанных с КВЛ, включая как гематологические дисক্রазии (острый недифференцированный лейкоз, хронический лимфолейкоз и миелодиспластический синдром), так и ЗНО солидных органов (карциноматоз брюшной полости, рак молочной железы, бронхогенную карциному, холангиокарциному, аденокарциному толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Капоши, карциному гортани, карциному Меркеля, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, аденокарциному легкого и почечно-клеточную карциному) [27]. Некоторые авторы предположили, что КВЛ может представлять собой паранеопластический феномен, и поэтому предложен паранеопластический КВЛ в качестве нового подтипа заболевания [1, 11].

Основные клинические особенности CAPE, ДДЛ, КВЛ VI типа и подтипов Гриффитс представлены в табл. 1.

## Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз КВЛ устанавливается на основании жалоб пациента, семейного анамнеза, характерной клинической картины заболевания, данных гистологического исследования (биопсии кожи). Исследования не выявили серологических или иммуногистохимических маркеров, которые могли бы помочь в диагностике [1, 4].

**Гистология.** КВЛ классически проявляется неравномерным псориазоформным акантозом эпидермиса и характерным расположенным выше «шахматным» рисунком паракератоза, чередующимся вертикальным и горизонтальным орто- и паракератозом. Может также наблюдаться закупорка фолликулов с паракератозом, расширяющим отверстие фолликула. Обнаружение толстых, а не тонких супрапиллярных пластинок и отсутствие нейтрофилов в роговом слое могут помочь отличить КВЛ от псориаза. Обычно при КВЛ зернистый слой нормальный или утолщен под участками паракератоза при гистологическом исследовании. Кроме того, сообщалось о вариабельном поверхностном периваскулярном лимфогистиоцитарном

инфильтрате, иногда о незначительном эпидермальном спонгиозе, эозинофилах и очаговом акантолитическом дискератозе, который гистопатологически напоминает болезнь Гровера, но они не обнаруживаются постоянно [10]. Хотя акантолиз можно наблюдать в более чем 25% случаев, это открытие может дополнительно помочь отличить КВЛ от псориаза [3, 11].

Дифференциальный диагноз КВЛ варьируется в зависимости от подтипа и прогрессирования заболевания. Клинические проявления КВЛ в наибольшей степени совпадают с псориазом. Псориаз может проявляться редким фолликулярным подтипом, но отличительным признаком которого является отсутствие ладонно-подошвенной кератодермии [2, 3]. Другими дополнительными дифференциальными отличиями могут быть те, которые приведены далее.

**Поражение волосистой части головы.** Раннее заболевание кожи головы, вызванное КВЛ, может варьировать от мелких до более крупных пластинчатых чешуек, обычно на эритематозном основании, и может быть похоже на проявления себорейного дерматита или аллергического контактного дерматита.

**Ладонно-подошвенная кератодермия.** Характерный красно-оранжевый цвет, переменный отек и восковидная поверхность классического КВЛ могут помочь отличить от псориаза, паранеопластического акрокератоза (синдрома Базекса), ихтиоза, наследственной ладонно-подошвенной кератодермии, эритрокератодермии и грибовидного микоза.

**Эритродермия.** Многие воспалительные заболевания трудно различить при генерализации в эритродермию, включая КВЛ, псориаз, грибовидный микоз, синдром Сезари, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, медикаментозную токсидермию, паранеопластическую эритродермию и идиопатическую эритродермию. Диагноз атипичного КВЛ, в частности, следует устанавливать с осторожностью, поскольку эритродермическая форма грибовидного микоза и синдром Сезари могут во многом имитировать КВЛ, иногда даже демонстрируя характерные островки непораженной кожи. Наличие воспалительного заболевания может помочь в постановке диагноза, хотя у некоторых пациентов с КВЛ имеется личный или семейный анамнез псориаза.

**Поражения ногтей.** Желто-коричневые гиперкератотические ногти с разнообразными подногтевыми налетами в сочетании с кожными изменениями часто можно принять за псориаз. При КВЛ не происходит изменений, затрагивающих проксимальный матрикс ногтя или ногтевое ложе, таких как ногтевые ямки или масляные пятна, что во многих случаях может помочь отличить от псориаза.

**Боль в суставах или мышцах.** При КВЛ у взрослых часто наблюдаются артралгии, а истинный воспалительный артрит встречается редко, но иногда присутствует [2]. Однако если пациенты сообщают о слабости, то следует предположить дерматомиозит типа Вонга. Дерматомиозит типа Вонга – редкий вариант, характеризующийся кератотическими фолликулярными папулами, которые могут имитировать КВЛ. Гистологическое исследование показывает фолликулярные и нефолликулярные разрастания эпидермиса, заполненные кератином [2, 3].

**Атипичные варианты КВЛ,** включая типы II и V, характеризуются ихтиозиформными изменениями, которые следует отличать от других форм приобретенных и врожденных ихтиозов [2, 3].

## Терапия КВЛ

Установленного алгоритма лечения КВЛ не существует, поскольку не опубликовано рандомизированных контролируемых исследований, и предлагаемые методы терапии основаны на небольших сериях случаев и отдельных результатах клинических отчетов [28]. Почти все опубликованные данные относятся к КВЛ I типа, в то время как опыт

лечения других клинических типов КВЛ пока немногочисленный и его необходимо накопить. Поскольку КВЛ является редким заболеванием, и у пациентов может наступить спонтанная ремиссия, научно обоснованная оценка его терапевтической ценности затруднена и требует многоцентровых исследований [1, 4, 28].

Проблема местного лечения КВЛ заключается в том, что для получения устойчивых результатов потребуются длительное использование лекарственных средств, но в действительности их применение на больших участках поражения ограничено вследствие повышенной абсорбции, а некоторые местные препараты могут вызвать раздражение. Местные средства, которые оказались многообещающими, особенно при легком течении заболевания, включают эмоленты, кератолитические средства, такие как мочевины, салициловая кислота или препараты, содержащие  $\alpha$ -гидроксикислоты, топические КС, тазаротен, кальципотриен и местные ингибиторы кальциневрина [2, 3, 28].

Монотерапия пероральными КС имеет очень ограниченную эффективность при КВЛ, несмотря на то что другие воспалительные дерматозы (например, атопический дерматит и красный плоский лишай) обычно уменьшаются при приеме пероральных КС, однако КВЛ представляет собой заметное исключение.

Наиболее часто используемыми системными методами лечения КВЛ являются ретиноиды, метотрексат и терапия ультрафиолетовым (УФ) облучением. Системный ретиноид ацитретин эффективен в сочетании с узкополосным УФБ, УФА1 и ПУВА/Re-ПУВА (PUVA, P – фотосенсибилизатор [псорален], UVA – длинноволновый спектр УФ). Вследствие возможного фотообострения КВЛ перед лечением рекомендуется провести фототестирование.

Среди системной терапии ретиноиды можно рассматривать как терапию 1-й линии для КВЛ. Дозировка изотретиноина составляла 40 мг 2 раза в день или 2 мг/кг в день. Системная терапия ацитретином (25–50 мг в день) привела к частичному или выраженному клиническому ответу [28, 29]. Отмечена высокая эффективность алитретиноина в дозе 30 мг в день, препарат может быть эффективным при лечении ювенильных форм КВЛ. В клинической практике рекомендуемая суточная доза изотретиноина для взрослых с КВЛ составляет 0,5–1 мг/кг в сутки и 0,3–0,5 мг/кг в сутки ацитретина и этретиноата. Соответствующий режим дозирования системных ретиноидов у детей установлен не так последовательно.

Для пациентов, которые не реагируют на системные ретиноиды или которым противопоказано использование ретиноидной терапии, метотрексат предложен в качестве системной терапии 2-й линии – по крайней мере, в период до эры биопрепаратов. Задокументированный ответ на метотрексат составил только 39%, но другие исследования показали лучшие результаты [9, 28]. Наряду с метотрексатом другие иммунодепрессанты, в частности циклоспорин и азатиоприн, были также эффективны для лечения КВЛ.

За последние 20 лет появление биологических методов лечения изменило терапевтический ландшафт КВЛ [1, 28]. Поскольку КВЛ и псориаз имеют некоторые общие клинические и гистологические характеристики, а биологические препараты, такие как антитела, ингибирующие фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-12/23p40 и 17A, одобрены для лечения псориаза, эти биологические агенты стали терапевтическим вариантом лечения КВЛ.

Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое связывает провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  и также может играть решающую роль в развитии КВЛ [1, 28]. В тяжелых или резистентных случаях КВЛ инфликсимаб считается эффективным альтернативным лечением. Комбинация инфликсимаба с метотрексатом или ацитретином описаны как дополнительные возможности КВЛ-терапии [1, 28].

Этанерцепт является биологическим веществом, которое действует как рецептор и связывает как ФНО- $\alpha$ , так и ФНО- $\beta$ , делая ФНО биологически неактивным [28–30]. Пациентам с КВЛ назначали этанерцепт в дозе 25–50 мг 2 раза в неделю, а некоторые из них получали комбинированную терапию этанерцептом и ацитретином, метотрексатом и УФА1 [28, 29].

Адалимуаб представляет собой моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1 с высоким сродством к человеческому ФНО. Терапия адалимумабом была успешной, даже когда она проводилась вторично по сравнению с предыдущими неудачными местными и системными методами лечения (ретиноидами и УФ-терапией) [31].

Для лечения КВЛ использован другой биологический агент, называемый устекинумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело, нацеленное на субъединицу p40 ИЛ-12 и 23. J. Wohlrab и соавт. впервые сообщили об успешном применении устекинумаба у пациента с КВЛ I типа, который был устойчив к предыдущей схеме (ацитретином и к ПУВА-ванна-терапии) [32]. M. Napolitano и соавт. отметили, что устекинумаб применяли у 18 пациентов, при этом у 14 (78%) из них достигнут выраженный полный ответ, у 2 (11%) – частичный ответ, а у 2 (11%) – отсутствие ответа на терапию [33].

Иксекизумаб, биологический ингибитор ИЛ-17А, назначали взрослым с КВЛ от умеренной до тяжелой степени, что приводило к улучшению клинической тяжести заболевания в среднем на 61,3% через 24 нед без каких-либо серьезных нежелательных явлений [34].

Секукинумаб – это ингибитор ИЛ-17А, который показал многообещающие результаты в лечении КВЛ. В 2022 г. V. Boudreaux и соавт. проведено однократное открытое исследование с участием 12 пациентов с КВЛ, получавших секукинумаб, у 6 из 11 больных индекс распространенности и тяжести псориаза уменьшился и составил  $\geq 75$ , а у 3 пациентов он достиг 90 [35].

Нужно отметить, что даже с учетом многочисленных опубликованных сообщений о случаях КВЛ их терапия остается сложной задачей, поскольку в настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, которые бы определяли направление лечения. Согласно имеющейся на данный момент литературе, эффективность применения изотретиноина, иксекизумаба и секукинумаба подтверждается результатами одиночных проспективных исследований. Несмотря на то что метотрексат не изучался в проспективных исследованиях, он широко используется с хорошей выживаемостью пациентов.

В целом иксекизумаб, метотрексат и секукинумаб могут рассматриваться как системные препараты терапии КВЛ I-й линии [1]. Может быть также рекомендован прием высоких доз изотретиноина при наличии противопоказания к иммуносупрессивным препаратам. В качестве дополнительной терапии могут быть использованы местные средства, включая кальципотриен, ингибиторы кальциневрина, смягчающие средства и КС для местного применения. Более новые иммуномодуляторы, такие как апремиласт, бродалумаб, устекинумаб, блокаторы ИЛ-23 и ингибиторы янус-киназы, могут быть эффективны, особенно в резистентных случаях, хотя доказательства в поддержку их применения в основном содержатся в отчетах о случаях и сериях случаев. Лечение должно основываться на совместном принятии решений, с полным обсуждением рисков и преимуществ каждой терапевтической стратегии. Варианты терапии пациентов с КВЛ представлены в табл. 2.

### Течение заболевания и прогноз

Течение заболевания хроническое, однако степень его интенсивности варьиабельна. Прогноз лечения КВЛ I типа хороший, поскольку 80% этих пациентов выздоравливают в течение 3 лет. КВЛ II типа – это атипичный вариант

Таблица 2. Возможные варианты терапии КВЛ

Системная терапия		Препарат/метод	Дозировка препарата/продолжительность лечения	
Лекарственная терапия	Базисный уход за кожей	Эмоленты (эмульсия «вода в масле»); кератолитики (мочевина, салициловая кислота)	–	
	Местная терапия	Глюкокортикоиды (средней и высокой степени активности); ингибиторы кальциневрина; аналоги витамина А (тазаротен); витамин D <sub>3</sub> (кальципотриол)		
		Системные ретиноиды	Изотретиноин	1 мг/кг в день
			Алитретиноин	30 мг в день
	Иммуносупрессивная терапия	Ацитретин	25–50 мг в день	
		Метотрексат	7,5–25 мг в день	
		Азатиоприн	50–200 мг в день	
		Циклоспорин А	5 мг/кг в день	
	Биологические препараты	Инфликсимаб	5 мг/кг	
		Адалимумаб	40 мг/нед	
Устекинумаб		45–90 мг 12 нед		
Секукинумаб		300 мг/нед		
Фототерапия	УФ-терапия	Этанерцепт	50 мг/нед	
		УФБ узкополосный	...	
		УФБ 311 нм	...	
		УФА-1	...	
Дополнительная терапия	Малые молекулы*	ПУВА	...	
		Капсаицин; антигистаминные препараты	–	
		Апремиласт	30 мг 2 раза в день	

\*ЗНО в анамнезе.

взрослых, который в 80% случаев имеет хроническое течение (свыше 20 лет). Предыдущие данные показали, что большинство пациентов с КВЛ III типа выздоравливают в течение 3 лет. Более поздние исследования поставили под сомнение это утверждение, ссылаясь на более длительное течение заболевания. У пациентов с КВЛ IV типа наблюдается переменное течение, которое может быть связано со спонтанными ремиссиями и обострениями. Острая форма разрешается через 6 мес; промежуточная форма разрешается через 12 мес; хроническая форма персистирует более 12 мес и может прогрессировать в эритродермию. КВЛ V типа – это наследственное заболевание с классическими характеристиками и без ремиссий. КВЛ VI типа встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, имеет плохой прогноз и часто не поддается лечению.

### Заключение

КВЛ, или болезнь Девержи, – редкое хроническое заболевание кожи, характеризующееся красновато-оранжевыми шелушащимися пятнами, кератотическими фолликулярными папулами и ладонно-подошвенной кератодермией. КВЛ обычно разделяют на 6 клинических подтипов у детей и взрослых, однако в последние годы описаны новые клинические фенотипы. Отличительными клиническими признаками заболевания являются ладонно-подошвенная кератодермия и фолликулярные папулы, сливающиеся в четко очерченные красновато-оранжевые бляшки. Генерализованные подтипы с эритродермией характеризуются очагами непораженной кожи. КВЛ оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, а заболевание подвержены повышенному риску депрессии и суициду [36]. Лечение КВЛ остается сложной задачей.

Хотя молекулярная характеристика КВЛ как заболевания, вызываемого ИЛ-23/Т-хелпером 17, открыла путь для биологического лечения, направленного на патогенез данной болезни, этиология гетерогенного ответа на ее лечение остается неясной.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература / References

- Joshi TP, Duvic M. Pityriasis rubra pilaris: An updated review of clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(2):243-59. DOI:10.1007/s40257-023-00836-x
- Greiling TM, Brown F, Syed HA. Pityriasis rubra pilaris. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- Brown F, Badri T. Pityriasis rubra pilaris. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482436>. Accessed: 23.05.2024.
- Zhou T, Al Muqrin A, Abu-Hilal M. Updates on pityriasis rubra pilaris: A scoping review. *J Cutan Med Surg.* 2024;28(2):158-66. DOI:10.1177/12034754231223159
- Bertin J, Wang L, Guo Y, et al. CARD11 and CARD14 are novel caspase recruitment domain (CARD)/membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family members that interact with BCL10 and activate NF-kappa B. *J Biol Chem.* 2001;276(15):11877-82. DOI:10.1074/jbc.M010512200
- Scudiero I, Zotti T, Ferravante A, et al. Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF-kB activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J Cell Physiol.* 2011;226(12):3121-31. DOI:10.1002/jcp.22667
- Craiglow BG, Boyden LM, Hu R, et al. CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):487-94. DOI:10.1016/j.jaad.2018.02.034
- Silva JA, de Carvalho Mesquita K, Igreja AC, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22. DOI:10.1590/s0365-05962013000100001
- Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 1980;5:105-12. DOI:10.1111/j.1365-2230.1980.tb01676.x
- Ross NA, Chung HJ, Li Q, et al. Epidemiologic, clinicopathologic, diagnostic, and management challenges of pityriasis rubra pilaris: A case series of 100 patients. *JAMA Dermatol.* 2016;152(6):670-5. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.0091
- Ji-Xu A, Lei DK, Maloney NJ, Worswick S. Clinical course, diagnostic patterns, and treatment outcomes in patients with pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(6):1450-1. DOI:10.1016/j.jaad.2022.07.039
- Ghatnekar S, Shah N, Min MS, et al. Clinical features and eosinophilia in pityriasis rubra pilaris: A multicenter cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:907-9. DOI:10.1016/j.jaad.2021.03.043
- Yang CC, Shih IH, Lin WL, et al. Juvenile pityriasis rubra pilaris: Report of 28 cases in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):943-8. DOI:10.1016/j.jaad.2008.07.054
- Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(3):386-9. DOI:10.1067/mjd.2002.124619
- Blauvelt A, Nahass GT, Pardo RJ, Kerdel FA. Pityriasis rubra pilaris and HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24 24(5 Pt 1):703-5. DOI:10.1016/0190-9622(91)70106-c
- Miralles ES, Núñez M, De Las Heras ME, et al. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol.* 1995;133(6):990-3. DOI:10.1111/j.1365-2133.1995.tb06939.x
- Nair PA, Sheth N. Atypical adult-onset pityriasis rubra pilaris in an HIV-positive adult male. *Indian J Dermatol.* 2018;63(6):522-4. DOI:10.4103/ijid.IJD\_141\_18
- Kranyich A, Shuler M. Pityriasis rubra pilaris rapidly cleared with Ixekizumab in an HIV-positive patient. *JAAD Case Rep.* 2022;27:55-7. DOI:10.1016/j.jidcr.2022.07.015
- Williams A, George A, Thomas EA, Koshy JM. Pityriasis rubra pilaris type 6: A case report in an AIDS patient. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2020;41(1):100-1. DOI:10.4103/ijstd.IJSTD\_120\_15
- Allegue F, Fachal C, Iglesias B, Zulaica A. Facial discoid dermatosis: a new variant of pityriasis rubra pilaris? *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(7):728-31. DOI:10.1016/j.ad.2021.01.006
- Li N, Tao J, Zhang J, et al. A novel mutation in a CARD14-associated papulosquamous eruption. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(4):706-9. DOI:10.1111/pde.15254
- Takeichi T, Terawaki S, Kubota Y, et al. A patient with CARD14-associated papulosquamous eruptions showing atopic dermatitis-like features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):e58-9. DOI:10.1111/jdv.16799
- Ko CJ, Heald P, Antaya RJ, Bologna JL. Facial discoid dermatosis. *Int J Dermatol.* 2010;49(2):189-92. DOI:10.1111/j.1365-4632.2009.04206.x
- Salman A, Tekin B, Berenjian A, et al. Facial discoid dermatosis: A further case of a novel entity. *J Dermatol.* 2015;42(11):1132-3. DOI:10.1111/1346-8138.13045
- Gan EY, Ng SK, Goh CL, Lee SSJ. Recalcitrant psoriasisiform dermatosis of the face: is it related to pityriasis rubra pilaris? *J Cutan Pathol.* 2018;45(7):491-7. DOI:10.1111/cup.13148
- Rypka KJ, Fulk TS, Afsaneh A, et al. Improvement of facial discoid dermatosis with ustekinumab treatment. *JAMA Dermatol.* 2022;158(9):1079-80. DOI:10.1001/jamadermatol.2022.2478
- Davis AE, Raine BE, Swartzman I, et al. Rethinking pityriasis rubra pilaris as a paraneoplastic syndrome: two cases of pityriasis rubra pilaris with concomitant underlying malignancy. *JAAD Case Rep.* 2023;32:90-5. DOI:10.1016/j.jidcr.2022.12.007
- Roenneberg S, Biedermann T. Pityriasis rubra pilaris: algorithms for diagnosis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):889-98. DOI:10.1111/jdv.14761
- Naidoo A, Sibbald C, Fleming PJ, Piguat V. Use of biologics in pityriasis rubra pilaris refractory to first-line systemic therapy: A systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(1):73-8. DOI:10.1177/1203475419887731
- Kromer C, Sabat R, Celis D, Mössner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: A systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(3):243-59. DOI:10.1111/ddg.13718
- Wassef C, Lombardi A, Rao BK. Adalimumab for the treatment of pityriasis rubra pilaris: A case report. *Cutis.* 2012;90(5):244-7.
- Wohlrab J, Krefl B. Treatment of pityriasis rubra pilaris with ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):655-6. DOI:10.1111/j.1365-2133.2010.09855.x
- Napolitano M, Lembo L, Fania L, et al. Ustekinumab treatment of pityriasis rubra pilaris: A report of five cases. *J Dermatol.* 2018;45(2):202-6. DOI:10.1111/1346-8138.14114
- Haynes D, Strunck JL, Topham CA, et al. Evaluation of ixekizumab treatment for patients with pityriasis rubra pilaris: A single-arm trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):668-75. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.0932
- Boudreaux BW, Pincelli TP, Bhullar PK, et al. Secukinumab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris: A single-arm clinical trial with transcriptomic analysis. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):650-8. DOI:10.1111/bjd.21708
- Ji-Xu A, Lei DK, Worswick S, et al. Patient and disease characteristics associated with psychiatric symptoms and impaired quality of life in pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol.* 2022;187(6):1024-6. DOI:10.1111/bjd.21792

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Адалимумаб: ключевой элемент в стратегии лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний

М.А. Гилявян<sup>✉</sup>, Д.В. Трунова, А.В. Устинова, А.М. Суханова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Адалимумаб – биологический препарат, который эффективно используется в лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, таких как анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и псориаз. В данном исследовании подробно проанализированы терапевтические и экономические преимущества адалимумаба. У пациентов с анкилозирующим спондилитом наблюдались значительные улучшения в качестве жизни и производительности труда после лечения адалимумабом, что подтверждает его клиническую и экономическую эффективность. При лечении псориаза и ювенильного идиопатического артрита адалимумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, значительно улучшая состояние пациентов, что сделало его «золотым стандартом» терапии. Кроме того, биоаналоги адалимумаба – это более доступные альтернативы оригинальным препаратам, расширяющие возможности лечения и уменьшающие экономическое бремя пациентов. Полученные результаты подчеркивают важность применения адалимумаба в современной медицине и его значительный вклад в улучшение качества жизни пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

**Ключевые слова:** адалимумаб, анкилозирующий спондилит, псориаз, юношеский (ювенильный) идиопатический артрит, фактор некроза опухоли, эффективность, безопасность, рандомизированные контролируемые клинические исследования

**Для цитирования:** Гилявян М.А., Трунова Д.В., Устинова А.В., Суханова А.М. Адалимумаб: ключевой элемент в стратегии лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):492–497. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202909

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

## Adalimumab: A key element in the treatment strategy for immune-mediated inflammatory diseases: A review

Mariam A. Gilavian<sup>✉</sup>, Daria V. Trunova, Anastasia V. Ustinova, Anna M. Sukhanova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Adalimumab is a biological drug effectively used in the treatment of several immune-mediated inflammatory diseases, including ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis, and psoriasis. This study analyzed the therapeutic and economic benefits of adalimumab. Patients with ankylosing spondylitis showed significant improvements in quality of life and work productivity after treatment with adalimumab, confirming its clinical and economic efficacy. In the case of juvenile idiopathic arthritis and psoriasis, adalimumab demonstrated high efficacy and safety, significantly improving patients' conditions, establishing it as the gold standard of therapy. The use of adalimumab biosimilars offers accessible alternatives to the original drugs, expanding treatment options and reducing the economic burden on patients.

**Keywords:** adalimumab, ankylosing spondylitis, psoriasis, juvenile idiopathic arthritis, tumor necrosis factor, efficacy, safety, randomized controlled clinical trials

**For citation:** Gilavian MA, Trunova DV, Ustinova AV, Sukhanova AM. Adalimumab: A key element in the treatment strategy for immune-mediated inflammatory diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):492–497. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202909

## Введение

Адалимумаб – это биологический препарат (БП), который играет ключевую роль в лечении нескольких иммуноопосредованных воспалительных состояний, включая анкилозирующий спондилит (АС), псориаз и юношеский идиопатический артрит (ЮИА). Данные заболевания характеризуются хроническим воспалением, затрагивающим различные системы организма, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов.

АС – это хроническое воспалительное заболевание, которое преимущественно поражает аксиальный скелет, вызывая боль, скованность и уменьшение подвижности [1–3]. У пациентов с АС могут наблюдаться изменения в осанке по мере прогрессирования заболевания, включая шейный стиб, уменьшение поясничного лордоза, заднюю ротацию таза, разгибание бедра, сгибание колена, подошвенное сгибание голеностопного сустава и кифоз [4]. АС часто начинается в довольно молодом возрасте, что увеличивает

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Гилявян Мариам Артуровна** – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gilavyan\_m\_a@student.sechenov.ru

**Трунова Дарья Васильевна** – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Устинова Анастасия Витальевна** – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Суханова Анна Михайловна** – канд. фарм. наук, ст. преп. каф. фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup> **Mariam A. Gilavian** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gilavyan\_m\_a@student.sechenov.ru; ORCID: 0009-0002-3078-6270

**Daria V. Trunova** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0002-3955-5807

**Anastasia V. Ustinova** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0008-1158-9697

**Anna M. Sukhanova** – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-8687-8521

риск осложнений, связанных с тазобедренными суставами [5, 6]. Примерно 40% пациентов с АС имеют поражения тазобедренного сустава [7]. Симптомы обычно проявляются в возрасте от 15 до 25 лет, причем заболевание чаще встречается у мужчин [7, 8].

ЮИА является наиболее распространенным ревматологическим заболеванием у детей. Он объединяет все формы хронического детского артрита, поражающего не только суставы, но и внесуставные структуры, включая глаза, кожу и внутренние органы, что может привести к инвалидности и даже к летальному исходу. ЮИА классифицируется по подтипам в зависимости от количества пораженных суставов, наличия внесуставных проявлений, системных симптомов, серологических и генетических факторов: олиго-, полиартикулярный, системный, псориатический, связанный с энтезитом и недифференцированный артрит [9]. Осложнения заболевания могут варьироваться от задержки роста и остеопороза, вызванных лечением и активностью заболевания, до опасного для жизни синдрома активации макрофагов с полиорганной недостаточностью [10].

Псориаз представляет собой хроническое иммунозависимое воспалительное заболевание кожи, которое затрагивает примерно 100 млн людей по всему миру [11, 12]. В связи с его высокой распространенностью Всемирная организация здравоохранения признает псориаз серьезной глобальной проблемой здравоохранения [9]. Ключевую роль в патогенезе псориаза играют интерлейкин-23 и 12, стимулирующие увеличение продукции интерферона  $\gamma$  и клеточное деление [11].

**Цель обзора** – предоставить всестороннюю оценку имеющихся данных о применении адалимумаба в лечении АС, псориаза и ЮИА. Результаты обзора помогут специалистам в области здравоохранения принять решение о выборе подходов к лечению пациентов с данными сложными заболеваниями.

## Ювенильный идиопатический артрит

ЮИА объединяет все формы хронического артрита у детей, которые поражают не только суставы, но и другие части тела, включая глаза, кожу и внутренние органы. Это состояние может привести к инвалидности и даже смерти. ЮИА определяется как артрит неизвестной причины, который начинается до 16 лет и продолжается не менее 6 нед. Международная лига ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology) классифицирует подтипы ЮИА в зависимости от количества пораженных суставов, наличия системных симптомов и обнаружения ревматоидного фактора (РФ). ЮИА подразделяется на несколько подтипов: олигоартикулярный (персистирующий или распространенный оЮИА), полиартикулярный (РФ-отрицательный или РФ-положительный пЮИА), системный (сЮИА), псориатический артрит и артрит, связанный с энтезитом. Каждый из этих подтипов отличается генетической предрасположенностью и тяжестью артрита [12].

Инициация патофизиологического каскада ЮИА включает аномальную активацию различных иммунных клеток, таких как Т-, В-клетки, естественные клетки-киллеры, дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы, а также продукцию противовоспалительных медиаторов, вызывающих разрушение суставов и системные осложнения [13]. Так, оЮИА и пЮИА ассоциируются с аутореактивными Т-клетками и высокими титрами аутоантител, а также с дисбалансом между про- и противовоспалительными Т-клетками [14]. У пациентов с оЮИА наблюдаются изменения в иммунной системе, такие как преждевременное старение Т-клеток [15].

Лечение ЮИА начинается с назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, за которыми следуют

модифицирующие заболевание базисные противоревматические препараты (БПВП), такие как метотрексат и/или внутрисуставные инъекции кортикостероидов. Нестероидные противовоспалительные препараты обеспечивают обезболивающее и противовоспалительное действие путем ингибирования циклооксигеназы-1 и 2, что блокирует выработку простагландинов. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов эффективны при синовите и могут использоваться в качестве терапии 1-й линии олигоартрита как самостоятельно, так и в комбинации с БПВП. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology) рекомендует раннее применение БПВП, в частности метотрексата, лефлуномида и/или сульфасалазина [16]. Первыми БП, зарегистрированными для лечения ЮИА, стали препараты против фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  – этанерцепт и адалимумаб. Этанерцепт одобрен для лечения пЮИА в 1999 г. на основании рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, подтверждающего его безопасность и эффективность [17]. В настоящее время ингибиторы ФНО- $\alpha$ , включая адалимумаб, признаны наиболее эффективными средствами для лечения ЮИА, так как они значительно улучшают состояние больных, снижая боль, скованность и улучшая КЖ. Комбинирование блокаторов ФНО- $\alpha$  с метотрексатом увеличивает вероятность достижения ремиссии у пациентов с ЮИА и является эффективным вариантом лечения при ЮИА, ассоциированном с увеитом. В рандомизированных двойных слепых исследованиях анти-ФНО-препараты, такие как этанерцепт и адалимумаб, показали эффективность в лечении энтезопатий и других форм ЮИА [18, 19].

Согласно данным А. Ramanap и соавт., добавление адалимумаба к терапии метотрексатом снижало средний риск неэффективности лечения рефрактерного увеита, связанного с ЮИА, на 75% [19].

Данные по основным клиническим исследованиям (КИ), в которых изучали терапию ЮИА адалимумабом, представлены в табл. 1.

## Псориаз

Псориаз характеризуется хроническим течением с частыми рецидивами, что влияет на внешний вид пациента, его психическое здоровье и КЖ [24–28]. Типичные клинические проявления включают чешуйчатую эритему или бляшки, которые могут быть локализованными или распространенными. Распространенность псориаза значительно варьируется по всему миру. В США она составляет 2–4%, в Западной Европе – 1,92%, в странах Южной Латинской Америки с высоким уровнем доходов – 1,10%, а в Китае – 0,47% [29–31]. Долговременное применение традиционных препаратов, таких как ацитретин, метотрексат, циклоспорин, глюкокортикоиды, азатиоприн и лефлуномид, ограничено из-за недостаточной эффективности и/или многочисленных потенциальных побочных явлений (ПЯ) [32–36].

Адалимумаб, полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина G1, обладает высокой аффинностью и специфичностью к ФНО- $\alpha$  и показал безопасность и эффективность в лечении как артрита псориаза, так и умеренно тяжелой формы псориаза в нескольких КИ [37–42]. Адалимумаб впервые введен на рынок США в 2003 г. и одобрен для лечения псориаза в 2008 г. В Китае он зарегистрирован в 2010 г., а в 2017 г. Государственное управление Китая по контролю продуктов питания и медикаментов одобрило его использование для лечения умеренно тяжелой формы псориаза. БП совершили революцию в лечении псориаза и других ревматологических заболеваний. В последние годы разработано много биоаналогов, которые имеют высокое структурное и функциональное сходство с оригинальными препаратами. Значительно более низкая стоимость этих продуктов существенно сокра-

Таблица 1. Адалимуаб при ЮИА

КИ	Число участников	Пол	Возраст, лет	Способ введения и дозы	Длительность лечения, нед	ПКТ	ПЯ
T. Imagawa и соавт. [20]	A: 5 A+M: 20	A: M 0; Ж 5 A+M: M 5; Ж 15	A: 12,6 A+M: 13,2	<30 кг – 20 мг; ≥30 кг – 40 мг	60	PhGA, PaGA, AJC73, LOM69, CHAQ, ACR Pedi 30	ЮИА, лихорадка и артралгия; пневмония; инфекция гепатита В; фарингит; обезвоживание, боль в глотке и лихорадка
R. Burgos-Vargas и соавт. [21]	A: 31 П: 15	A: M 22; Ж 9 П: M 9; Ж 6	A: 13,4 П: 11,9	24 мг/м <sup>2</sup> (площади поверхности тела) – 40 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 2 нед	52	AJC (0–68)	Инфекция верхних дыхательных путей, боль в месте инъекции, повышение уровня аланинаминотрансферазы, гастроэнтерит, боль в верхней части живота, тошнота, обмороки
A. Ramanan и соавт. [22]	A: 60 П: 30	A: M 13; Ж 47 П: M 7; Ж 23	A: 9,07 П: 8,56	10 мг/м <sup>2</sup> – 20 мг/м <sup>2</sup> ; максимальная доза – 25 мг	12	Время до достижения неудачи лечения, SUN19	Респираторные нарушения, рвота, диарея, пирексия, вирусные инфекции, артралгия
D. Lovell и соавт. [23]	A: 86 A+M: 85	A: M 19; Ж 67 A+M: M 17; Ж 68	A: 11,1 A+M: 11,4	<30 кг – 20 мг; ≥30 кг – 40 мг	16	ACR Pedi 30, AJC, LOM	Реакция в месте инъекции, контузия, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции, рвота

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: ПКТ – первичные конечные точки, А – адалимуаб, А+М – адалимуаб + метотрексат, М – мужчины, Ж – женщины, П – плацебо, PhGA – Глобальная оценка активности заболевания врачом, PaGA – Общая оценка благополучия пациента, AJC – активный подсчет суставов, LOM – ограничение движения, CHAQ – Анкета для оценки здоровья детей, ACR Pedi – процент пациентов с ответом Американской коллегии педиатрических ревматологов, AJC – активные суставы с артритом, SUN – показатель активности клеток.

Таблица 2. Биоаналоги адалимуаба для лечения психоза

КИ	Число участников	Пол	Возраст, лет	Способ введения и дозы	Длительность лечения, нед	ПКТ	ПЯ
L. Cai и соавт. [42]	A: 130 Б: 131	A: M 91; Ж 39 Б: M 99; Ж 32	A: 38,5 Б: 38,0	Humira (Хумира®): 80 мг в 1-й день, далее 40 мг каж- дые 2 нед, п/к. HLX03: аналогично Humira	16	BSA 40, PASI 24,3, BSA 35,3, PASI 20,4	Инфекция верхних дыхательных путей, гиперурикемия, нарушение функции печени
S. Feldman и соавт. [43]	A: 207 Б: 205	A: M 129; Ж 78 Б: M 125; Ж 80	A: 43,0 Б: 42,0	Humira: как указано выше, AVT02: как указа- но выше	16	BSA 28,0, PASI 21,6 BSA 26,0, PASI 20,8	Желудочно-кишечные расстрой- ства, диарея, общие расстройства и состояния в месте введения препарата, «ТЕАЕ»-реакция в месте инъекции
A. Samtsov и соавт. [44]	A: 172 Б: 174	A: M 114; Ж 58 Б: M 113; Ж 61	A: 42,5 Б: 42,5	Humira: 40 мг каждые 2 нед, п/к; BCD-057: как указано выше	1–16	BSA 32,5, PASI 23,3, BSA 33, PASI 24,15	Инфекции, серьезные инфекции, оппортунистические инфекции, отклонения в общем анализе крови, нарушения биохимии крови
J. Hercogová и соавт. [45]	A: 221 Б: 222	A: M 130; Ж 91 Б: M 136; Ж 86	A: 42,4±11,8 Б: 44,8±12,7	Humira: как указано выше; MSB1 1022: как указано выше	1–16	BSA 25,9, PASI 17,4, BSA 27,1, PASI 18,4	«ТЕАЕ»-реакция в месте инъекции (А) «ТЕАЕ» с повышенной чувствительностью (Б)

Примечание. Б – группа биоаналогов (испытуемая), PASI – индекс площади и тяжести псориаза, BSA – площадь поверхности тела, «ТЕАЕ» – побочное действие, возникшее в результате лечения, п/к – подкожно.

тила экономическое бремя пациентов и увеличила доступность биологических терапий по всему миру [29].

БП, такие как адалимуаб, считаются «золотым стандартом» лечения псориаза благодаря своим профилям эффективности и безопасности, что позволяет использовать их для длительного лечения. Однако адалимуаб не может применяться у всех пациентов и может вызывать побочные реакции. Например, местные реакции в месте инъекции наблюдаются у 12–37% пациентов, но редко требуют специфического лечения. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний является противопоказанием для применения адалимуаба, но имеются данные, что адалимуаб может оставаться вариантом лечения. Общие показатели побочных эффектов составляют от 245 до 399 на 100 пациентов в год (серьезные ПЯ: 6–23; смерть: 1–2). По данным P. Sator, адалимуаб немного менее безопасен, чем устекинумаб и инфликсимаб, но обладает высокой эффективностью. Адалимуаб безопасен для применения у беременных женщин в I триместре, детей до 4 лет и пожилых людей. Несмотря на несколько состояний, требующих особого внимания, подтверждены благоприятные

профили безопасности и переносимости адалимуаба для лечения псориаза [41].

В табл. 2 представлены данные по основным КИ, в которых проводилось сравнение адалимуаба с его биосимилярами.

### Анкилозирующий спондилит

Адалимуаб одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2006 г. как средство для лечения АС. Множество КИ, проведенных с целью оценки эффективности адалимуаба при АС, продемонстрировали его значительные терапевтические преимущества.

Одним из ключевых КИ стало исследование ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-Term Safety and Efficacy for Ankylosing Spondylitis). В этом 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 315 пациентов с активным АС. Результаты показали, что на 12-й неделе 58% больных, получавших адалимуаб, достигли основного критерия эффективности ASAS 20 (Assessment of SpondyloArthritis international Society – Международная рабочая группа по

Таблица 3. Основные рандомизированные исследования

КИ	Число участников	Пол	Возраст, лет	Способ введения и дозы	Длительность лечения, нед	ПКТ	ПЯ
D. Revicki и соавт. [47]	A: 208 П: 107	A: M 157; Ж 51 П: M 79; Ж 28	A: 41,7 П: 43,4	Адалимумаб 40 мг п/к, через 1 нед	24	ASAS 20, ASAS 40, BASDAI, SF-36	НП
F. Huang и соавт. [7]	A: 229 П: 115	A: M 185; Ж 44 П: M 95; Ж 20	A: 30,1 П: 29,6	Как выше	12	ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50, CPB, HAQ-S, SF-36	ПЯ, серьезные ПЯ, прекращение введения препарата, инфекция, серьезные инфекции
J. Davis и соавт. [48]	A: 208 П: 107	A: M 157; Ж 51 П: M 79; Ж 28	A: 41,7 П: 43,4	Как выше	24	ASAS 20, ASAS 40, BASDAI, ASQoL, SF-36	НП
J. Davis и соавт. [48]	A: 208 П: 107	A: M 236; Ж 79 П: M 219; Ж 69	A: 42,2 П: 42,4	Как выше	12/24	BASFI, BASDAI, SF-36, ASQoL	ПЯ, серьезные ПЯ, прекращение введения препарата, инфекция, серьезные инфекции

Примечание. SF-36 – Краткая форма 36, BASFI – Индекс функциональных нарушений при AC Bath, HAQ-S – Анкета оценки здоровья, модифицированная для спондилоартропатий, ASQoL – Анкета КЖ при AC, НП – неприменимо, п/к – подкожно.

оценке AC) по сравнению с 21% в группе плацебо ( $p=0,001$ ). Улучшения были заметны уже на 2-й неделе лечения (42% против 16%;  $p=0,001$ ). Отмечено также снижение энтезита и воспаления позвоночника и крестцово-подвздошных суставов по данным магнитно-резонансной томографии ( $p<0,001$ ) [2].

Исследование M. Rudwaleit и соавт. (2009 г.), включившее 1250 пациентов, продемонстрировало, что 57,2% больных достигли улучшения по шкале BASDAI (Батский индекс активности AC – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) на 50%, 53,7% – по критериям ASAS 40, 27,7% – по частичной ремиссии ASAS. Факторами, способствующими лучшему ответу на лечение, были младший возраст, высокие уровни C-реактивного белка, наличие HLA-B27 и отсутствие предшествующего лечения ингибиторами ФНО [46].

Основные КИ, подтверждающие эффективность адалимумаба, представлены в табл. 3.

Сравнение эффективности адалимумаба с биоаналогами важно для обеспечения более доступных вариантов лечения для пациентов с AC [49, 50]. В III фазе исследования, проведенного в Китае, показано, что биоаналоги IB1303 и HS016 имеют аналогичную эффективность и безопасность по сравнению с оригинальным адалимумабом. В исследовании с участием 438 человек 75% пациентов, получавших IB1303, и 72% больных, принимавших адалимумаб, достигли основного критерия эффективности (ASAS 20) на 24-й неделе [51]. Аналогично, в исследовании с участием 648 пациентов, получавших HS016, 87,5% достигли ASAS 20 на 24-й неделе по сравнению с 90,1% в группе адалимумаба, что подтверждает терапевтическое равенство этих препаратов [3].

Данные подчеркивают важность биоаналогов как доступной альтернативы оригинальному адалимумабу, особенно в странах с ограниченными ресурсами, где высокая стоимость оригинальных БП может ограничивать доступ пациентов к эффективному лечению.

В Китае проведено перспективное исследование, в котором принял участие 91 взрослый пациент с активным AC, соответствующий модифицированным критериям Нью-Йорка 1984 г. и имевший индекс активности болезни AC (BASDAI) 4 или выше. Все пациенты получали лечение адалимумабом (40 мг каждые 2 нед) в течение 24 нед и заполняли анкеты, касающиеся характеристик заболевания, КЖ и стоимости лечения. Трудоспособность оценивалась с помощью Анкеты по ограничению трудовой деятельности и Анкеты по производительности труда и активности при AC [52].

Исследование показало значительные улучшения в производительности труда и КЖ. Среди 91 пациента средний возраст составлял 30 лет, а средняя продолжительность болезни – 10 лет; 78% из них были трудоустроены. Ежегодные

расчетные затраты на 1 пациента составляли 37 581,41 дол. США, при этом прямые затраты составляли 84,6% общей суммы. Потери производительности труда, измеренные с помощью Анкеты по ограничению трудовой деятельности, в среднем составляли 0,28, а показатели абсентеизма и презентеизма – 10,22 и 43,86% соответственно, что приводило к средней потере производительности труда на уровне 47,92% [52].

После лечения адалимумабом наблюдались значительные улучшения в показателях презентеизма, абсентеизма, производительности труда и общего КЖ. Презентеизм связан с продолжительностью болезни, индексом функциональных нарушений при AC (BASFI) и КЖ при AC (ASQoL), тогда как абсентеизм обусловлен продолжительностью болезни. Факторами, влияющими на потерю производительности труда, стали возраст, уровень образования, индекс BASFI и ASQoL.

Приведенное исследование подчеркивает значительные экономические затраты, связанные с лечением адалимумабом, у китайских пациентов с активным AC, но также демонстрирует важные улучшения в активности заболевания, физической функции, КЖ и производительности труда. Такие результаты подтверждают ценность адалимумаба не только в клинической практике, но и в экономическом контексте, особенно для пациентов, нуждающихся в улучшении КЖ и трудоспособности.

## Заключение

Данный обзор демонстрирует значительные терапевтические и экономические преимущества использования адалимумаба в лечении AC, ЮИА и псориаса. У пациентов с AC наблюдались значительные улучшения в производительности труда и КЖ, а также существенное снижение показателей абсентеизма и презентеизма. Анализ показал, что лечение адалимумабом уменьшает симптомы заболевания, улучшает физическую функцию и снижает затраты, связанные с потерями производительности труда. В случае ЮИА адалимумаб подтвердил эффективность и безопасность, существенно улучшая состояние больных и снижая риск осложнений. При лечении псориаса адалимумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, что позволяет рассматривать его как «золотой стандарт» терапии.

Основные результаты выполненной работы приведены на рис. 1, которые подчеркивают важность адалимумаба не только в клинической практике, но и в экономическом контексте, особенно для пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, требующими долгосрочной терапии. Применение биоаналогов адалимумаба предоставляет доступные альтернативы оригинальным препаратам, что значительно расширяет возможности лечения и уменьшает экономическое бремя пациентов.

**Рис. 1. Результаты работы.****Адалимуаб для лечения ЮИА**

Адалимуаб vs адалимуаб + метотрексат	Дозировка: <30 кг – 20 мг; ≥30 кг – 40 мг Длительность лечения: 16 нед	В настоящее время ингибиторы ФНО-α, включая адалимуаб, признаны наиболее эффективными средствами для лечения ЮИА, так как они значительно улучшают состояние больных, снижая боль, скованность и улучшая КЖ. Комбинирование блокаторов ФНО-α с метотрексатом увеличивает вероятность достижения ремиссии у пациентов с ЮИА и является эффективным вариантом лечения при ЮИА, ассоциированном с увеитом
--	--	--

**Адалимуаб для лечения псориаза**

Адалимуаб vs биоаналог	Дозировка: Humira: 80 мг в 1-й день, далее 40 мг каждые 2 нед, п/к. HLX03: аналогично Humira Длительность лечения: 16 нед	Адалимуаб показал безопасность и эффективность в лечении как артритного псориаза, так и умеренно тяжелой формы псориаза. Он считается «золотым стандартом» лечения псориаза благодаря своим профилям эффективности и безопасности, что позволяет использовать его для длительного лечения
------------------------------	--	---

**Адалимуаб для лечения АС**

Адалимуаб vs плацебо	Дозировка: 40 мг Длительность лечения: 24 нед	Адалимуаб одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2006 г. как средство для лечения АС. Множество КИ, проведенных с целью оценки эффективности адалимуаба при АС, продемонстрировали его значительные терапевтические преимущества
----------------------------	--	--

Примечание. п/к – подкожно.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Литература / References**

- Sukhanova AM, Gilavina MA, Melnik EV, et al. An overview of adalimumab therapy for ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rev.* 2024;20(5):501-13. DOI:10.2174/0115733971289295240223095751
- Mounach A, El Maghraoui A. Efficacy and safety of adalimumab in ankylosing spondylitis. *Open Access Rheumatol.* 2014;6:83-90. DOI:10.2147/OARRR.S44550
- Su J, Li M, He L, et al. Comparison of the efficacy and safety of adalimumab (Humira) and the adalimumab biosimilar candidate (HS016) in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, parallel, phase iii clinical trial. *BioDrugs.* 2020;34(3):381-93. DOI:10.1007/s40259-020-00408-z
- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
- Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2563-74. DOI:10.1056/NEJMra1406182
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: Long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-24. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201244
- Huang F, Gu J, Zhu P, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):587-94. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202533
- Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining Enthesitis in Spondyloarthritis by Ultrasound: Results of a Delphi Process and of a Reliability Reading Exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(5):741-8. DOI:10.1002/acr.22191
- Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):135. DOI:10.1186/s12969-021-00629-8
- Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapoğlu Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J.* 2017;34(2):90-101. DOI:10.4274/balkanmedj.2017.0111
- Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): A randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10198):576-86. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30952-3
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767-78. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60363-8
- De Silvestri A, Capitini C, Poddighe D, et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1230-6. DOI:10.1016/j.autrev.2017.10.007
- Prelog M, Schwarzenbrunner N, Sailer-Höck M, et al. Premature aging of the immune system in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2153-62. DOI:10.1002/art.23599
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499-512. DOI:10.1002/art.38092
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(11):763-9. DOI:10.1056/NEJM200003163421103
- Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: A narrative review. *Eur J Pediatr.* 2017;176(9):1147-53. DOI:10.1007/s00431-017-2960-6
- Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):718-22. DOI:10.1136/ard.2009.100354
- Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A RCT. *Health Technol Assess.* 2019;23(15):1-140. DOI:10.3310/hta23150
- Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol.* 2012;31(12):1713-21. DOI:10.1007/s10067-012-2082-5
- Burgos-Vargas R, Tse S ML, Horneff G, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1503-12. DOI:10.1002/acr.22657
- Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1637-46. DOI:10.1056/NEJMoa1614160

23. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810-20. DOI:10.1056/NEJMoa0706290
24. Li C, Sunhe Y, Zhou H, Dong W. Efficacy and safety evaluations of adalimumab biosimilars in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2249145. DOI:10.1080/09546634.2023.2249145
25. Torales J, Echeverria C, Barrios I, et al. Psychodermatological mechanisms of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13827. DOI:10.1111/dth.13827
26. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-15. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32549-6
27. Takeshita J, Gelfand JM, Li P, et al. Psoriasis in the US medicare population: Prevalence, treatment, and factors associated with biologic use. *J Invest*. 2015;135(12):2955-63. DOI:10.1038/jid.2015.296
28. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. DOI:10.1136/bmj.m1590
29. Committee on Psoriasis CSoD. Guideline for the diagnosis and treatment of psoriasis in China (2018 simplified edition). *Chin J Dermatol*. 2019;52(4):223-30.
30. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-69. DOI:10.1111/ddg.13516
31. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5-32. DOI:10.1002/art.40726
32. Zweegers J, de Jong EM, Nijsten TE, et al. Summary of the Dutch S3-guidelines on the treatment of psoriasis 2011. Dutch Society of Dermatology and Venereology. *Dermatol Online J*. 2014;20(3):doj\_21769.
33. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277-94. DOI:10.1111/jdv.13354
34. Christophers E, Griffiths CE, Gaitanis G, van de Kerkhof P. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(8):921-5. DOI:10.1111/j.1468-3083.2006.01667.x
35. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):476-88. DOI:10.1002/art.22379
36. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-89. DOI:10.1002/art.21306
37. Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):241-51. DOI:10.1016/j.jaad.2010.12.005
38. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):702-9. DOI:10.1136/ard.2008.092767
39. Cai L, Gu J, Zheng J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):89-95. DOI:10.1111/jdv.13746
40. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):40-9. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31189-3
41. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: A review summarizing 15 years of real-life experience. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(8):147-58. DOI:10.1177/2040622318772705(47)
42. Cai L, Li L, Cheng H, et al. Efficacy and safety of HLX03, an adalimumab biosimilar, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, phase iii study. *Adv Ther*. 2022;39(1):583-97. DOI:10.1007/s12325-021-01899-0
43. Feldman SR, Reznichenko N, Pulka G, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of AVT02 versus originator adalimumab in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A multicentre, double-blind, randomised, parallel group, active control, phase iii study. *BioDrugs*. 2021;35(6):735-48. DOI:10.1007/s40259-021-00502-w
44. Samssov AV, Bakulev AL, Khairutdinov VR, et al. Long-term data on the proposed adalimumab biosimilar BCD-057 in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263214. DOI:10.1371/journal.pone.0263214
45. Hercogová J, Papp KA, Chyrok V, et al. AURIEL-PsO: A randomized, double-blind phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB 11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020;182(2):316-26. DOI:10.1111/bjd.18220
46. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):801-8. DOI:10.3899/jrheum.081048
47. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol*. 2008;35(7):1346-53.
48. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):1050-7. DOI:10.1002/art.22887
49. Haranaka M, Tanaka T, Kim S, et al. Pharmacokinetics and safety of CT-P17 (40 mg/0.4 ml) versus reference adalimumab: Randomized study in healthy Japanese adults. *Immunotherapy*. 2023;15(3):149-61. DOI:10.2217/imt-2022-0181
50. Wang H, Zuo D, Sun M, et al. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(2):142-8. DOI:10.1111/1756-185X.12245
51. Xu H, Li Z, Wu J, et al. IBI303, a biosimilar to adalimumab, for the treatment of patients with ankylosing spondylitis in China: A randomised, double-blind, phase 3 equivalence trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(1):e35-43. DOI:10.1016/S2665-9913(19)30013-X
52. Tu L, Xie Y, Liao Z, et al. Cost of illness, quality of life, and work outcomes in active ankylosing spondylitis patients treated with adalimumab in China. *Front Public Health*. 2020;8:602334. DOI:10.3389/fpubh.2020.602334

**Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2024**  
**Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024**



OMNIDOCTOR.RU

# Инфекции кожи при atopическом дерматите: клиника, лечение

Д.Ш. Мачарадзе✉

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского», Москва, Россия

## Аннотация

Инфекция является наиболее частым осложнением atopического дерматита (АтД). В частности, некоторые пациенты с АтД проявляют повышенную восприимчивость к инфекциям кожи бактериальной, вирусной и грибковой этиологий. В ряде случаев инфекции даже могут быть системными. Бактериальные инфекции кожи встречаются чаще, чем вирусные и грибковые. Особенно тяжело протекает инфекция, вызванная герпес-вирусом, – герпетическая экзема, которая может спровоцировать опасные для жизни осложнения. Инфекции грибковой этиологии представлены главным образом видом *Malassezia*, особенно у больных с дерматитом головы и шеи. В обзоре особое внимание уделяется выявленным в настоящее время патофизиологическим механизмам, которые предположительно приводят к инфекциям кожи. Основными из них являются нарушение барьерной функции кожи, сложные иммунологические изменения, а также такие малопонятные факторы, как воздействие окружающей среды и дисбиоз кожи. Обзор включает также клиническую характеристику пациентов с различными инфекциями кожи, соответствующую терапию осложнений АтД.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, инфекционное заболевание кожи, *Staphylococcus aureus*, опоясывающий герпес, вирус простого герпеса, *Malassezia furfur*, клиника, лечение

**Для цитирования:** Мачарадзе Д.Ш. Инфекции кожи при atopическом дерматите: клиника, лечение. Consilium Medicum. 2024;26(8):498–504. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202876

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

## Skin infections in atopic dermatitis: clinic, treatment. A review

Dali Sh. Macharadze✉

Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

## Abstract

Infection is the most common complication of atopic dermatitis (AtD). In particular, some patients with AtD exhibit increased susceptibility to skin infections of bacterial, viral, and fungal etiologies. In some cases, infections can even be systemic. Bacterial skin infections are more common than viral and fungal ones. An especially severe infection caused by the herpes virus is herpetic eczema, which can cause life-threatening complications. Infections of fungal etiology are represented mainly by the *Malassezia* species, especially in patients with dermatitis of the head and neck. The review focuses on the pathophysiological mechanisms identified to date that are thought to predispose to skin infections. The main ones are impaired skin barrier function, complex immunological changes, as well as poorly understood factors such as environmental exposure and skin dysbiosis. The review also includes the clinical characteristics of patients with various skin infections, as well as appropriate treatment for complications of AtD.

**Keywords:** atopic dermatitis, infection skin disease, *Staphylococcus aureus*, Herpes zoster, Herpes simplex virus, *Malassezia furfur*, clinic, treatment

**For citation:** Macharadze DSh. Skin infections in atopic dermatitis: clinic, treatment. A review. Consilium Medicum. 2024;26(8):498–504. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202876

## Введение

Распространенность кожных, респираторных и даже системных инфекций у больных atopическим дерматитом (АтД) значительно выше, чем у пациентов без АтД [1–4]. Действительно, пациенты с АтД имеют повышенную восприимчивость к вторичным бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям кожи [1–3]. Исследователи связывают это прежде всего с нарушением эпидермального барьера кожи [4]. Хотя дефект кожного барьера – важная часть патогенеза АтД, четыре других звена также играют существенную роль: влияние различных экспосомных (внешних) и генетических факторов, иммунная дисрегуляция и дисбиоз кожи [1, 2]. При этом если по клинико-фенотипическим данным поляризация иммунного ответа существенно отличается в разных этнических и возрастных популяциях пациентов, то изменения в барьерной функции кожи обнаружены практически у всех [5, 6]. В целом нарушения в эпидермальном барьере – не менее сложный процесс, чем иммунопатология кожи, и вклю-

чают изменения в экспрессии филагтрина, антимикробных пептидов, состава липидов рогового слоя и т.п. [4, 6]. Нарушения в роговом слое кожи вызывают не только приобретенные или генетические дефекты филагтрина или других белков эпидермальной дифференцировки, но и продукция протеаз и/или антипротеаз, и/или они появляются вследствие повреждения кожи из-за ее расчесов [1–6].

Разберем более подробно, каковы современные представления о патогенетической роли инфекционных агентов (бактерий, вирусов и грибов) при АтД.

### *Staphylococcus aureus*

Уже давно известно, что кожа детей и взрослых при АтД колонизирована *Staphylococcus aureus*, причем уровень колонизации увеличивается с тяжестью заболевания [6]. *S. aureus* секретирует множество токсинов вирулентности: протеазы (разрушают эпидермальный барьер);  $\alpha$ -токсин (способен лизировать кератиноциты); фенолрастворимые

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Мачарадзе Дали Шотаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отд. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского». E-mail: dalim\_a@mail.ru

✉ Dali Sh. Macharadze – D. Sci. (Med.), Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. E-mail: dalim\_a@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5999-7085

модулины (стимулируют высвобождение цитокинов кератиноцитами); суперантигены (запускают экспансию В-клеток и высвобождение цитокинов) и т.п. [7].

*S. aureus* способен также проникать в дерму, где при взаимодействии с иммунными клетками стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [8]. По всей вероятности, глубина проникновения *S. aureus* (эпидермис и дерма) зависит от сериновых протеаз [8]. Как показывают последние исследования, в развитии сенсибилизации к антигенам/аллергенам, раздражителям, микробам и загрязняющим веществам играют роль нарушения как в роговом слое, так и более глубоко, в плотных соединениях [9].

Несколько стафилококковых поверхностных белков, включая слипающий фактор В, фибронектин-связывающий белок В и железо-регулируемый поверхностный детерминантный белок А, непосредственно участвуют в связывании с лорикрином – наиболее часто встречаемым в роговой оболочке белком, а слипающий фактор В и особенно фибронектин-связывающий белок В – также с иммуноглобулин (Ig) Е-антителами [10]. Экспрессия фибронектина повышается в присутствии интерлейкина (ИЛ)-4, что будет способствовать колонизации кожи *S. aureus* при АтД [10–12]. В свою очередь ИЛ-4 и 13 участвуют в торможении экспрессии антимикробных пептидов в кератиноцитах, что также предрасполагает к развитию кожных инфекций [11]. Интересно отметить, что эпикутанное воздействие *S. aureus* влияет на воспалительные процессы через ИЛ-36, вырабатываемый в основном кератиноцитами, тогда как внутри дермы – посредством ИЛ-1β и продукции Т-клетками ИЛ-17 [12].

Повышенному риску колонизации кожи *S. aureus* особенно подвержены пациенты именно с IgE-опосредованным аллергическим ответом, у которых чаще встречаются инфекции кожи [7]. Кроме того, при дефектах эпидермиса повышение колонизации кожи *S. aureus* приводит к изменениям микробиома кожи [4–8].

## Вирусы

Пациенты с АтД исключительно восприимчивы к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus – HSV), который может привести даже к смертельно опасной системной инфекции [1–3, 13].

К герпетическим осложнениям у больных АтД предрасполагает несколько факторов: aberrации в генах *IFNG* и *IFNGR1*; нарушение кожного барьера (дефицит филагрина и аномалии в плотных и адгезивных соединениях); снижение продукции антимикробных пептидов кателицидина LL-37 и β-дефензинов человека; избыток цитокинов ИЛ-4, 13, 25, 33 и тимического стромального лимфопоэтина; пониженная регуляция интерферонов (ИФН), а также нарушения в функционировании иммунных клеток, включая дендритные, натуральные киллеры, регуляторные Т-клетки и т.п. [2, 13]. Так, в коже больных АтД выявлена гиперэкспрессия CD4+ Т-клеток, продуцирующих ИЛ-4, который ингибирует Th1 клетки и тем самым подавляет секрецию ИФН [2]. Кроме того, описано несколько других факторов, способствующих усилению репликации HSV в кератиноцитах и коже человека: полиморфизм в гене *STAT6* или же мутации в *клаудине-1*; присутствие стафилококкового α-токсина и снижение уровня *клаудина*; дисбиоз кожной микробиоты [13–15].

Выделен уникальный фенотип АтД, осложненного вирусными инфекциями (так называемая герпетическая экзема), у пациентов, имеющих: среднюю или тяжелую степень АтД; мутацию потери функции филагрина; кожную стафилококковую инфекцию в анамнезе; сенсибилизацию к пищевым и аэроаллергенам; T2-тип иммунного ответа [2, 15].

## Грибы

Кожа колонизируют также грибы, из которых дрожжи *Malassezia* – наиболее распространенный компонент микро-

биоты кожи. Они колонизируются в основном в области головы и шеи, где кожа богата сальными железами и липидами. Виды *Malassezia* взаимодействуют с кожной средой путем секреции липаз, фосфолипаз, протеаз и биоактивных индоллов, которые участвуют в процессах нарушения барьера кожи и заживления ран (т.е. являются не только комменсалами, но могут проявлять и патогенные свойства). Кроме того, секретируемые ими протеазы и токсичные метаболиты генерируют активные формы кислорода, которые способствуют развитию воспаления в кератиноцитах через путь транскрипционного фактора и активации воспалительных сигнальных путей, включая митоген-активируемую протеинкиназу, транскрипционный фактор и ядерный фактор активированных Т-клеток [16]. Из 17 идентифицированных в настоящее время видов *Malassezia* на участках кожи человека обнаружено 10, среди которых *Malassezia sympodialis* идентифицируют чаще всего, а *Malassezia furfur* обнаруживают в больших количествах именно при АтД [17], причем для микробиомы очагов поражения кожи при АтД характерно снижение численности видов *Malassezia* на фоне доминирования *S. aureus* [18]. Они могут легко проникать в кожу из-за нарушения барьерной функции и локально активировать кератиноциты, тем самым дополнительно активируя В-клетки для продукции специфических IgE к *Malassezia* [19]. Обычно виды *Malassezia* не вызывают сенсибилизацию у здоровых людей, но у значительной части пациентов с АтД обнаруживают повышение уровня специфических IgE к ним. Так, по данным В. Casagrande и соавт., у 50% больных АтД обнаружены специфические к IgE *Malassezia* в крови [20]. В более раннем исследовании S. Devos и соавт. таких случаев выявлено меньше (13,6%), однако содержание специфических IgE к *Malassezia* оказалось повышено у 100% больных с таким вариантом течения АтД, как дерматит головы и шеи [21].

У здоровых людей иммунный ответ против *Malassezia* опосредуют Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17. Именно ИЛ-17 контролирует грибковую колонизацию кожи путем передачи сигналов в эпителиальных клетках и фибробластах, что приводит к усилению выработки антимикробных пептидов, способствует поддержанию целостности кожного барьера, восстановлению тканей и заживлению ран [22]. Эти данные подтверждены сложными экспериментальными исследованиями, которые продемонстрировали в коже больных АтД повышение экспрессии Th17-клеток, специфичных к *Malassezia* [23]. По мнению F. Sparber и соавт., *Malassezia* способствует воспалению кожи через иммунную ось ИЛ-23/17 [23], а грибковые лиганды, возможно, влияют на секрецию ИЛ-17, продуцируемого недавно открытыми γδ (γδ17) Т-клетками [24].

Несомненно, грибы, обитающие в коже, находятся в постоянном взаимодействии с другими членами микробиоты, иммунной системой и другими клетками кожи и даже нейронами.

Наконец, не стоит забывать, что ссадины и расчесы, которые возникают из-за зуда, также предрасполагают к кожным инфекциям.

Таким образом, сочетание дефектов кожного барьера, активации иммунной системы и нарушения микробиома кожи являются основной причиной увеличения риска развития бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [1, 2, 5].

## Инфекционные осложнения при АтД

Традиционно при АтД клиницисты диагностируют в основном три вида инфекций кожи: бактериальные инфекции кожи и мягких тканей, вирусные (так называемая герпетическая экзема, контагиозный моллюск, а также инфекции, вызванные вирусами папилломы человека и коксаки), грибковые (чаще всего – *M. furfur*) [1, 2, 13, 15].

*S. aureus* является наиболее частой причиной инфекций кожи у больных АтД, которые включают целлюлит, фолликулит, фурункулы и глубокие абсцессы [25]. Тот же *S. aureus*

может быть причиной различных инвазивных инфекций, например бактериемии, септического шока, остеомиелита, некротической пневмонии или септического артрита [26], поскольку кожная инфекция может стать системной, если ее не лечить [27].

Осложнения в виде различных инфекций могут развиться также при использовании системных глюкокортикостероидов – ГКС (особенно длительно и/или у иммунокомпрометированных больных) – в результате иммуносупрессии [3]. В последнее время вторичные иммунодефициты описаны при применении других системных препаратов: моноклональных антител (биологическая терапия) и ингибиторов янускиназы (JAK) [28].

### Инфекции кожи бактериальной этиологии

С колонизацией *S. aureus* могут быть связаны три основных клинических проявления АтД:

- 1) течение заболевания без клинических признаков явной инфекции;
- 2) обострение АтД без клинических признаков явной инфекции;
- 3) АтД, осложненный бактериальной инфекцией [29].

Типичные клинические признаки явной бактериальной инфекции кожи при АтД, вызванной *S. aureus*, включают: мокнущие очаги поражения, корки медового цвета и реже – пустулы, которые могут сопровождаться значительным зудом и даже болью. Напротив,  $\beta$ -гемолитическая стрептококковая инфекция может проявляться четко выраженной ярко-красной эритемой кожи, толстостенными пустулами и корками [1, 29].

В тяжелых случаях кожная бактериальная инфекция вызывает абсцессы (чаще всего их причиной являются метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*, Methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA), которые могут сопровождаться лихорадкой и лимфаденопатией.

**Импетиго** – острая инвазивная инфекция поверхностных слоев эпидермиса, которая поражает в основном младенцев, хотя дети постарше и взрослые также могут инфицироваться. Вызывают импетиго главным образом MRSA или *Streptococcus pyogenes*. Различают небуллезную (около 70% случаев) и буллезную формы импетиго. Сначала у больных появляются небольшие везикулы или пустулы (<2 см), которые разрываются и покрываются коркой медового цвета. Высыпания локализуются на лице, конечностях, подмышечной области, туловище и даже в перианальной области у новорожденных [4]. Буллезное импетиго считается менее заразным, чем небуллезная форма, иногда могут вовлекаться слизистые оболочки. При обширном поражении кожи есть опасность развития системных заболеваний: появление у больного стойкой лихорадки и признаков интоксикации (вялости, бледности), боли в костях (остеомиелита), отека суставов (септического артрита/бурсита), шума в сердце (эндокардита) и выраженной распространенной десквамации поверхностных слоев эпидермиса (стафилококкового синдрома обожженной кожи или эксфолиативного дерматита Риттера). Каждый из этих симптомов должен вызвать у врача подозрение на осложнения, особенно если у больного повышены уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов в крови.

*S. pyogenes* может быть единственной причиной инфекции кожи у пациентов с АтД или его выявляют в сочетании с *S. aureus*. В таких случаях наличие пустул, импетиго и эрозий с неровными краями напоминает герпетическую экзему.

Как отличить обострение АтД от осложнений, связанных с инфекциями?

Явную бактериальную инфекцию легко распознать по появлению мокнущих очагов поражений кожи, корок медового цвета и пустул [29]. Однако признаки обострения АтД (усиление покраснения кожи, отек, папулы, мокнутие и раздражение) могут маскировать инфекции. В качестве дифференци-

альной диагностики используют такие показатели, как более высокая плотность *S. aureus* (>10<sup>6</sup> колониеобразующих единиц на см<sup>2</sup>) в очагах поражения кожи; уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (как правило, они значительно выше при инфекционных осложнениях [27]), а также эффективность антибиотикотерапии [30].

### Клиника при вирусных инфекциях кожи

Примерно у 3% пациентов с АтД диагностируют герпетическую экзему (герпетическую экзему Капоши) [2, 15].

Герпетическую экзему вызывает HSV 1-го типа, который является основной причиной госпитализаций, особенно детей младшего возраста.

Болезнь начинается с простого herpes labialis, с небольших везикул, которые быстро превращаются в пустулы и корки. В тяжелых случаях высыпания могут распространиться по всему туловищу, сопровождаться лихорадкой, недомоганием, лимфаденопатией и быстрым нарушением общего состояния больного. Как правило, герпетическая экзема возникает на коже, пораженной АтД, чаще всего на лице, шею, верхней части туловища и в локтевых/подколенных сгибах. Обычно через 2–7 дней везикулы превращаются в эрозии, а по мере прогрессирования заболевания очаги поражения могут поверхностно инфицироваться бактериальными суперинфекциями, из которых  $\beta$ -гемолитический стрептококк *A. Pseudomonas aeruginosa* и *Peptostreptococcus* являются основными изолятами. В крови у больных отмечаются лимфопения и моноцитоз. Герпетическая экзема может привести к кератоконъюнктивиту, энцефалиту или гепатиту [2, 13].

Около 20–26% пациентов с герпетической экземой сообщают о рецидивах герпетических инфекций кожи в своей истории болезни [2, 31].

Описан уникальный фенотип больных АтД, предрасположенных к герпетической экземе, который включает: более тяжелое течение заболевания; начало в раннем возрасте; повышенный уровень общего IgE; бронхиальную астму; сенсибилизацию к пищевым и аэроаллергенам, к *M. sympodialis* и более частые кожные инфекции, вызванные *S. aureus* [32].

**Экзема coxsackium** – вирусная инфекция, вызванная вирусами коксаки из семейства энтеровирусов, которая характеризуется появлением обширных везикул и эрозий кожи и может напоминать герпетическую экзему (для дифференциации можно использовать диагностическую полимеразную цепную реакцию) [31]. У некоторых пациентов могут быть симптомы болезни «руки–ноги и рот»: язвы в полости рта и папулезные высыпания на конечностях. Другие возможные симптомы включают лихорадку, боль в горле и плохой аппетит. Хотя экзема коксаки чаще встречается у детей, она описана и у взрослых.

**Molluscum contagiosum** – это вирус подсемейства Molluscipoxvirus, вызывающий характерные поражения кожи, состоящие чаще из множественных папул круглой формы диаметром 2–5 мм (редко – до 1,5 см в случае гигантского моллюска), которые содержат казеозную массу. Распространенные многочисленные высыпания моллюска на лице у взрослого человека – характерный признак инфицирования ВИЧ.

**Эксфолиативная эритродермия** встречается редко (1% случаев) у пациентов с АтД, у которых более 90% площади кожи имеет эритематозный вид и сопровождается шелушением. Обычно появление эксфолиативной эритродермии связано с ухудшением течения АтД, вызванного *S. aureus* или суперинфекцией HSV, что может быть опасным для жизни. Еще одна причина эксфолиативной эритродермии – лекарственные препараты (таковых более 135, например амоксициллин, кетоконазол и т.п.).

### Клиника при грибковых инфекциях кожи

Грибковая колонизация, осложняющая течение АтД, встречается редко. У больных АтД в основном обнаруживают сен-

сбилизацию к *Malassezia*, хотя на коже он не встречается [18, 19]. При АтД колонизация *Malassezia* считается причиной такого варианта течения заболевания, который называется «дерматит головы и шеи». Это клинический диагноз, чаще диагностируемый в подростковом возрасте. Основные жалобы у таких больных включают: появление покраснения кожи и шелушащихся бляшек, поражающих голову и шею; высыпания сопровождаются зудом кожи и в большинстве случаев плохо поддаются лечению местными кортикостероидами.

Клинически наличие *Malassezia* можно заподозрить у пациентов с АтД, когда:

- 1) очаги поражения кожи локализируются в области головы и шеи;
- 2) обострения заболевания появляются у подростков или в молодом возрасте;
- 3) тяжелые поражения кожи плохо отвечают на традиционную противовоспалительную терапию;
- 4) в анамнезе есть в том числе другие atopические заболевания [19].

В последнее время в литературе растет количество сообщений о таком побочном действии дупилумаба, при котором у больных появляются симптомы, клинически схожие с дерматитом головы и шеи. Такое состояние получило название dupilumab facial redness (DFR) и встречается примерно у 10% пациентов, принимающих дупилумаб [33]. До сих пор основной причиной развития DFR ученые считают дисбаланс иммунного ответа в сторону активации Th1 типа. Недавно F. de Weeg и соавт. детально изучили два клинических случая DFR [33]. Первоначально у больных наблюдалось значительное улучшение кожных проявлений АтД, однако после лечения дупилумабом (через 11 нед у 1-го пациента, 6 мес – у 2-го) появились жалобы на резкое покраснение и шелушение кожи в области лица и шеи, сопровождающиеся зудом и болью, которые не купировались топическими кортикостероидами. В связи с подозрением на розацеа больным назначен местный ивермектин, но лечение оказалось неэффективным. Для исключения аллергического контактного дерматита проведено патч-тестирование, на котором клинически значимых положительных реакций не выявлено. Гистологически у обоих пациентов обнаружены признаки реактивного нейтрофильного дерматоза, вероятно, вызванного дрожжами *Malassezia*. Не выявлено таких гистопатологических признаков розацеа, как расширенные капилляры в верхних слоях дермы и периваскулярные и/или перифолликулярные инфильтраты мононуклеарных клеток. Заподозрен клинический диагноз DFR и назначен итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в день перорально, что привело к значительному улучшению кожных симптомов при продолжении приема дупилумаба. Положительный ответ на лечение итраконазолом подтверждает диагноз DFR, считают авторы [33].

### Биологическая терапия и ингибиторы JAK

Риск развития инфекций увеличивается при приеме системных кортикостероидов, ингибиторов JAK и даже биологических препаратов [1–3, 28]. В частности, повышенный риск развития Herpes zoster появляется при длительном применении системных стероидов, особенно у больных пожилого возраста [3].

Существующие биологические препараты, используемые при АтД, не считаются иммуносупрессивными (они разрешены для лечения пациентов с раком в анамнезе). Однако до назначения биологической терапии таким больным проводят вакцинацию, скрининг на туберкулез, гепатит В, а уже на фоне ее использования эксперты рекомендуют незамедлительно начать лечение инфекций антибиотиками и Ig по показаниям и избегать назначения живых вакцин [28].

Из инфекционных осложнений, о которых сообщалось на отдельные биологические препараты (в том числе ингибитор ИЛ-4/13 – ИЛ-4Rα – дупилумаб, ингибитор ИЛ-13 тралокси-

умаб), – это гельминтные инфекции (теоретически) [28]. Хотя на фоне приема дупилумаба у больных отмечается незначительное увеличение общего уровня инфекций, они не являлись серьезными и не требовали отмены препарата [34]. Напротив, в объединенном анализе клинических исследований частота герпетической экземы даже снижалась на фоне приема дупилумаба по сравнению с плацебо [35].

Поскольку ингибиторы JAK (аброцитиниб, бароцитиниб, упадацитиниб) могут блокировать продукцию ИФН и активацию естественных киллеров, при их применении отмечено увеличение общей частоты Herpes zoster по сравнению с плацебо [36, 37]. Примечательно, что заболеваемость герпетическими инфекциями, вызванными HSV, но не герпетической экземой, зависела от дозы аброцитиниба. Поскольку эти инфекции обычно не являются серьезными, они также не должны влиять на принятие решения о лечении. Однако из-за того, что пациенты с АтД, получающие ингибиторы JAK (но не биологические препараты), подвергаются повышенному риску инфицирования Herpes zoster, за рубежом им проводят соответствующую вакцинацию.

Эксперты рекомендуют до назначения любой системной терапии каждого пациента с АтД обследовать на вирус гепатита В и туберкулез [29, 34]. Биологические препараты вряд ли вызовут реактивацию вируса гепатита В и не требуют скрининга на туберкулез в отличие от ингибиторов JAK, воздействующих на лимфоциты и сигнальные пути ИФН. Пациентам с латентным туберкулезом не следует назначать ингибиторы JAK или традиционные системные препараты для лечения АтД до тех пор, пока латентный туберкулез не будет вылечен [34]. Известно, что иммуносупрессоры метотрексат, циклоспорин А и в меньшей степени азатиоприн повышают риск реактивации туберкулеза у пациентов, в том числе с АтД [34].

### Терапия

Лечение основного заболевания уменьшает количество патогенов на коже, и по сути именно противовоспалительная терапия должна обеспечить защиту от инфекционных осложнений. Также ежедневное очищение и увлажнение кожи рекомендуются всем пациентам с АтД. Терапия 1-й линии – это местные препараты: кортикостероиды (по силе активности от класса I до класса IV), а также ингибиторы кальциневрина – мазь с пимекролимусом и такролимусом, а при их неэффективности – системная и фототерапия. Все это позволяет восстановить нарушенную функцию эпидермального барьера, снизить уровень колонизации *S. aureus* и улучшить микробиоценоз кожи.

Появление мокнущих очагов кожи, везикул и/или пустул должно рассматриваться врачом как развитие осложнений АтД в виде бактериальной или вирусной суперинфекции кожи у больного. Как показывают последние исследования, использование топических кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина, а также системных стероидов и циклоспорина не способствует повышению риска появления герпетической экземы при АтД [34, 38].

Хотя антибактериальная терапия абсолютно необходима для пациентов с явно инфицированным АтД, как распознать и лечить колонизацию *S. aureus* при отсутствии четких признаков инфекционного заболевания, до конца не ясно [29–31]. Терапевтическая эффективность антибиотиков в литературе оценивается противоречиво: от улучшения состояния пациентов с АтД даже без явных признаков вторичной инфекции с помощью местных и системных антибиотиков до отсутствия клинического преимущества лечения антибиотиками [1, 29–31, 34].

В Руководстве AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel от 2023 г. подчеркивается, что пациентам с неконтролируемым АтД и отсутствием серьезной бактериальной инфекции кожи (т.е. без сильного покраснения, корочек, пустул, болезненности кожи при нажатии или других при-

знаков обширной инфекции или системного заболевания) не рекомендуется добавлять местные противомикробные препараты к стандартным местным препаратам (условная рекомендация, очень низкие доказательства определенности) [39]. Однако иммунокомпromетированным пациентам, а также имеющим более тяжелую инфекцию (особенно импетиго или эктиму), в том числе в анамнезе, и тяжелой степенью АтД добавление местных противомикробных препаратов к стандартному уходу может быть оправдано [39].

### Импетиго

После удаления инфицированных корок на пораженный участок наносят топический антибиотик – мазь мупироцин (Бактробан) 2 раза в течение 7 дней (его рекомендуют использовать как на очагах поражения кожи, так и на слизистой оболочке носа). Пациентам с рецидивирующим импетиго, бессимптомным членам семьи и носителям *S. aureus* (обнаруженного в мазках из носа) назначают 2% крем или мазь мупироцина для нанесения внутрь ноздрей 3 раза в день в течение 5 дней каждый месяц, чтобы уменьшить колонизацию в носу.

Хотя мупироцин – наиболее часто используемый антибиотик, можно для лечения импетиго больным рекомендовать также: мазь фузидовой кислоты (есть сообщения о высоких показателях устойчивости при ее использовании, в диапазоне 32,5–50%); клиндамицин (крем, лосьон), который особенно полезен при инфекциях с MRSA; реже назначают гентамициновую и тетрациклиновую мазь (из-за побочных эффектов).

Другие интересные данные касаются использования в лечении АтД комбинированных препаратов: сочетания местных противомикробных препаратов и топических ГКС (например, фуцидина, других антибиотиков или антисептиков, триклозана). По данным последнего метаанализа, отсутствуют убедительные доказательства пользы таких препаратов и значительного улучшения результатов у пациентов без тяжелой степени инфицированного АтД [40].

В случаях обнаружения в культурах только стрептококков целесообразно назначение препаратов пенициллинового ряда перорально. Поскольку изоляты *S. aureus*, выделенные из импетиго и эктимы, обычно чувствительны к метициллину, лучше использовать антибиотики, устойчивые к β-лактамазе (например, цефалоспорины, амоксициллин-клавуланат, диклоксациллин); при подозрении или подтверждении MRSA – доксициклин (у пациентов старше 8 лет), клиндамицин или сульфаметоксазол-триметоприм [29, 39]. Цефалексин, по-видимому, является предпочтительным препаратом для пероральной антимикробной терапии у детей.

Стационарный уход требуется для пациентов, у которых импетиго носит распространенный характер, или младенцам, имеющим риск развития сепсиса и/или обезвоживания организма.

### Лечение вирусных осложнений

Задержка назначения ацикловира при герпетических инфекциях кожи резко увеличивает продолжительность сроков пребывания больных в стационаре. Больные с герпетической экземой эффективно реагируют на ацикловир: его вводят внутривенно в дозе 5–10 мг/кг в течение 7 дней (дозировка препарата может зависеть от тяжести высыпаний, сопутствующих заболеваний и осложнений, например энцефалита). Рецидивы герпетической экземы, как правило, протекают менее тяжело, поэтому их можно лечить валацикловиром 1000 мг 2 раза в день перорально в течение 7 дней. В случаях резистентных к ацикловиру штаммов вируса герпеса рекомендуют назначить фоскарнет натрия. Также больным с рецидивирующей герпетической экземой назначают ацикловир 200 мг 2 раза в день или валацикловир 500 мг в день в течение нескольких месяцев [15, 29, 31].

Экзема коксаки не угрожает жизни пациента (в отличие от герпетической экземы), а ее лечение основано на использовании стандартных методов лечения самого АтД [31].

Лечение контагиозного моллюска также не требуется, хотя местное применение различных лекарств (например, Стопмоллюска) и/или хирургическое вмешательство могут помочь уменьшить аутоинкуляцию и улучшить клинически внешний вид больного.

### Лечение грибковых осложнений

По данным метаанализа, эффективность противогрибковой терапии при АтД оценивается противоречиво: из 8 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований 5 продемонстрировали пользу от противогрибковых препаратов, а 3 не выявили улучшения по сравнению с плацебо или стандартной терапией [41]. Однако у больных АтД, имеющих варианты течения заболевания – дерматит головы и шеи, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, напротив, показывают значительное клиническое улучшение после лечения системными антимикотиками [33]. По мнению F. de Weert и соавт., положительный ответ на пероральный итраконазол при дерматите головы и шеи подтверждает теорию гиперчувствительности к *Malassezia*, и таким пациентам рекомендуется ежедневное применение 200 мг итраконазола и 200 мг кетоконазола в течение 1–2 мес с последующим длительным лечением 2 раза в неделю, если это необходимо (итраконазол предпочтителен из-за меньшего риска гепатотоксичности).

Уже более 25 лет в своей клинической практике российские врачи широко используют в лечении больных с гнойными и герпетическими инфекциями кожи у детей и взрослых иммуномодулятор глюкозаминилмурамилди-пептид (Ликопид) в дозировке по 1 мг 3 раза в сутки. Так, в исследовании И.И. Балаболкина и соавт. у детей с АтД, имеющих пиодермию, два 10-дневных курса (с перерывом между курсами 10 дней) Ликопада привели к достоверному снижению индекса SCORAD, продолжительности и количества гнойничковых элементов в течение 3 мес [42]. Наибольшую эффективность Ликопада в комбинированной терапии выявили у детей с АтД и повышенным уровнем общего IgE (1-я группа) по сравнению с детьми с АтД и нормальным уровнем общего IgE (2 и 3-я группы). Также эффективность терапии с применением Ликопада оказалась выше у пациентов с АтД с нормальным уровнем общего IgE и отрицательными аллергенспецифическими IgE, чем у пациентов с АтД с нормальным уровнем общего IgE и положительными аллергенспецифическими IgE.

Что касается одновременного использования иммуносупрессантов, то применение метотрексата, микофенолата мофетила и циклоспорина в случае тяжелых инфекций (например, герпетической экземы) следует отменить, а дозировку системных ГКС – уменьшить. Рекомендуется прекратить лечение дупилумабом в случаях возникновения гельминтной инфекции.

### Что нового в лечении инфекций кожи при АтД?

Недавно за рубежом появился новый за последние 10 лет топический антибиотик – озеноксацин, нефторированный хинолон (торговое название – Хери), который продемонстрировал отличную антибактериальную активность для местного лечения импетиго у пациентов в возрасте от 2 мес и старше. Получен еще один новый высокоэффективный против MRSA препарат – миноциклин в виде местной пены.

Предположительно, дупилумаб или другие воспалительные препараты, направленные на подавление T2-типа иммунного ответа, могут быть использованы для третичной (и даже вторичной) профилактики рецидивов герпетической экземы.

При неэффективности дупилумаба больным со средней и тяжелой формой АтД можно рекомендовать, например, упадацитиниб – селективный ингибитор JAK. Наиболее часто сообщаемыми неблагоприятными явлениями при лечении упадацитинибом стали акне, простой герпес, тошнота и инфекции дыхательных путей.

Разработка инновационных препаратов в области АД продолжается во всем мире, одни из которых направлены на ингибирование (или активацию) многочисленных молекул, а другие четко влияют на определенные механизмы действия (например, темтокибарт – ингибитор ИЛ-22; рокатинлимаб и амлителимаб – антитела, связывающиеся с активированными ОХ40 Т-клетками и с лигандом ОХ40L на антигенпрезентирующей клетке; тапинароф – агонист рецепторов ариловых углеводов и т.п.).

### Заключение

Помимо того что само заболевание – АД – может по своей сути предрасполагать к инфекциям кожи вирусной, бактериальной, грибковой этиологии, профилактика подобных осложнений должна быть основной стратегией в лечении каждого пациента. Хотя в большинстве случаев кожные инфекции обычно не являются серьезными и в целом не представляют опасность для жизни пациента, адекватная стандартная противовоспалительная терапия топическими кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина имеет важное значение в предотвращении развития осложнений АД.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература / References

1. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong P. The Infectious Complications of Atopic Dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:3-12. DOI:10.1016/j.anai.2020.08.002
2. Traidl S, Heinrich L, Siegels D, et al. TREATgermany Study Group. High recurrence rate of eczema herpeticum in moderate/severe atopic dermatitis-TREATgermany registry analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(12):1490-8. DOI:10.1111/ddg.15205
3. Narla S, Silverberg J. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan, and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):66-72. DOI:10.1016/j.anai.2017.10.019
4. Reigh EL. Itching and Burning Man. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(6):703-4. DOI:10.1016/j.anai.2024.01.007
5. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, et al. Atopic Dermatitis: Pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36:100-3. DOI:10.12788/j.sder.2017.036
6. Simpson EL, Villarreal M, Jepsen B, et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2224-33. DOI:10.1016/j.jid.2018.03.1517
7. Geoghegan J, Irvine A, Foster T. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26:484-97. DOI:10.1016/j.tim.2017.11.008
8. Nakatsuji T, Chen T, Two A, et al. *Staphylococcus aureus* exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136:2192-200. DOI:10.1016/j.jid.2016.05.127
9. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med.* 2009;206:2937-46. DOI:10.1084/jem.20091527
10. Schwermann N, Winstel V. Functional diversity of staphylococcal surface proteins at the host-microbe interface. *Front Microbiol.* 2023;14:1196957. DOI:10.3389/fmicb.2023.1196957
11. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018;3(4). DOI:10.1172/jci.insight.98006

12. Liu H, Archer N, Dillen C, et al. Staphylococcus aureus epicutaneous exposure drives skin inflammation via IL-36-Mediated T cell responses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(6):531-540. DOI:10.1016/j.chom.2017.10.006
13. Damour A, Garcia M, Seneschal J, et al. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):1-18. DOI:10.1007/s12016-019-08768-3
14. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels N, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):242-6.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2011.02.014
15. Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3017-27. DOI:10.1111/all.14853
16. Lee YJ, Yassa C, Park S, et al. Interactions between Malassezia and New Therapeutic Agents in Atopic Dermatitis Affecting Skin Barrier and Inflammation in Recombinant Human Epidermis Model. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6171. DOI:10.3390/ijms24076171
17. Hobi S, Cafarchia C, Romano V, Barrs V. Malassezia: Zoonotic Implications, Parallels and Differences in Colonization and Disease in Humans and Animals. *J Fungi*. 2022;8:708. DOI:10.3390/jof8070708
18. Tao R, Li R, Wang R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis. *Mycoses*. 2022;65(3):285-93. DOI:10.1111/myc.13402
19. Darabi S, Hostetler S, Bechtel M, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):125-36. DOI:10.1016/j.jaad.2008.07.058
20. Casagrande B, Flückiger S, Linder M, et al. Sensitization to the yeast Malassezia sympodialis is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2414-21. DOI:10.1038/sj.jid.5700431
21. Devos S, van der Valk P. The relevance of skin prick tests for Pityrosporum ovale in patients with head and neck dermatitis. *Allergy*. 2000;55(11):1056-8. DOI:10.1034/j.1398-9995.2000.00782
22. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. DOI:10.1016/j.immuni.2019.03.021
23. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, et al. The Skin Commensal Yeast Malassezia Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):389-403. DOI:10.1016/j.chom
24. Ruchti F, Tuor M, Mathew L, et al.  $\gamma\delta$  T cells respond directly and selectively to the skin commensal yeast Malassezia for IL-17-dependent fungal control. *PLoS Pathog*. 2024;20(1):e1011668. DOI:10.1371/journal.ppat.1011668
25. Lee A, de Lencastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033. DOI:10.1038/nrdp.2018.33
26. Patel D, Jahnke MN. Serious Complications from Staphylococcal aureus in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(6):792-6. DOI:10.1111/pde.12665
27. Wang V, Keefer M, Ong PY. Antibiotic choice and methicillin-resistant Staphylococcus aureus rate in children hospitalized for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):314-7. DOI:10.1016/j.anaai.2018.12.001
28. Labrosse R, Haddad E. Immunodeficiency secondary to biologics. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):686-90. DOI:10.1016/j.jaci.2023.01.012
29. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331-42. DOI:10.1111/bjd.18643
30. George S, Karanovic S, Harrison D, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD003871.
31. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329-37. DOI:10.1007/s12016-016-8548-5
32. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):260-9. DOI:10.1016/j.jaci.2009.05.020
33. de Beer F, Bakker D, Haeck I, et al. Dupilumab facial redness: Positive effect of itraconazole. *JAAD Case Rep*. 2019;5(10):888-91. DOI:10.1016/j.jidcr.2019.07.020
34. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker J, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(6):1135-48. DOI:10.1111/jdv.18922
35. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:443-56. DOI:10.1007/s40257-019-00445-7
36. Simpson EL, Silverberg JL, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of Abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:693-707. DOI:10.1007/s40257-021-00618-3
37. Boesjes CM, Van der Gang LF, Zuihoff N, et al. Effectiveness of Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis including those with Inadequate Response to Dupilumab and/or Baricitinib: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv00872. DOI:10.2340/actadv.103.5243
38. Seegräber M, Worm M, Werfel T, et al. Recurrent eczema herpeticum – a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1074-9. DOI:10.1111/jdv.16090
39. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asinwasiwasi R, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312. DOI:10.1016/j.anaai.2023.11.009
40. Chu D, Chu A, Rayner D, et al. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1493-519. DOI:10.1016/j.jaci.2023.08.030
41. Tsakok T, Schulenburg H, Smith C, et al. The role of yeast in atopic dermatitis revisited: a critical appraisal. *Curr Dermatol Rep*. 2015;4:228-40.
42. Балаболкин И.И., Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические варианты atopического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии. *Педиатрия им. Г.А. Сперанского*. 2013;92(3):6-13 [Balabolkin II, Sadikova TE. Kliniko-immunologicheskie varianty atopicheskogo dermatita u detei i podrostkov i effektivnost' patogeneticheskoi terapii. *Pediatria n.a. GN Speransky*. 2013;92(3):6-13 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU



# К вопросу об интимном уходе у мужчин

З.А. Невозинская<sup>1</sup>, Л.Р. Сакания<sup>1,2</sup>, И.М. Корсунская<sup>✉1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», Москва, Россия

## Аннотация

Несмотря на то что интимная гигиена играет важную роль в профилактике различных генитальных заболеваний, в настоящее время исследований, посвященных данной тематике, насчитывается немного. Существует широкий спектр заболеваний, которые поражают мужские половые органы. Воспаление головки полового члена (баланит) встречается у 3–11% мужчин в течение жизни, одной из основных причин которого является недостаточная гигиена. Однако существует целый ряд невенерических дерматозов, которые встречаются в данной анатомической области. Чаще всего пациенты жалуются на зуд, но называют и другие симптомы, такие как боль, жжение, различного рода высыпания. Наиболее распространенной причиной обращения к специалисту становится раздражающий контактный дерматит. Различные аллергены вызывают более острые реакции в аногенитальной области ввиду особенностей строения кожного покрова гениталий. Провоцирующим фактором генитального аллергического дерматита могут стать компоненты моющих и гигиенических средств, аксессуары для сексуальных практик, лекарственные препараты и средства контрацепции. Среди дерматозов, поражающих мужские гениталии, следует отметить красный плоский лишай, который встречается у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, а в воспалительный процесс зачастую вовлекается и слизистая рта. На коже полового члена также может встречаться склератрофический лишай, при котором довольно часто наблюдается фимоз, ухудшается качество сексуальной жизни и требуется проведение обрезания. Другим дерматозом, поражающим аногенитальную область, является псориаз. Высыпания могут быть изолированными, но в основном затрагиваются и другие анатомические области. Псориазные поражения гениталий визуально отличаются от типичных элементов на других участках кожи. Минимизировать неприятные симптомы, возникающие на фоне перечисленных заболеваний, возможно с помощью специализированных средств ухода. Кожа половых органов у мужчин имеет свои особенности, что важно учитывать при разработке состава средств.

**Ключевые слова:** средства ухода, аногенитальные дерматозы, генитальный аллергический дерматит, генитальный псориаз, красный плоский лишай, склератрофический лишай

**Для цитирования:** Невозинская З.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. К вопросу об интимном уходе у мужчин. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):505–509. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202792

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# On intimate care in men: A review

Zofia A. Niewozinska<sup>1</sup>, Luiza R. Sakaniya<sup>1,2</sup>, Irina M. Korsunskaya<sup>✉1,2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

## Abstract

Even though intimate hygiene plays an essential role in the prevention of various genital diseases, there are currently few studies on this topic. There is a wide range of diseases that affect the male genital organs. There is a wide range of diseases that affect the male genital organs. Inflammation of the glans penis (balanitis) occurs in 3–11% of males during their lifetime; one of its leading causes is poor hygiene. However, many non-venereal dermatoses occur in this anatomical region. Most often, patients complain of itching, as well as pain, burning, and various rashes. The most common reason for seeking medical attention is irritant contact dermatitis. Various allergens cause more acute reactions in the anogenital region due to the structural features of the skin of the genitals. Components of detergents and hygiene products, accessories for sexual practices, medications, and contraceptives can become provoking factors of genital allergic dermatitis. Among the dermatoses affecting the male genitalia, lichen planus should be noted, which occurs in males twice as often as in females, and the oral mucosa is often involved in the inflammatory process. Lichen sclerosus can also occur on the skin of the penis, leading to phimosis, a decrease in quality of sexual life, and often requiring circumcision. Psoriasis also can affect the anogenital area. Rashes may be isolated, but other anatomical areas are also involved in most cases. Psoriatic lesions of the genitals are visually different from typical elements in other areas of the skin. Minimizing discomfort due to these diseases is possible by using specialized care products. The skin of the genitals in men has specific features that are important to consider when developing the composition of the products.

**Keywords:** care products, anogenital dermatoses, genital allergic dermatitis, genital psoriasis, lichen planus, lichen sclerosus

**For citation:** Niewozinska ZA, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. On intimate care in men: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):505–509. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202792

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК, зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru

**Невозинская Зоя Анатольевна** – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК

**Сакания Луиза Руслановна** – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог ГБУЗ МНПЦДК, врач-дерматовенеролог, мл. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН

<sup>✉</sup>**Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

**Zofia A. Niewozinska** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-5913-9635

**Luiza R. Sakaniya** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-2027-5987

В настоящее время гигиена остается важной в здравоохранении во всем мире. В эпоху строгих наблюдательных исследований и клинических испытаний работы, направленные на изучение области гигиены, относительно ограничены и в основном сосредоточены на гигиене рук из-за внутрибольничного инфекционного контроля и профилактики кишечных, кожных и респираторных заболеваний [1–3].

Однако генитальная гигиена продолжает играть важную роль в контроле и профилактике широкого спектра генитальных инфекций. Например, в наблюдательных исследованиях плохая гигиена половых органов (ПО) связана с карциномой полового члена (ПЧ) и шейки матки [4, 5], а также с язвенной болезнью ПО и ВИЧ-инфекцией [6]. Мытье ПО мужчинами с мылом и водой связано с уменьшением случаев генитальных язвенных заболеваний еще во время Первой и Второй мировых войн [7].

Существует широкий спектр заболеваний, поражающих мужские ПО, включая воспалительные поражения инфекционной этиологии, предопухолевые синдромы и злокачественные состояния.

Воспаление головки ПЧ называется баланитом, крайней плоти – поститом, а поражение обеих областей – баланопоститом. Хотя баланопостит встречается только у необрезанных мужчин, зачастую термины «баланит» и «баланопостит» используют как синонимы. Баланит – довольно часто встречаемое состояние, которое наблюдается примерно у 3–11% мужчин в течение жизни, а баланопостит – у 6% [8, 9]. Наиболее распространенная причина данного заболевания – недостаточная личная гигиена у необрезанных мужчин. Теплая влажная среда под необрезанной крайней плотью ПЧ способствует росту микроорганизмов, вызывающих баланит, таких как, например, грибы. Отметим, что баланит не является инфекцией, передаваемой половым путем. Фактическая болезнь не передается от одного человека к другому, однако возможна передача организмов, вызывающих баланит. Рецидивирующие эпизоды баланопостита должны вызывать беспокойство по поводу скрытого диабета. Пациенты с рецидивирующими эпизодами должны пройти скрининг уровня глюкозы в крови на диабет и осмотр у уролога.

Наружные ПО у мужчин могут быть поражены широким спектром невенерических дерматозов [10]. По патогенезу их можно разделить на 5 групп:

- 1) воспалительные заболевания (псориаз, себорейный дерматит, красный плоский лишай);
- 2) инфекции и инвазии (чесотка, дерматофитоз);
- 3) врожденные патологии (срединная киста шва);
- 4) доброкачественные аномалии (ангиokerатома Форда, кисты);
- 5) предраковые и злокачественные поражения (эритроплазия Кейра, плоскоклеточный рак) [11].

Поскольку в приведенные группы входят различные типы нарушений, идентификация заболеваний является весьма сложной задачей. Комплексных исследований невенерических дерматозов у мужчин очень мало.

N. Vinau и соавт. (2022 г.) изучили карты 93 015 амбулаторно-дерматологических больных, обследованных за 18-месячный период исследования. Общее число пациентов, обратившихся с жалобами на гениталии, составило 517, из них у 166 (32,1%) обнаружены инфекции, передаваемые половым путем, у 293 (56,7%) – невенерические генитальные дерматозы (ГД). Мошоночный дерматит выявлен у 46 (19%) пациентов, что стало наиболее частым невенерическим ГД среди мужчин [12]. Пациенты с раздражающим контактным дерматитом (КД), баланитом Зуна, множественной стеатоцистомой и травматическими язвами имели значительно более низкий уровень качества жизни (КЖ), чем больные другими дерматозами в группе острых воспалительных заболеваний кожи [12].

Рис. 1. ГАКД.



P. Saraswat и соавт. (2014 г.) провели исследование невенерических заболеваний, поражающих гениталии [13]. Общими симптомами являлись зуд гениталий и депигментация. Другими жалобами стали боль, ощущение жжения, покраснение, шелушение кожи, выступающие на коже высыпания, мокнутие, изъязвление, эрозии и утолщение кожи. Некоторые пациенты предъявляли более одной жалобы. По их данным, фиксированные лекарственные высыпания наблюдались в 12% случаев, что стало третьим по распространенности заболеванием в данном исследовании [13]. Следует отметить, что принимали во внимание не только нестероидные противовоспалительные препараты, но и сульфаниламиды, флуконазол, ампициллин и др. У 1/2 пациентов с фиксированными лекарственными высыпаниями также наблюдали поражение полости рта.

Мошоночный дерматит составил 9% случаев и включал аллергический и раздражающий КД [13].

При различных поражениях гениталий у мужчин распространенной проблемой является зуд, особенно вокруг мошонки. Факторы, способствующие этому, включают тесную одежду, трение, мацерацию, атопию, чрезмерное мытье, использование различных туалетных принадлежностей, местных лекарств и препаратов [14]. Область гениталий подвергается воздействию различных аллергенов и раздражителей из-за не всегда очевидных гигиенических и сексуальных практик [15]. Раздражающие вещества вызывают более интенсивные реакции в этой области, чем на негенитальной коже, из-за более высокой трансэпидермальной потери воды и морфологических характеристик эпителия.

Генитальный аллергический КД – ГАКД (рис. 1) серьезно ухудшает КЖ пациентов. Однако из-за культурных табу многие пациенты занимаются самолечением и откладывают постановку правильного диагноза до обращения к

Рис. 2. КПЛ.



Рис. 3. СЛ.



врачу. Диагноз еще сложнее поставить вследствие наличия других ГД, которые могут предрасполагать к дисфункции кожного барьера и проникновению аллергенов. ГАКД может проявляться остро с эритематозными эрозиями и зудом или хронически с лихенификацией. Патч-тестирование помогает определить диагноз и облегчить состояние пациента [16]. Важно отметить, что часто у мужчин с ГАКД реакцию вызывают презервативы. Причиной могут стать как вещества, входящие в состав смазки, красители, вкусовые добавки, так и сам латекс [17].

Красный плоский лишай – КПЛ (рис. 2) присутствовал в 9% случаев, а у части пациентов также вовлекалась слизистая оболочка полости рта [13]. В целом отмечается, что КПЛ в 2 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. При данном дерматозе могут развиваться такие осложнения, как рубцевания и фимоз [18].

Склератрофический лишай – СЛ (рис. 3) присутствовал в 3% случаев. У всех пациентов наблюдали фимоз и рекомендовали обрезание. Длительность заболевания составила от 6 мес до 3 лет [13]. При СЛ чаще всего поражается именно кожа ПО (в 85–98% случаев) [19].

У 3% встречался псориаз гениталий (рис. 4), а псориазические поражения обнаружены и на других участках тела [13]. Около 2% населения мира страдают псориазом, а у 63% пациентов с вульгарным псориазом наблюдаются высыпания в аногенитальной области (АГО). При этом изолированным генитальным псориазом болеют 2–5% пациентов [20, 21].

Внешний вид псориазических поражений на гениталиях может быть трудным для интерпретации, особенно у лиц без поражений других анатомических областей [10]. Отметим, что генитальный псориаз оказывает значительное влияние на сексуальное здоровье мужчин и женщин [22]. Генитальная локализация поражений сама по себе не провоцирует ухудшение сексуальной функции, но, вероятно, может влиять на субъективный опыт [23].

Ряд перечисленных проблем, возникающих в АГО у мужчин, можно минимизировать с помощью использования специализированных средств ухода, одним из которых является мужской Гель для интимной гигиены Geltek Men. Его уровень кислотности близок к нейтральному, что оптимально для АГО мужчин, а входящие в состав компоненты обладают успокаивающим и восстанавливающим действием.

Рис. 4. Псориаз гениталий.



Особенно необходимо отметить экстракт солодки, который демонстрирует противовирусную и противомикробную активность [24], что особенно актуально в данной анатомической области из-за высокого риска присоединения вторичной инфекции при нарушениях целостности кожного покрова. Глицирризиновая кислота, присутствующая в экстракте солодки, обладает противовоспалительным действием. Такой компонент средства, как сок алоэ вера, стимулирует регенеративный процесс и поддерживает целостность мембран клеток, способствует увлажнению кожи [25]. Увлажняющее действие оказывает и экстракт ромашки, который в то же время обладает противозудным эффектом [26]. Экстракты центеллы азиатской и зеленого чая, как и экс-

тракт солодки, являются противовоспалительными агентами, которые одновременно оказывают регенерирующее и противоопухолевое действие [27, 28].

Использование специализированного средства ухода может помочь предотвратить возникновение аллергического дерматита у многих пациентов, предрасположенных к реакциям такого типа. У больных с хроническими дерматозами с локализацией высыпаний на гениталиях (с псориазом, КПЛ, СЛ) мужской Гель для интимной гигиены Geltek Men может способствовать минимизации неприятных симптомов и более быстрому получению клинического эффекта от проводимой основной терапии. Например, у пациентов с псориазом он может снизить риск обострения заболевания, возникающего в ответ на раздражающие факторы.

Вопрос гигиены и ухода за АГО у мужчин недостаточно освещен в современной научной литературе. Привлечение внимания специалистов к данной тематике позволит улучшить КЖ пациентов и повысить их уровень осведомленности о рациональном уходе за этой деликатной областью.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of medical information and photographs.

## Литература / References

- Durando P, Icardi G, Ansaldo F, et al. Surveillance of hospital-acquired infections in Liguria, Italy: results from a regional prevalence study in adult and paediatric acute-care hospitals. *J Hosp Infect.* 2009;71(1):81-7. DOI:10.1016/j.jhin.2008.10.012
- Harrington G, Watson K, Bailey M, et al. Reduction in hospitalwide incidence of infection or colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with use of antimicrobial hand-hygiene gel and statistical process control charts. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:837-44. DOI:10.1086/518844
- Johnson PD, Martin R, Burrell LJ, et al. Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Med J Aust.* 2005;183(10):509-14. DOI:10.5694/j.1326-5377.2005.tb07151.x
- Franco EL, Campos Filho N, Villa LL, Torloni H. Correlation patterns of cancer relative frequencies with some socioeconomic and demographic indicators in Brazil: an ecologic study. *Int J Cancer.* 1988;41(1):24-9. DOI:10.1002/ijc.2910410106
- Brinton LA, Li JY, Rong SD, et al. Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. *Int J Cancer.* 1991;47(4):504-9. DOI:10.1002/ijc.2910470406
- O'Farrell N, Morison L, Moodley P, et al. Association between HIV and subpreputial penile wetness in uncircumcised men in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(1):69-77. DOI:10.1097/01.qai.0000225014.61192.98
- Greenberg JH. Venereal disease in the Armed Forces. *Med Clin North Am.* 1972;56(5):1087-100. DOI:10.1016/s0025-7125(16)32334-3
- Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med.* 1996;72(3):155-9. DOI:10.1136/sti.72.3.155
- Vohra S, Badlani G. Balanitis and balanoposthitis. *Urol Clin North Am.* 1992;19(1):143-7.
- Bunker CB, Neill SM. The genital, perianal and umbilical regions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology.* 7th ed. Oxford: Blackwell Science, 2004; p. 1-104.
- Fitzpatrick JA, Gentry RM. Non-venereal diseases of male external genitalia. In: Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; p. 1008-15.
- Vinay N, Ranugha PSS, Betkerur JB, et al. Non-venereal genital dermatoses and their impact on quality of life-A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(3):354-9. DOI:10.25259/IJDVL\_329\_18
- Saraswat PK, Garg A, Mishra D, Garg S. A study of pattern of nonvenereal genital dermatoses of male attending skin OPD at a tertiary care center. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2014;35(2):129-34. DOI:10.4103/0253-7184.142408
- Bauer A, Geier J, Elsner P. Allergic contact dermatitis in patients with anogenital complaints. *J Reprod Med.* 2000;45(8):649-54.
- Sonnex C. Genital allergy. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):4-7. DOI:10.1136/sti.2003.005132
- Yale K, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Genital Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis.* 2018;29(3):112-9. DOI:10.1097/DER.0000000000000371
- Turjanmaa K, Reunala T. Condoms as a source of latex allergen and cause of contact urticaria. *Contact Dermatitis.* 1989;20(5):360-4. DOI:10.1111/j.1600-0536.1989.tb03173.x
- Chang HC, Sung CW, Lin MH. Association of Circumcision Status with Genital Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(11):1049-50. DOI:10.2340/00015555-3242
- Chamli A, Souissi A. Lichen Sclerosus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- Meeuwis KAP, Potts Bleakman A, van de Kerkhof PCM, et al. Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(8):754-60. DOI:10.1080/09546634.2018.1453125
- Meeuwis KA, van de Kerkhof PC, Massuger LF, et al. Patients' experience of psoriasis in the genital area. *Dermatology.* 2012;224(3):271-6. DOI:10.1159/000338858
- Ryan C, Sadlier M, De Vol E, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):978-83. DOI:10.1016/j.jaad.2015.02.1127
- van Dorssen IE, Boom BW, Hengeveld MW. Experience of sexuality in patients with psoriasis and constitutional eczema. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1992;136(44):2175-8 (in Dutch).
- El-Saber Bathi G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, et al. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules.* 2020;10(3). DOI:10.3390/biom10030352
- Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules.* 2020;25(6). DOI:10.3390/molecules25061324
- Dai YL, Li Y, Wang Q, et al. Chamomile: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Quality Control Studies. *Molecules.* 2022;28(1). DOI:10.3390/molecules28010133
- Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol.* 2011;82(12):1807-21. DOI:10.1016/j.bcp.2011.07.093
- Park KS. Pharmacological Effects of *Centella asiatica* on Skin Diseases: Evidence and Possible Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:5462633. DOI:10.1155/2021/5462633

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Влияние источников синего света на сомнологические расстройства у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести

Е.Н. Яковлева<sup>✉</sup>, Ю.Н. Перламутров

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Акне – это хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее все возрастные группы населения, оказывающее серьезное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов. В патогенезе дерматоза участвуют различные эндо- и экзогенные факторы. Увеличение использования цифровых медиа и интернета оказывает влияние на привычки сна людей, и с изменением его качества могут усиливаться симптомы депрессии, тревоги и стресса, что приводит к более тяжелому течению хронических дерматозов, в том числе и акне.

**Цель.** Оценить взаимосвязь сомнологических расстройств (СР) и частоты использования смартфонов перед сном у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (АЛисСТ).

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое обсервационное проспективное исследование в период с 2023 по 2024 г.: под наблюдением находились 130 пациенток в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст – 23,32±2,75 года) с диагнозом АЛисСТ. Данные о тяжести течения акне оценены с помощью Global Acne Grading System (GAGS), определение степени нарушения сна проводилось при помощи Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), КЖ пациенток определяли согласно данным Dermatology Life Quality Index (DLQI). Учет показателей об использовании смартфона с операционной системой iOS или Android включал подсчет среднего экранного времени, оценку зависимости и факта использования смартфона за час до сна. Статистическую обработку проводили с применением программы Jamovi version 2.3.21.

**Результаты.** СР выявлены у 85 (65,38%) пациенток с АЛисСТ. Дерматоз оказывал сильное влияние на КЖ (DLQI>20) у 82,31% (n=107). В 1-й группе пациенток («плохо спящие») наблюдалась прямая корреляционная связь между СР (PSQI) и степенью тяжести дерматоза ( $p=0,533$ ;  $p<0,001$ ) и длительностью экранного времени ( $p=0,628$ ;  $p<0,001$ ), проведенного за смартфоном в сутки. Пациентки 1-й группы имели большую зависимость от смартфона по сравнению со 2-й группой («хорошо спящие»): 15,94±1,89 балла против 7,71±1,96 балла ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Установлено, что уровень СР имеет высокую частоту встречаемости в группе пациенток с АЛисСТ. Наблюдается выраженная корреляционная связь между диссомнией и степенью выраженности дерматоза, у пациенток с нарушенным сном выявлены высокая зависимость от телефона и корреляционная связь с длительностью экранного времени, проведенного за смартфоном в сутки. Данное исследование свидетельствует о необходимости обращать внимание на наличие нарушений качественных характеристик сна у лиц, страдающих кожными заболеваниями, в частности акне.

**Ключевые слова:** акне, нарушение сна, смартфон, качество жизни

**Для цитирования:** Яковлева Е.Н., Перламутров Ю.Н. Влияние источников синего света на сомнологические расстройства у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести. Consilium Medicum. 2024;26(8):510–515. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202880

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

В современном мире растет число взрослых пациентов, обращающихся за дерматологической помощью с диагнозом акне [1]. В подростковом возрасте заболеванию подвержены в равной степени пациенты обоего пола, но по мере взросления заболеваемость среди женщин начинает преобладать [2]. В работе, проведенной Т. Tasneem и соавт. в 2023 г., выявлена более высокая распространенность акне у женщин (84%), чем у мужчин (16%), в возрасте 12–40 лет [3]. Исследования, прошедшие в Непале, Индии, Пакистане, Саудовской Аравии и Египте, также показали то, что акне чаще встречаются у женщин [4–7]. Акне среди взрослых женщин – часто встречающаяся проблема, которая может быть продолжением подростковой формы дерматоза (persistent acne) или встречаться в виде рецидива через несколько лет после дебюта акне в подростковом возрасте (recurrent acne), в некоторых случаях заболевание может впервые возникнуть в зрелом возрасте, после 25 лет (late-onset acne) [2].

Акне не является опасным для жизни заболеванием, однако его не следует рассматривать только как косметическую проблему, так как данный дерматоз оказывает выраженное влияние на психологический статус пациентов и качество

жизни (КЖ) [8–10]. Психологические последствия, связанные с акне, могут быть серьезными и пожизненными, пациенты данной категории подвержены возникновению тревоги, депрессии, риску снижения самооценки, социальной и профессиональной дезадаптации, а также проблемам со сном [8, 11]. У больных с акне развивается определенная система убеждений и когнитивных искажений, что может приводить к сильному нарушению восприятия образа тела, подвергая их более высокому риску депрессии и дисморфобии [12]. В ряде исследований продемонстрировано, что женщины с акне чаще страдают тревожными и депрессивными расстройствами, чем мужчины [8, 13].

Сон – основной компонент когнитивного, эмоционального и физического здоровья, распространенность недостаточного сна высока в современном обществе. Среди взрослых в Америке, Европе и Азии 1/3 и более населения спят менее 7 ч в сутки [14, 15]. Дерматозы, ассоциированные с диссомниями (ДС), – не редкость в клинической практике, однако сомнологические расстройства (СР) часто игнорируются врачами-дерматовенерологами [16]. Установлено, что одной из основных причин нарушения в привычках сна у пациентов с акне является стресс [17]. Существуют гендерные различия в популяции пациентов с нарушением

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Яковлева Евгения Николаевна** – аспирант каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: en\_yakovleva@list.ru; ORCID: 0009-0004-0019-3778

**Перламутров Юрий Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

<sup>✉</sup> **Evgeniya N. Yakovleva** – Graduate Student, Russian University of Medicine. E-mail: en\_yakovleva@list.ru; ORCID: 0009-0004-0019-3778

**Yuri N. Perlamutrov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-4837-8489

# The influence of blue light sources on somnological disorders among patients with mild to moderate acne

Evgeniya N. Yakovleva✉, Yuri N. Perlamutrov

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The acne is a chronic inflammatory skin disease that affects all age groups of the population and has a serious impact on the quality of life of patients. Various endogenous and exogenous factors are involved in the pathogenesis of dermatosis. The increasing of usage of digital media and the Internet has an impact on people's sleep habits and, with changes in sleep quality, symptoms of depression, anxiety and stress may increase, which leads to a more severe course of chronic dermatoses, including acne.

**Aim.** To evaluate the relationship between somnological disorders (SLD) and the frequency of smartphone use before bedtime in patients with mild to moderate acne (MMA).

**Materials and methods.** A single-center observational prospective study was conducted from 2023 to 2024: 130 patients aged 18 to 30 years (average age  $23.32 \pm 2.75$  years) diagnosed with MMA were observed. The data on the severity of acne were assessed using the Global Acne Grading System (GAGS), the degree of sleep disturbance was determined using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the quality of life of patients was determined according to the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Taking into account indicators on the use of a smartphone with the iOS or Android operating system included calculating average screen time, assessing addiction and the fact of using a smartphone 1 hour before bedtime. The statistical processing was carried out using the Jamovi version 2.3.21 program.

**Results.** The SLD were identified in 85 (65.38%) patients with MMA. The dermatosis had a strong impact on quality of life ( $DLQI > 20$ ) in 82.31% ( $n=107$ ). In group I of patients "poor sleeping" there was a direct correlation between SLD (PSQI) and the severity of dermatosis ( $p=0.533$ ;  $p < 0.001$ ) and the duration of screen time ( $p=0.628$ ;  $p < 0.001$ ) spent on a smartphone per day. The patients of group I had a greater dependence on a smartphone compared to group II of patients "well sleeping":  $15.94 \pm 1.89$  points versus  $7.71 \pm 1.96$  points ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** It has been established that the level of SLD has a high incidence in the group of patients with MMA. There is a pronounced correlation between dyssomnia and the severity of dermatosis; in patients with disturbed sleep, a high dependence on the phone and a correlation with the duration of screen time spent on a smartphone per day were revealed. This study demonstrates the need to pay attention to the presence of disturbances in the quality of sleep in people suffering from skin diseases, in particular acne.

**Keywords:** acne, sleep disorders, smartphone, quality of life

**For citation:** Yakovleva EN, Perlamutrov YuN. The influence of blue light sources on somnological disorders among patients with mild to moderate acne. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):510–515. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202880

сна: так, женщины статистически чаще страдают СР [18]. Бессонница, короткая продолжительность сна, дневная сонливость и частые ночные пробуждения регистрируются у женщин детородного возраста, что может быть связано с колебанием гормонов в период менструального цикла, развитием предменструального синдрома, беременностью и послеродовым периодом [19, 20].

Современный образ жизни, регулярное использование ноутбуков и смартфонов способствуют сокращению и нерегулярности времени отхода ко сну, что оказывает влияние на КЖ дерматологических пациентов и может усиливать симптомы депрессии, тревоги, стресса [21–23]. С развитием интернет-технологий и электронного оборудования доступ к интернету становится частью повседневной жизни, и за последние несколько десятилетий во всем мире естественным образом увеличилось время, проводимое за экраном телефона [24]. Среди интернет-пользователей 99,6% в основном выходят в сеть через смартфон, что указывает на то, что он становится наиболее важным устройством, которое способствует увеличению экранного времени [25]. В настоящее время смартфонами пользуются примерно 6,6 млрд человек во всем мире, и по прогнозам к 2028 г. это число достигнет 7,8 млрд [26]. Длительное воздействие синего света, излучаемое экраном смартфона в ночное время, нарушает циркадные ритмы, снижает синтез мелатонина, вызывает нарушения в нервной системе, ухудшает физическое состояние, приводит к обострению заболеваний, связанных с образом жизни, и ускорению старения организма [27].

**Цель исследования** – оценить взаимосвязь СР и частоты использования смартфонов перед сном у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (АЛССТ).

## Материалы и методы

**Дизайн исследования:** наблюдательное проспективное одностороннее.

**Критерии включения:** пациентки от 18 лет с АЛССТ, подписавшие согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** возраст участников  $< 18$  лет; наличие тяжелого соматического заболевания в стадии декомпенсации, онкологической патологии; наличие инфекционных и гнойных заболеваний в области головы и шеи; пациентки с признаками манифестного психоза, поражения центральной нервной системы, тревожно-депрессивными расстройствами тяжелой степени; предварительное лечение пациенток с использованием системных ретиноидов, снотворных или психотропных препаратов.

**Критерии исключения:** отказ от участия в исследовании. Исследование проведено на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» в период с 2023 по 2024 г. Пациентки прошли комплексное обследование, состоящее из определения основных жалоб, анамнеза жизни и заболевания, общего и локального статусов. Определение степени тяжести акне проводили по шкале Global Acne Grading System (GAGS): при общей оценке 1–18 баллов степень классифицируется как легкая, 19–30 – средняя, 31–38 – тяжелая, свыше 39 – очень тяжелая [28]. Оценка качественных характеристик нарушения сна проводилась при помощи Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), общий балл  $PSQI > 5$  указывал на «плохой» сон,  $PSQI \leq 5$  баллов означал «хороший» сон, опросник также учитывает 7 основных компонентов сна: субъективное качество сна (КС), латентность сна (время в минутах, необходимое для перехода от бодрствования ко сну), продолжительность сна, эффективность сна (отношение общего времени сна к времени пребывания в постели), нарушения сна, использование снотворных и дневную дисфункцию [29]. КЖ пациенток рассчитывалось при помощи Dermatology Life Quality Index (DLQI), максимально возможный балл при подсчете данного индекса составляет 30: чем выше балл, тем интенсивнее акне оказывает влияние на КЖ. Экранное время, проведенное со смартфоном с операционной системой iOS или Android, рассчитывали как количество часов в день, проведенных со смартфоном за последнюю неделю. Анализ использования мобильного устройства за час до сна прово-

дили с помощью опросника, где 0 – не использую смартфон за час до сна, 1 – использую. Оценка зависимости от смартфона включала ряд вопросов с последующей оценкой результатов по шкале Лайкерта (5 – «совершенно согласен», 4 – «частично согласен», 3 – «не уверен», 2 – «частично не согласен», 1 – «абсолютно не согласен»).

**Этическая экспертиза.** На проведение работы получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (в настоящее время – ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»), протокол №03-23 от 16.03.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки пациенток рассчитывался с использованием программного обеспечения G\*power (версия 3.1) и для этого исследования составил 116 участниц, со статистической мощностью:  $\beta > 0,80$ ;  $\alpha < 0,05$ , размер эффекта – 0,55.

**Методы статистического анализа данных.** Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Microsoft Excel 2016 и Jamovi version 2.3.21 (Сидней, Австралия). Для количественных данных рассчитывали средние значения (M), стандартные отклонения (M $\pm$ SD), медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR), 95% доверительный интервал (ДИ). Для определения корреляционной связи выбран непараметрический критерий Спирмена ( $\rho$ ). Уровень значимости принимали  $< 0,05$ .

### Результаты

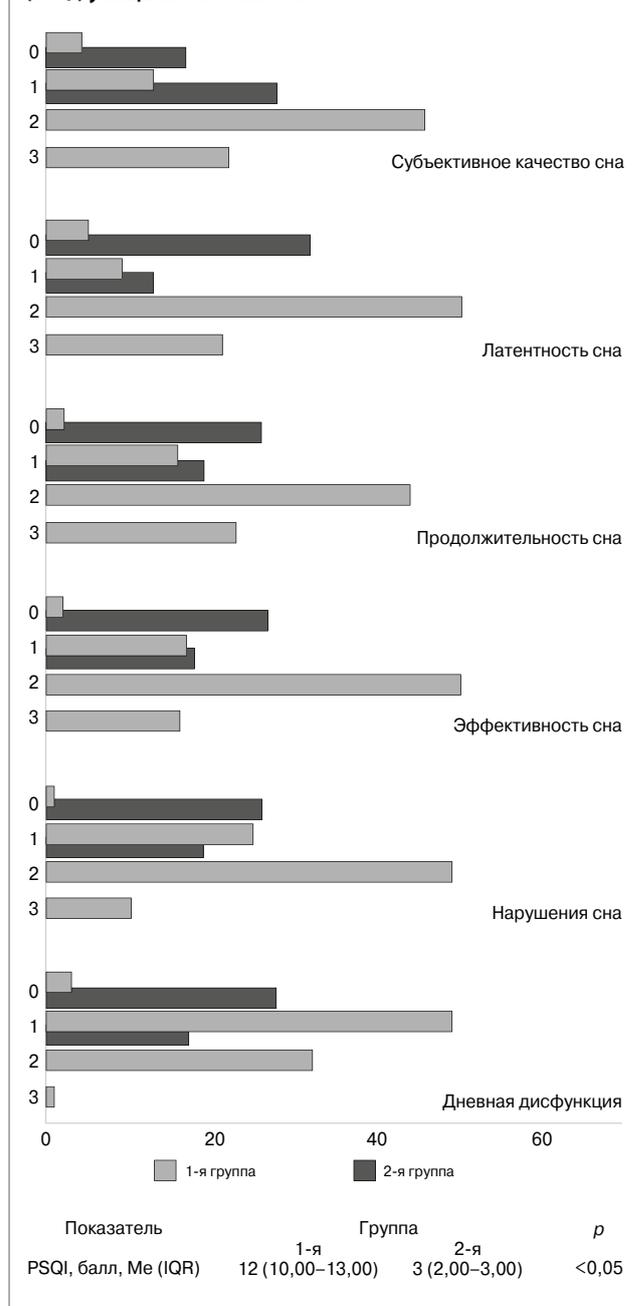
**Объекты (участники) исследования.** Под наблюдением находились 130 пациенток с диагнозом акне легкой ( $n=31$ ) и средней ( $n=99$ ) степени тяжести, средний возраст составил  $23,32 \pm 2,75$  года. При подсчете индекса PSQI установлено, что 85 (65,38%) пациенток имели неудовлетворительные характеристики КС, данные больные сформировали 1-ю группу – «плохо спящие» ( $PSQI > 5$ ), где 3,53% ( $n=3$ ) пациентов имели легкую степень тяжести и 96,47% ( $n=82$ ) – среднюю степень тяжести дерматоза;  $PSQI = 12$  (IQR 10,00–13,00). У 45 (34,61%) человек, которые вошли во 2-ю группу – «хорошо спящие», констатировано отсутствие СР ( $PSQI \leq 5$ ), 62,22% ( $n=28$ ) имели легкую степень и 37,78% ( $n=17$ ) – среднюю степень тяжести заболевания;  $PSQI = 3$  (IQR 2,00–3,00). Значительная часть обследуемых являлись работниками умственного ( $n=63$ ; 48,46%), физического ( $n=7$ ; 5,38%) труда, обучающимися в вузе ( $n=36$ ; 27,69%), безработными ( $n=24$ ; 18,46%). На момент обследования 57 пациенток состояли в браке, 73 были одиночки.

**Основные результаты исследования.** В результате анализа полученных данных установлены различия между группами пациенток. Средний возраст у женщин 1-й группы («плохо спящие») составил  $24,01 \pm 2,88$  года, во 2-й группе («хорошо спящие») этот показатель был ниже –  $22,02 \pm 1,92$  года. При подсчете индекса степени тяжести акне GAGS обнаружено, что в 1-й группе у больных с неудовлетворительными характеристиками КС среднее значение индекса составило  $25,75 \pm 2,74$  балла; во 2-й группе –  $17,84 \pm 2,24$  балла ( $p=0,049$ ). В группе пациенток, имеющих СР, преимущественно наблюдалось отклонение в доменах индекса PSQI, таких как субъективное КС, латентность и продолжительность сна. Полученные данные представлены на рис. 1.

Выявлена прямая и достоверная корреляционная связь между степенью тяжести дерматоза и СР, данные отображены в корреляционной матрице (табл. 1).

Установлено, что акне оказывало сильное влияние на КЖ ( $DLQI > 20$ ) вне зависимости от степени тяжести дерматоза у 82,31% ( $n=107$ ) пациенток; отмечено, что у больных из 1-й группы, имеющих СР, акне значительно снижало КЖ (рис. 2).

**Рис. 1. Оценка нарушений качественных характеристик сна (PSQI) у пациенток с АЛКССТ.**



Среднее значение длительности экранного времени (screen time – ST), проведенного за смартфоном в сутки в течение последней недели, было в 2 раза выше у пациенток 1-й группы:  $6,49 \pm 0,78$  ч в день; во 2-й группе –  $3,11 \pm 0,48$  ч в день (рис. 3).

Выявлена прямая и достоверная корреляционная связь между длительностью ST, проведенного со смартфоном, и степенью тяжести дерматоза (GAGS; рис. 4, 5).

Использование смартфона за час до сна превалировало у пациенток в 1-й группе 87,05% ( $n=74$ ); во 2-й группе – 64,44% ( $n=29$ ). Зависимость от использования смартфона была выше в 1-й группе пациенток с СР:  $15,94 \pm 1,89$  балла против  $7,71 \pm 1,96$  балла во 2-й группе ( $p < 0,001$ ; рис. 6).

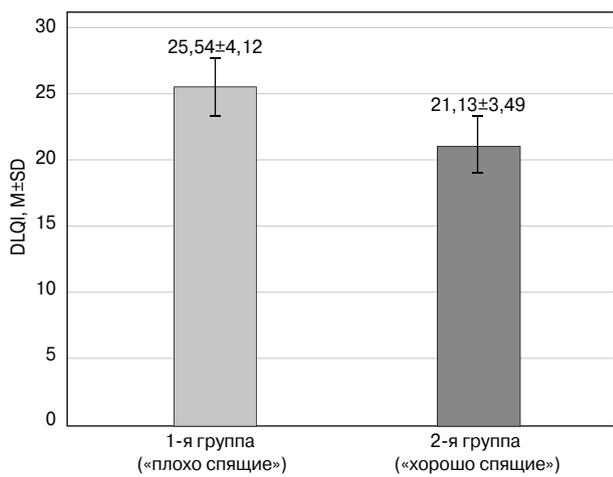
### Обсуждение

**Резюме основного результата исследования.** Выявлены основные компоненты и причины нарушения качественных характеристик сна у пациенток с АЛКССТ. Установлено, что длительность экранного времени, проведенного за

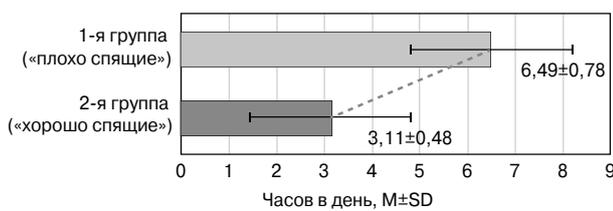
**Таблица 1. Корреляционная матрица между доменами качественных характеристик сна (PSQI) и степенью тяжести акне (GAGS) у пациенток 1-й группы («плохо спящие»)**

Параметр	Критерий	1	2	3	4	5	6	7	8	9
(1) GAGS	ρ Спирмена	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(2) Субъективное КС	ρ Спирмена	0,240	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	0,027	-	-	-	-	-	-	-	-
(3) Латентность сна	ρ Спирмена	0,375	0,143	-	-	-	-	-	-	-
	p	<0,001	0,192	-	-	-	-	-	-	-
(4) Продолжительность сна	ρ Спирмена	0,405	0,266	0,241	-	-	-	-	-	-
	p	<0,001	0,014	0,026	-	-	-	-	-	-
(5) Эффективность сна	ρ Спирмена	0,151	0,124	0,177	0,085	-	-	-	-	-
	p	0,169	0,258	0,105	0,441	-	-	-	-	-
(6) Нарушение сна	ρ Спирмена	0,159	0,165	0,067	-0,132	-0,090	-	-	-	-
	p	0,145	0,131	0,542	0,227	0,413	-	-	-	-
(7) Использование снотворных	ρ Спирмена	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(8) Дневная дисфункция	ρ Спирмена	0,264	0,213	0,283	0,166	-0,199	0,139	0,105	-	-
	p	0,015	0,050	0,009	0,130	0,068	0,206	0,338	-	-
(9) Глобальный балл PSQI	ρ Спирмена	0,560	0,620	0,577	0,544	0,417	0,314	0,459	-	0,402
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	-	<0,001

**Рис. 2. Уровень КЖ пациенток (DLQI) с АЛиССТ в 1-й («плохо спящие») и во 2-й («хорошо спящие») группах.**



**Рис. 3. Среднее значение ST, проведенного пациентками с АЛиССТ за смартфоном в сутки в течение 1 нед.**



смартфоном в сутки, использование смартфона за час до сна и наличие зависимости вызывают выраженные СР и оказывают влияние на течение дерматоза.

**Обсуждение основного результата исследования.** В настоящее время проводится множество исследований, связанных с влиянием сна на здоровье человека [30–32], но влияние СР на пациентов с акне на данном этапе мало изучено. Хроническое рецидивирующее течение дерматоза негатив-

но влияет на КЖ больных. Выявление этиопатогенетических факторов ДС на крупных когортах дерматологических пациенток, оценка нарушения сна на субъективном и физиологическом уровнях, включающая полисомно- и актиграфию, позволят улучшить диагностику СР, определиться с тактикой лечения и повлиять на прогноз заболевания.

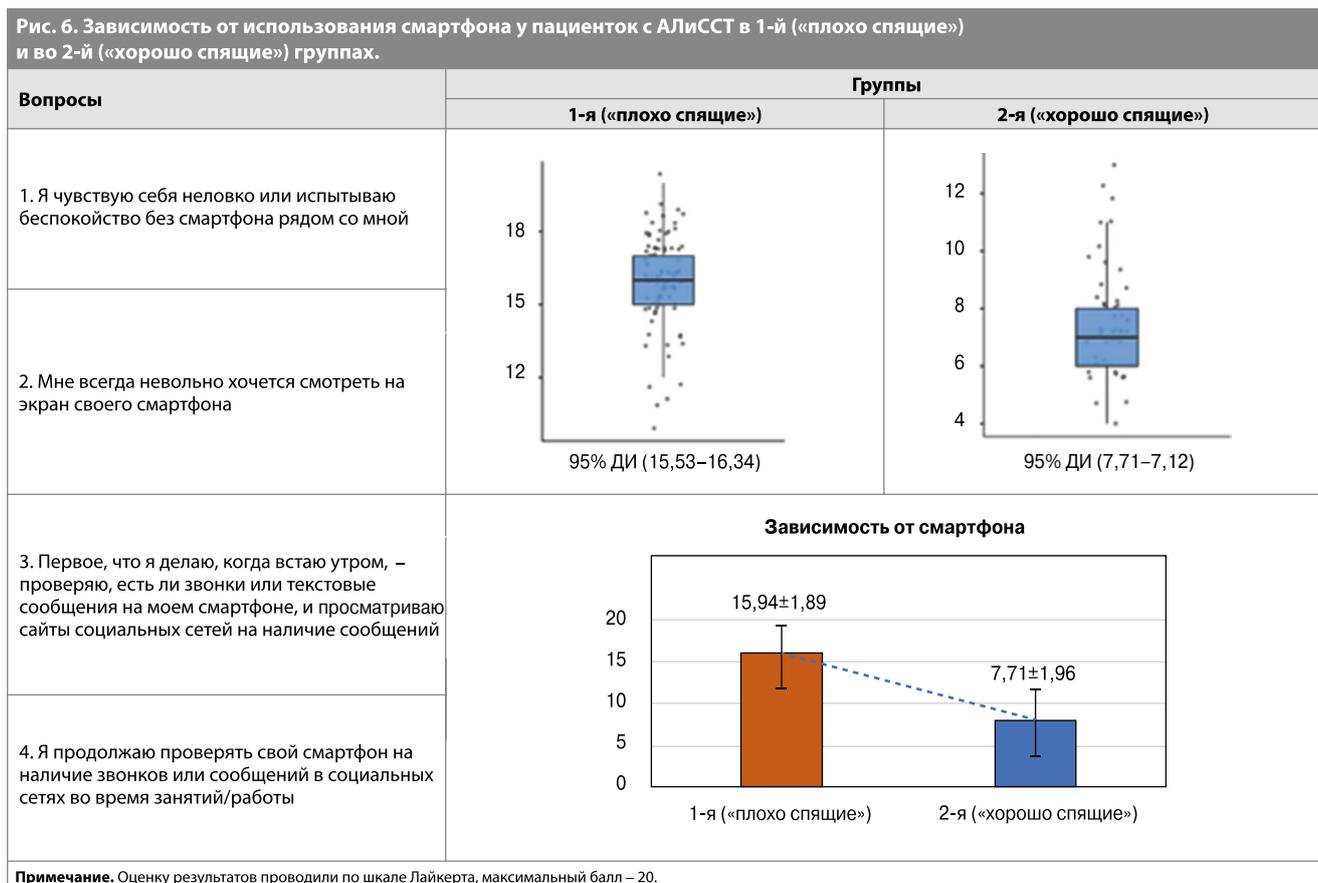
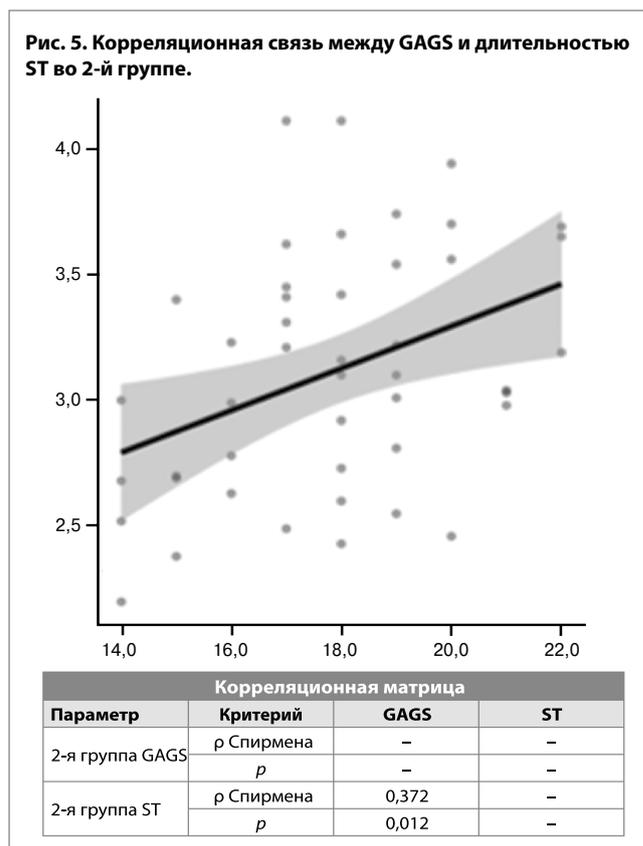
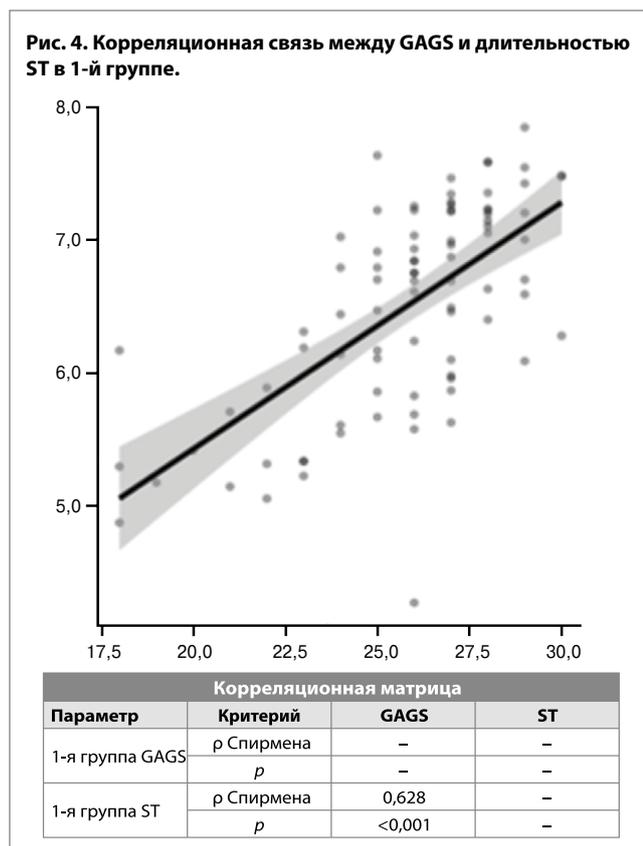
В современном обществе высока распространенность ДС, сон – важный процесс, оказывающий влияние на КЖ пациентов с хроническими кожными заболеваниями, и являющийся параметром, который следует учитывать в практике врача [33]. Рассматривается двунаправленная взаимосвязь СР с различными кожными заболеваниями, такими как псориаз [34], атопический дерматит [35], крапивница [36], гнездная алопеция [37]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что контроль над хроническими заболеваниями кожи играет решающую роль в улучшении КС и его продолжительности у пациентов дерматологического профиля [16].

В данном исследовании установлена прямая достоверная корреляционная связь между степенью тяжести дерматоза и наличием СР и длительностью экранного времени. Выявлено, что женщины с ДС и с высоким уровнем GAGS также имели большую зависимость от смартфона, чаще проводили время за экраном телефона и использовали его за час до сна. Предыдущие исследования демонстрируют, что смартфон, излучающий синий спектр длины волн, оказывает выраженное влияние на КС: вызывает задержку засыпания, приводит к позднему пробуждению, снижает эффективность сна и приводит к дневной сонливости [38–40]. Отмечено, что контроль уровня СР у пациенток с АЛиССТ необходим в дерматологической практике и является одним из ключевых моментов для назначения своевременной терапии, направленной на коррекцию ДС.

**Ограничения исследования.** В исследовании имелись некоторые ограничения: не учитывались работа пациенток в ночные часы, наличие в семье маленьких детей, социально-бытовые условия, которые также могли оказывать влияние на показатели сна больных АЛиССТ.

**Заключение**

В результате проведенного исследования установлено, что уровень СР имеет высокую частоту встречаемости



(65,38%) в популяции пациенток, страдающих АлиССТ. У данных больных наблюдается выраженная корреляционная взаимосвязь между ДС, частотой использования экранного времени телефона и более тяжелой формой дерматоза. Данные, полученные в ходе нашей работы, позволили выявить триггерный фактор в виде цифро-

вого источника синего света – смартфона, оказывающего влияние на степень тяжести хронического кожного заболевания и вызывающего СР у пациенток с акне, что диктует необходимость введения оценки КС и подсчета экранного времени для регистрации анамнестических данных.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (в настоящее время – ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»), протокол №03-23 от 16.03.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University (currently – Russian University of Medicine), protocol No.03-23 dated 16.03.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература / References

- Barbieri JS, Fulton R, Neergaard R, et al. Patient perspectives on the lived experience of acne and its treatment among adult women with acne: A qualitative study. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1040-6. DOI:10.1001/jamadermatol.2021.2185
- Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, et al. Adult female acne: A guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):62-75. DOI:10.1590/abd1806-4841.20198203. Corrected in: *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):255. DOI:10.1590/abd1806-4841.2019940202
- Tasneem T, Begum A, Chowdhury MRK, et al. Effects of acne severity and acne-related quality of life on depressive symptoms among adolescents and young adults: A cross-sectional study in Bangladesh. *Front Psychol.* 2023;14:1153101. DOI:10.3389/fpsyg.2023.1153101
- Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S, Hamad R. Severity of acne vulgaris: Comparison of two assessment methods. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:711-6. DOI:10.2147/CCID.S266320
- Dhoot D, Budamakuntla L, Parasramani S, et al. Acne in Indian population: An epidemiological study evaluating multiple factors. *IP Indian J Clin Exp Dermatol.* 2020;6(3):237-42. DOI:10.18231/ijced.2020.048
- Tayel K, Attia M, Agamia N, Fadl N. Acne vulgaris: Prevalence, severity, and impact on quality of life and self-esteem among Egyptian adolescents. *J Egypt Public Health Assoc.* 2020;95(1):30. DOI:10.1186/s42506-020-00056-9
- Naveed S, Masood S, Rahman A, et al. Impact of acne on quality of life in young Pakistani adults and its relationship with severity: A multicenter study. *Pak J Med Sci.* 2021;37(3):727-32. DOI:10.12669/pjms.37.3.2819
- Altunay IK, Özkur E, Dalgard FJ, et al. Psychosocial aspects of adult acne: Data from 13 European Countries. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(4):adv00051. DOI:10.2340/00015555-3409
- Szepietowska M, Dąbrowska A, Nowak B, et al. Prevalence and quality of life of facial acne: A cross-sectional study in high school students in Poland. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(6):1035-9. DOI:10.5114/ada.2021.112765
- Szepietowska M, Dąbrowska A, Nowak B, et al. Facial acne causes stigmatization among adolescents: A cross-sectional study. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(12):6815-21. DOI:10.1111/jocd.15268
- Xerfan EMS, Facina AS, Andersen ML, et al. Acne flare-up due to mask wearing: A current pandemic scenario and its relationship with sleep. *Skin Res Technol.* 2021;27(5):1002-3. DOI:10.1111/srt.13048
- Ghorpade GS, Kadam KS, Angane AY, Unnithan VB. Cross-sectional study of perceived stress, self-esteem, body image disturbance and suicidal ideation in patients of acne vulgaris. *Int J Res Dermatol.* 2020;6(6):769-75. DOI:10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20204565
- Skozna N, Tolino E, Proietti I, et al. Women and acne: Any difference from males? A review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(1):87-92.
- Chan CMH, Siau CS, Wong JE, et al. Prevalence of insufficient sleep and its associated factors among working adults in Malaysia. *Nat Sci Sleep.* 2021;13:1109-16. DOI:10.2147/NSS.S295537

- Zhu G, Catt M, Cassidy S, et al. Objective sleep assessment in >80,000 UK mid-life adults: Associations with sociodemographic characteristics, physical activity and caffeine. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226220. DOI:10.1371/journal.pone.0226220
- Mann C, Gorai S, Staubach-Renz P, Goldust M. Sleep disorders in dermatology – A comprehensive review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(6):577-84. DOI:10.1111/ddg.14992
- Jusuf NK, Putra IB, Sutrisno AR. Correlation between stress scale and serum substance P level in acne vulgaris. *Int J Gen Med.* 2021;14:681-6. DOI:10.2147/IJGM.S294509
- Cappadona R, De Giorgi A, Di Simone E, et al. Sleep, dreams, nightmares, and sex-related differences: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(7):3054-65. DOI:10.26355/eurrev\_202104\_25559
- Conzatti M, Perez AV, Maciel RF, et al. Sleep quality and excessive daytime sleepiness in women with premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):945-9. DOI:10.1080/09513590.2021.1968820
- Nowakowski S, Meers JM. Cognitive behavioral therapy for insomnia and women's health: Sex as a biological variable. *Sleep Med Clin.* 2019;14(2):185-97. DOI:10.1016/j.jsmc.2019.01.002
- Khunger N, Mehrotra K. Menopausal acne – Challenges and solutions. *Int J Womens Health.* 2019;11:555-67. DOI:10.2147/IJWH.S174292
- Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13074. DOI:10.1111/jsr.13074
- Tu W, Nie Y, Liu Q. Does the effect of stress on smartphone addiction vary depending on the gender and type of addiction? *Behav Sci (Basel).* 2023;13(10):810. DOI:10.3390/bs13100810
- Olson JA, Sandra DA, Colucci ES, et al. Smartphone addiction is increasing across the world: A meta-analysis of 24 countries. *Comp Hum Behav.* 2020;129:1-21. DOI:10.1016/j.chb.2021.107138
- The 48<sup>th</sup> Statistical Report on China's Internet Development. Center C.I.N.I. April 2022. Available at: <https://www.cnnic.com.cn/IDR/ReportDownloads/202111/P02021119394556095096.pdf>. Accessed: 10.04.2022.
- Mobile network subscriptions worldwide 2028. Statista. Available at: <https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide>. Accessed: 13.06.2023.
- Hiramoto K, Kubo S, Tsuji K, et al. Induction of skin cancer by long-term blue light irradiation. *Biomedicines.* 2023;11(8):2321. DOI:10.3390/biomedicines11082321
- Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* 1997;36(6):416-8. DOI:10.1046/j.1365-4362.1997.00099.x
- Buyse DJ, Reynolds CF 3<sup>rd</sup>, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. DOI:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Lim DC, Najafi A, Affi L, et al. The need to promote sleep health in public health agendas across the globe. *Lancet Public Health.* 2023;8(10):e820-6. DOI:10.1016/S2468-2667(23)00182-2
- Zhang H, Yang Y, Hao X, et al. Effects of digital sleep interventions on sleep and psychological health during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2023;110:190-200. DOI:10.1016/j.jsleep.2023.07.036
- Guo M, Su J, Zheng S, Chen B. Sleep in psoriasis: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2024;176:111543. DOI:10.1016/j.jpsychores.2023.111543
- Manjunath J, Lei D, Ahmed A, et al. Longitudinal course of sleep disturbance and relationship with Itch in adult atopic dermatitis in clinical practice. *Dermatitis.* 2023;34(1):42-50. DOI:10.1089/DERM.0000000000000859
- Henry AL, Bundy C, Kyle SD, et al. Understanding the experience of sleep disturbance in psoriasis: A qualitative exploration using the Common-Sense Model of Self-Regulation. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1397-404. DOI:10.1111/bjd.17685
- Lee DG, Gui XY, Mukovozov I, et al. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis: A scoping review. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(2):157-64. DOI:10.1177/12034754231159337
- Mann C, Dreher M, Weeß HG, Staubach P. Sleep disturbance in patients with urticaria and atopic dermatitis: An underestimated burden. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(6):adv00073. DOI:10.2340/00015555-3416
- Sanchez-Diaz M, Diaz-Calvillo P, Soto-Moreno A, et al. Factors influencing major life-changing decisions in patients with psoriasis: A cross-sectional study. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv11640. DOI:10.2340/actadv.103.11640
- Wu YY, Chou WH. A bibliometric analysis to identify research trends in intervention programs for smartphone addiction. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):3840. DOI:10.3390/ijerph20053840
- Rathakrishnan B, Bikar Singh SS, Kamaluddin MR, et al. Smartphone addiction and sleep quality on academic performance of university students: An exploratory research. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8291. DOI:10.3390/ijerph18168291
- Jang SI, Jung Y, Lee M, et al. Evaluation of changes in skin characteristics due to the poor quality of sleep caused by smartphone usage. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(4):1656-65. DOI:10.1111/jocd.14265

Статья поступила в редакцию /

The article received:

05.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Связанные с сахарным диабетом проблемы кожи и правильный косметический уход как простой и доступный способ их коррекции

А.Ф. Вербовой<sup>✉1</sup>, Ю.А. Долгих<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Центр “Диабет”», Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

## Аннотация

Сахарный диабет (СД) представляет собой неинфекционную эпидемию. Число лиц с данной патологией растет с каждым годом. СД приводит к снижению качества и продолжительности жизни в связи с многочисленными осложнениями. Последствия нарушения углеводного обмена разнообразны, в том числе возможно и появление кожных проблем, которым зачастую уделяется недостаточно внимания. В статье проанализированы и обобщены текущие знания о дерматологических осложнениях у пациентов с СД с акцентом на патогенетические механизмы, лежащие в основе приведенных проблем. Особое внимание уделено ксерозу, интертриго и нарушениям защитных механизмов кожи при развитии диабетической стопы. Исследование направлено на разработку практических рекомендаций для эндокринологов по уходу за кожей у пациентов с СД с целью улучшения их качества жизни и предотвращения осложнений. Рассмотрена необходимость расширения обучения пациентов уходу за кожей в школах для больных СД.

**Ключевые слова:** диабет, ксероз, интертриго, микрососудистые осложнения, синдром диабетической стопы, уход за кожей при диабете  
**Для цитирования:** Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А. Связанные с сахарным диабетом проблемы кожи и правильный косметический уход как простой и доступный способ их коррекции. Consilium Medicum. 2024;26(8):516–521. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202918

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Diabetes-related skin problems and proper cosmetic care as a simple and affordable way to correct them: A review

Andrey F. Verbovoy<sup>✉1</sup>, Yulia A. Dolgikh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center “Diabetes” LLC, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

## Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a non-communicable epidemic. The number of people with this pathology is growing every year. DM leads to a decrease in quality and life expectancy due to vascular complications. However, the manifestations of diabetes are varied, including possible skin manifestations, which often receive insufficient attention. This article analyzes and summarizes current knowledge about dermatological complications in patients with DM, with an emphasis on the pathogenetic mechanisms underlying these problems. This article focuses on xerosis, intertrigo and disorders of the skin's protective mechanisms during the development of diabetic foot. The article is aimed at developing practical recommendations for endocrinologists on skin care in patients with diabetes, in order to improve their quality of life and prevent complications. The need to expand patient education on skin care in Diabetes Schools is also discussed.

**Keywords:** diabetes, xerosis, intertrigo, microvascular complications, diabetic foot syndrome, skin care in diabetes

**For citation:** Verbovoy AF, Dolgikh YuA. Diabetes-related skin problems and proper cosmetic care as a simple and affordable way to correct them: A review. Consilium Medicum. 2024;26(8):516–521. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202918

## Введение

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, которое оказывает многофакторное влияние на различные системы организма, включая кожу. Дерматологические осложнения (ДО), такие как ксероз, интертриго и нарушения, связанные с диабетической стопой (ДС), часто остаются недооцененными, несмотря на их значительное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов.

Для больных СД ДО являются значимой проблемой, требующей комплексного понимания ее патогенеза и менеджмента. Следуя представленным рекомендациям по уходу и уделяя внимание образованию пациентов, эндокринологи могут улучшить их КЖ и предотвратить серьезные кож-

ные осложнения. Расширение роли школ для больных СД в обучении пациентов является ключевым для достижения этих целей. К сожалению, в настоящий момент в таких школах отсутствует понимание необходимости комплексного подхода к уходу за кожей у больных СД.

**Эпидемиология, патогенез и классификации ПК при СД.** По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, к концу 2021 г. превысив 537 млн человек. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД в РФ на 01.01.2023 на диспансерном учете состояли 4 962 762 человека – 3,42% населения [1].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Вербовой Андрей Феликсович – д-р мед. наук, проф., дир. ООО «Центр “Диабет”». E-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Долгих Юлия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО СамГМУ

<sup>✉</sup>Andrey F. Verbovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Center “Diabetes” LLC. E-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6123-5610

Yulia A. Dolgikh – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0001-6678-6411

Многие осложнения СД хорошо изучены, но проблемы с кожей до сих остаются на периферии внимания врачей, хотя в настоящее время описаны десятки дерматозов, напрямую ассоциированных с СД. Общая распространенность заболеваний кожи при СД составляет 51,1–97%. Инфекционные дерматологические заболевания встречаются как минимум у 20,6% пациентов [2, 3].

Некоторые изменения кожи начинаются еще задолго до постановки диагноза СД и являются маркером наличия данного заболевания, другие же появляются тогда, когда уже начато или проводится в течение длительного времени лечение основного заболевания. В любом случае, приведенные изменения оказывают серьезное влияние на здоровье пациентов – от психологических проблем до развития серьезных осложнений.

В первую очередь в патогенезе поражения кожи (ПК) при СД лежат метаболические причины. Большую роль играет нарушение трофики тканей вследствие имеющейся у пациента ангио- и полинейропатии. Значимыми патогенетическими факторами признаются накопление конечных продуктов гликирования в различных слоях кожи, изменение местного и общего иммунитета [4].

**Классификация.** Существует несколько классификаций ПК при СД, в основе которых лежат либо клинические характеристики, либо аспекты их патогенеза.

Согласно классификации, приведенной в табл. 1 [5], взаимосвязь между СД и ПК можно разделить на 3 группы.

Зарубежными авторами приводится более широкая классификация [6], в которой ПК разделены на 3 группы.

1. Неинфекционные поражения: диабетическая дерматопатия, черный акантоз, диабетический буллез, диабетический липоидный некробиоз, ксероз, подошвенная эритема, синдром желтых пальцев, кольцевая гранулема, койлонихия (ложкообразная деформация ногтей), интертриго (опрелости).
2. Инфекционные поражения: грибковые заболевания кожи и ногтей, бактериальные инфекции.
3. Поражения, связанные с проводимой терапией СД.

**Неинфекционные ПК при СД.** Данная категория кожных проявлений достаточно разнообразна. Мы рассмотрим 2 самых частых варианта ПК при СД – ксероз и интертриго.

**Ксероз (или ксеродерма).** Одним из самых распространенных ДО при СД является ксероз – патологическое состояние, характеризующееся сухостью кожи, которое сопровождается чувством стягивания и зудом. Встречается у 26,4% пациентов [7]. Метаболические причины ксероза при нарушениях углеводного обмена (УО) включают гипергликемию, полинейропатию, изменения липидного обмена (ЛО), дефицит инсулина, окислительный стресс и хроническое воспаление. Длительное увеличение концентрации глюкозы в крови играет ключевую роль в формировании ксероза. При хронической гипергликемии (ХГ) глюкоза выводится с мочой, что приводит к осмотическому диурезу, вызывает увеличение потери жидкости через почки, способствуя дегидратации организма и, как следствие, сухости кожи. Кроме того, гипергликемия нарушает структуру и функцию эпидермального барьера, вследствие чего возникают повышенная трансэпидермальная потеря воды и сухость кожи, что оказывает негативное влияние на сальные и потовые железы, приводя к их атрофии [8, 9].

При длительном течении СД возникают микроангиопатии, которые также влияют на состояние кожного покрова. ХГ приводит к повреждению мелких сосудов (капилляров), что ухудшает кровоснабжение кожи. Плохое кровоснабжение снижает снабжение кожи кислородом и питательными веществами, необходимыми для поддержания ее гидратации и здоровья. Диабетическая нейропатия является также одной из ведущих причин ксероза при СД [10], которая приводит к повреждению вегетативных нервных волокон,

Таблица 1. Классификация ПК при СД

Специфические изменения кожи, встречающиеся только у пациентов с СД	Неспецифические дерматологические симптомы, ассоциированные с СД	Дерматологические заболевания, ассоциированные с СД
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Черный акантоз</li> <li>• Диабетическая дерматопатия</li> <li>• ДС</li> <li>• Диабетический липоидный некробиоз</li> <li>• Диабетическая склеродермия</li> <li>• Диабетический буллез</li> <li>• Диабетическая хайропатия (ограничение подвижности суставов)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром желтых пальцев</li> <li>• Ксероз</li> <li>• Эруптивные ксантомы</li> <li>• Грибковые поражения</li> <li>• Зуд, ассоциированный с диабетом</li> <li>• Иктиозо-подобные проявления на голенях</li> <li>• Пальмарная эритема</li> <li>• Рубеоз лица</li> <li>• Акрохордоны</li> <li>• Фолликулярный кератоз (пигментированный)</li> <li>• Диабетические пузыри</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диссеминированная липоидная гранулема</li> <li>• Псориаз</li> <li>• Витилиго</li> <li>• Красный плоский лишай</li> <li>• Гидраденит</li> </ul>

регулирующих функцию потовых желез, что способствует снижению или отсутствию потоотделения (ангидрозу) и, соответственно, уменьшает естественное увлажнение кожи, приводя к ее сухости. Нейропатия может также влиять на иннервацию кожи, что ухудшает ее регенеративные способности и усиливает проявления ксероза.

Нарушения ЛО, которые достаточно часто сопутствуют СД, приводят к изменению состава кожного сала. Низкое содержание липидов ухудшает барьерные свойства кожи, повышая ее склонность к сухости и появлению трещин. Изменения в липидном составе рогового слоя кожи могут привести к снижению содержания натуральных увлажняющих факторов, таких как мочевины и аминокислоты, которые играют ключевую роль в поддержании гидратации кожи.

Наличие СД 1-го типа (СД 1) сопровождается дефицитом инсулина, что также негативно влияет на состояние кожи у пациентов. Инсулин является анаболическим гормоном, стимулирующим синтез белков и липидов. Дефицит инсулина при СД 1 нарушает данные процессы, что может приводить к снижению содержания структурных компонентов кожи и ее увлажненности.

Окислительный стресс и воспаление, которые сопутствуют СД, также являются важным фактором повреждения кожи у этих пациентов и способствуют развитию у них ксероза.

**Уход за кожей при ксерозе.** Для ухода за сухой кожей следует выбирать средства, которые увлажняют кожу и восстанавливают ее барьерную функцию, соответственно, они должны содержать как регидратирующие, так и липидовосстанавливающие компоненты. Чем «суше» выглядит кожа, тем больше должно быть содержание липидов (предпочтительно использовать формулы «вода в масле»). Выбор ингредиентов основывается на индивидуальных симптомах пациента: при шелушении предпочтение стоит отдавать средствам с мочевиной, при наличии трещин/расчесов – с мочевиной или декспантенолом, при эритеме – с лихохалконом А, а при зуде – например, с полидоканолом. Необходимо учитывать размер и расположение пораженного участка, а также возраст пациента. В настоящее время наилучшая доказательная база в отношении эффективности лечения ксероза имеется для мочевины, эффективность которой еще усиливается при сочетании ее с другими натуральными увлажняющими компонентами и церамидами [11].

Если ксероз локализуется на области подошвы, в частности в пяточной области, зачастую возможно появление трещин. М. Ое и соавт. (2018 г.) определяли уровень гидратации кожи на пяточной области у пациентов с трещина-

ми и без них и пришли к выводу, что уровень увлажнения кожи был ниже у больных с трещинами. Низкая гидратация кожи ассоциировалась с мужским полом, наличием дерматомикоза стоп и низкой температурой окружающей среды. Авторы считают, что для предотвращения трещин на пятках увлажняющий уход должен быть направлен на достижение 20% увлажнения кожи. Если гидратация кожи <20%, то профилактика трещин может потребовать дополнительной терапии, например диагностики и лечения дерматомикозов [12].

**Интертриго (опрелости).** Опрелости также являются часто встречающимися и недооцениваемыми проблемами у пациентов с СД. Чаще ими страдают лица с СД 2-го типа (СД 2). Приведенные состояния могут существенно ухудшать КЖ и повышать риск вторичных инфекций (ВИ).

Опрелости (или интертриго) являются распространенным воспалительным заболеванием кожи, вызванным трением в кожных складках (КС) в результате скопления влаги из-за плохой циркуляции воздуха [13]. Они могут возникнуть в любой области тела, где 2 поверхности кожи находятся в тесном контакте друг с другом, например в подмышечной, пупочной и паховой областях, что тесно связано с ожирением [14]. Клинически интертриго характеризуется покраснением, воспалением и повышенной влажностью. Влажная, поврежденная кожа, связанная с интертриго, является плодородной средой для различных микроорганизмов и способствует присоединению ВИ [13]. Бактериальные и грибковые инфекции могут усугублять состояние пациента, приводя к появлению эрозий, трещин и выделений с неприятным запахом. Особенно часто интертриго связано с кандидозным поражением [15], что актуально для пациентов с СД, т.к. 80% регистрируемого кандидоза кожи приходится на больных СД [16].

Основной причиной опрелостей опять же является гипергликемия, которая способствует созданию благоприятной среды для размножения микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Гипергликемия нарушает барьерную функцию кожи, что делает ее более уязвимой к повреждениям и инфекциям, а ослабление иммунной системы при СД снижает ее способность бороться с инфекциями, что увеличивает вероятность бактериальных и грибковых ВИ. Кроме того, многие пациенты с СД 2 страдают ожирением, что приводит к увеличению количества КС. Данные области склонны к накоплению влаги и трению, создавая идеальные условия для развития опрелостей. Повышенная потливость, часто встречающаяся при СД 2, усугубляет увлажнение КС, что увеличивает риск развития опрелостей [15].

**Профилактика и лечение интертриго.** Первым и ключевым шагом в лечении интертриго является коррекция предрасполагающих факторов. Пациентам следует рекомендовать снижение веса и стремиться к компенсации УО [15]. Оптимальный контроль уровня глюкозы в крови является ключевым фактором в предотвращении и лечении интертриго, а также в профилактике присоединения ВИ при СД. Важным моментом является обучение больного правилам ухода за кожей для профилактики опрелостей, в частности требуется:

- проводить регулярные осмотры КС и соблюдать гигиенические рекомендации;
- носить свободную, дышащую одежду, которая позволяет уменьшить потоотделение и трение;
- поддерживать чистоту и сухость КС, ежедневно тщательно промывать и подсушивать данные области;
- использовать мягкие, гипоаллергенные моющие средства с низким уровнем кислотности (5,0–5,5), избегать применения жестких мыла и химических веществ.

Лечение интертриго включает использование барьерных кремов и мазей, содержащих цинк или оксид цинка, что способствует защите кожи от влаги и трения. Для устране-

ния инфекций применяются местные антибактериальные и противогрибковые препараты (ПП). Медикаментозное лечение кандидозной интертриго обычно требует местного применения нистатина и ПП группы азолов [16]. В тяжелых случаях могут потребоваться системные антибактериальные препараты или ПП.

**Синдром ДС.** Синдром ДС (СДС) определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей (НК) различной степени тяжести [1]. СДС – одно из самых грозных хронических осложнений при СД, т.к. приводит к ампутациям НК и инвалидизации пациентов. СДС является причиной 15–70% всех ампутаций [17].

В группу риска по развитию СДС входят пациенты с дистальной полинейропатией, заболеваниями периферических артерий различной этиологии, деформациями стоп, слепые и слабовидящие, с диабетической нефропатией и выраженными нарушениями функции почек (с хронической болезнью почек III–IV стадии), одинокие пожилые люди, лица, злоупотребляющие алкоголем, курильщики.

В основе развития приведенного осложнения СД лежит снижение чувствительности НК из-за сенсорной нейропатии, деформация стоп вследствие моторной нейропатии, сухость кожи и нарушение кровообращения [1]. Важную роль играет инфицирование пораженных тканей стопы [18].

**Профилактика и лечение СДС.** Профилактика СДС имеет крайне важное значение, т.к. лечение уже образовавшейся язвы является сложной задачей и может не увенчаться успехом.

Основными мерами профилактики СДС являются достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля. Важными составляющими являются обучение больных и их родственников правилам ухода за ногами и выбора обуви, подбор ортопедической обуви людям, имеющим деформации стоп или перенесшим ампутации в пределах стопы, регулярное посещение кабинета ДС для осмотра и подиатрического ухода. Со стороны врача необходимо раннее выявление больных, входящих в группу риска СДС [1, 19].

Ежедневный уход за ногами включает мытье ног теплой водой (не выше 37°), осмотр стоп на предмет травм, язв и изменений цвета кожи, обуви для выявления инородных предметов. Для увлажнения и восстановления эпидермального барьера рекомендуется применение эмоленов – специальных средств ухода за кожей, способствующих улучшению ее свойств [20, 21].

Борьба с гиперкератозом является важным аспектом профилактики СДС, т.к. позволяет снизить на 30% пиковое давление на данный участок стопы [22, 23]. При сухой коже и гиперкератозе, который является фактором риска развития язвенных дефектов при СД, следует использовать смягчающие средства с мочевиной в концентрации не менее 10%. К таким средствам относятся кремы и лосьоны, содержащие помимо мочевины декспантенол, витамины и антисептики.

Для профилактики травматизации стопы рекомендуется ходить в носках и обуви как в помещении, так и на улице. Носки должны быть без швов (или их нужно носить швами наружу), нельзя надевать обувь на босую ногу. Необходимо обучить пациента правильно стричь ногти на ногах. Обрабатывать ногти следует осторожно, не закругляя уголки, используя пилочку, а не острые и режущие инструменты. При наличии ороговевшей кожи можно обработать эти участки пемзой или специальной пилкой для кожи (но не металлической). Нельзя пользоваться для этой цели лезвием или ножницами. При появлении дефектов кожи на стопах необходимо незамедлительно обратиться за медицинской помощью. При повреждении кожи (при

наличии трещин, царапин, порезов) запрещается использовать спиртовые и красящие растворы, возможно применение только водных бесцветных растворов [1, 24].

Если язвенный дефект все же возник, то лечение должно быть начато как можно раньше. Необходима совместная работа хирурга и эндокринолога. Общие принципы лечения СДС, независимо от формы, включают компенсацию УО, ЛО и артериального давления. Обязательна разгрузка пораженной конечности (полубашмак, индивидуальная разгрузочная повязка, ортезы, костыли). В терапии используют антитромботическую терапию, вазо- и нейропротекцию в сочетании с обезболиванием [25, 26].

Соответственно, основой профилактики и лечения СДС является адекватная компенсация СД. Для предотвращения возникновения язв необходимо обучение пациента правильному уходу за кожей стоп. Лечение СДС включает в себя как консервативную терапию, так и хирургическое вмешательство в зависимости от формы СДС.

**Практические рекомендации: применение специализированных средств ухода за кожей у пациентов с СД.** В ООО «Центр “Диабет”» (Самара) в течение многих лет активно применяются специализированные косметические средства для ухода за кожей «ДиаДерм» серии DiaVit® (производитель – АО «Аванта», Краснодар). Серия кремов разработана 20 лет назад, за эти годы показала себя незаменимым помощником в профилактике и коррекции дерматологических проблем у пациентов с СД. В нее входят все самые необходимые средства для комплексного ухода за проблемной кожей. В настоящее время это единственная серия с подтвержденной клиническими исследованиями эффективностью у больных СД.

Крем для ног «ДиаДерм Интенсив» содержит 10% мочевины и молочную кислоту, что обеспечивает безопасное и эффективное избавление от гиперкератоза и сухих мозолей. Помимо высокой эффективности пациенты отмечают прекрасные органолептические свойства данного продукта. Крем назначается для ежедневного применения после водных процедур. Ограничений по длительности применения нет. Приведенный крем не следует наносить на участки кожи с язвами или предъязвенными дефектами.

Крем для ног «ДиаДерм Смягчающий» предназначен для ухода за кожей при ксерозе. Он содержит увлажняющий комплекс на основе глицерина, аллантаина и мочевины, липидосодержащий комплекс на основе натуральных масел. Антибактериальный комплекс (масло шалфея,

камфора и фарнезол) защищает от присоединения бактериальной инфекции. Данный крем увлажняет сухую кожу ног, убирает избыточное шелушение. Крем наносится на всю поверхность ног, особое внимание уделяется голеням при наличии зуда и шелушения.

Крем для тела «ДиаДерм Регенерирующий» используется для ускорения восстановления кожи после микроповреждений: в места инъекций инсулина, проколы пальцев для забора крови на анализ, трещины на пятках. Регенерирующий комплекс на основе масла облепихи, аллантаина и витаминов улучшает процесс восстановления кожи. Наличие локальных повреждений кожного покрова содержит еще одну проблему: они могут стать «входными воротами» для инфекции. Основа крема – лиственничная смола и воштина – надежно «запечатывает» ранку, препятствуя проникновению инфицирующих агентов. Крем также содержит анти-

бактериальный комплекс – экстракты шалфея и бадана. Рекомендуется наносить на чистую сухую кожу. После прокола пальца ланцетом глюкометра и проведения анализа нужно удалить сухой ваткой остаток крови и нанести данный крем.

Крем-тальк для тела «ДиаДерм» обладает подсушивающим действием и рекомендуется для профилактики интертриго, т.к. в его состав входят оксид цинка и тальк. Добавление масла чайного дерева обеспечивает антисептическое действие. Пациенты отмечают охлаждающий и обезболивающий эффект при применении крема благодаря наличию в его составе ментола. Крем рекомендуется наносить на чистую сухую кожу в складках тонким слоем в течение 1–2 нед. Его нельзя применять при наличии язвенных поражений или инфекции.

Крем для рук и ногтей «ДиаДерм» улучшает состояние сухой кожи рук и ногтевой пластины. Пациенты отмечают его высокую эффективность и от-

личную органолептику: крем имеет запоминающийся запах эфирных масел цитрусовых.

Таким образом, согласно многолетним наблюдениям в ООО «Центр «Диабет»» (Самара), регулярное использование кремов «ДиаДерм» серии DiaVit® является важным мероприятием по профилактике дерматологических проблем у пациентов с СД.

**Обучение пациентов.** Школы для больных СД играют важнейшую роль в образовании пациентов, предоставляя им информацию и навыки, необходимые для эффективного управления заболеванием. Активному внедрению в практику таких школ способствовал А.С. Аметов. Обучение больных СД в таких школах является неотъемлемой частью на пути к достижению компенсации гликемии, контролю и управлению своим заболеванием, а также улучшению КЖ [27]. Благодаря занятиям в школе для больных СД пациент лучше понимает свое заболевание, обучается навыкам самоконтроля гликемии, принципам питания, получает поддержку и мотивацию от медицинских работников и других госпитализированных лиц. Такие школы актуальны для пациентов как с СД 1, так и с СД 2.

Пациенты имеют разные цели посещения школ для больных СД. Так, при проведении опроса выяснено, что наиболее популярной целью является освоение принципов профилактики осложнений СД – 41,6% пациентов, а второй – освещение о принципах правильного питания – 35,7%. Кроме того, 13,8% больных пришли узнать причины колебания глюкозы в крови, а 9,3% лиц было интересно узнать любую новую информацию о СД [28].

Отмечено, что в результате посещения школ для больных СД происходит улучшение компенсации заболевания и повышается КЖ. Так, по данным Л.И. Светый и соавт. (2020 г.), через год после окончания занятий в такой школе у пациентов наблюдалось достоверное снижение индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления, а 96,1% больных достигли целевого уровня содержания гликированного гемоглобина в плазме крови [28].

Особое внимание в школах для больных СД уделяется профилактике осложнений, в том числе и СДС. К сожалению, большинство пациентов из групп высокого риска по развитию СДС недостаточно информированы о факторах риска развития и прогрессирования поздних осложнений СД [29], в связи с чем могут формироваться специальные школы для больных СД и с высоким риском развития СДС. Занятия в такой школе проводятся в небольших группах и обеспечивают пациентов знаниями и навыками, способствующими предупреждению развития СДС и ампутации НК, формируют мотивацию для достижения целевых показателей гликемического контроля [30].

## Заключение

Таким образом, ХГ при СД приводит к ряду дерматологических нарушений, как неинфекционных, так и с присоединением ВИ. Частыми кожными проявлениями у пациентов с СД являются ксероз (сухость кожи) и интертриго (опрелости). Отдельно стоит отметить возможность возникновения СДС – тяжелого осложнения СД, которое проявляется появлением язвенного дефекта. Профилактика и лечение указанных состояний при СД включают компенсацию показателей гликемии в пределах целевых значений, уход за кожей и использование специальных косметических средств. При ксерозе и гиперкератозе стоп рекомендуются увлажняющие средства (кремы, лосьоны), содержащие мочевины, декспантенол и т.д. При интертриго необходима защита кожи от трения и мацерации, для чего используют барьерные кремы и мази, содержащие тальк и/или оксид цинка.

Крайне важно информировать больных СД о возможных ПМК, вызванных данным заболеванием, а также обучать их принципам ухода за кожей, в частности за кожей стоп, для профилактики СДС. Такое обучение пациенты могут

проходить в рамках школ для больных СД. Расширение и углубление образовательных программ по данным направлениям помогут улучшить КЖ пациентов и снизить риск серьезных осложнений.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М. 2023 [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov Alu, et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 11-i vypusk. Moscow. 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
2. Albastaki UMH, Pierre-Jerome C. The skin: anatomy and pathologies in diabetes. In: The Essentials of Charcot Neuroarthropathy: Biomechanics, Pathophysiology and MRI Findings. 2022. DOI:10.1016/B978-0-323-99352-4.00007-3
3. Hines A, Alavi A, Davis MDP. Cutaneous Manifestations of Diabetes. *Med Clin North Am.* 2021;105(4):681-97. DOI:10.1016/j.mcna.2021.04.008
4. Токмакова А.Ю., Семенова Д.А., Зайцева Е.Л. Поражения кожи при сахарном диабете: клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности лечения. *Consilium Medicum.* 2020;22(7):64-8 [Tokmakova AYU, Semenova DA, Zaitseva EL. Skin lesions in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, features of treatment. *Consilium Medicum.* 2020;22(7):64-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.7.200315
5. Văță D, Stanciu DE, Temelie-Olinici D, et al. Cutaneous Manifestations Associated with Diabetes Mellitus – A Retrospective Study. *Diseases.* 2023;11(3). DOI:10.3390/diseases11030106
6. Bristow I. Non-ulcerative skin pathologies of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl. 1):S84-9. DOI:10.1002/dmrr.818
7. Kraft JN, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett.* 2005;10(5):1-8.
8. Газданова А.А., Городецкая Г.И., Перков А.В., и др. Кожные проявления эндокринных заболеваний. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(2):230-7 [Gazdanova AA, Gorodetskaya GI, Perkov AV, et al. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2022;21(2):230-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma20221021230
9. Piérard GE, Seitè S, Hermanns-Lê T, et al. The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermatocosmetic management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:127-35. DOI:10.2147/CCID.S43141
10. Светлова О.В., Гурьева И.В., Воронин А.В., Савченко Л.С. Особенности ухода за кожей стоп у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нейропатией: роль декспантенола. *Медицинский совет.* 2020;(11):138-44 [Svetlova OV, Gurieva IV, Voronin AV, Savchenko LS. Features of skin care for feet in patients with diabetes and diabetic neuropathy: the role of dexpanthenol. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):138-44 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-11-138-144
11. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *Jtsch Dermatol Ges.* 2019;17 Suppl 7:3-33. DOI:10.1111/ddg.13906
12. Oe M, Takehara K, Noguchi H, et al. Skin hydration of the heel with fissure in patients with diabetes: a cross-sectional observational study. *Chronic Wound Care Management and Research.* 2018;(5):11-6. DOI:10.2147/CWCMR.S158139

13. Wolf R, Oumeish OY, Parish LC. Intertriginous eruption. *Clin Dermatol*. 2011;29(2):173-9. DOI:10.1016/j.clindermatol.2010.09.009
14. Voegeli D. Intertrigo: causes, prevention and management. *Br J Nurs*. 2020;29(12):S16-22. DOI:10.12968/bjon.2020.29.12.S16
15. Metin A, Dilek N, Bilgili SG. Recurrent candidal intertrigo: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:175-85. DOI:10.2147/CCID.S127841
16. Корсунская И.М., Тамразова О.Б. Лечение кандидоза гладкой кожи у пациентов с соматической патологией. *Consilium Medicum*. 2004;(5):18-20 [Korsunskaya IM, Tamrazova OB. Treatment of smooth skin candidiasis in patients with somatic pathology. *Consilium Medicum*. 2004;(5):18-20 (in Russian)].
17. Белякин С.А., Царев М.И., Шандуренко И.Н. Лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы в многопрофильном госпитале. *Военно-медицинский журнал*. 2013;2:21-4 [Belyakin SA, Tsarev MI, Shandurenko IN. Treatment of purulentnecrotic forms of diabetic foot syndrome in a multidisciplinary hospital. *Voенно-Meditsinskii Zhurnal*. 2013;2:21-4 (in Russian)].
18. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Гриценко В.А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификация и лечение. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;1:69-78 [Belozertseva YP, Kurlayev PP, Gritsenko VA. Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classifications and treatment. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2016;(1):69-78 (in Russian)].
19. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2015;2(3):63-83 [Galstyan GR, Tokmakova AYU, Egorova DN, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Rany i ranevye infektsii. *Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchyonka = Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2015;2(3):63-83 (in Russian)]. DOI:10.17650/2408-9613-2015-2-3-63-83
20. Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Мадьянов И.В., и др. Синдром диабетической стопы: клиническая картина и возможности лечения. *Фарматека*. 2018;11:97-103 [Dolgikh YuA, Verbovoy AF, Madyanov IV, et al. Diabetic foot: clinical presentation and treatment options. *Farmateka*. 2018;11:97-103 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2018.11.97-103
21. Баккер К., Апельквист Д., Липски Б.А., и др. Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия). Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2016;3(2):59-70 [Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, et al. Manual and documents of International Working Group on the Diabetic Foot 2015 for prevention and treatment of diabetic foot diseases: the achievement of argumentative consensus (Russian cut version). Rany i ranevye infektsii. *Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchyonka = Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2016;3(2):59-70 (in Russian)]. DOI:10.17650/2408-9613-2016-3-2-59-70
22. Park HY, Kim JH, Jung M, et al. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. *Exp Dermatol*. 2011;20(12):969-74. DOI:10.1111/j.1600-0625.2011.01364.x
23. Tronnier H, Wiebusch M, Heinrich U, Stute R. Surface evaluation of living skin. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:507-16. DOI:10.1007/978-1-4615-4857-7\_75
24. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3657. DOI:10.1002/dmrr.3657
25. Каторкин С.Е., Жуков А.А., Мельников М.А., Кушнарчук М.Ю. Комбинированное лечение трофических язв при хронических заболеваниях нижних конечностей. *Лазерная медицина*. 2015;3:23-8 [Katorkin SE, Zhukov AA, Melnikov MA, Kushnarchuk MY. Combined treatment of venous ulcers in chronic diseases of lower extremity veins. *Laser Medicine*. 2015;19(3):23-8 (in Russian)]. DOI:10.37895/2071-8004-2015-19-3-23-28
26. Rathur HM, Boulton AJ. The diabetic foot. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):109-20. DOI:10.1016/j.clindermatol.2006.09.015
27. Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее. *Сахарный диабет*. 2012;15(1):71-7 [Ametov AS, Valitov BI, Chernikova NA. Therapeutic training: past, present and future. *Diabetes mellitus*. 2012;15(1):71-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5982
28. Светый Л.И., Ворвиль А.О., Маркина Е.В., и др. Результаты обучения в школе диабета пожилых лиц, страдающих сахарным диабетом II типа. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;1:82-91 [Svetyy LI, Vorvul AO, Markina EV, et al. The results of education of elderly persons with type II diabetes mellitus at diabetes school. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;1:82-91 (in Russian)]. DOI:10.24411/2312-2935-2020-00007
29. Хоботова Е.С., Южакова А.Е., Эльканова С.Б., и др. Новое в обучении больных сахарным диабетом: школы для пациентов группы риска по развитию синдрома диабетической стопы. В: Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения: сборник тезисов II Всероссийской конференции с международным участием. М.: УП Принт, 2017 [Khabotova ES, luzhakova AE, El'kanova SB, et al. Novoe v obuchenii bol'nykh sakharnym diabetom: shkoly dlia patsientov gruppy riska po razvitiyu sindroma diabeticheskoi stopy. V: Sakharnyi diabet: makro- i mikrososudistye oslozhneniia: sbornik tezisov II Vserossiiskoi konferentsii s mezhndunarodnym uchastiem. Moscow: UP Print, 2017 (in Russian)].
30. Nguyen TPL, Edwards H, Do TND, Finlayson K. Effectiveness of a theory-based foot care education program (3STEPFUN) in improving foot self-care behaviours and foot risk factors for ulceration in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;152:29-38. DOI:10.1016/j.diabres.2019.05.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Терапия микозов кожи: ответы на актуальные вопросы

**Для цитирования:** Терапия микозов кожи: ответы на актуальные вопросы. Consilium Medicum. 2024;26(8):522–525.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202720

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

INTERVIEW

## Therapy of skin mycoses: answers to pressing questions

**For citation:** Therapy of skin mycoses: answers to pressing questions. Consilium Medicum. 2024;26(8):522–525.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202720

Интервью с кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» **Касихиной Еленой Игоревной**.

Актуальность вопроса рациональной терапии микозов кожи связана не только с распространенностью микозов в популяции, но и с проблемой современной микологии – ростом устойчивости дерматомицетов к антимикотикам.

**Елена Игоревна, поделитесь, пожалуйста, какие возбудители микозов кожи наиболее распространены на данный момент? Каковы общие принципы ведения микозов кожи?**

Дерматомицеты являются наиболее распространенными грибковыми патогенами во всем мире [1]. Дерматомицеты (дерматофиты) – причина микозов гладкой кожи и ее придатков (волос и ногтей). Примерно 3% населения мира страдают микозом стоп (*tinea pedis*) [2]. Заболеваемость микозами выше среди подростков и взрослых, чем у детей. Пик заболеваемости микозами кожи приходится на возраст от 16 до 45 лет. Предположительный риск заражения грибковой инфекцией для любого человека в течение жизни составляет 10–20%, при этом наиболее распространенными являются микозы стоп и головы [3]. Возбудителями микоза стоп чаще всего являются *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale* [2].

*T. rubrum* долгое время являлся «космополитом» – одним из наиболее часто выявляемых видов поверхностных микозов во всем мире, составляя 50–90% всех дерматофитий. Однако в последние годы наблюдается постепенный рост числа случаев микозов кожи, вызванных *Trichophyton mentagrophytes*, который связывают с достижениями в области молекулярной идентификации грибов [4]. К другим популярным возбудителям микозов кожи относят *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* и *Trichophyton tonsurans* [5]. Кроме того, появившийся относительно недавно в Индии дерматофит *Trichophyton indotineae* вызвал значительный рост числа публикаций о резистентности и лекарственной устойчивости к традиционным противогрибковым препаратам. *T. indotineae* уже диагностируется в странах Европы, Америки и Азии и стал проблемой общественного здравоохранения из-за числа заболевших и причиняемых им страданий [6].

В связи с изменением видового состава возбудителей микозов в 2020 г. в Индии опубликовано Экспертное соглашение по лечению дерматофитий (ECTODERM), разработанное на основании мультицентрового исследования. В данном исследовании в течение 5 лет (2014–2018 гг.) в шести медицинских центрах собрано в общей сложности 498 изолятов комплекса *Trichophyton mentagrophytes interdigitale*. В рекомендации включены топические сертаконазол, циклопироксоламин, нафтифин и аморолфин, которые продемонстрировали сильную фунгицидную активность против видов *Trichophyton* spp. [7].

Вопросы своевременного и правильно назначенного лечения поднимаются в связи с нарастающим числом осложнений на фоне длительно существующих дерматофитий. Так, поверхностные микозы могут привести к инвазивным

инфекциям, заболеваемость которыми увеличивается по причине роста групп риска [5, 8]. Системные противогрибковые препараты являются наиболее эффективным средством лечения микозов, однако они связаны с серьезными, но редко встречающимися побочными эффектами, такими как гепатотоксичность и конкурентное взаимодействие с лекарственными средствами. Таким образом, при определенных обстоятельствах предпочтение может быть отдано эффективной наружной терапии [9, 10]. Лечение направлено на уничтожение патогенного гриба (микологическое излечение) и на возвращение коже и ее придаткам нормального, здорового вида (клиническое излечение) [10].

**Проблема резистентности грибковых возбудителей к антимикотикам остается острой в ряде стран. Насколько эта проблема актуальна в России и по отношению к каким антимикотикам наиболее выражена?**

В последние годы распространенность дерматофитий постоянно растет, особенно в тропических и субтропических странах [6, 7]. С учетом особенностей современной миграции населения и популяризации туризма в восточной части полушария проблема становится все более актуальной. За последние 5 лет интерес к дерматофитным инфекциям возобновился из-за появления устойчивых, высоковирулентных видов в Юго-Восточной Азии (*T. indotineae* относится к группе *T. mentagrophytes*) [6]. Учитывая быстрое распространение дерматофитов, потенциальная замена легкой формы *T. rubrum* вирулентной группой *T. mentagrophytes* представляет собой определенный риск для здравоохранения РФ.

В Китае *T. rubrum* по-прежнему является преобладающим видом среди дерматофитов [11]. Чтобы оценить целесообразность антимикотиков 1-й линии, используемых против *T. rubrum* в Китае, проведено исследование противогрибковой чувствительности китайских штаммов *T. rubrum* к девяти противогрибковым препаратам, таким как люликоназол, кетоконазол, итраконазол, тербинафин, миконазол, нафтифин, аморолфин, бифоназол, флуконазол. Для тестирования доступными являлись 62 клинических штамма *T. rubrum* из семи провинций Китая, полученные от пациентов, страдающих микозами кожи. Все 62 клинических изолята идентифицированы как *T. rubrum sensu stricto*. Все китайские штаммы показали низкую минимальную ингибирующую концентрацию к восьми из девяти противогрибковых препаратов за исключением флуконазола. Согласно предлагаемым пороговым значениям для дерматофитов, т.е. >2 мкг/мл для флуконазола и >1 мкг/мл для итраконазола, кетоконазола и тербинафина, протестированные штаммы *T. rubrum* из Китая следует рассматривать

как чувствительные *in vitro* ко всем противогрибковым препаратам. Аллиламины (тербинафин и нафтифин), которые можно применять в качестве наружных и/или системных средств, продемонстрировали более высокую активность с более низкими минимальными подавляющими концентрациями остальных групп антимикотиков ( $p < 0,001$ ). Так, нафтифин обладал высокой активностью против *T. rubrum* с низкой минимальной ингибирующей концентрацией (UL-WT), составляющей -97,5% (0,06 мкг/мл) [11].

**В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован широкий перечень различных наружных антимикотических препаратов. Одинаковые ли эффекты у всех наружных антимикотиков, применяемых для лечения микозов кожи?**

Наружные противогрибковые препараты обычно считаются терапией 1-й линии при поверхностных дерматомикозах [10]. Топические антимикотики обычно назначаются с кратностью 1–2 раза в сутки в течение 1–6 нед (обычно 2–4 нед) в зависимости от тяжести поражения, типа используемого лекарственного препарата и скорости ответа на проводимое лечение. Для лечения микозов кожи доступны наружные противогрибковые препараты различных классов: полиены, азолы и аллиламин/бензиламины. В метаанализе, проведенном I. Rotta и соавт., дана оценка эффективности противогрибковой терапии с использованием 14 различных топических противогрибковых препаратов на основании результатов 65 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих противогрибковые препараты друг с другом или с плацебо. Эффективность оценивали по результатам микологического излечения в конце курса наружной терапии и стойкого клинического эффекта (клиническое излечение). Установлено, что при оценке клинического излечения аллиламины превосходят клотримазол. Сравнение местных противогрибковых препаратов по результатам микологического излечения показало, что бутенафин и тербинафин превосходят клотримазол, оксиконазол и сертаконазол, тербинафин – циклопирокс, а нафтифин – оксиконазол [12].

Эффективность терапии зависит от характера воспалительного процесса. Так, пациенты с интертригинозной формой микоза стоп отмечают положительный эффект на фоне терапии топическим аллиламином через неделю, тогда как больным с гиперкератотической формой может потребоваться лечение продолжительностью 4 нед [13].

Нафтифин (оригинальный препарат, который известен под торговым названием Экзодерил®) – фунгицидный аллиламин местного действия, эффективный в отношении дерматофитов, видов *Candida* и *Aspergillus*. Нафтифин показал свою эффективность в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Кроме того, нафтифин обладает противовоспалительной активностью, ингибируя действие простагландина, хемотаксис и эндотелиальную адгезию полиморфноядерных лейкоцитов [14]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрирована выраженная эффективность 2% геля нафтифина при дерматомикозе стоп по типу «мокасин» [15]. Однократное ежедневное применение 1% крема и раствора нафтифина используется для лечения дерматомикоза стоп, интертригинозных локализаций и кожи туловища, вызванных дерматомицетами у взрослых старше 18 лет. Крем нафтифин демонстрирует хорошие показатели микологического и клинического излечения после 2–8 нед использования [14].

Согласно метаанализу нистатин для местного применения не эффективен для лечения микоза кожи и стоп. Циклопирокс обладает противодерматофитной и противокандидозной эффективностью, поэтому рекомендован для лечения микозов дерматофитной и недерматофитной этиологии. К наружным противогрибковым препаратам,

обладающим в том числе антибактериальной активностью, относят миконазол, клотримазол и нафтифин [12]. В связи с этим оптимальным можно считать применение тех однокомпонентных антифунгальных средств, действующие вещества которых обладают как фунгицидным действием, позволяющим полностью уничтожить грибковые клетки, так и противовоспалительной и антибактериальной активностью. Известно, что этими свойствами обладает нафтифин.

**Елена Игоревна, а каков профиль безопасности наружных противогрибковых препаратов?**

Наружные противогрибковые препараты обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты встречаются редко и включают в основном зуд, покалывание и ощущение жжения в месте применения. Максимальный срок использования нафтифина в проведенных исследованиях составлял 6 мес. В этих исследованиях продемонстрированы высокая клиническая эффективность нафтифина и отсутствие системных нежелательных лекарственных реакций (системная абсорбция нафтифина очень низкая и составляет 4,2–6%) [16].

Точный диагноз имеет решающее значение для ведения пациентов и применения соответствующих методов лечения. Многие формы дерматофитий бывает трудно клинически отличить от других кожных заболеваний, поскольку клинические проявления совпадают. В результате пациенты самостоятельно назначают себе лечение. Этому способствует легкая доступность топических глюкокортикостероидов (ТГКС) или фиксированных комбинаций ТГКС + антимикотик + антибиотик для наружного применения, приобретаемых в аптеках без рецепта. ТГКС и их фиксированные комбинации способствуют кратковременному уменьшению симптомов, но их постоянное применение приводит к таким осложнениям, как атрофия эпидермиса, телеангиэктазии, которые более выражены, когда высыпания локализируются в сгибах, распространение патологического процесса. Наружные противогрибковые препараты с сильным противовоспалительным действием, такие как нафтифин, могут стать лучшим вариантом, чем комбинация противогрибковых средств и стероидов. При применении 1 раз в сутки крем нафтифин демонстрирует высокое противовоспалительное и антибактериальное действие. Противогрибковый эффект нафтифина выше, чем у комбинированного препарата [17].

Применение ТГКС провоцирует развитие осложнений при дерматомикозах. Бактериальные суперинфекции, такие как целлюлит (наиболее распространенный), пиодермия и лимфангит, могут осложнить течение дерматомикоза стоп, особенно у пациентов с везикулобуллезными проявлениями дерматомикоза стоп и язвенным дерматомикозом стоп при сахарном диабете. Микоз может распространяться на другие части тела, такие как ногти (онихомикоз), пах (*tinea cruris*), руки (*tinea manuum*), область бороды (*tinea barbae*) и лицо (*tinea faciei*). Проникновение дерматомицетов в волосяной фолликул приводит к формированию перифолликулярного гранулематозного воспаления (гранулемы Майокки). Антибактериальная активность нафтифина в отношении стафилококков и стрептококков в исследованиях оказалась сравнима с гентамицином [14].

**Достаточно часто встречается ситуация, когда пациент ранее лечился от микоза самостоятельно, однако вынужден был обратиться за помощью к врачу по причине вновь возникших симптомов инфекции. Каковы подходы к ведению пациента в данном случае?**

К проблеме самолечения поверхностных микозов дерматологи давно пытаются привлечь внимание, но пока безуспешно. Результаты анкетирования почти 6 тыс. пациентов продемонстрировали крайне негативную ситуацию с самодиагностикой и самолечением грибковых инфекций.

Так, 61,4% респондентов ответили, что независимо от локализации процесса микоз диагностирован ими самостоятельно. Большинство (55,5%) пациентов использовали противогрибковые препараты, отпускаемые без рецепта. О грибковой инфекции ногтей в этом исследовании сообщили 10% анкетированных, а 2,7% опрошенных заявили о наличии у них микоза кожи, что соответствует распространенности в других исследованиях (2–14%) [18].

Пациенты, прибегающие к самолечению, как правило, не анализируют факторы риска или причины, которые привели к заражению микозом. Факторы высокого риска, связанные с поверхностными грибковыми инфекциями, продемонстрированы многими исследованиями. К ним относятся возраст старше 65 лет [19]. Кроме того, мужчины также имеют более высокий риск развития микоза стоп, чем женщины, что также может быть связано с более частым воздействием влажной среды из-за ношения закрытой обуви и более частых интенсивных физических нагрузок. Ожирение, математически выраженное через индекс массы тела и окружность талии, является существенным фактором, способствующим развитию дерматофитий. Во-первых, при ожирении кожа становится более восприимчивой к росту грибов. Влажные и теплые условия важны для роста и выживания грибов. Толстые слои подкожного жира с глубокими кожными складками способствуют обильному потоотделению и мацерации, обеспечивая оптимальную среду для колонизации дерматофитов. Во-вторых, увеличение жировой ткани само по себе может способствовать повышению риска развития сахарного диабета, дислипидемии, гипертонии, что располагает к инфицированию дерматомицетами.

Таким образом, в ситуации самолечения пациенты считают, что в отсутствии клинического эффекта или рецидиве микоза виноват препарат. Задача врача – тщательно собрать анамнез и понять, являлся ли пациент комплаентным лечению. При назначении лечения больному обязательно следует сделать акцент на соблюдении корректности курса терапии. Низкая комплаентность лечению чаще является причиной рецидива, чем низкая эффективность антимикотика.

#### **Как можно повысить приверженность пациента терапии микоза кожи?**

Наружная терапия в отличие от системной позволяет применять высокие концентрации антимикотика, на 3–4 порядка превышающие эту же дозу для системных препаратов. Редко наблюдается развитие побочных реакций даже при длительном применении антимикотика. Назначение наружной терапии не ограничивается сопутствующей соматической патологией, возрастом пациента, возможным взаимодействием при одновременном приеме других лекарственных препаратов. Преимуществом является наличие разных лекарственных форм. Так, нафтифин (Экзодерил®) представлен в двух лекарственных формах – крем и раствор, что позволяет использовать его при разных клинических проявлениях и локализациях микотического процесса. Лекарственную форму «крем» рекомендуют больным, у которых выражены симптомы сухости кожи, шелушения, гиперкератоза, при наличии трещин. Крем Экзодерил® способен хорошо проникать в роговой слой эпидермиса и создавать там высокие концентрации действующего вещества. В состав крема Экзодерил® входят липофильные компоненты – сложные эфиры жирных кислот: сорбитана стеарат, цетилпальмитат, изопропилмиристант, которые обеспечивают проникновение препарата, способствуют увлажнению и смягчению кожи.

Большинство случаев рецидивов микозов являются результатом несоблюдения режима лечения, что чаще встречается у пациентов с ненормированным рабочим днем или среди лиц, принимающих несколько лекарств: эти люди

склонны преждевременно прекращать прием лекарства, если нет ответа (недостаточно времени, чтобы лекарство подействовало) или при частичном излечении. В этом отношении рекомендовано назначение противогрибковых препаратов, которые можно использовать 1 раз в день, например нафтифина, с целью облегчения соблюдения режима лечения.

#### **Какие меры профилактики грибковой инфекции можно рекомендовать пациентам, особенно с низкой комплаентностью?**

Поскольку идеальная среда для дерматомицетов – влажная и теплая, пациентам следует рекомендовать носить чистые носки и обувь из натурального волокна или хлопка (в идеале – сандалии) и тщательно высушивать ноги после купания. Следует избегать длительного ношения окклюзионной обуви. Невозможно переоценить важность правильного мытья ног, соблюдения правил личной гигиены, предотвращения совместного использования обуви и надлежащей дезинфекции обуви больных пациентов. Грибы рода *Trichophyton* spp. обнаружены в обуви 47% пациентов с дерматофитией стоп [19]. При необходимости обувь может быть обработана с помощью устройств для дезинфекции с источниками ультрафиолетового излучения С и озона. Стирка одежды и спортивной обуви в горячей воде губительна для грибка. Актуальны рекомендации по использованию антисептических порошков-адсорбентов для нанесения на кожу стоп (особенно между пальцами ног) и обработки обуви. Гипергидроз стоп следует лечить у специалиста-дерматовенеролога.

Микозом кожи можно инфицироваться в результате прямого контакта с больным человеком или животным. Риск обнаружения жизнеспособных артроконидий высок в местах проживания инфицированных людей, на предприятиях по выращиванию животных. Посещение мест с высоким уровнем риска, таких как бассейны, маникюрные салоны и борцовские маты, также может привести к инфицированию дерматомицетами. Хотя продолжительность инфекционности артроконидий в окружающей среде для индукции микоза у хозяина неизвестна, в лабораторных условиях артроконидии сохраняют жизнеспособность до 4,5 года в зависимости от вида дерматомицета.

В некоторых руководствах прописаны лечебно-профилактические мероприятия, включающие использование топических антимикотиков при регулярном посещении бани, бассейнов. Однако эти мероприятия в первую очередь касаются так называемой вторичной профилактики, т.е. у пациентов, уже перенесших онихомикоз. Использование противогрибковых препаратов для профилактики повышает как ненужный риск развития нежелательных лекарственных реакций, так и возможный риск развития резистентности.

Первичная профилактика грибковой инфекции у пациентов, ранее не болевших микозами кожи, включает соблюдение санитарно-гигиенических норм, к которым относятся ношение индивидуальной и удобной обуви, одежды и предметов обихода, соблюдение правил гигиены стоп, уход за ногтями, исключение интенсивной физической нагрузки. Однако поскольку избыточная масса тела имеет решающее значение для развития микозов кожи, а физические упражнения необходимы для поддержания здоровой массы тела, не следует исключать физическую нагрузку, чтобы снизить риск развития микоза. Вместо этого следует уделять особое внимание мерам самогигиены, направленным на поддержание чистоты и сухости тела после каждой тренировки, чтобы снизить риск микоза кожи. Исследованиями доказано, что коррекция образа жизни, направленная на контроль массы тела, снижение употребления алкоголя, поддержание чистоты и сухости тела после физических упражнений, может способствовать профилактике дерматофитий [19].

**Литература / References**

- Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the Epidemiology of Dermatophyte Infections. *Mycopathologia*. 2008;166:335-52. DOI:10.1007/s11046-008-9100-9
- Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Tinea pedis: an updated review. *Drugs Context*. 2023;12:2023-5-1. DOI:10.7573/dic.2023-5-1
- Nussipov Y, Markabayeva A, Gianfaldoni S, et al. Clinical and Epidemiological Features of Dermatophyte Infections in Almaty, Kazakhstan. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(4):409-13. DOI:10.3889/oamjms.2017.124
- Ziółkowska G, Nowakiewicz A, Gnat S, et al. Molecular identification and classification of Trichophyton mentagrophytes complex strains isolated from humans and selected animal species. *Mycoses*. 2015;58(3):119-26. DOI:10.1111/myc.12284
- Deng R, Wang X, Li R. Dermatophyte infection: from fungal pathogenicity to host immune responses. *Front Immunol*. 2023;14:1285887. DOI:10.3389/fimmu.2023.1285887
- Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y, et al. Trichophyton indotineae – An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide – A Multidimensional Perspective. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(7):757. DOI:10.3390/jof8070757
- Shaw D, Singh S, Dogra S, et al. MIC and Upper Limit of Wild-Type Distribution for 13 Antifungal Agents against a Trichophyton mentagrophytes-Trichophyton interdigitale Complex of Indian Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e01964-19. DOI:10.1128/AAC.01964-19
- Garcia-Rubio R, Cuenca-Estrella M, Mellado E. Triazole Resistance in Aspergillus Species: An Emerging Problem. *Drugs*. 2017;77(6):599-613. DOI:10.1007/s40265-017-0714-4
- Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1972-90. DOI:10.1111/jdv.16394
- Sahni K, Singh S, Dogra S. Newer Topical Treatments in Skin and Nail Dermatophyte Infections. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(3):149-58. DOI:10.4103/idoj.IDOJ\_281\_17
- Jiang Y, Luo W, Verweij PE, et al. Regional Differences in Antifungal Susceptibility of the Prevalent Dermatophyte Trichophyton rubrum. *Mycopathologia*. 2021;186(1):53-70. DOI:10.1007/s11046-020-00515-z
- Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):341-9. DOI:10.1001/jamadermatol.2013
- Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(2):77-86. DOI:10.4103/2229-5178.178099
- Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: a review. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(2):51-8. DOI:10.2310/7750.2008.06009
- Vlahovic TC. The Role of Naftifine HCl 2% Gel and Cream in Treating Moccasin Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(2 Suppl.):s56-9.
- Матушевская Е.В., Свищевская Е.В. Нафтифин в терапии грибковых инфекций кожи: 40 лет успеха. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;2:72-7 [Matushevskaja EV, Svirshchevskaia EV. Naftifin v terapii gribkovykh infektsii kozhi: 40 let uspekha. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;2:72-7 (in Russian)].
- Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2014;1:31-4 [Kotrehova LP, Raznatovskii KI, Vashkevich AA. Osobennosti techeniia mikozov kozhi na sovremenom etape i ikh ratsional'naia terapiia. *Consilium Medicum. Dermatologija*. 2014;1:31-4 (in Russian)].
- Gold JAW, Wu K, Jackson BR, Benedict K. Opportunities to improve guideline adherence for the diagnosis and treatment of onychomycosis: Analysis of commercial insurance claims data, United States. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(3):683-6. DOI:10.1016/j.jaad.2022.06.1201
- Son JH, Doh JY, Han K, et al. Risk factors of dermatophytosis among Korean adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):13444. DOI:10.1038/s41598-022-17744-5

Подготовлено при поддержке АО «Сандоз»  
RU2408131131

**Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2024**  
**Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024**



OMNIDOCTOR.RU

# Плазмаферез в терапии постковидного синдрома в дерматологии

К.В. Каткова<sup>1</sup>, А.С. Чех<sup>1</sup>, О.В. Жукова<sup>1,2</sup>, Е.В. Денисова<sup>1,3</sup>, И.М. Корсунская<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Москва, Россия

## Аннотация

Актуальность изучения влияния коронавирусной инфекции (COVID-19) на развитие и течение аутоиммунных болезней обусловлена ростом заболеваемости на фоне перенесенного COVID-19, что подтверждается наличием достоверных данных по последним крупномасштабным исследованиям, посвященным данной проблеме. Хорошо изучены пусковые механизмы в развитии аутоиммунных нарушений, которые впоследствии приводят к развитию заболеваний, в частности к аутоиммунным заболеваниям дерматологического профиля. Значительно возрастает не только риск манифестации аутоиммунных болезней, но и трансформация уже имеющейся патологии в тяжелые, атипичные и резистентные к стандартной терапии формы. В статье проанализированы данные пациентов с псориазом, получавших лечение в условиях суточного стационара с 2021 по 2023 г. на базе ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко», у которых обострение или дебют заболевания достоверно связаны с перенесенным COVID-19. Это является клинически значимой проблемой, так как прослеживается патоморфоз типичной картины обострений – увеличивается площадь поражения кожных покровов, выражен эксудативный и токсико-аллергический компоненты в клинической картине заболевания, псориаз протекает торпидно, что в свою очередь требует разработки индивидуальных алгоритмов терапии пациентов с псориазом во время постковидного синдрома с учетом механизмов развития данного состояния. Немаловажным аспектом при анализе указанной выборки больных являлась оценка общесоматической коморбидной отягощенности, требующей мультидисциплинарного подхода при подборе терапии с целью соблюдения современных критериев качественного лечения, а именно его максимальной эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания, псориаз, коронавирусная инфекция, обострение псориаза, постковидный синдром

**Для цитирования:** Каткова К.В., Чех А.С., Жукова О.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Плазмаферез в терапии постковидного синдрома в дерматологии. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):526–529. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202927

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## CASE REPORT

# Plasmapheresis in the treatment of post-COVID syndrome in dermatology. Case report

Ksenia V. Katkova<sup>1</sup>, Aleksandr S. Chekh<sup>1</sup>, Olga V. Zhukova<sup>1,2</sup>, Elena V. Denisova<sup>1,3</sup>, Irina M. Korsunskaya<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

## Abstract

The relevance of studying the impact of coronavirus infection on the development and course of autoimmune diseases is due to an increase in the incidence of COVID-19 infection, which is confirmed by reliable data from recent large-scale studies. The trigger mechanisms of autoimmune disorders, particularly those with dermatological manifestations, have been well studied. COVID-19 significantly increases not only the risk of manifestation of autoimmune diseases but also the transformation of a preexisting disorder into severe, atypical, and resistant to standard therapy forms. The article analyzes the data of patients with psoriasis treated in a day hospital from 2021 to 2023 at the affiliate of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology "V.G. Korolenko Clinic" with exacerbation or onset of the disease reliably associated with a history of coronavirus infection. It is a clinically significant issue since there is a pathomorphosis of a typical pattern of exacerbations: the area of skin lesions increases, exudative and toxicallergic components are manifested; psoriasis is torpid, which requires the development of individual algorithms for the treatment of patients with psoriasis and post-COVID syndrome, considering the mechanisms of this condition development. An essential aspect in the analysis of this sample of patients was the assessment of general somatic comorbidity, which requires a multidisciplinary approach in selecting therapy to comply with modern criteria for quality treatment, namely its maximum effectiveness and safety.

**Keywords:** autoimmune diseases, psoriasis, coronavirus infection, exacerbation of psoriasis, post-COVID syndrome

**For citation:** Katkova KV, Chekh AS, Zhukova OV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Plasmapheresis in the treatment of post-COVID syndrome in dermatology. *Case report. Consilium Medicum*. 2024;26(8):526–529. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202927

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru

**Каткова Ксения Васильевна** – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК

**Чех Александр Сергеевич** – врач-трансфузиолог ГБУЗ МНПЦДК

✉ **Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

**Ksenia V. Katkova** – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-7794-489X

**Aleksandr S. Chekh** – transfusiologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology

## Введение

С момента дебюта коронавирусной инфекции (COVID-19) в мире зафиксирован рост заболеваемости аутоиммунными болезнями, в том числе дерматологического профиля. В результатах последних исследований отмечается, что риск развития очаговой и тотальной алопеции, псориаза, витилиго, пузырчатки, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, болезни Крона, был выше в группе пациентов, перенесших ранее COVID-19, также указывается, что он связан с тяжестью перенесенной инфекции [1, 2].

Существуют убедительные доказательства того, что вирус SARS-CoV-2 нарушает аутоотолерантность и вызывает аутоиммунные реакции посредством перекрестной реактивности, что приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в других гипотезах предполагается, что выброс цитокинов во время разгара инфекционного процесса (так называемый цитокиновый шторм) запускает сложный каскад реакций, приводящий к аутоиммунным процессам [3]. Цитокины участвуют во многих фундаментальных процессах жизни и болезни, включая иммунитет, воспаление, эмбриональное развитие, регенерацию, ангиогенез, обмен веществ, ожирение, старение и т.д. [4]. Среди этих разнообразных функций их роль в воспалении вызывает особый интерес в отношении развития и лечения заболеваний. Цитокиновый шторм – массовое производство воспалительных цитокинов, индуцированное нерегулируемым образом в ответ на инфекцию, травму, некоторые виды терапии. Воспаление – процесс, в котором принимают участие различные клетки, включая В-, Т-лимфоциты, миелоидные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, мышечные клетки и адипоциты, которые взаимодействуют друг с другом посредством мембраносвязанных молекул, матриксных металлопротеаз и растворимых факторов (цитокинов, хемокинов и факторов роста). В период разгара заболеваний вирусной и бактериальной этиологии отмечается увеличение титра провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ , ИЛ-6 (кроме гриппа) – и дисбаланс содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, 10), более выраженный при тяжелых формах этих заболеваний [5]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-6, играют решающую роль в воспалении. Среди них ИЛ-6 имеет большое значение в развитии хронических воспалительных, аутоиммунных заболеваний, онкологии и непосредственно самого цитокинового шторма [6].

В своей клинической практике мы часто встречаем пациентов, четко связывающих манифест дерматологического заболевания с перенесенным COVID-19, что подтверждается проведенными лабораторными тестами (диагностикой SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в анамнезе или исследованием крови методом иммуноферментного анализа на специфические антитела), и предположительно это проявление постковидного синдрома. В большинстве случаев это такие дерматозы, как псориаз, буллезные дерматозы, склеродермия и др.

С 2021 по 2023 г. на базе ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» зафиксирован ряд случаев манифестирования псориаза после перенесенного COVID-19, клиника которого характеризовалась особенной реактивностью и тор-

пидным течением. Так, в кратчайшие сроки (от нескольких дней до недели) развивалось генерализованное поражение кожи, достигающее до псориазической эритродермии.

Вместе с тем наблюдались случаи обострения аутоиммунных дерматозов во время активной фазы, а также после перенесенного COVID-19. Однако обострение хронического дерматоза протекает, как правило, нетипично и характеризуется изменением клинической картины: увеличением площади поражения кожи, трансформацией в более тяжелые формы и торпидностью к проводимой терапии. В связи с этим нами изучены особенности обострений хронических аутоиммунных дерматозов на примере псориаза.

Проведен ретроспективный анализ данных 201 карты пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» с обострением псориаза или его манифестом на фоне перенесенного COVID-19 за 2021–2023 гг. Среди них: мужчин – 137, женщин – 64. Средний возраст больных – 50 лет. У пациентов, находившихся на стационарном лечении, согласно данным анамнеза, диагноз псориаза установлен от 2 до 20 лет назад, однако процесс носил ограниченный характер, 40% человек ранее не получили стационарного лечения, достигая стационарной стадии псориаза благодаря наружной терапии (топическими кортикостероидами), участники остальной группы в периоды предыдущих госпитализаций не применяли эфферентные методики лечения, а также цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, встречались также случаи дебюта псориаза после перенесенного COVID-19.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови исследуемых пациентов определяли антитела иммуноглобулина (Ig) класса G к COVID-19, среднее значение которых варьировалось от 14,2 до 588,8. IgG к SARS-CoV-2 начинает определяться в крови примерно через 3–4 нед после контакта с вирусом (или через 2–3 нед от момента появления симптомов), уровень сохраняется доступным для определения более 10 нед (по имеющимся данным наблюдений). По наличию и уровню IgG антител в крови можно достоверно судить о факте инфицирования в прошлом.

Выявлены случаи манифеста псориазической артропатии (у 17 человек впервые зафиксирован данный диагноз), а у пациентов с имеющимся псориазическим артритом усугублялся болевой синдром с вовлечением в воспалительный процесс непораженных ранее групп суставов.

Обращает на себя внимание клиническая картина заболевания – среди указанной выборки пациентов, находившихся на стационарном лечении, превалировал распространенный псориаз, экссудативная форма; высыпания отличались выраженностью степени инфильтрации и экссудативного компонента; субъективно в 100% случаев были жалобы на зуд, 7 пациентов госпитализированы с диагнозом псориазической эритродермии, 47 больным поставлен конкурирующий диагноз токсидермии.

При статистической обработке данной группы пациентов выявлено, что у большинства из них имелась соматическая отягощенность, к декомпенсации которой часто приводит COVID-19. По данным проанализированных карт обнаружено, что у 45% пациентов установлен диагноз гипертонической болезни, 15% страдали другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, 19% – ожирением различной

**Жукова Ольга Валентиновна** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ МНПЦДК, зав. каф. кожных и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

**Денисова Елена Валерьевна** – канд. мед. наук, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ОФХ РАН

**Olga V. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-5723-6573

**Elena V. Denisova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. ORCID: 0000-0002-4887-284X

**Рис. 1. Обострение псориаза после COVID-19.**

степени, 18% – сахарным диабетом различного типа, 9% – другими эндокринными патологиями (в том числе заболеваниями щитовидной железы), 6% – заболеваниями системы (бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких).

Наш опыт показывает, что наличие у пациента коморбидных заболеваний является независимым предиктором пролонгирования стационарного лечения и увеличивает риск осложнений, а также накладывает ограничения в назначении как физиотерапевтического лечения, так и эфферентных методик, и не всегда возможно применение иммуносупрессивной терапии. Показано, что у людей с псориазом более высокая частота церебральных, сердечно-сосудистых и заболеваний гепатобилиарной системы, что, вероятно, напрямую связано с эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением [7–10]. W. Voehncke предложил модель псориазического марша для объяснения патогенной связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [11].

С учетом анамнестических данных, клинической картины заболевания, коморбидного фона пациентам индивидуально подобрано лечение. На базе ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» лечение пациентов проводится с использованием современных методов и медикаментов, разрешенных к применению в России, а также физио- и лазеротерапии. В качестве дополнительного лечения также применяется метод экстракорпоральной детоксикации – плазмаферез, терапевтический эффект которого обусловлен мощным направленным действием на иммунореактивность организма путем элиминации Ig, системы комплемента, ИЛ, простагландинов, циркулирующих иммунных комплексов «антиген–антитело», а также определенных клеточных популяций и субпопуляций T-системы иммунитета [12].

Механическое удаление из кровеносного русла токсических веществ, аутоантител, иммунных комплексов, продуктов метаболизма и старых фрагментов разрушенных

клеток, повышающих вязкость крови, приводит к двум ключевым эффектам – деблокированию макрофагитарной системы и улучшению микроциркуляции [13].

Еще одним важным механизмом действия лечебного плазмафереза является опосредованная стимуляция клеточного и гуморальных звеньев иммунитета (благодаря многогранному нормализующему воздействию на различные стороны системы гомеостаза) по мере снижения интоксикации [14, 15]. Доказано, что плазмаферез обладает иммуномодулирующим эффектом за счет сдвига баланса T-клеток в сторону Th2-типа, что усиливает гуморальный иммунитет и подавляет выработку ИЛ-2 и  $\gamma$ -глобулина при аутоиммунных заболеваниях [16].

### Описание клинического случая

В качестве примера приведем типичный клинический случай одного из пациентов с частичной псориазической эритродермией, связывающего обострение псориаза с перенесенным COVID-19.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит островоспалительный распространенный характер. Локализуется на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен инфильтрированными папулами насыщенно-розового цвета, сливающимися в обширные бляшки размером >10 см, покрытыми серебристо-белыми чешуйко-корками, пропитанными серозным экссудатом. На коже волосистой части головы высыпания локализируются по краю роста волос, формируя так называемую псориазическую корону. Патологический процесс представлен также очагами разлитой эритемы с периферическим краевым крупнопластинчатым шелушением. В области ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп – выраженный гиперкератоз желтоватого цвета, местами визуализируются участки десквамации эпидермиса (рис. 1). Ногтевые пластины не изменены. Видимые слизистые оболочки интактны. Индекс тяжести поражения псориазом на момент поступления – 68.

Пациенту проводили комплексную терапию, включающую дезинтоксикационные, десенсибилизирующие, гепатопротекторные препараты, физиотерапевтическое лечение, а также эфферентные методы терапии, а именно плазмаферез в количестве 5 процедур. К моменту выписки на фоне проведенного лечения индекс тяжести поражения псориазом снизился до 18. Отмечается значительное уменьшение степени инфильтрации бляшек, большинство из которых дифференцировалось на отдельные слабоинфильтрированные папулы, интенсивность окраски высыпаний изменилась с ярко-розового на застойно-розовый цвет, местами с бурым оттенком, чешуйко-корки оторглись, шелушение стихло, местами бесследно регрессировало; часть высыпаний регрессировала до пятен поствоспалительной гиперпигментации (рис. 2).

Различные исследования с использованием глобального набора данных о COVID-19 и наши собственные наблюдения показывают, что группа пациентов, перенесших COVID-19, имеет более высокий риск развития различных аутоиммунных заболеваний по сравнению с контрольной группой.

При оценке отдаленных результатов комплексного лечения, анализе медицинской документации исследуемых пациентов сделан вывод о том, что существует связь обострений псориаза, их тяжести, трансформации в тяжелые формы (эритродермию), а также дебюта заболевания с перенесенным COVID-19, что объясняется общностью ряда звеньев патогенеза.

### Заключение

В последнее время в клинической практике часто наблюдается нетипичное обострение аутоиммунных заболеваний после перенесенных инфекций. Подобные обострения,

**Рис. 2. Псориазические высыпания после 5 процедур плазмафереза.**



по всей видимости, есть проявления постковидного синдрома. Часто сопутствующая патология ограничивает терапевтический выбор врача, однако во многих случаях для лечения может быть показан плазмаферез. Данный метод демонстрирует хорошие клинические результаты, что подтверждает описанный нами пример, и может применяться не только при псориазе, но и при других аутоиммунных заболеваниях кожи.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» (протокол №63 от 14.12.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of the affiliate of Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology "V.G. Korolenko Clinic" (protocol No.63 от 14.12.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература / References

- Lim SH, Ju HJ, Han JH, et al. Autoimmune and autoinflammatory connective tissue disorders following COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2336120. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.36120
- Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;5(6):101783. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101783
- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(1):115094. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094
- Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2004433. DOI:10.1002/adv.202004433
- Torres T, Puig L. Apremilast: A novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):23-3. DOI:10.1007/s40257-017-0302-0
- Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127-48. DOI:10.1093/intimm/dxaa078
- Мунинова М.С., Жукова О.В., Дворянкова Е.В., Корсунская И.М. Влияние гипертонической болезни на течение и степень тяжести псориаза. *Врач*. 2023;34(4):86-8 [Muminova MS, Zhukova OV, Dvoryankova EV, Korsunskaya IM. The effect of hypertension on the course and severity of psoriasis. *Vrach (The Doctor)*. 2023;34(4):86-8 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2023-04-18
- Соболев В.В., Саутин М.Е., Пирузян А.Л., и др. Общие механизмы и медиаторы воспаления в развитии атеросклероза и псориаза. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;2(15):16-9 [Sobolev VV, Sautin MYe, Piruzyan AL, et al. Common mechanisms and mediators of inflammation in atherosclerosis and psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;2(15):16-9 (in Russian)].
- Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 21:18-23 [Denisova YeV, Dvoryankova YeV, Pliyeva KT, et al. Pathology of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2018; 21:18-23 (in Russian)].
- Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732-40. DOI:10.1111/1346-8138.15840
- Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: Causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579. DOI:10.3389/fimmu.2018.00579
- Cui Y, Hu C, Cheng Y, et al. Plasmapheresis: A feasible choice for bullous pemphigoid patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Dermatol*. 2022;61(2):252-6. DOI:10.1111/ijd.15892
- Hassaniyad M, Vahedi MS, Samimaghani HR, et al. Improvement of clinical outcome, laboratory findings and inflammatory cytokines levels using plasmapheresis therapy in severe COVID-19 cases. *Respir Med*. 2021;189:106669. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106669
- Воробьев А.И., Городецкий В.М., Яхнина Е.И. К вопросу о механизмах плазмафереза. В кн.: Материалы I конференции Московского общества гематоза. М. 1993 [Vorob'ev A.I., Gorodetskiy V.M., Iakhnina E.I. K voprosu o mekhanizmax plazmafereza. V kn.: Materialy I konferentsii Moskovskogo obshchestva gemafereza. Moscow. 1993 (in Russian)].
- Гуревич К.Я., Костюченко А.П., Белоцерковский М.В. Патогенетические механизмы экстракорпоральной детоксикации. *Гематология и трансфузиология*. 1993;38(9):42-6 [Gurevich KlA, Kostyuchenko AL, Belotserkovskii MV. Pathogenetic mechanisms of efferent therapy (extracorporeal detoxification). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 1993;38(9):42-6 (in Russian)].
- Goto H, Matsuo H, Nakane S, et al. Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher*. 2001;5(6):494-6. DOI:10.1046/j.1526-0968.2001.00386.x

**Статья поступила в редакцию /**

**The article received:**

**11.08.2024**

**Статья принята к печати /**

**The article approved for publication:**

**30.09.2024**



OMNIDOCTOR.RU

# Акне и розацеа: сходства и различия

Н.Г. Церикидзе<sup>1</sup>, Л.Р. Сакания<sup>1,2</sup>, И.М. Корсунская<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва, Россия

## Аннотация

Акне и розацеа часто встречаются в клинической практике дерматолога. Данные заболевания могут развиваться одновременно у одного пациента. Чаще всего с акне сочетается эритематозная форма розацеа. Из-за схожести клинических проявлений с акне диагноз розацеа может быть легко пропущен. Общими патогенетическими факторами двух заболеваний считаются генетика, изменение в микробиоме, иммунные нарушения и дисфункция кожного барьера. Работ, посвященных взаимосвязи акне и розацеа, немного. Недавнее исследование выявило ряд общих дифференциально экспрессируемых генов, среди которых ИЛ-1В и ММР9, а также показало, что гамма-дельта-Т-клетки могут играть важную роль в развитии обоих заболеваний. Несмотря на общность патогенеза и схожесть некоторых клинических проявлений (папул и пустул), акне и розацеа необходимо различать. При розацеа наблюдается стойкая эритема лица, индуцируемая сосудорегулирующими нейтропептидами, тогда как при акне воспалительный процесс возникает из-за избытка кожного сала и изменений микробиома кожи. Для системной терапии обоих заболеваний применяется изотретиноин. Препарат оказывает влияние на уровень некоторых цитокинов, в том числе ингибирует экспрессию матричной ММР9. Кроме того, он снижает выработку кожного сала при акне, а за счет его способности изменять микроокружение кожи позволяет снизить количество *Propionibacterium acnes* при акне и *Demodex folliculorum* при розацеа. Суточные и кумулятивные дозы при розацеа и акне будут различаться, как и топическая терапия при данных заболеваниях. Для лечения акне хорошо зарекомендовало себя сочетание клиндамицина и бензоила пероксида, позволяющее быстро добиться значимого клинического эффекта. При розацеа в качестве топического средства рекомендовано применять метронидазол в кремовой форме, которая обладает лучшей переносимостью. У пациентов, одновременно страдающих обоими заболеваниями, для снятия острого воспаления необходимо использовать комбинацию клиндамицина и бензоила пероксида, после чего возможно перейти на применение метронидазола.

**Ключевые слова:** акне, розацеа, изотретиноин, метронидазол, клиндамицин, бензоила пероксид

**Для цитирования:** Церикидзе Н.Г., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Акне и розацеа: сходства и различия. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):530–534. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202957

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Acne and rosacea: similarities and differences. A review

Natalia G. Tserikidze<sup>1</sup>, Luiza R. Sakaniya<sup>1,2</sup>, Irina M. Korsunskaya<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

## Abstract

Acne and rosacea are frequently encountered in the clinical practice of a dermatologist. These diseases can develop simultaneously in the same patient. Most often, the erythematous form of rosacea is combined with acne. Because of the similarity of clinical manifestations with acne, the diagnosis of rosacea can be easily missed. Common pathogenetic factors in the 2 diseases are thought to be genetics, alterations in the microbiome, immune disorders, and skin barrier dysfunction. There are few works addressing the relationship between acne and rosacea. A recent study identified a number of common differentially expressed genes, including interleukin-1B and matrix metalloproteinase 9, and showed that gamma delta T cells may play an important role in the development of both diseases. Despite the common pathogenesis and the similarity of some clinical manifestations (papules and pustules), acne and rosacea must be distinguished. In rosacea, there is persistent facial erythema induced by vasoregulatory neuropeptides, whereas in acne, the inflammatory process is due to excess sebum and changes in the skin microbiome. Isotretinoin is used for systemic therapy of both diseases. The drug affects the level of some cytokines, including inhibiting the expression of matrix metalloproteinase 9. In addition, it reduces sebum production in acne, and due to its ability to alter the skin microenvironment, it can reduce *Propionibacterium acnes* in acne and *Demodex folliculorum* in rosacea. Daily and cumulative doses for rosacea and acne will differ, as will topical therapy for these conditions. For acne, the combination of clindamycin and benzoyl peroxide is well established for the treatment of acne, allowing rapid meaningful clinical effect. In rosacea, metronidazole in cream form, which has better tolerability, is recommended as a topical agent. In patients suffering from both diseases simultaneously, a combination of clindamycin and benzoyl peroxide should be used to relieve acute inflammation, after which it is possible to switch to metronidazole.

**Keywords:** acne, rosacea, isotretinoin, metronidazole, clindamycin, benzoyl peroxide

**For citation:** Tserikidze NG, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. Acne and rosacea: similarities and differences. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):530–534. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202957

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru

**Церикидзе Наталья Георгиевна** – врач-дерматокосметолог ГБУЗ МНПЦДК

**Сакания Луиза Руслановна** – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог ГБУЗ МНПЦДК, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН

✉ **Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

**Natalia G. Tserikidze** – dermatocosmetologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-2758-4002

**Luiza R. Sakaniya** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-2027-5987

Розацеа и акне являются наиболее распространенными воспалительными хроническими заболеваниями кожи. Часто на приеме можно встретить пациентов с акне и розацеа или больных, у которых акне переходит в розацеа. Генетика, микробиомы, врожденная, адаптивная иммунологическая дисрегуляция и дисфункция кожного барьера считаются общими патогенетическими факторами как при розацеа, так и при акне [1]. При сосуществовании розацеа и акне розацеа часто пропускается или неправильно диагностируется из-за сходства их клинических проявлений. Клинически розацеа часто сочетается с другими кожными заболеваниями, такими как фолликулит, себорейный дерматит и гормонозависимый дерматит. Мы также часто видим пациентов, у которых имеются и акне, и розацеа. Согласно исследованию Н. Chen и соавт. (2021 г.) эритематозная форма розацеа является наиболее распространенным типом розацеа у 563 женщин, страдающих одновременно акне и розацеа [1]. В связи с тем что акне также включает клинические проявления, такие как папулы и пустулы, а у некоторых пациентов с акне одновременно наблюдаются папулы и эритема, розацеа часто легко пропустить или неправильно диагностировать, когда акне и розацеа сосуществуют.

Однако лишь в немногих работах рассматривали взаимосвязь акне и розацеа. В недавнем исследовании, проведенном в Китае, идентифицированы гены-концентраторы путем скрининга дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) и построения сетей взвешенной совместной экспрессии генов и белок-белковых взаимодействий [2]. Кроме того, идентифицированы факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию этих хаб-генов, проанализированы инфильтрации иммунных клеток в целях сравнения характеристик инфильтрации иммунных клеток при розацеа и акне. В исследовании использовали наборы данных из базы Gene Expression Omnibus (GEO) для проведения соответствующего анализа, способствующего выявлению общих ДЭГ, путей и иммунных механизмов приведенных заболеваний.

Всего идентифицировано 151 ДЭГ с повышенной и 18 с пониженной регуляцией. Анализ пути ДЭГ с повышенным уровнем экспрессии показал, что они в основном участвуют в сигнальном пути интерлейкина (ИЛ)-17, сигнальном пути нуклеарного фактора каппа-би, сигнальном пути Toll-подобного рецептора и сигнальном пути TNF. Это согласуется с предыдущими данными о том, что приведенные пути участвуют в развитии как розацеа, так и акне [3–7]. Так, 10 ко-ДЭГ, в частности ИЛ-1В, PTPRC, CXCL8, CXCL10, MMP9, CCL4, CD163, CCR5, CXCR4 и Toll-подобный рецептор 8, идентифицированы как гены-концентраторы. Анализ путей хаб-генов показал, что они в основном участвуют в иммунологических и воспалительных процессах, а 14 путей значительно положительно коррелировали с генами-концентраторами в наборах данных как по розацеа, так и по акне. Экспрессия CXCL10, MMP9, ИЛ-1В, CXCL8 и CXCR4 совместно регулировалась с помощью IRF1, STAT1, STAT3, IKKB, HDAC1, ETS1 и SEBPB, которые были высоко экспрессированы при розацеа и поражениях акне. Более того, MMP9 значительно положительно коррелировал с макрофагами M0 как при розацеа, так и при поражениях акне. Инфильтрация гамма-дельта-T-клеток была значительно увеличена и положительно коррелировала почти со всеми генами-концентраторами как при розацеа, так и при акне. Это позволяет предположить, что гамма-дельта-T-клетки могут играть решающую роль в патогенезе двух заболеваний [2].

Несмотря на то что розацеа и акне часто клинически протекают вместе и имеют перекрестный патогенез, важно отметить, что они представляют собой два отдельных заболевания с разным патогенезом, клинические проявления которых не идентичны. Основное отличие клинических

проявлений розацеа от акне состоит в том, что у больных розацеа наблюдаются стойкая эритема лица, гиперемия, ощущение жжения, телеангиэктазии, а в некоторых случаях гиперплазия тканей лица [8]. Розацеа в первую очередь вызвана нарушением регуляции и активацией врожденной иммунной системы, что приводит к чрезмерному воспалению и расширению сосудов. Кроме того, в патогенезе розацеа важную роль играют гиперреактивные нейроваскулярные и экзогенные факторы [6]. Катионные каналы транзиторного рецепторного потенциала (Transient Receptor Potential – TRP) широко экспрессируются на кератиноцитах и эндотелиальных клетках. Активация семейства каналов TRP приводит к высвобождению медиаторов нейrogenного воспаления и боли, таких как вещество P и пептид, связанный с геном кальцитонина. Стойкое покраснение лица у пациентов с розацеа в основном индуцируется этими сосудорегуляторными нейропептидами [4]. Снижение термического болевоего порога и усиление ощущения жжения в коже у больных розацеа могут быть связаны с повышенной активностью TRP. Кроме того, гиперплазия соединительной ткани у некоторых пациентов с розацеа связана с персистенцией воспаления, активацией тучных клеток и высвобождением MMP1, MMP9, ИЛ-6 и гистамина, а также с повышенной активностью TRP [7]. Однако акне в основном вызваны фолликулярной гиперкератинизацией, избытком кожного сала (КС), воспалением и *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*), которые обычно не связаны с нейрососудистой дисрегуляцией [9]. У пациентов с акне обычно не наблюдаются стойкая эритема, приливы, ощущение жжения и телеангиэктазии. Соответственно, несмотря на то что розацеа и акне имеют общие клинические проявления и патогенез, необходимо проявлять большую осторожность, чтобы не путать эти два заболевания во избежание постановки неправильного диагноза и назначения неадекватной терапии.

Изотретиноин и фотодинамическая терапия при дневном свете являются эффективными методами лечения акне, которые, как уже показано, снижают экспрессию MMP9 [10–12]. MMP9 индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, участвует в ангиогенезе, вазодилатации и ремоделировании тканей, что может сделать его общим хаб-геном при розацеа и акне. Кроме того, обнаружена значительная положительная корреляция между макрофагами MMP9 и M0 при розацеа и поражениях акне. Продемонстрировано, что экспрессия MMP9 и инфильтрация макрофагов M0 значительно увеличены как при розацеа, так и при акне [2].

Изотретиноин – высокоэффективное средство от акне, которое действует путем уменьшения размера сальных желез, снижения выделения КС, регулирования пролиферации клеток и уменьшения кератинизации. Он может изменять микроокружение фолликулов, что приводит к уменьшению количества *S. acnes* [13, 14]. Изотретиноин обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами за счет снижения экспрессии TLR-2 в моноцитах, минимизации воспалительной цитокиновой реакции и противоопухолевых свойств, что делает его ценным вариантом лечения различных кожных заболеваний [15, 16].

Прогностические факторы, которые следует учитывать при раннем использовании изотретиноина, включают семейный анамнез тяжелых акне, раннее начало акне, гиперсеборею, угри на туловище, рубцевание, психосоциальные проблемы и стойкие акне [17].

Изотретиноин можно использовать при лечении розацеа, поскольку он уменьшает пролиферацию себоцитов, выработку КС, воспалительный процесс и телеангиэктазии на коже [18]. Кроме того, он изменяет микроокружение кожи и плотность *Demodex folliculorum*, что связано с розацеа [19]. Обзор 15 исследований с участием в общей

сложности 991 пациента, получавших изотретиноин от розацеа, подтвердил его эффективность. Дозы составляли 0,22–1 мг/кг/день, при этом 0,3 мг/кг/день были наиболее эффективными для достижения полной ремиссии после 12 недель терапии [20]. Исследования доказали, что изотретиноин более эффективен в уменьшении симптомов розацеа, чем плацебо, третиноин, доксициклин и миноциклин [21–24]. Ретроспективное исследование показало, что низкие дозы изотретиноина (40 мг в неделю) были более эффективны, чем миноциклин (100 мг в день) при тяжелой форме розацеа, достигая полного ответа у 62,5% пациентов после 4–7 месяцев лечения [24]. Выявлено, что у 91% больных папуло-пустулезной розацеа легкой и средней степени тяжести, получавших очень низкие дозы изотретиноина (10–20 мг 1–5 раз в неделю, что эквивалентно 5 мг в день), в течение 57 недель наблюдалось исчезновение розацеа [25]. Недавно сообщалось, что у пациентов с болезнью Морбигана – редким осложнением розацеа, которое приводит к появлению эритематозных отежных бляшек на лице, наблюдается полное выздоровление без рецидивов при пероральном приеме изотретиноина в суточной дозе 20–80 мг [26].

Собственный клинический опыт применения изотретиноина в терапии акне и розацеа подтверждает опыт зарубежных коллег [27–30]. Хороший результат показывает препарат Акнекутан, который производится по технологии LIDOSE, позволяющей повысить биодоступность изотретиноина на 20%, что в свою очередь дает возможность уменьшить суточную и курсовую дозировку при сохранении терапевтического эффекта и уменьшении побочных эффектов.

Однако топическая терапия акне и розацеа различается. Для лечения акне средней степени или в комплексе с системной терапией при тяжелых формах заболевания хорошо зарекомендовало себя сочетание клиндамицина и бензоила пероксида. Примером препарата с данной комбинацией действующих веществ является гель Зеркалин Интенсив, который воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза акне. Клиндамицин обладает антибактериальным, противовоспалительным и антикомедогенным действием. Бензоила пероксид действует в качестве кератолитика, а также поддерживает антибактериальные свойства антибиотика, снижая, соответственно, антибиотикорезистентность. Подобное сочетание активных веществ лучше переносится пациентами и позволяет быстрее добиться клинического эффекта по сравнению с другими комбинированными препаратами [31–33].

В свою очередь при розацеа в качестве топического средства назначается метронидазол. Кремовая форма препарата лучше переносится пациентами [34, 35], в связи с чем в своей практике нами отдается предпочтение крему Розамет. Механизм действия метронидазола при розацеа остается неясным, но препарат хорошо зарекомендовал себя при различных формах заболевания. Несмотря на то что он обладает противомикробной и противопротозойной активностью, способствует эрадикации *D. folliculorum*, он также проявляет противовоспалительную активность. Предполагается, что данное свойство достигается за счет его способности изменять активность нейтрофилов и снижать радикальные производные кислорода. Показано, что метронидазол понижает уровень цитокинов ИЛ-1В и TNF-α [36].

В случаях сочетания акне и розацеа у одного пациента в остром периоде желателно топически применять комбинацию клиндамицина и бензоила пероксида, а при достижении эффекта, который наступает обычно через 2 недели, можно перейти на использование метронидазола в течение 3–4 месяцев.

За последние годы исследования акне и розацеа позволили нам узнать больше о сходствах и различиях приведен-

ных нередко сочетающихся заболеваний. Понимание общих механизмов патогенеза даст возможность разработать новые терапевтические подходы к лечению.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература / References

1. Chen H, Lai W, Zheng Y. Rosacea in acne vulgaris patients: subtype distribution and triggers assessment. A cross-sectional study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(6):1889-86. DOI:10.1111/jocd.13762
2. Liang J, Chen Y, Wang Z, et al. Exploring the association between rosacea and acne by integrated bioinformatics analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):3065. DOI:10.1038/s41598-024-53453-x
3. Kelhällä HL, Palatsi R, Fyhrquist N, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One*. 2014;9(8):e105238. DOI:10.1371/journal.pone.0105238
4. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81-6. DOI:10.1016/j.det.2017.11.001
5. Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):271-8. DOI:10.1111/jdv.12224
6. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):e175-12. DOI:10.1111/ijd.14757
7. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, et al. Cutaneous and ocular rosacea: common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis*. 2021;27:323-53.
8. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1269-26. DOI:10.1111/bjd.18420
9. Huang YC, Yang CH, Li TT, et al. Cell-free extracts of Propionibacterium acnes stimulate cytokine production through activation of p38 MAPK and Toll-like receptor in SZ95 sebocytes. *Life Sci*. 2015;139:123-31. DOI:10.1016/j.lfs.2015.07.028
10. Kwon HH, Moon KR, Park SY, et al. Daylight photodynamic therapy with 1.5% 3-butenyl 5-amino-levalinate gel as a convenient, effective and safe therapy in acne treatment: a double-blind randomized controlled trial. *J Dermatol*. 2016;43(5):515-21. DOI:10.1111/1346-8138.13191
11. Lim HJ, Kang SH, Song YJ, et al. Inhibitory Effect of Quercetin on Propionibacterium acnes-induced Skin Inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107557. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107557
12. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, 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):673-84. DOI:10.1111/j.0022-202X.2005.23848.x
13. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162-9. DOI:10.4161/derm.1.3.9364
14. 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):2178-89. DOI:10.1038/sj.jid.5700289
15. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2012;132(9):2198-05. DOI:10.1038/jid.2012.111
16. Meyskens FL Jr, Gilmartin E, Alberts DS, et al. Activity of isotretinoin against squamous cell cancers and preneoplastic lesions. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(6):1315-9.
17. Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):773-6. DOI:10.1111/j.1468-3083.2006.01671.x
18. Guruvayoorappan C, Kuttan G. 13 cis-retinoic acid regulates cytokine production and inhibits angiogenesis by disrupting endothelial cell migration and tube formation. *J Exp Ther Oncol*. 2008;7(3):173-82.

19. Paichitrojana A, Paichitrojana A. Successful treatment of ivermectin refractory demodicosis with isotretinoin and permethrin cream. *JAAD Case Rep.* 2022;26:98-100. DOI:10.1016/j.jdcrr.2022.06.017
20. Chu S, Michelle L, Ekelem C, et al. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(6):391-430. DOI:10.1007/s00403-020-02152-4
21. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1994;130(3):319-24.
22. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea – doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(7):505-15. DOI:10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x
23. Sbidian E, Vicaut É, Chidiac H, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1124-19. DOI:10.1016/j.jid.2016.01.025
24. Shemer A, Gupta AK, Kassem R, et al. Low-dose isotretinoin versus minocycline in the treatment of rosacea. *Dermatol Ther.* 2021;34(4):e14986. DOI:10.1111/dth.14986
25. Rademaker M. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea; a retrospective review of 52 patients. *Australas J Dermatol.* 2018;59(1):26-30. DOI:10.1111/ajd.12522
26. Mayur O, Martinez R, McNichol MC, McGee JS. Clinical and histological features and treatment outcomes of patients with Morbihan disease: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(8):2427-49. DOI:10.1007/s00403-023-02621-6
27. Сакания Л.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Акне у пациентов, активно занимающихся спортом: особенности ведения. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(2):82-6 [Sakaniya LR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Acne in patients actively involved in sports: features of medical care. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(2):82-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma20212002182
28. Сакания Л.Р., Мильдзихова Д.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Стратегия терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(3):400-3 [Sakaniya LR, Mildzikhova DR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Therapy strategy for moderate to severe acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2022;21(3):400-3 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma202221031400
29. Мильдзихова Д.Р., Сакания Л.Р., Церикидзе Н.Г., Корсунская И.М. Проблема терапии акне и розацеа у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский Совет.* 2024;18(2):54-8 [Mildzikhova DR, Sakaniya LR, Tserikidze NG, Korsunskaya IM. The problem of treating acne and rosacea in women of reproductive age. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2024;18(2):54-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-016
30. Соркина И.Л., Сакания Л.Р., Троянова С.Ю., Корсунская И.М. Пути повышения приверженности лечению пациентов с розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(4):66-71 [Sorkina IL, Sakaniya LR, Troyanova SYu, Korsunskaya IM. Improving adherence to treatment in patients with rosacea. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2017;16(4):66-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201716466-70
31. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis.* 2009;84(4):223-9.
32. Green L, Cirigliano M, Gwazdauskas JA, Gonzalez P. The Tolerability Profile of Clindamycin 1%/Benzoyl Peroxide 5% Gel vs. Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel for Facial Acne: Results of Two Randomized, Single-Blind, Split-Face Studies. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(5):16-24.
33. Мильдзихова Д.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Акне у беременных. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023;22(1):70-4 [Mildzikhova DR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Acne in pregnant women. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2023;22(1):70-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma20232201170
34. Троянова С.Ю., Корсунская И.М., Соркина И.Л., Соболев В.В. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(5):45-8 [Troyanova SYu, Korsunskaya IM, Sorkina IL, Sobolev VV. Justification of the efficacy of metronidazole in the treatment of rosacea. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2017;16(5):45-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201716545-48
35. Williamson T, Cheng WY, McCormick N, Vekeman F. Patient Preferences and Therapeutic Satisfaction with Topical Agents for Rosacea: A Survey-Based Study. *Am Health Drug Benefits.* 2018;11(2):97-106.
36. Solanki HK, Shah DA, Maheriya PM, Patel CA. Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on carrageenan-induced paw edema in Wistar rats. *Int J Biol Macromol.* 2015;72:1277-82. DOI:10.1016/j.jbiomac.2014.09.059

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Гиперпигментация: от прошлого к будущему.

## Обзор докладов

### Аннотация

В рамках научно-практических конференций «Пигментация – актуальная проблема XXI века. Традиции и новации» и «Пигментация – взгляд специалиста» ведущие эксперты в области дерматовенерологии и косметологии представили свои доклады, где обсудили мировые тенденции лечения гиперпигментации. Авторы привели новые данные о косметических препаратах и подходах к ведению пациентов.

**Ключевые слова:** гиперпигментация, меланоциты, меланин, фототип, тиамидол

**Для цитирования:** Гиперпигментация: от прошлого к будущему. Обзор докладов. Consilium Medicum. 2024;26(8):535–540.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202980

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

### REVIEW

## Hyperpigmentation: from the past to the future.

### Review of reports

### Abstract

During research and practical conferences "Pigmentation is an Urgent Problem of the XXI Century. Traditions and Innovations" and "Pigmentation: a specialist's view," leading experts in the field of dermatovenereology and cosmetology presented their reports and discussed global trends in the treatment of hyperpigmentation. The authors presented new data on cosmetic products and patient management approaches.

**Keywords:** hyperpigmentation, melanocytes, melanin, phototype, thiamidol

**For citation:** Hyperpigmentation: from the past to the future. Review of reports. Consilium Medicum. 2024;26(8):535–540.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202980

1 марта 2024 г. состоялась научно-практическая конференция «Пигментация – актуальная проблема XXI века. Традиции и новации».

21 мая 2024 г. проведена научно-практическая конференция «Пигментация – взгляд специалиста».

Ведущие профессионалы из сферы дерматовенерологии и косметологии поделились своим экспертным мнением и опытом лечения гипо- и гиперпигментации кожи, обсудили результаты современных фундаментальных и практических аспектов появления пигментации, проанализировали основные мировые тенденции лечения больных с использованием различных подходов, представили новые данные о косметических препаратах, рассмотрели значение комплексного подхода к ведению пациентов с гиперпигментацией.

Выступающие отметили значимость понимания патогенеза пигментации для выбора методов ее лечения. Данная публикация посвящена обзору сообщений по гиперпигментации.

### Современная классификация пигментации

*Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.*

Лариса Сергеевна начала свой доклад с фундаментальных знаний о строении кожи.

Меланоциты кожи развиваются из нервной трубки плода, которая образуется на ранних стадиях эмбрионального развития. После закрытия нервной трубки определенная группа клеток мигрирует в дорсолатеральном направлении, формируя нервный гребень. Данные клеточные популяции являются предшественниками различных клеток, включая меланоциты, которые играют важную роль в пигментации кожи.

Исследование молекулярных механизмов, контролирующих дифференцировку и миграцию меланоцитов, активно продолжается, хотя еще не все аспекты полностью изучены. Однако уже установлено, что такие молекулы, как c-KIT – рецептор тирозинкиназы, играют ключевую роль в зрелости и функциональности меланоцитов. Кроме того, факторы транскрипции, включая MITF, PAX3 и Sox10, оказывают влияние на развитие меланоцитов и их активность в синтезе меланина.

В большом количестве исследований подчеркивается роль кератиноцитов в контроле пигментации кожи. Например, кератиноциты способствуют индуцированному ультрафиолетом (УФ) меланогенезу (загару), секретирруя паракринным путем многочисленные факторы роста, та-

### Спикеры / Speakers

**Круглова Лариса Сергеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

**Таганов Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФGAOУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

**Заславский Денис Владимирович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии от России, засл. врач РФ

**Larisa S. Kruglova** – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

**Aleksei V. Taganov** – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia

**Denis V. Zaslavsky** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, European Academy of Dermatology and Venereology

кие как  $\alpha$ MSH, эндотелин-1, фактор стволовых клеток и различные цитокины [1].

Меланоциты располагаются в нижнем слое эпидермиса – между базальными кератиноцитами. В норме на каждые десять базальных кератиноцитов приходится один меланоцит. Основная функция меланоцитов заключается в синтезе меланина, который окрашивает кожу, волосы и глаза, а также защищает ткани от повреждений, вызванных УФ-излучением. Меланин передается от меланоцитов к прилегающим кератиноцитам, что дополнительно поддерживает защиту кожи [2].

### Фототипы кожи по шкале Фитцпатрика

Шкала Фитцпатрика позволяет классифицировать кожу на шесть различных типов в зависимости от ее реакции на солнечное излучение и служит важным инструментом в дерматологии и косметологии, поскольку помогает определить предрасположенность к различным кожным заболеваниям и эффективно выбрать методы лечения.

*I фототип* – кельтский. Люди с данным фототипом имеют самый светлый оттенок кожи, часто с веснушками, цвет волос – рыжий или светлый блонд, глаза – голубые. Они практически никогда не загорают, кожа не способна продуцировать меланин, что приводит к высокому риску появления солнечных ожогов (в 90% случаев).

*II фототип* – нордический. Кожа данного типа светлая и высокочувствительная к УФ-излучению. Риск обгорания велик, но нордический фототип кожи может немного загорают. Глаза – голубые, зеленые или серые, волосы – блонд и каштановые. Люди с этим типом кожи также подвержены повышенному риску развития рака кожи.

*III фототип* – темный европейский. Данный фототип характеризуется слегка смуглым оттенком кожи и минимальной предрасположенностью к обгоранию на солнце. Кожа хорошо загорает. Глаза – от серого до светло-карего, волосы – темно-русые и каштановые.

*IV фототип* – средиземноморский. Кожа обычно смуглая, оливкового оттенка. Такие люди практически не обгорают на солнце, а загар ложится на кожу очень хорошо. Глаза – темные, волосы – темно-каштановые. Представители данного фототипа меньше предрасположены к возникновению рака кожи, чем первые два.

*V фототип* – индонезийский. Характеризуется коричневым, очень смуглым оттенком кожи. Люди с данным фототипом не обгорают на солнце, загар обычно глубокий и темный. Волосы и глаза – темные. Рассматриваемый тип кожи имеет значительную защиту от УФ-излучения.

*VI фототип* – африканский. Обладает наиболее темным оттенком кожи. Загар делает кожу еще темнее, а обгорание отсутствует. Глаза и волосы – черные. Индивиды с данным фототипом имеют наименьший риск развития различных форм рака кожи.

Гиперпигментация чаще всего наблюдается у лиц с III и IV фототипами кожи по Фитцпатрику.

Тирозиназа – ключевой фермент, участвующий в синтезе меланина из тирозина. В патогенезе пигментации важную роль играет потеря отдельными участками кожи способности вырабатывать меланин вследствие отсутствия тирозиназы, что может приводить к гипомеланозу или же к гиперпигментации из-за гиперпродукции меланина вследствие воздействия различных провоцирующих факторов (воспаления, УФ-излучения и др.). На пигментацию влияют генетические факторы, которые определяют индивидуальную предрасположенность к образованию различных видов пигментации.

### Классификация нарушений пигментации

Согласно фундаментальной классификации выделяются гипер- и гипомеланозы, которые могут быть как врожденными (наследственными), так и приобретенными.

Триггерными факторами, влияющими на выработку меланина, являются:

- 1) генетические – предрасположенность к гиперпигментации или гипопигментации может иметь наследственный характер;
- 2) физические – воздействие солнечных лучей (особенно UV-B и UV-A, а также высокоэнергетического видимого света), воспалительные процессы на коже могут активировать синтез меланина;
- 3) химические – эфирные масла и некоторые фармацевтические препараты, например противозачаточные средства, фотосенсибилизаторы, могут вызывать фотодерматозы и приводить к изменению пигментации;
- 4) гормональные – беременность, прием оральных контрацептивов, эндокринные заболевания и возрастные изменения могут влиять на уровень меланина в коже, что часто приводит к образованию мелазмы [2].

Лариса Сергеевна закончила свой доклад небольшим обзором своих клинических кейсов по самым частым заболеваниям в ее практике и поделилась личным опытом со слушателями. По ее мнению, мелазму стоит рассматривать как генетически детерминированное состояние, которое проявляется под воздействием УФ-света и триггерных факторов, при этом всегда нужно учитывать воспалительный компонент, глубину залегания меланина и патогенез. Для лечения мелазмы необходимо применять поддерживающую терапию, что будет способствовать контролю выработки меланина и предотвращению возникновения рецидивов.

**Веснушки (эфелиды)** – результат генетической предрасположенности и воздействия солнечного света. С возрастом может отмечаться повышение активности белка TPR-1 и гена MITF, что также приводит к изменению пигментации. Естественное снижение выработки меланина увеличивает уязвимость кожных покровов к УФ-лучам.

**Фотоповреждения** кожи, в отличие от мелазмы, не имеют генетической предрасположенности, а возникают из-за комплекса внешних факторов и образа жизни.

**Поствоспалительная гиперпигментация**, как правило, имеет благоприятный исход и проходит самостоятельно, но также может быть успешно подвержена коррекции.

Важно различать гиперпигментацию, возникающую на фоне определенного заболевания (как симптом), и гиперпигментацию, развивающуюся после него. В первом случае только лечение основной патологии может привести к успешной коррекции пигментации.

### Депигментирующие средства сквозь века: эволюция составов

*Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».*

С древних времен бледная, белоснежная и чистая кожа считалась символом целомудрия, красоты и аристократичности. Наличие веснушек и пигментных пятен воспринималось как признак греха.

Первые упоминания о методах отбеливания кожи восходят к 200 г. до н.э. Женщины в Древней Греции использовали свинцовые белила и свинцовый сурик для достижения желаемого внешнего вида.

В XI в. Тротула Салернская опубликовала трактат о женской косметике, который содержал как уроки макияжа, так и рецепты средств для удаления морщин. В нем также было представлено множество рецептов для отбеливания кожи.

История отбеливания включает в себя различные этапы развития косметических средств. Например, Клеопатра использовала смесь белил и помета крокодила, а Филипп Август способствовал распространению косметики, предлагая привилегии производителям. Королева Елизавета I

Рис. 1. Тиамидол. История успеха.

установила стандарты красоты, предполагающие наличие белой кожи. Врачи в это время уже научились диагностировать свинцовые отравления, связанные с использованием отбеливающей косметики.

В XVIII в. популярность приобрела рисовая пудра, которую щедро использовали не только на волосах, но и на открытых участках кожи. Однако чистый рисовый крахмал не держался на коже, и косметологи начали добавлять в пудру свинцовые белила и соли висмута с примесью мышьяка. Доля ядовитых примесей в рисовой пудре могла достигать 50%. Производители утверждали, что сухие пудры с добавлением свинца не столь опасны, как жидкие свинцовые белила. Однако лишь во второй половине XIX в. медицинские исследования подтвердили вредное воздействие свинца в любом виде.

Врачи пытались разработать противоядия, самым распространенным из которых являлась маска из молока и корней спаржи. Однако такие средства не всегда помогали, поскольку многие случаи отравления были хроническими, что приводило к тяжелым последствиям.

Сеньора Тофана занималась производством отбеливающей пудры, которая при смешивании с водой превращалась в бесцветное и безвкусное средство. Эта пудра была использована для убийства около 600 мужчин, за что инквизиция казнила ее. Контрабанда косметических средств, особенно французских, также стала актуальной проблемой. Германия даже запретила импорт французской косметики.

В советский период качественная косметика долгое время считалась предметом роскоши и была практически недоступна в продаже. На рынке преобладали изделия кустарного производства, часто основанные на меле и свинцовых белилах. Лишь после ликвидации кустарных производств и введения новых стандартов косметики в нашей стране продукция стала сравнительно безопасной.

Вторыми по популярности средствами после свинца в борьбе с пигментными пятнами долгие годы считались мышьяк и ртуть. В начале XX в. в препаратах содержалось 10–15% ртути, но уже к 1940-м годам Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США ограничило содержание ртути в таких препаратах до 5%, а в 1970-х годах полностью запретило ртутные мази от веснушек.

Еще один этап в развитии косметологии связан с использованием радиоактивных веществ, которые появились в 1930-х годах. Рекламные проспекты Tho-radia обещали омолаживающий эффект за счет улучшения циркуляции крови, сужения пор, устранения угрей и пигментации. В их

состав входили опасные вещества, такие как бромистый радий и хлористый торий.

Для подчеркивания бледности лица использовали румяна, содержащие ртуть, а для удаления пигментных пятен – цианистый калий. Особенно опасным считался сульфид мышьяка, который применяли для мягкости кожи. Женщины в прошлом порой принимали мышьяк в малых дозах, чтобы подготовить свой организм к отравляющим веществам. В костях женщин прошлых веков находят яды в дозах, превышающих допустимую норму в 30 раз.

В современном мире приоритетом при выборе депигментирующих средств становятся эффективность, безопасность, инновационные молекулы, селективное действие и доказательность. Глобальная популярность отбеливающих средств проанализирована в 2018 г., которая составила 27,7%. Прогнозируется, что к 2027 г. общие расходы на средства для осветления кожи достигнут 12 млрд дол. Тренд 2024 г. в косметологии направлен на коррекцию дисхромии кожи, то есть на процедуры, направленные на устранение гиперпигментации.

Одной из частых причин похода к косметологу является мелазма – симметричные пятна гипермеланоза от коричневого до голубовато-серых оттенков, с неровными границами, расположенные в фотоэкспанированных областях. К провоцирующим факторам можно отнести солнечное воздействие, беременность, контрацепцию, эндокринные нарушения, генетические факторы, использование косметики и заместительную гормональную терапию.

Когда мы говорим о лечении мелазмы, мы ориентируемся на клинические рекомендации, в которых говорится об азелаиновой, койевой кислоте, адапалене, однако привлекательной мишенью являются и ингибиторы тирозиназы.

Ранее гидрохинон считался «золотым стандартом» лечения меланодермии. Наиболее распространенный побочный эффект – аллергический контактный дерматит. При длительном использовании возможны экзогенный окროноз, пигментация склер и ногтей, катаракта, потеря эластичности кожи, перманентная депигментация в результате окислительных повреждений мембранных липидов, приводящих к необратимой гибели меланоцитов. Во многих странах гидрохинон запрещено использовать в косметических средствах.

Тиамидол (изобутиламидо-тиазолил-резорцинол) – первый истинный ингибитор тирозиназы человека, который имеет наибольшую селективность и при этом высокий профиль безопасности в отношении всех видов приобретенных меланиновых гиперпигментаций (рис. 1, 2).

В качестве доказательной базы Алексей Викторович приводит исследования К. Арроуитца из исследовательского центра в Ричардсоне, в которых доказано, что лечение тиамидолом в течение 12 нед показало большую эффективность по сравнению с терапией гидрохиноном [3]. В клинических исследованиях Т. Манна продемонстрированы заметный эффект уже через 2 нед применения средств с тиамидолом и достижение максимального результата через 12 нед использования [4].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании Филлипа Дормстона сыворотку с тиамидолом Eucerin Anti-Pigment наносили два раза в день на одну половину лица, а дневной крем с тиамидолом Eucerin Anti-Pigment SPF30 – два раза в день на все лицо. В этом исследовании (n=34) гиперпигментация, шероховатость кожи и индекс тяжести мелазмы (mMASI) достоверно улучшились по сравнению с исходным уровнем, а первые видимые результаты появились через 2 нед. Применение четырех аппликаций (сыворотки и крема два раза в день) привело к значительному улучшению состояния по сравнению с применением двух аппликаций средств с тиамидолом (дневного крема два раза в день) [5].

В 1975 г. доктора Клигман и Уиллис совместили гидрохинон с третиноином и дексаметазоном, в результате чего получено очень мощное средство для отбеливания кожи. Эта формула была способна менять цвет кожи на белый у чернокожих испытуемых после 6–8 нед применения. Однако формула Клигмана часто вызывала дерматит и шелушение. Сравнивая классическую формулу Клигмана с «новой формулой», в которой гидрохинон заменен тиамидолом, исследователи получили большую эффективность по снижению индекса тяжести мелазмы и повышению качества жизни в группе «новой» формулы, в которой заметное уменьшение пигментных пятен произошло в течение 4 нед, а через 12 нед некоторые пигментные пятна стали неотличимы от нормальной кожи [6]. Данное обстоятельство свидетельствует о высококом потенциале тиамидола и перспективах его использования в различных формах и комбинациях для коррекции гиперпигментации [7].

### Кожа, как палитра: спектр заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией

*Заславский Денис Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии от России, засл. врач РФ.*

Денис Владимирович на примерах картин из «Атласа кожных заболеваний 1900 г.» рассказал о всей палитре кожных заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией.

Так, пеллагра представляет собой заболевание, характеризующееся поражением кожи, которое возникает в результате недостатка никотиновой кислоты или ее предшественника – триптофана. В XIX в. пеллагра была широко распространена среди населения регионов, в которых кукуруза являлась основным источником питания, особенно в Западной Европе. Местные крестьяне часто страдали от несбалансированного питания, что способствовало развитию данного расстройства (рис. 3).

Одной из особенностей пеллагры является сухость кожи рук, так как исторически у наших предков не возникла традиция использовать перчатки при работе в поле или использовать кремы с фотозащитой.

Тремя классическими симптомами пеллагры являются диарея, дерматит и деменция. В англоязычной литературе иногда упоминается четвертый симптом – смерть (death).

Необходимость мультидисциплинарного подхода для диагностики и лечения пеллагры подчеркивает взаимо-

**Рис. 2. Фотографии, показывающие улучшение на стороне лица, где использовался тиамидол, в начале и через 4, 8, 12 нед.**



**Рис. 3. Изображение пеллагры. Атлас кожных заболеваний. Моритц Капоши, 1900 г.**



действие различных специалистов. В случае пеллагры и меланодермии можно наблюдать разного рода патологии, например разноцветный лишай служит показателем нарушения уровня кислотности кожи.

Денис Владимирович уделил особое внимание меланозам, связанным с интоксикацией углеводородами и фотосенсибилизацией. Такой меланоз впервые описан мексиканским дерматологом Освальдо Рамиресом в 1957 г., который обозначил данное состояние как «пепельно-серый дерматоз» (стойкая дисхромическая эритема). В эпидермисе при этом наблюдаются ортокератоз, гиперпигментация и апоптоз кератиноцитов базального и шиповатого слоя, а также вакуолярная дистрофия клеток базального слоя. В сосочковом слое дермы фиксируются значительное количество меланофагов и периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, что отличает меланоз от красного плоского лишая, для которого характерно наличие лихеноидного плотного инфильтрата в дерме и зазубренного гипергранулеза в эпидермисе.

Меланоз Рилия впервые выявлен у солдат во время Первой мировой войны. Поражения преимущественно локализовались на шее, лице, груди и руках. Густав Риль предположил, что его развитие связано с нарушением питания и интоксикацией продуктами взрывчатых веществ.

В 1919 г. Эрх Хоффман описал меланодермию с гиперкератозом и акнеподобными фолликулитами на разгибательных поверхностях кистей и пальцев рук, связывая это с воздействием вредных продуктов.

В 1920 г. Р. Хаберман утверждал, что акридин, пары которого содержатся в пыли, сенсибилизируют кожу к различным раздражителям, что становится причиной меланоза военного времени.

В 1923 г. Акил Дживат описал пойкилодермию, развивающуюся на открытых участках кожи у женщин среднего возраста.

Детярный меланоз представляет собой гиперпигментацию, чаще всего профессионального характера, иногда ас-

соцированную с использованием косметических средств. Основной причиной считается фотосенсибилизация. Процесс начинается с отека, эритемы, везикуляции и зуда, завершая ретикулярной гиперпигментацией и гиперкератозом.

Пойкилодермия Сиватта – доброкачественный хронический дерматоз, характеризующийся высыпаниями на открытых участках кожи в виде сетчатой эритемы с участками гипо- и гиперпигментации, атрофии и телеангиэктазией.

Согласно некоторым исследованиям, проявления могут быть симптомами одного и того же заболевания.

Кроме того, в ходе обсуждения Денис Владимирович затронул тему фиксированной эритемы, что свидетельствует о многообразии дерматологических состояний, требующих внимательного подхода к диагностике и лечению.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при поддержке компании «Байерсдорф».

**Funding source.** This article was prepared with support of Beiersdorf AG.

### Литература / References

1. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(3):178-83 [Kruglova LS, Ikonnikova EV. Hyperpigmentation of the skin: modern views on etiology and pathogenesis (part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(3):178-83 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183
2. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухольевых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014;1:105-10 [Kruglova LS, Stenko AG, Strelkovich TI. Etiology, pathogenesis, classification and modern options for the treatment of non-neoplastic hyperpigmentations of skin. *Plastic Surgery and Cosmetology*. = *Plasticheskaya Khirurgiya i Kosmetologiya*. 2014;1:105-10 (in Russian)].
3. Arowitz C, Schoelermann AM, Mann T, et al. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691-68.e6. DOI:10.1016/j.jid.2019.02.013
4. Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601-68. DOI:10.1016/j.jid.2018.01.019
5. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(4):377-87. DOI:10.1111/ics.12626
6. Efficacy and Tolerability of an Isobutylamido-thiazolyl-resorcinol Cream 0.2% for Facial Hyperpigmentation NCT3926845. Клиническое исследование. Режим доступа: <https://ctv.veeva.com/t/eoQHeB>. Ссылка активна на 23.08.2024 [Efficacy and Tolerability of an Isobutylamido-thiazolyl-resorcinol Cream 0.2% for Facial Hyperpigmentation NCT3926845. Klinicheskoe issledovanie. Available at: <https://ctv.veeva.com/t/eoQHeB>. Accessed: 23.08.2024 (in Russian)].
7. Comparison of a New Masterful Preparation to Kligman's Trio in the Treatment of Melasma ID NCT05119413. Клиническое исследование. Режим доступа: <https://ctv.veeva.com/t/2er7nB>. Ссылка активна на 23.08.2024 [Comparison of a New Masterful Preparation to Kligman's Trio in the Treatment of Melasma ID NCT05119413. Klinicheskoe issledovanie. Available at: <https://ctv.veeva.com/t/2er7nB>. Accessed: 23.08.2024 in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU



# Фибробласты дермы в фокусе современной косметологии: старение и ответ на косметологические процедуры

Л.В. Кирсанова<sup>✉1,2</sup>, Е.Р. Аравийская<sup>1,2</sup>, М.Г. Рыбакова<sup>1</sup>, Е.В. Соколовский<sup>1</sup>, А.И. Богатенков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

В статье представлен обзор современных сведений о строении и функции фибробластов дермы. Обсуждаются морфологическая физиология фибробластов, их роль в формировании соединительной ткани дермы и ее восстановлении после повреждения. Детальные знания о пролиферативной и синтетической активности фибробластов представляются весьма важными для обоснованного выбора методик коррекции возрастных изменений кожи и последовательности инвазивных процедур.

**Ключевые слова:** фибробласты дермы, косметологические процедуры, соединительнотканые клетки, медиаторы воспаления, клеточное старение

**Для цитирования:** Кирсанова Л.В., Аравийская Е.Р., Рыбакова М.Г., Соколовский Е.В., Богатенков А.И. Фибробласты дермы в фокусе современной косметологии: старение и ответ на косметологические процедуры. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):541–549. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202913

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Dermal fibroblasts in the focus of modern cosmetology: aging and response to cosmetic procedures: A review

Lesia V. Kirsanova<sup>✉1,2</sup>, Elena R. Araviiskaia<sup>1,2</sup>, Margarita G. Rybakova<sup>1</sup>, Evgeny V. Sokolovskiy<sup>1</sup>, Alexey I. Bogatenkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Medical Clinic Galaxy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

The article presents a review of modern information about the structure and function of dermal fibroblasts. The morphophysiology of fibroblasts, their role in the formation of connective tissue of the dermis and its restoration after damage are discussed. Detailed knowledge about proliferative and synthetic activity of fibroblasts seems to be very important in the reasonable choice of methods for correction of age-related skin changes and sequence of invasive procedures.

**Keywords:** dermal fibroblasts, cosmetic procedures, connective tissue cells, inflammatory mediators, cellular aging

**For citation:** Kirsanova LV, Araviiskaia ER, Rybakova MG, Sokolovskiy EV, Bogatenkov AI. Dermal fibroblasts in the focus of modern cosmetology: aging and response to cosmetic procedures: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(8):541–549. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202913

Кожа как орган, выполняя многочисленные жизненно важные функции, такие как защитная, терморегулирующая, выделительная, рецепторная, участие в иммунных реакциях и другие, имеет существенное эстетическое значение для человека. Возрастает популярность концепции продолжительного сохранения «молодого» внешнего

вида, непременным условием которого является хорошее качество кожи, свойственное лицам молодого возраста [1]. В связи с тенденцией к повышению активности социальной жизни людей старшего возраста вопросы эстетической коррекции возрастных изменений кожи приобретают все большую актуальность. Современные исследования

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Кирсанова Леся Васильевна** – канд. мед. наук, каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», косметолог Института красоты «Галактика». E-mail: lvkirsanova@yandex.ru

**Аравийская Елена Роальдовна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», Институт красоты «Галактика». E-mail: arelenar@mail.ru; SPIN-код: 9094-9688

**Рыбакова Маргарита Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: rybakova@spb-gmu.ru

**Соколовский Евгений Владиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: s40@mail.ru; SPIN-код: 6807-7137

**Богатенков Алексей Игоревич** – глав. врач Института красоты «Галактика». E-mail: Alex.bogatenkov@mail.ru

<sup>✉</sup>**Lesia V. Kirsanova** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Medical Clinic Galaxy. E-mail: lvkirsanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4038-5630

**Elena R. Araviiskaia** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Medical Clinic Galaxy. E-mail: arelenar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6378-8582

**Margarita G. Rybakova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: rybakova@spb-gmu.ru; ORCID: 0000-0002-8404-1859

**Evgeny V. Sokolovskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-7610-6061

**Alexey I. Bogatenkov** – Chief doctor, Medical Clinic Galaxy. E-mail: Alex.bogatenkov@mail.ru

свидетельствуют о том, что состояние кожи влияет на эмоциональное здоровье, качество жизни, самовосприятие и социальное взаимодействие с окружающими [2, 3]. С целью улучшения состояния кожи используется широкий спектр аппаратных и инъекционных процедур, а также разнообразные средства дерматокосметики [4].

Целенаправленное внимание в омолаживающих технологиях уделяется ключевым клеткам дермы – фибробластам (ФБ) [4, 5], которые обладают, как известно, пролиферативной, синтетической, иммунной и регуляторной активностью [5]. Фактически каждая инъекционная или лазерная процедура напрямую или опосредованно направлена на стимуляцию функций ФБ. Научные разработки и практический опыт показывают, что принципиально важно учитывать при этом морфологические и функциональные свойства этих клеток, в первую очередь их митотический и дифференцировочный потенциал, способность к синтезу компонентов межклеточного матрикса (МКМ), а также к соответствующему ответу на стимулирующие воздействия [1, 2, 6–8]. Настоящая статья содержит сведения о морфофункциональных свойствах ФБ и их роли в образовании волокнистой соединительной ткани кожи с учетом возрастных аспектов и ее регенерации после повреждения.

ФБ (от лат. *fibra* – волокно и греч. *blastos* – росток) – наиболее распространенные и функционально ведущие клетки рыхлой соединительной ткани, относящиеся к клеточной линии механоцитов [7, 9]. Впервые эти клетки описаны как отдельный тип в 1858 г. немецким врачом – патологоанатомом, гистологом, одним из основоположников клеточной теории в биологии и медицине Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow), который назвал их *Spindelzelle des Bindegewebes* – «веретенообразные клетки соединительной ткани». Р. Вирхов и вскоре французский гистолог, анатом Матиас-Мари Дюваль (Mathias-Marie Duval) использовали классические морфологические приемы и микроскопию, чтобы описать обнаруженные клетки, находящиеся в соединительной ткани. Термин «фибробласт» предложен в 1895 г. швейцарским патологоанатомом Эрнстом Циглером (Ernst Ziegler) для описания клеток, которые производят новую соединительную ткань в процессе регенерации. Испанский врач – гистолог Сантьяго Рамон-и-Кахаль (Santiago Ramón y Cajal) также считал так называемые «фузиформные клетки» основными продуцентами грануляционной ткани при заживлении кожных ран (цит. по [10]).

ФБ *in vivo* характеризуются разнообразием форм (овальная, полигональная, веретеновидная и др.), крупным ядром и значительным количеством отростков. Эндоплазма ФБ содержит большую часть органелл, а эктоплазма заполнена преимущественно элементами цитоскелета. Органеллы типичны для синтезирующих и секретирующих белок клеток: значительный объем занимает зернистый эндоплазматический ретикулум, имеются многочисленные свободные рибосомы, элементы комплекса Гольджи рассредоточены по всему объему цитоплазмы, что связано с секрецией веществ всей поверхностью клетки, развиты митохондрии. ФБ обладают незначительной подвижностью, фагоцитарной активностью, а также способностью изменять свою форму и обратимо прикрепляться к другим клеткам и компонентам МКМ (например, волокнам) [6, 7, 9, 11].

ФБ являются клетками, синтезирующими структурные белки МКМ – коллаген I, III типов и эластин, из которых формируются соответствующие волокна, а также адгезивные белки и компоненты основного (аморфного) вещества рыхлой соединительной ткани (гликозаминогликаны, гликопротеины, протеогликианы и др.). Адгезивные белки (фибронектин и ламинин) способствуют прикреплению различных клеток к фибриллам МКМ и обеспечивают их взаимодействие с рецепторами трансмембранной клеточной адгезии, или интегринами [10, 12–14]. Кроме того, ФБ синтезируют ферменты, разрушающие компоненты МКМ

(матриксные металлопротеиназы – MMPs) и их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ – TIMPs). Показано, что различные цитокины воздействуют на экспрессию генов синтеза коллагена в ФБ. Трансформирующий фактор роста (ТФР)- $\beta$  является основным регулятором синтеза МКМ. Он регулирует рост ФБ, их пролиферацию, коллагеногенез, апоптоз, индуцирует фосфорилирование белков *smad2* и *smad310*, ингибируя при этом ферменты, разрушающие матрикс [15, 16]. В целом это способствует поддержанию структурной организации и химического гомеостаза МКМ соединительной ткани за счет сбалансированных процессов его выработки и разрушения [8, 17–19].

Регуляторное влияние ФБ на другие клетки обеспечивается за счет продукции ими ряда факторов/цитокинов [например, макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора роста фибробластов-10, эпидермального фактора роста, интерлейкина (ИЛ)-6 и др.], воздействующих на пролиферацию, рост, миграцию, дифференцировку и функциональную активность как их собственной популяции, так и клеток рыхлой соединительной ткани, а также гладкомышечных и эпителиальных клеток [6, 8, 10, 17]. На указанные клетки в качестве локальных регуляторов оказывают влияние вырабатываемые ФБ компоненты МКМ (в особенности фибронектин, гликозаминогликаны, коллагены различных типов) [10, 20].

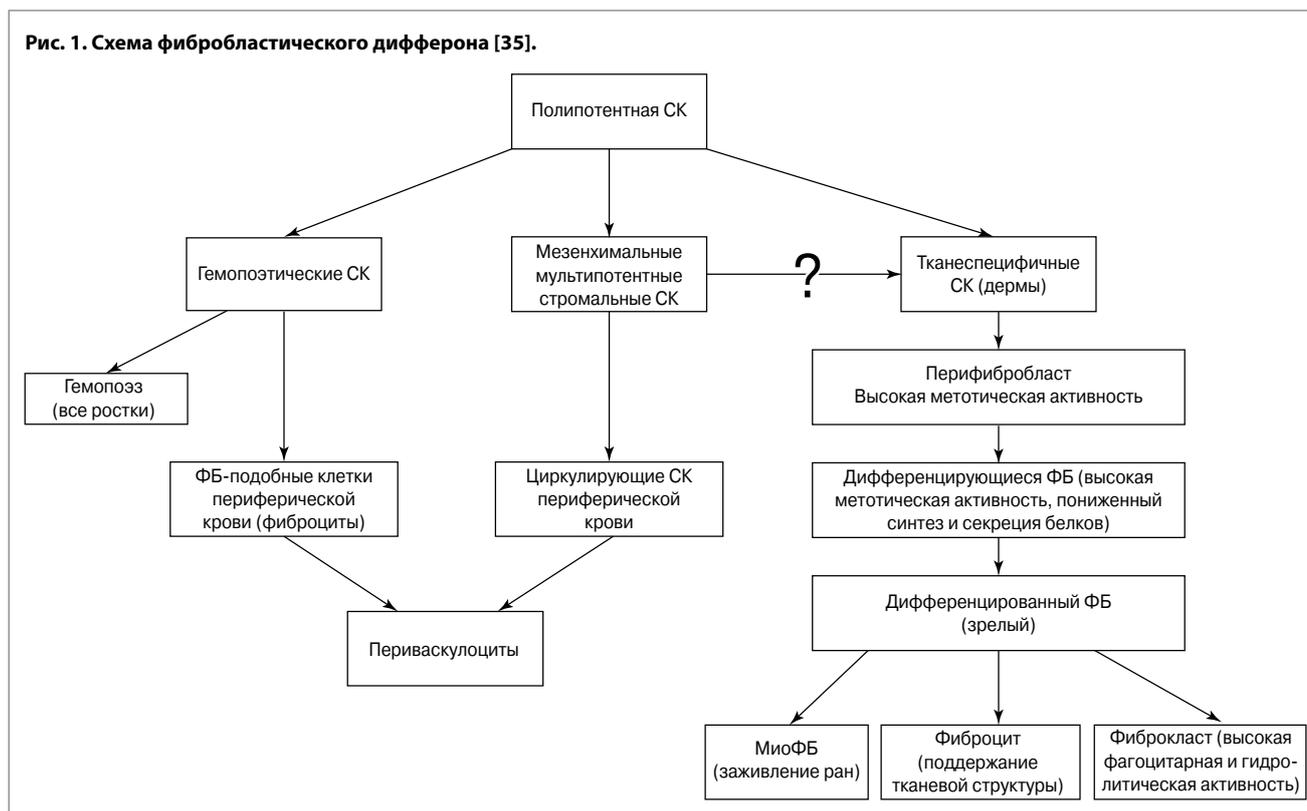
Интегрины на поверхности ФБ способствуют их прикреплению к коллагену и другим белкам МКМ. Рецептор  $\alpha 2\beta 1$  стимулирует транскрипцию гена коллагена I типа, а сигнал от рецептора  $\alpha 1\beta 1$  ингибируется по принципу обратной связи. В присутствии частично деградировавших молекул коллагена этот механизм изменяется. Показано, что в фотоповрежденной коже происходит нарушение передачи сигнала от пептидов коллагена к интегрину ФБ, приводящее к снижению синтеза проколлагена. Происходит это по причине нахождения большого количества фрагментов коллагена, не взаимодействующих с указанными интегринами [14, 20].

Регуляция деятельности ФБ осуществляется факторами, вырабатываемыми макрофагами, Т-лимфоцитами, тромбоцитами, кератиноцитами, а также эндотелиальными клетками: ТФР- $\alpha$  и  $\beta$ , тромбоцитарным фактором роста, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, эпидермальным фактором роста (EGF) и фактором некроза опухоли [8, 9, 21]. На пролиферативную активность ФБ оказывают влияние различные цитокины, в частности ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8 и ИЛ-10 [1, 2, 18, 21]. Указанное объясняет роль PRP-терапии в коррекции возрастных изменений кожи, а также способствует значительному восстановлению тканей после аппаратных процедур с повреждением целостности кожных покровов.

Следует отметить, что ФБ играют важную роль в регенерации тканей при заживлении ран, регуляции дифференцировки эпидермиса, опосредованно участвуют в неангиогенезе путем синтеза проангиогенных факторов (VEGFs, FGFs, ТФР- $\beta 1$ , HGF/SF, ангиопоэтина-1 и др.), которые индуцируют деление, миграцию и дифференцировку эндотелиоцитов [11, 20, 22, 23]. Выявлено их значение в воспалительном процессе, опухолевой прогрессии и метастазировании, а также в физиологическом и патологическом фиброзе тканей [10, 12, 24, 25]. Исследования механизмов аутокринных и паракринных межклеточных ассоциаций, взаимодействия ФБ и МКМ лежат в основе новых медицинских стратегий и современных методов лечения заболеваний, связанных с цито- и гистопатологией ФБ и соединительной ткани [10, 15, 25, 26].

Исходными клетками для развития ФБ являются мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (или стромальные стромальные клетки) [22, 27, 28] костномозгового происхождения. Это самоподдерживающаяся популяция клеток, способных к дивергентной дифференцировке,

Рис. 1. Схема фибробластического дифферона [35].



в том числе с образованием ФБ. Эти клетки имеют общего предшественника и различаются по степени дифференцировки, специализации, а также морфологическим и функциональным характеристикам. Наименее дифференцированными, морфологически распознаваемыми клетками рыхлой соединительной ткани являются камбиальные, или периваскулярные, клетки (реже используют термин «стволовые стромальные клетки периваскулярной локализации»). Они претерпевают несколько циклов деления, пополняя клеточную совокупность новыми элементами, часть из которых под влиянием факторов микроокружения дифференцируется в зрелые функционирующие ФБ, которые рассматривают как медленно растущие клетки с незначительной транскрипционной активностью [13]. Заключают цитогенетический ряд (дифферон) терминально дифференцированные клетки (фибробласты), а также стареющие и гибнущие клеточные элементы [7, 29–31].

Более подробные сведения о пролиферативном потенциале (ПП) ФБ дермы использованы рядом авторов [32–34] как уточнение данных о фибробластическом диффероне (рис. 1), включивших в него митотически активные ФБ (МФБ) и постмитотические ФБ (ПМФБ). Согласно результатам этих исследований процессы дифференцировки МФБ, изменения их цитоморфологии, потенциала к делению, способности синтезировать специфические цитокины и факторы роста (ТФР- $\beta$ , KGF) проходят три последовательных стадии (МФБ I, II и III), которые представляют собой цитогенетический ряд от преФБ до юного ФБ. Клеточный пул, характеризующийся отсутствием пролиферативной активности – ПМФБ, отражает клеточную совокупность линии «дифференцированный ФБ – фиброцит». Установлено, что соотношение клеточных популяций МФБ/ПМФБ в коже постоянно и составляет 2:1 независимо от возраста человека [32, 36].

Часть ФБ разрушается в процессе жизнедеятельности организма, но значительная доля их дифференцируется в малоактивные долгоживущие клетки – фиброциты, которые не пролиферируют и являются терминальными элементами фибробластического дифферона. Они имеют веретенообразную форму, их тонкие длинные ветвящие-

ся отростки располагаются между пучками коллагеновых волокон. Уплотненное ядро с преобладанием гетерохроматина вытянуто и расположено вдоль клетки. Имеются рассеянные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, лизосомы и аутофагосомы, незначительное количество митохондрий. Основная функция фиброцитов состоит в поддержании гомеостаза соединительной ткани дермы посредством постоянного медленного синтеза компонентов МКМ [9, 17, 37]. В некоторых работах получает распространение постулат о «фибробластах периферической крови», согласно которому эти клетки циркулируют в кровотоке, могут развиваться в фибробластическом направлении, принимать участие в регенерации соединительной ткани, заживлении ран и ангиогенезе [21, 38]. Эти понятия и термин расходятся с устоявшимися представлениями морфологов о фиброците как дефинитивном элементе дифферона, который не способен к пролиферации и дальнейшей дифференцировке. В обстоятельном исследовании этим клеткам отведен особый уровень в составе дифферона – циркулирующие или мобильные соединительнотканевые клетки [17]. Вопрос о происхождении и цитогенетических потенциалах «фибробластов периферической крови» дискуссионный, но можно считать обоснованным предположение, что указанные клетки являются циркулирующим в кровотоке пулом предшественников ФБ, дифференцировавшихся из гемопоэтической стволовой клетки (СК) [11].

Изучение дивергентной дифференцировки общего предшественника ФБ привело ученых к идентификации миоФБ, которые выявлены при исследовании заживления ран [39], поврежденной соединительной ткани, остром и хроническом воспалении и фиброзе [6, 40–42]. В ответ на повреждение или ассоциированный с ним стимул ФБ активируются и дифференцируются в клетки с выраженным сократительным аппаратом, занимающим более 1/2 их объема и включающим комплекс  $\alpha$ -гладкомышечного актина и миозина, – миоФБ. Они образуются в ответ на несколько сигнальных путей, включая передачу сигналов ТФР- $\beta$ , WNT и тромбцитарного фактора роста и воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-1 или 6. Эти факторы воздействуют на тканевые ФБ, которые рас-

смазываются как доминирующий источник миоФБ после травмы [10, 41]. Способность ФБ к подобной дифференцировке обусловлена в том числе разнообразием рецепторов адгезии на их клеточной поверхности (интегрины, синдеканы, кадгерин). МиоФБ присутствуют как в здоровых, так и патологически измененных тканях [41, 43]. Они активно участвуют в посттравматической регенерации, обеспечивая контракцию тканей в краевой зоне раны, способны вырабатывать коллаген (преимущественно III типа), который заполняет дефект и связывает поврежденные участки, функционируя совместно с эндотелиоцитами сосудов, входят в состав грануляционной ткани при заживлении ран [8, 20, 39, 41, 44]. Имеются сведения о том, что адипоциты гиподермы при истощении запасов липидных включений, возможно, могут дифференцироваться в сократительные миоФБ [10]. Указанное важно учитывать при назначении пациентам пожилого и старческого возраста таких процедур, как криолиполиз и радиочастотный липолиз, приводящих к апоптозу адипоцитов.

Существует мнение, что одним из свойств ФБ является их способность дифференцироваться в клетки мезенхимальной линии, включая хондроциты, эндотелиоциты и др. ФБ рассматриваются автором [13] как зрелая форма резидентных тканевых мезенхимальных СК (resident mesenchymal stem cells – rMSCs). Важно подчеркнуть, что изучение цитогенетических потенциалов ФБ может уточнить ряд важных аспектов регенерации кожи после инвазивных косметологических процедур.

К настоящему времени сложилось обоснованное представление о коже как органе иммунной системы и ФБ как клетках, принимающих участие в иммунных реакциях [45–47]. Выявлено, что они способны экспрессировать Toll-подобные рецепторы (TLR 3, 4), активация которых влечет за собой продукцию провоспалительных молекул и антимикробных пептидов (кателицидинов, дефензинов) в ответ на вторжение различных микроорганизмов. ФБ также способны регулировать пролиферацию Т-лимфоцитов (продукция ряда цитокинов: GFβ1, ИЛ-1β, 6, 8, 33), обладают иммуносупрессивными и иммуномодулирующими свойствами [47]. Благодаря этим факторам реализуются механизмы взаимодействия иммунокомпетентных клеток с участием ФБ, активируется миграция иммунных клеток (например, макрофагов) против бактерий и вирусов [22, 46]. ФБ синтезируют ряд медиаторов инфекционного иммунного воспаления, одним из которых является фактор транскрипции RelB ядерного фактора κB семейства NF-κB [46, 47].

ФБ и клетки других дифферонов соединительной ткани входят в состав двух морфологически различных слоев дермы: сосочкового и сетчатого. Слои различаются по объему, плотности, составу и организации МКМ, а также по наличию разных субпопуляций дермальных ФБ. Показано, что состав сосочковых ФБ отличается от популяции сетчатых ФБ большей долей клеток-предшественников ФБ, обладающих высоким пролиферативным и синтетическим потенциалом, тогда как зрелые (дифференцированные) ФБ преимущественно локализируются в сетчатом слое дермы. ФБ сосочкового слоя дермы также демонстрируют морфологические отличия от ФБ сетчатого слоя [23]. Так, например, первые чаще имеют веретенообразную форму, вторые – более распластанную. Считают, что ФБ сосочкового и сетчатого слоев дермы представляют собой разные популяции клеток, поскольку существуют различия в их морфологии, скорости деления, продукции МКМ и факторов роста/цитокинов [23, 24, 26, 48]. Указанное объясняет закономерность фокуса различных косметологических процедур, как инъекционных, так и аппаратных, на ФБ сосочкового слоя дермы.

Имеются сведения о том, что ФБ, расположенные в поверхностной части сосочкового слоя, участвуют в форми-

ровании волосяного фолликула (ВФ) и регулируют реэпителизацию при заживлении ран. Глубже лежащие ФБ в большей степени отвечает за выработку МКМ [8, 20, 23]. Придатки кожи, особенно ВФ, населены специализированными ФБ, основная функция которых заключается в регуляции дифференцировки тканевых СК эпителия и активации пролиферации кератиноцитов. В ВФ к ним относятся так называемые ФБ дермального сосочка, которые образуют плотное скопление клеток у его основания, и ФБ соединительнотканной волосяной сумки, которая окружает фолликул снаружи. Оба типа ФБ развиваются во время эмбриоморфогенеза ВФ из «папиллярных» предшественников ФБ [10, 49], и после полного его формирования они экспрессируют несколько специфических маркерных генов [10, 50]. По сравнению с другими ФБ кожи, ФБ дермального сосочка имеют отличительные особенности: они обладают высокой агрегативностью, в том числе *in vitro*; взаимодействуют с СК эпителия фолликула волос и функционируют как сигнальная ниша для них; экспрессия их генов периодически изменяется синхронно с циклом роста волос; могут индуцировать образование новых ВФ [10, 51–53]. С возрастом способность тканевых СК кожи к самообновлению снижается, что приводит к постоянной атрофии ВФ. Более того, ФБ волосяной сумки взаимодействуют с резидентными иммунными клетками кожи и продуцируют иммуносупрессивные факторы, такие как лиганды ТФР-β1 и β2, и иммуномодулирующие молекулы, такие как лиганд запрограммированной гибели 1 (PDL1) и CD200, которые способствуют защите ВФ от аутоиммунных реакций [10, 53].

Под сетчатым слоем дермы предшественники ФБ с адипогенным потенциалом дают начало адипоцитам подкожной жировой клетчатки (ПЖК), которые проявляют ряд отличительных свойств по сравнению с адипоцитами белой жировой ткани другой локализации в организме [10, 54]. Известно, что предшественники жировых клеток ПЖК распознают микроорганизмы и реагируют быстрой дифференцировкой и секрецией антимикробного пептида кателицидина [10, 55], состав липидов зрелых адипоцитов ПЖК может модулировать гомеостаз МКМ дермы [10, 55, 56]. Указанные сведения также чрезвычайно интересны с точки зрения разработки программ в косметологии тела и нутрициологии.

Процессы, происходящие с возрастом, изменяющие состав и соотношение клеток фибробластического дифферона, приводят к нарушению гомеостаза соединительной ткани кожи и, как следствие, к снижению регенеративного потенциала тканей кожи. В результате с возрастом развиваются деструктивные изменения в МКМ, а именно снижение продукции коллагена и увеличение содержания фрагментированного коллагена за счет образования новых поперечных связей. Такие шивки представлены конечными продуктами гликозилирования, которые накапливаются в МКМ с возрастом.

Клеточное старение, необратимая остановка роста клеток первоначально задокументированы в 1961 г. Л. Хейфликом и П. Мурхедом [57] в их экспериментах на ФБ человека. Они продемонстрировали ограниченную продолжительность жизни и пролиферации ФБ *in vitro* и постепенное истощение их репликативного потенциала (так называемый лимит Хейфлика, который для ФБ составляет 50±6 делений [24, 57]). Наряду с необратимой остановкой роста такие клетки характеризуются нарушением процесса дифференцировки [58], резистентностью к апоптозу, изменением морфологии и биосинтетической активности [24].

Учитывая сказанное, можно предположить, что косметологические процедуры у пациентов старшего возраста, направленные на стимуляцию сохранивших митотическую активность ФБ, способствуют истощению потенциала делений ФБ за счет ускорения достижения ими лимита Хейфлика [57]. В таких ситуациях косметологи должны учи-

тывать это при назначении и выполнении как аппаратных, так и инъекционных стимулирующих выработку коллагена процедур. Необходимо принимать во внимание количество процедур, интервал между ними, назначать корректные параметры при выполнении повреждающих аппаратных методик (лазерной дермабразии, ультразвукового SMAS-лифтинга, игольчатого и др.), заблаговременную подготовку кожи (биоревитализацию, биореструктуризацию и др.).

В процессе старения количество дермальных ФБ уменьшается (в среднем их общее количество у пожилых людей на 35% меньше, чем у молодых), в первую очередь за счет сокращения клеток-предшественников ФБ, в свою очередь неизбежно приводит к уменьшению количества дифференцированных (зрелых) клеток, ответственных за выработку и организацию МКМ [3, 20, 26]. Ряд исследователей указывают на накопление в дерме с возрастом стареющих ФБ (Senescent dermal fibroblasts – senDFs), устойчивых к пролиферативным и проапоптотическим сигналам [35, 59]. Такие клетки приобретают провоспалительную активность за счет выделения молекул-медиаторов воспаления, включая хемокины (воспалительные белки макрофагов, белки-хемоаттрактанты моноцитов, ИЛ-1, 6, 8, 18), MMPs, компоненты МКМ, факторы роста (ТФР- $\beta$ ), протеазы и цитокины, которые вызывают воспаление и изменяют микроокружение [14, 37]. В результате секреции указанных факторов senDFs способствуют истощению пула СК по паракринному пути, вызывают локальные воспалительные процессы в коже, нарушают регенераторный потенциал тканей, индуцируют разрушение МКМ под действием MMPs, приводят к прогрессированию процессов старения [31, 59]. Состояние МКМ в свою очередь оказывает существенное влияние на функции ФБ. Происходит своеобразный «коллапс» ФБ, сопровождающийся нарушением их функций, в частности происходит подавление синтеза коллагена и увеличение продукции MMP, в результате чего скорость деградации коллагена превышает скорость его обновления [26, 60].

Нормальное функционирование ФБ зависит от контакта с МКМ и степени натяжения коллагеновых волокон (такое взаимодействие называется механотрансдукцией). Когда клетки прикрепляются к неповрежденному матриксу (который можно определить как механически прочный, с толстыми ориентированными волокнами и высокой плотностью эндогенных протеогликанов), их механорецепторы могут активировать пролиферацию. Потеря контакта или натяжения инициирует клеточное старение или апоптоз [19]. Измерены механические силы, создаваемые ФБ в трехмерном пространстве матрикса, и установлено, что снижение интенсивности синтеза коллагена – прямое следствие ослабления механического натяжения, потеря натяжения приводит к подавлению транскрипции генов проколлагена и увеличению концентрации MMP. При исследовании механорегуляции ФБ, ассоциированной со старением, показано, что клетки хронологически стареющей кожи производят значительно меньше коллагена из-за постепенной потери механического натяжения волокон [2, 28] и что состарившиеся волокна изменяют направление, жесткость и толщину, что отрицательно влияет на морфофизиологию ФБ и приводит к уменьшению площади клеточной поверхности [61–64]. Показано также, что введение филлеров, включающих стабилизированную гиалуроновую кислоту (ГК), способствует механическому растяжению ФБ и его дальнейшей синтетической активности [62, 63].

Исследование дермы состарившихся лабораторных мышей показало, что ФБ частично теряют профиль своей принадлежности, приобретая характеристики адипоцитов [37, 56]. GO-анализ (Gene Ontology), сравнивающий молодые и старые дермальные ФБ, выявил активацию генов, связанных с иммунным ответом, что характерно для стареющих клеток [33]. Генная онтология (GO) и анализ обогащения набора генов (gene set enrichment analysis – GSEA)

показали, что старые ФБ имели сильное снижение экспрессии основных генов внеклеточного матрикса, включая коллагены и гликозаминогликаны, а также инактивацию органелл, участвующих в их синтезе и секреции (гранулярной эндоплазматической сети, комплекса Гольджи и трансфертичных везикул). Одновременно в старых ФБ наблюдались повышенная экспрессия генов, участвующих в воспалении, врожденном иммунитете, фиброзе, и дифференциальная регуляция генов, связанных с установлением межклеточных контактов, а также активация значительного числа генов, связанных с дифференцировкой в направлении жировых клеток и липидным обменом [56]. В старых ФБ не только снижается экспрессия генов, ответственных за формирование МКМ, но и одновременно усиливается экспрессия генов, регулирующих воспаление и адипогенез, – они приобретают адипогенные свойства, становясь более похожими на проадипогенные ФБ у новорожденных [37, 56]. Старые ФБ принимают адипогенный профиль независимо от их местоположения внутри дермы. Эти изменения чувствительны к системным метаболическим сдвигам: долгосрочное ограничение калорий обратимо предотвращает их, тогда как диета с высоким содержанием жиров усиливает изменения. Подчеркивают, что потеря идентичности клеток и приобретение адипогенных признаков являются механизмом, лежащим в основе клеточного старения, на который влияет общий метаболизм, и предлагаются терапевтические возможности для замедления старения кожи с помощью диетического и метаболического вмешательства [37].

Как указывалось ранее, основной мишенью антивозрастной терапии кожи являются ФБ дермы [26, 64]. Их индивидуальная способность поддерживать гомеостаз кожи и восстанавливать его после повреждения определяется как репаративный потенциал. Количественным выражением его является показатель эффективности колониеобразования ФБ (ЭКОФ), который генетически детерминирован и не зависит от возраста, а его значение составляет в среднем  $45,0 \pm 9,5\%$  [65]. При значении ЭКОФ менее указанного диагностируется низкий регенераторный потенциал кожи, и воздействие повреждающих косметологических процедур может привести к нежелательным последствиям в связи с недостаточностью репаративного процесса после воздействия. При назначении процедур необходимо учитывать показатель ПП ФБ кожи – количество делений, которое клетки могут пройти до своей гибели. Его определяют по процентному соотношению долей плотных, диффузных и смешанных колоний в культуре ФБ кожи пациентов [66]. Значение пролиферативного потенциала коррелирует с возрастом, уменьшаясь у пожилых [1, 67, 68].

К настоящему времени в эстетической медицине разработаны и применяются множество методов, цель которых – стимуляция митотической активности и синтетической функции ФБ дермы (ФБ-ориентированные процедуры): инъекционное натиной и кросс-линкованной ГК [68], полимолочной кислоты, гидроксипатита кальция [67–69], использование наиболее эффективных (востребованных) аппаратных методик (игольчатого RF [1, 70], высокотехнологичных лазеров [71–74], ультразвукового сфокусированного SMAS-лифтинга [1, 75, 76]) и др.

Учитывая, что с возрастом развиваются деструктивные изменения в МКМ, целесообразно в первую очередь использовать разрушающие и стимулирующие методики, такие как лазерная дермабразия (аблативная, неаблативная) [4, 5]. В табл. 1 представлены ФБ-ориентированные процедуры и показано, что лазерное воздействие на кожу приводит к термическому повреждению эпидермиса и дермы (при определенных лазерах – только дермы), что стимулирует репаративные процессы, ремоделирование соединительнотканного МКМ, а также создает благоприятные условия для функционирования ФБ, приводящих в свою очередь к ревитализации кожи.

Таблица 1. ФБ-ориентированные процедуры в косметологии		
Название метода	Направленность метода	ФБ-ориентированный механизм
Инъекции нативной и кросс-линкованной ГК [62, 63, 77]	Введение филлеров субдермально и интрадермально с целью опосредованной стимуляции ФБ	«Растягивающий» механизм действия ФБ приводит к растяжению коллагеновых волокон и активации близлежащих ФБ через рецепторы интегринны. Растянутые ФБ прерывают деградационные процессы MMP МКМ и активируются для производства компонентов МКМ
Коллагенстимулирующие препараты – PLLA [16, 69, 78, 79]	Введение филлеров субдермально с целью прямой стимуляции ФБ	ФБ мигрируют после выделения хемокинов, цитокинов моноцитами, макрофагами и тромбоцитами, которые привлекаются в результате реакции на инородное тело (после субдермального введения PLLA). В результате ФБ приводят к волокнистой инкапсуляции имплантируемого материала. PLLA-индуцированная аугментация, скорее всего, основана на формировании капсул, управляющих макрофагами, (мио-)ФБ и волокнами коллагена I и III типов
Коллагенстимулирующие препараты – CaHA [67, 68, 75]	Введение филлеров субдермально с целью прямой стимуляции ФБ	Данные некоторых авторов [75] указывают на то, что CaHA может стимулировать пролиферацию клеток, продуцирующих коллаген (ФБ), что может частично объяснить увеличение выработки коллагена и отражается в более высоких уровнях Ki-67. Авторы [67] указывают на то, что только ФБ, находящиеся в прямом контакте с CaHA, повышали экспрессию коллагена III типа. Механизм действия CaHA представляет собой невоспалительную реакцию, в то время как PLLA инициирует экспрессию нескольких цитокинов, которые играют роль в воспалении. Исследование B. Nowag и соавт. [68] подтверждает концепцию о том, что эти два «биостимулирующих» наполнителя действуют разными путями и их механизм действия следует рассматривать индивидуально
УЗ SMAS [75, 76]	Множественные фракционные сфокусированные ультразвуком точки коагуляции дермы, ПЖК, SMAS	Экспрессия HSP47, белка теплового шока, участвующего в заживлении ран (после SMAS) посредством пролиферации ФБ и выработки коллагена посредством блокады сигнального пути STAT3, повышается через 3 мес после термической обработки. Экспрессия белка теплового шока HSP47 предполагает неоколлагенез и может отражать причину улучшения дряблости/подтянутости кожи, сохраняющегося в течение как минимум 3 мес после лечения
Аблативный фракционный лазер [48, 80]	Множественные фракционные аблативные колонки повреждения эпидермиса и дермы (вплоть до ретикулярного слоя) с контракцией дермы	Лазерное воздействие: • повышает количество ТФР-β и, соответственно, восстановление МКМ дермы, включая неоколлагенез I и III типов; • ингибирует старение клеток и индуцирует экспрессию супероксид-дисмутазы и сигнального белка SMAD3; • предотвращает остановку клеточного цикла и апоптоз ФБ, вызванный облучением UVB, а также восстанавливает пролиферацию ФБ, ингибированных подавлением SMAD3
Неаблативный фракционный лазер [71, 81]	Множественные фракционные микротермальные колонки коагуляции дермы без повреждения эпидермиса. Не происходит контракции кожи	НАФЛ уменьшает количество стареющих ФБ в возрастной дерме, увеличивает кожную экспрессию инсулиноподобного фактора роста-1 и корректирует неадекватную реакцию UVB, наблюдаемую в необработанной коже. При НАФЛ максимальная экспрессия HSP70 в эпидермисе вокруг повреждения микротермальных зон (в течение 2–48 ч после процедуры) и в структуре дермы, в частности вокруг кровеносных сосудов, ВФ и сальных желез, достигается позже, чем при использовании абляционных CO <sub>2</sub> -лазеров
Пикосекундный лазер [72, 73, 82, 83]	Множественные фракционные микротравмы эпидермиса и дермы посредством фотоакустического действия лазерного излучения, основанного на доставке в ткани большого количества энергии за ультракороткий пикосекундный импульс (мощность 0,53–0,90 ГВт, импульсы 375–450 пс)	Образование LIОВ и LIC в эпидермисе и дерме соответственно после пикосекундного лазерного излучения. Впоследствии ремоделирование дермы вызвано механизмом заживления ран, таким как активация ФБ и регенерация капиллярных кровеносных сосудов. В исследовании [72] наблюдалось увеличение внеклеточного матрикса, т.е. разрастание капиллярных сосудов в сосочковом слое над глубоким слоем дермы, а также увеличение количества коллагеновых и эластических волокон
SPRS* [26, 32, 62, 84]	В основе метода лежит применение аутологичных дермальных ФБ для коррекции возрастных и других структурных изменений кожи. Из биоптата заушной области кожи пациента в специальных лабораторных условиях (класса GMP) получают клеточный препарат, содержащий культивированные дермальные аутологичные ФБ	Внутрикожная трансплантация дермальных аутологичных ФБ ремоделирует микроструктуру дермы посредством увеличения количества функционально активных клеток и образования новых коллагеновых волокон, позволяет эффективно корректировать возрастные изменения кожи. При этом отмечается стимуляция активности и самих резидентных ФБ

\*SPRS (от англ. Service for Personal Regeneration of Skin) – процедура омоложения собственными клетками кожи.

Использование высоко- и микрофокусированного ультразвука способствует образованию многочисленных микротермальных точек коагуляций в ткани, денатурации коллагеновых белков, что посредством пролиферации ФБ, репаративных процессов приводит к постепенному образованию новых коллагеновых волокон, утолщению и упругости кожи.

Инъекции поперечноштитой ГК стимулируют синтез коллагена за счет механического растяжения дермы, что в свою очередь приводит к растяжению и активации ФБ, частичному восстановлению компонентов МКМ [77]. Эти

результаты подразумевают, что поперечноштитая ГК может быть полезна для терапевтической стимуляции выработки коллагена, особенно при атрофических состояниях кожи. Таким образом, филлеры ГК функционируют как своеобразный каркас для ФБ, индуцируют взаимодействия клеток и биоматериала, приводящие к восстановлению архитектуры МКМ, структуры и функций кожи, и создают благоприятный эстетический результат [64].

Прямым стимулирующим действием на ФБ, в отличие от опосредованного действия ГК, обладают препараты, содержащие полимолочную кислоту, гидроксипатит кальция.

По мере разрушения частиц данных веществ и сопутствующей стимуляции синтеза коллагена происходит постепенное восстановление объема ткани. Таким образом, оба препарата широко используются в качестве дермального наполнителя для улучшения внешнего вида пациента и устранения дефектов кожи.

Некоторые косметологические методики воздействия на кожу, в частности на дерму, в своей основе имеют контролируемый процесс альтерации, призванный запустить механизмы восстановления дермы и, как следствие, увеличение популяции синтетически активных ФБ, местное повышение активности процессов репаративного образования компонентов МКМ. Однако следует принимать во внимание факт наличия в поврежденной ткани ФБ, отличающихся коротким периодом жизни с последующим апоптозом, отстающих в разворачивании регенеративных процессов. Воздействие повреждающих-стимулирующих процедур влечет за собой функциональное напряжение репаративных механизмов дермы.

Перед проведением повреждающей процедуры необходимо учитывать интенсивность воздействия определенной аппаратной методики на кожу каждого конкретного пациента с точки зрения достижения оптимального эффекта и безопасности. Такие действия определяют успех и позволят минимизировать риски развития нежелательных явлений. Для этого необходимо определить регенераторные и пролиферативные возможности клеточной популяции кожи – ФБ.

Институтом стволовых клеток человека (ИСКЧ) разработана технология «Паспорт кожи®» (основанная на методике клонирования стромальных клеток-предшественников, разработанной А.Я. Фриденштейном и соавт. [59]), позволяющая оценить эффективность ЭКОФ in vitro и степень пролиферации составляющих колонии клеток. Технология дает возможность с высокой степенью достоверности определить регенераторный потенциал и ПП популяции ФБ кожи конкретного пациента [65, 66].

К настоящему времени недостаточно разработан вопрос изменения ПП и синтетической активности ФБ у людей, стабильно использующих косметологические методики в течение длительного промежутка времени. Интенсивное повреждающее воздействие влечет за собой разворачивание репаративного процесса с мобилизацией циркулирующих в крови костномозговых предшественников ФБ и активную пролиферацию местных тканевых предшественников. Принимая во внимание возрастное снижение показателя ПП, можно предположить, что косметологические процедуры, направленные на стимуляцию сохранивших митотическую активность клеток, способствуют истощению потенциала делений ФБ за счет ускорения достижения ими лимита Хейфлика [1, 57], и важно продолжить исследования в этом направлении.

В связи с изложенным необходимо учитывать индивидуальные показатели ПП и регенераторного потенциалов кожи, полученные при помощи оригинальной технологии «Паспорт кожи®» [85], основанной на методике клонирования ФБ. К примеру, при низких показателях этих параметров проводить любые косметологические процедуры нужно с определенной осторожностью, чтобы не истощить и без того малый пул клеток-предшественников ФБ. К таким пациентам необходимо индивидуально подходить с выбором методики (например, использовать высокотехнологичные малотравматичные фотоакустические технологии пикосекундных лазеров), параметров аппаратных процедур, их частоты, особое внимание уделить подготовке и реабилитации. В противном случае, прежде чем применять какие-либо воздействия на кожу, необходимо провести курс SPRS-терапии, чтобы восполнить дефицит функционально активных клеток дермы. В то же время если у пациента показатели регенераторного/пролиферативного потенциалов высокие или соответствуют возрастной норме,

можно использовать (согласно инструкции) любые косметологические методики [66].

Таким образом, расширены представления о морфогенезе, пролиферативной и синтетической активности ФБ дермы. Полученные учеными сведения играют важную роль в понимании механизмов действия современных косметологических процедур, а также открывают перспективы для появления новых методик.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Благодарности.** Авторы статьи выражают глубокую признательность доктору медицинских наук, профессору Валерию Григорьевичу Гололобову за неоценимую помощь в анализе материала.

**Acknowledgments.** The authors of the article express their deep gratitude to Doctor of Medical Sciences, Professor Valery Grigorievich Gololobov for his invaluable assistance in the data analysis.

## Литература / References

1. Штыркова Е.В. Фибробласты дермы. Источники дифференцировки, Проллиферативная активность и методы ее стимуляции. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2017;(6):43-50 [Shtyrkova EV. Fibroblasty dermy. Istochniki differentsirovki, Proliferativnaia aktivnost' i metody ee stimulatsii. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»*. 2017;(6):43-50 (in Russian)].
2. Humphrey S, Brown SM, Cross SJ, Mehta R. Defining Skin Quality: Clinical Relevance, Terminology, and Assessment. *Dermatol Surg*. 2021;47(7):974-81. DOI:10.1097/DSS.0000000000003079
3. Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Моргулис Н.В., Ступин В.А. Физиология старения кожи. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2020;(2):40-5 [Silina EV, Manturova NE, Morgulis NV, Stupin VA. Physiology of skin aging. *Journal of Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2020;2:40-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/plast.hirurgia202002140
4. Аравийская Е.Р. Изменения в перименопаузе: принципы современной комплексной коррекции. *Клин дерм и вен*. 2007;(2):97-100 [Araviiskaia ER. Izmeneniia v perimenopauze: printsipy sovremennoi kompleksnoi korreksii. *Klin derm i ven*. 2007;(2):97-100 (in Russian)].
5. Аравийская Е.Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств ежедневного ухода. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(8):574-5 [Araviiskaia ER. Vozrastnye izmeneniia v derme: novye svedeniia i puti korrektsii s pomoshch'iu sredstv ezhednvnogo ukhoda. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(8):574-5 (in Russian)].
6. Альбертс Б., Джонсон А., Льюис Дж., и др. Фибробласты и их трансформации: семейство клеток соединительной ткани. Молекулярная биология клетки. 4-е изд. Нью-Йорк: Гарланд Наука, 2002 [Al'berts B, Dzhonson A, L'uis Dzh, et al. Fibroblasty i ikh transformatsii: semeistvo kletok soedinitel'noi tkani. *Molekuliarnaia biologiiia kletki*. 4-e izd. N'iu-Iork: Garland Nauka, 2002 (in Russian)].
7. Руководство по гистологии (в двух томах). Под ред. Р.К. Данилова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2011 [Rukovodstvo po gistologii (v dvukh tomakh). Pod red. RK Danilova. 2-e izd., ispr. i dop. Saint Petersburg: SpetsLit, 2011 (in Russian)].
8. Dick MK, Miao JH, Limaie F. Histology, Fibroblast. StatPearls [Internet]. 2023.
9. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф., и др. Гистология, эмбриология, цитология. Учебник. Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Afanas'ev Iu,

- lurina NA, Kotovskii EF, et al. Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. Uchebnik. Pod red. lu.I. Afanas'eva, N.A. Iurinoi. M.: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
10. Plikus MV, Wang X, Sinha S, et al. Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*. 2021;184(15):3852-82. DOI:10.1016/j.cell.2021.06.024
11. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения. *Цитология*. 2010;52(2):99-109 [Bozo IYa, Deev RV, Pinaev GP. «Fibroblast» – spetsializirovannaya kletka ili funktsional'noe sostoianie kletok mezenkhimnogo proiskhozhdeniya. *Tsitologiya*. 2010;52(2):99-109 (in Russian)].
12. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol*. 2014;5(1):123. DOI:10.3389/fphar.2014.00123
13. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nate Rev Cancer*. 2016;16(16):582-98. DOI:10.1038/nrc.2016.73
14. Борзык О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И., и др. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):443-50 [Borzykh OB, Shnaider NA, Karpova EI, et al. Sintez kollagena v kozhe, ego funktsional'nye i strukturnye osobennosti. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2021;16(4):443-50 (in Russian)].
15. Zhu W, Dong C. Poly-L-Lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the TGF- $\beta$ /Smad pathway. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1213-9. DOI:10.1111/jocd.15571
16. Stein P, Vitavska O, Kind P, et al. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci*. 2015;78(1):26-33. DOI:10.1016/j.jdermsci.2015.01.012
17. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: Известия, 2009. Т. 1 [Omel'ianenko NP, Slutskii LI. Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya). Moscow: Izvestiya, 2009. T. 1 (in Russian)].
18. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, et al. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Pros Nat Acad Sci USA*. 2002;99:12877-82. DOI:10.1073/pnas.162488599
19. Fligiel SEG, Varani J, Datta SC, et al. Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):842-8. DOI:10.1046/j.1523-1747.2003.12148.x
20. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(3):119-36. DOI:10.1089/wound.2013.0485
21. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*. 1994;1(1):71-81.
22. Chang Y, Li H, Guo Z. Mesenchymal Stem Cell-Like Properties in Fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(3):703-14. DOI:10.1159/000363035
23. Woodley DT. Distinct fibroblasts in the papillary and reticular dermis: Implications for wound healing. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):95-100. DOI:10.1016/j.det.2016.07.004
24. Gauthier V, Kyriazi M, Nefla M, et al. Fibroblast heterogeneity: Keystone oftissue homeostasis and pathology ininflammation and ageing. *Front Immunol*. 2023;14:1137659. DOI:10.3389/fimmu.2023.1137659
25. Rognoni E, Pisco AO, Hiratsuka T, et al. Fibroblast state switching orchestrates dermal maturation and wound healing. *Mol Syst Biol*. 2018;14(8):8174. DOI:10.15252/msb.20178174
26. Zorina A, Zorin V, Isaev A, et al. Dermal Fibroblasts as the Main Target for Skin Anti-Age Correction Using a Combination of Regenerative Medicine Methods. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45:3829-47. DOI:10.3390/cimb45050247
27. Parsonage G, Filer AD, Haworth O, et al. A stromal address code defined by fibroblasts. *Trends Immunol*. 2005;26(3):150-6. DOI:10.1016/j.it.2004.11.014
28. Toma J, Akhavan M, Fernandes K, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol*. 2001;3:778-84. DOI:10.1038/ncb0901-778
29. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984 [Klishov AA. Gistogenez i regeneratsiya tkanei. Leningrad: Meditsina, 1984 (in Russian)].
30. Данилов Р.К. Гистология, эмбриология, цитология. Атлас-справочник: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Danilov RK. Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. Atlas-spravochnik: uchebnoe posobie. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
31. Zorina A, Zorin V, Isaev A, et al. Age-Related Changes in the Fibroblastic Differon of the Dermis: Role in Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6135. DOI:10.3390/ijms23116135
32. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. Старение кожи и SPRS-терапия. *Медицинская косметология. Косметика & медицина*. 2011;4(4):60-8 [Zorina AI, Zorin VL, Cherkasov VR. Starenie kozhi i SPRS-terapiya. *Meditsinskaya kosmetologiya. Kosmetika & meditsina*. 2011;4(4):60-8 (in Russian)].
33. Zhong J, Hua N, Xiong X, et al. A novel promising therapy for skin aging: Dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- $\beta$ /Smad and p38 MAPK signaling pathway. *Med Hypotheses*. 2011;76(3):343-6. DOI:10.1016/j.mehy.2010.10.035
34. Nolte SV, Xu W, Rennekampff HO. Diversity of fibroblasts – a review on implications for skin tissue engineering cells tissues organs. *Cells Tissues Organs*. 2008;187:165-76. DOI:10.1159/000111805
35. Зорина А.И., Бозо И.Я., Зорин В.Л., и др. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клинического применения. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(2):16-26 [Zorina AI, Bozo IYa, Zorin VL, et al. Fibroblasty dermy: osobennosti tsitogenez, tsitofiziologii i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011;6(2):16-26 (in Russian)].
36. Хертель Б. Молекулярные и клеточные механизмы естественного старения и фотостарения (стрессорные факторы, защитный механизм). *Косметика и медицина*. 2000;4:5-17 [Khertel' B. Molekuliarnye i kletochnye mekhanizmy estestvennogo starenia i fotostarenia (stressornyye faktory, zashchitny mekhanizm). *Kosmetika i meditsina*. 2000;4:5-17 (in Russian)].
37. Salzer MC, Lafi A, Berenguer-Llargo A, et al. Identity Noise and Adipogenic Traits – Characterize Dermal Fibroblast Aging. *Cell*. 2018;175:1575-90. DOI:10.1016/j.cell.2018.10.012
38. Петрович Ю.А., Яремя И.В., Киченко С.М., Гурич А.Н. Значение клеток крови фиброцитов при травме, развитии рубца и келоида. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2008;4:31-3 [Petrovich IuA, Iaremya IV, Kichenko SM, Gurin AN. Znachenie kletok krovi fibrotsitov pri travme, razvitiit rubtsa i keloida. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2008;4:31-3 (in Russian)].
39. Gabbiani G, Ryan GB, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia*. 1971;27:549-50. DOI:10.1007/BF02147594
40. Desmouliere A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis. *Lab Invest*. 2003;83:1689-707. DOI:10.1097/01.Jab.0000101911.53973.90
41. Darby IA, Laverdet B, Bonte F, Desmouliere A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:301-11. DOI:10.2147/CCID.S50046
42. Kuppe C, Ibrahim MM, Kranz J, et al. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis. *Nature*. 2021;589:281-6. DOI:10.1038/s41586-020-2941-1
43. Guerrero-Juarez CF, Astrowski AA, Murad R, et al. Wound Regeneration Deficit in Rats Correlates with Low Morphogenetic Potential and Distinct Transcriptome Profile of Epidermis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(6):1409-19. DOI:10.1016/j.jid.2017.12.030
44. Горбулич А.В. Сравнительная характеристика репаративного гистогенеза кожи при различных повреждающих факторах. Инновационные технологии изучения гистогенеза, реактивности и регенерации тканей. *Труды Военно-медицинской академии*. 2024;263:111-5 [Gorbulich AV. Sravnitel'naya kharakteristika reparativnogo gistogenez, reaktivnosti i regeneratsii tkanei. *Trudy VoЕННО-meditsinskoi akademii*. 2024;263:111-5 (in Russian)].
45. Bos J. Skin immune system: Cutaneous immunology and clinical immunodermatology. 2nd ed. CRC Press. 2004.
46. Bird JA, Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, et al. Skin as an immune organ and clinical applications of skin-based immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):38. DOI:10.1186/s40413-018-0215-2
47. Chambers ES, Vukmanovic-Stejcic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160(2):116-25. DOI:10.1111/imm.13152
48. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. *Эстетическая медицина*. 2012;(1):15-31 [Zorina A, Zorin V, Cherkasov V. Dermal'nye fibroblasty: raznoobrazie fenotipov i fiziologicheskikh funktsii, rol' v starenii kozhi. *Esteticheskaya meditsina*. 2012;(1):15-31 (in Russian)].
49. Mok KW, Saxena N, Heitman N, et al. Dermal Condensate Niche Fate Specification Occurs Prior to Formation and Is Placode Progenitor Dependent. *Dev Cell*. 2019;48(1):32-48. DOI:10.1016/j.devcel.2018.11.034
50. Shin W, Rosin NL, Sparks H, et al. Dysfunction of Hair Follicle Mesenchymal Progenitors Contributes to Age-Associated Hair Loss. *Dev Cell*. 2020;53(2):185-98. DOI:10.1016/j.devcel.2020.03.019
51. Van Haasterech L, Dsouza C, Ma Y, et al. In vitro responses of human dermal fibroblasts to mechanical strain: A systematic review and meta-analysis. *Front Mech Eng*. 2023;9. DOI:10.3389/fmech.2023.1049659
52. Sennett R, Rendl M. Mesenchymal-epithelial interactions during hair follicle morphogenesis and cycling. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(8):917-27. DOI:10.1016/j.semcdb.2012.08.011
53. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The Hair Follicle and Immune Privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003;8(2):188-94. DOI:10.1046/j.1087-0024.2003.00807.x
54. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab*. 2018;27(1):68-83. DOI:10.1016/j.cmet.2017.12.002
55. Zhang L-J, Guerrero-Juarez CF, Hata T, et al. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science*. 2015;347(6217):67-71. DOI:10.1126/science.1260972
56. Zhang Z, Kruglikov I, Zhao S, et al. Dermal adipocytes contribute to the metabolic regulation of dermal fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):102-11. DOI:10.1111/exd.14181
57. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25(3):585-621. DOI:10.1016/0014-4827(61)90192-6
58. He S, Wang LH, Liu Y, et al. Single-cell transcriptome profiling of an adult human cell atlas of 15 major organs. *Genome Biol*. 2020;21(1):294. DOI:10.1186/s13059-020-02210-0
59. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;7(3):13-24. DOI:10.1038/nrm2241
60. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: Fibroblast Collapse and Therapeutic Implications. *Arch Dermatol*. 2008;144(5):666-72. DOI:10.1001/archderm.144.5.666
61. Rolin G, Binda D, Tissot M, et al. In vitro study of the impact of mechanical tension on the dermal fibroblast phenotype in the context of skin wound healing. *J Biomech*. 2014;47(14):3555-61. DOI:10.1016/j.jbiomech.2014.07.015

62. Varani J, Schuger L, Dame M, et al. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1471-9. DOI:10.1111/j.0022-202X.2004.22614.x
63. Varani J, Dame M, Rittie L, et al. 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):1861-8. DOI:10.2353/ajpath.2006.051302
64. Aguilera SB, McCarthy A, Khalifan S, et al. The Role of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Regenerative Aesthetic Treatment: A Narrative Review. *Aesthet Surg J*. 2023;43(10):1063-90. DOI:10.1093/asj/sjad173
65. Зорин В.Л., Зорина А.И., Копнин П.Б., и др. Качественная и количественная оценка состояния кожи лица после применения аутологичных дермальных фибробластов. *Вестник эстетической медицины*. 2011;10(2):16-26 [Zorin VL, Zorina AI, Kopnin PB, et al. Kachestvennaia i kolichestvennaia otsenka sostoiianiia kozhi litsa posle primeneniia autologichnykh dermal'nykh fibroblastov. *Vestnik esteticheskoi meditsiny*. 2011;10(2):16-26 (in Russian)].
66. Зорина А.И., Зорин В.Л. Регенераторный потенциал кожи. Определение и применение в косметологической практике. *Облик Esthetic Guide*. 2015;4:46-9 [Zorina AI, Zorin VL. Regeneratory potential kozhi. Opredelenie i primeneniye v kosmetologicheskoi praktike. *Oblik Esthetic Guide*. 2015;4:46-9 (in Russian)].
67. Nowag B, Casabona G, Kippenberger S, et al. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):426-32. DOI:10.1111/jocd.15521
68. Nowag B, Schäfer D, Hengli T, et al. Biostimulating fillers and induction of inflammatory pathways: A preclinical investigation of macrophage response to calcium hydroxylapatite and poly-L lactic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2023;23(1):99-10618. DOI:10.1111/jocd.15928
69. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20(2):86-100. DOI:10.1016/j.smim.2007.11.004
70. Неробеев А.И., Аликова А.В., Близиуков О.П., и др. Экспериментальное обоснование применения радиочастотных токов (RF) в коррекции инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи. *Российский стоматологический журнал*. 2012;2:12-6 [Nerobeev AI, Alikova AV, Blizniukov OP, et al. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniia radiochastotnykh tokov (RF) v korrektsii involutsionnykh izmenenii miagkikh tkanei litsa i shei. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2012;2:12-6 (in Russian)].
71. Spandau DF, LewisAlly-Khan DA, Ally-Khan S, et al. Fractionated Laser Resurfacing Corrects the Inappropriate UVB Response in Geriatric Skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1591-6. DOI:10.1038/jid.2012.29
72. Nakano S. Histological investigation of picosecond laser-toning and fractional laser therapy. *J-STAGE. Laser Ther*. 2020;29(1):53-60. DOI:10.5978/islsm.20-OR-05
73. Kirsanova LV, Araviyskaya ER, Rybakova MG, et al. Histological characterization of age-related skin changes following the use of picosecond laser: low versus high energy. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13635. DOI:10.1111/dth.13635
74. Borges J, Araújo L, Cuzzi T, et al. Fractional Laser Resurfacing Treats Photoaging by Promoting Neocollagenesis and Cutaneous Edema. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(1):22-7.
75. Contini M, Hollander Marijke HJ, Vissink A, et al. A Systematic Review of the Efficacy of Micro-focused Ultrasound for Facial Skin Tightening. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1522. DOI:10.3390/ijerph20021522
76. Gutowski KA. Microfocused Ultrasound for Skin Tightening. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):577-82. DOI:10.1016/j.cps.2016.03.012
77. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In Vivo Stimulation of De Novo Collagen Production Caused by Cross-linked Hyaluronic Acid Dermal Filler Injections in Photodamaged Human Skin. *Arch Dermatol*. 2007;143(2). DOI:10.1001/archderm.143.2.155
78. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthet Surg J*. 2011;31(1):95-109. DOI:10.1177/1090820X10391213
79. Bartus C, Hanke WC, Daro-Kaftan E. A Decade of Experience with Injectable Poly-L-Lactic Acid: A Focus on Safety. *Dermatol Surg*. 2013;39(5):698-705. DOI:10.1111/dsu.12128
80. Wang H, Guo B, Hui Q, et al. CO2 lattice laser reverses skin aging caused by UVB. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7056-65. DOI:10.18632/aging.103063
81. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983;22:524-7. DOI:10.1126/science.6836297
82. Habbema L, Rieko Verhagen R, Hal RV, et al. Efficacy of minimally invasive non-thermal laser-induced optical breakdown technology for skin rejuvenation. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):935-40. DOI:10.1007/s10103-012-1179-z
83. Tanghetti EA. The histology of skin treated with a picosecond alexandrite laser and a fractional lens array. *Lasers Surg Med*. 2016;48(7):646-52. DOI:10.1002/lsm.22540
84. Zhong J, Hua N, Xiong X, et al. A novel promising therapy for skin aging: Dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- $\beta$ /Smad and p38 MAPK signaling pathway. *Med Hypotheses*. 2011;76(3):343-6. DOI:10.1016/j.mehy.2010.10.035
85. Фриденштейн А.Я., Чайлахджан Р.К., Лалыкина К.С. Развитие колоний фибробластов в монослойных культурах клеток костного мозга и селезенки морских свинок. *Cell Tissue Kinet*. 1970;3(4):393-403 [Fridenshtein Ala, Chailakhdzhan RK, Lalykina KS. Razvitie kolonii fibroblastov v monosloinykh kul'turakh kletok kostnogo mozga i selezenki morskikh svinok. *Cell Tissue Kinet*. 1970;3(4):393-403 (in Russian)].

**Статья поступила в редакцию / The article received: 26.07.2024**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024**