

ISSN 0042-4609 (Print)  
ISSN 2313-6294 (Online)

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

*Научно-практический рецензируемый журнал*

# VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

*Peer-review medical journal*

Том 99, 2023, № 1  
Vol. 99, 2023, No. 1

[www.vestnikdv.ru/jour](http://www.vestnikdv.ru/jour)



# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал  
Т. 99, № 1, 2023

## УЧРЕДИТЕЛИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ  
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ  
И КОСМЕТОЛОГОВ»

### «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1924 году

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014

#### Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6,  
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России  
Тел.: +7 (499) 785-20-96  
E-mail: vestnik@cnikvi.ru  
www.vestnikdv.ru

#### Менеджер по рекламе

Волкова А.Р.  
Тел.: +7 (499) 785-20-21  
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Издатель журнала: Акционерное общество  
«Финансовый издательский дом «Деловой экспресс»  
Адрес: 125167, Москва, ул. Восьмого Марта 4-я, д. 6а  
Тел.: +7 (495) 787-52-26

Тираж 4600 экз

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»  
Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, д. 7а

#### Подписка

АО «Почта России». Подписной индекс — ПС618  
ООО «Агентство «Книга-Сервис». Подписной индекс — Е33098  
ООО «Урал-Пресс Округ». Подписной индекс — 14074

#### Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

#### Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>  
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

#### Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

#### Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

#### Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>  
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>  
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>  
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>  
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>  
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>  
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>  
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>  
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>  
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>  
Рахматулина М. Р., д.м.н., профессор (Москва)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>  
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>  
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>  
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>  
Andris Rubins (Латвия)  
Jacek Szepietowski (Польша)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>  
Jerry Tan (Канада)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>  
Torello Lotti (Италия)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru) и сайте Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ),  
в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus

# VESTNIK

## DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal  
V. 99, No. 1, 2023

### FOUNDERS



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEROLOGY  
AND COSMETOLOGY, MINISTRY OF HEALTHCARE  
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION  
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS  
AND COSMETOLOGISTS"

### VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.  
Established in 1924

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of  
Communications, Information Technologies and Mass Communications  
(Roskomnadzor)

Certificate of Mass Media Registration ПИ No. ФС77-60448 dated  
December 30, 2014

#### Editorial Address

3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia  
Tel.: +7 (499) 785-20-96  
E-mail: vestnik@cnikvi.ru  
www.vestnikdv.ru

#### Advertising Manager

Volkova A.R.  
Tel.: +7 (499) 785-20-21  
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

#### Free price

Publisher Office of the Journal  
Financial Publishing House "Business Express"  
Address: 6a 4th street 8 March, 125167 Moscow, Russia  
Tel: +7 (495) 787-52-2

#### Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"  
Address: 7a Krasnozvezdnaya street, 603104 Nizhny Novgorod, Russia

#### Subscription

Catalog of the "Press of Russia". Subscription index — ПС618  
BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098  
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

#### Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

#### Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>  
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

#### Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

#### Deputy Editor-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

#### Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>  
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>  
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>  
Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>  
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>  
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>  
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>  
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>  
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>  
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>  
Rahmatulina M. R., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>  
Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>  
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>  
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)  
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>  
Andris Rubins (Latvia)  
Jacek Szepietowski (Poland)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>  
Jerry Tan (Canada)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>  
Torello Lotti (Italy)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru).

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), in the database of the Russian Science Citation Index on Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПЕТРОВА С.Ю., АЛЬБАНОВА В.И., НОЗДРИН К.В., ГУЗЕВ К.С.  
Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры  
кожи и принципы его применения в дерматологической практике

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КУБАНОВ А.А., АСОСКОВА А.В., ЗАСТРОЖИН М.С., СОЗАЕВА Ж.А.,  
СЫЧЕВ Д.А.  
Влияние полиморфизма *3435C>T* гена *ABCB1* на безопасность  
терапии метотрексатом пациентов с псориазом

РАХМАТУЛИНА М.Р., БОЛЬШЕНКО Н.В., МАЛЕЕВ В.В.  
Изучение распространенности и клинических особенностей  
экстрагенитальных форм инфекций, передаваемых половым путем  
(проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование)

ПРИТУЛО О.А., ПЕТРОВ А.А.  
Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных  
псориазом при лечении метотрексатом

КУБАНОВ А.А., БОГДАНОВА Е.В.  
Сроки развития и установления диагноза псориатического артрита  
у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом  
(по данным регистра)

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ОЛИСОВА О.Ю., АНПИЛОГОВА Е.М.  
Клиндамицин/бензоила пероксид гель в лечении акне легкой  
и средней степеней тяжести

КОННОВ П.Е., АРСЕНЬЕВА А.А.  
Эффективность и безопасность применения первого таргетного  
биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого  
непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ЧЕБОКСАРОВ Д.И., МОЛОДЫХ К.Ю., МОНАХОВ К.Н.,  
СОКОЛОВСКИЙ Е.В.  
Новая атипичная форма липоидного некробиоза,  
не ассоциированного с сахарным диабетом. Клинический случай  
и краткий обзор литературы

КРАСНОВА Н.В., ГИМАЛИЕВА Г.Г., СИНИЦЫНА Л.Г.,  
МИСЯКОВА Т.Ю.  
Гранулематозный периоральный дерматит

## REVIEW

6 STANISLAVA YU. PETROVA, VERA I. ALBANOVA,  
KONSTANTIN V. NOZDRIN, KONSTANTIN S. GUZEV  
Main effects of retinol palmitate on skin structures and the  
technology of its use in dermatological practice

## ORIGINAL STUDIES

18 ALEXEY A. KUBANOV, ANASTASIA V. ASOSKOVA,  
MICHAEL S. ZASTROZHIN, ZHANNET A. SOZAEVA,  
DMITRY A. SYCHEV  
Influence of *ABCB1 3435C>T* polymorphism on methotrexate  
safety in patients with psoriasis

27 MARGARITA R. RAKHMATULINA, NATALIA V. BOLSHENKO,  
VIKTOR V. MALEEV  
To study the prevalence and clinical features of extragenital  
forms of sexually transmitted infections (prospective  
observational clinical and laboratory study)

37 OLGA A. PRITULO, ALEXEY A. PETROV  
Comprehensive assessment of the dynamics of angiogenesis  
in patients with psoriasis treated with methotrexate

48 ALEXEY A. KUBANOV, ELENA V. BOGDANOVA  
Periods till psoriatic arthritis onset and diagnosis in Russian  
patients with moderate to severe psoriasis (according  
to psoriasis patient registry)

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

55 OLGA YU. OLISOVA, EKATERINA M. ANPILOGOVA  
Clindamycin/benzoyl peroxid gel in mild-to-moderate acne

62 PAVEL E. KONNOV, ANTONINA A. ARSENIIEVA  
Efficacy and safety of the first targeted biological drug  
dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing  
atopic dermatitis

## CLINICAL CASE REPORTS

71 DANIIL I. CHEBOKSAROV, KRISTINA J. MOLODYKH,  
KONSTANTIN N. MONAKHOV, EVGENY V. SOKOLOVSKIY  
A new atypical form of lipoid necrobiosis not associated  
with diabetes mellitus. Clinical case and a brief review of  
the literature

81 NADEZHDA V. KRASNOVA, GELIYA G. GIMALIEVA,  
LARISA G. SINITSYNA, TAT'YANA Y. MISYAKOVA  
Granulomatous perioral dermatitis

<https://doi.org/10.25208/vdv1375>

# Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры кожи и принципы его применения в дерматологической практике

© Петрова С.Ю.<sup>1,2\*</sup>, Альбанова В.И.<sup>3</sup>, Ноздрин К.В.<sup>1</sup>, Гузев К.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АО «Ретиноиды», Балашиха, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Витамин А и его синтетические аналоги используют при лечении многочисленных кожных заболеваний. Основные геномные эффекты натуральной формы витамина А ретинола пальмитата связаны с его активным метаболитом полностью транс-ретиноевой кислотой и компенсированы несколькими ограничительными механизмами. Многочисленными исследованиями доказано, что ретинол стимулирует пролиферацию кератиноцитов базального слоя эпидермиса и эндотелиальных клеток, а также активирует дермальные фибробласты к синтезу белков внеклеточного матрикса дермы. В результате происходит утолщение эпидермиса, усиливаются механическая прочность кожи и гидратирующая способность дермы, оказывается положительное влияние на ангиогенез. Обнаружена способность ретинола усиливать способность к адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов, регулировать процессы ороговения и салоотделения. Витамин А также является мощным антиоксидантом. Ретинола пальмитат используется как основной или вспомогательный препарат для лечения большого спектра дерматозов. Принцип применения основан на клинических исследованиях и подтвержден существующими экспериментальными данными. В лечении придерживаются следующего алгоритма. Если ретинола пальмитат необходим для улучшения эпителизации и укрепления эпидермального барьера, необходимо использовать средние терапевтические дозы. Для лечения нарушений процессов ороговения в зависимости от тяжести патологического состояния применяют средние и высокие терапевтические дозы препарата. Нарушение процессов салоотделения и выраженный гиперкератоз лучше поддаются лечению высокими терапевтическими дозами. Следует отметить, что клинические проявления преимущественно регрессируют под действием витамина А в дозах, не приводящих к появлению признаков токсичности препарата.

**Ключевые слова:** ретинола пальмитат; полностью транс-ретиноевая кислота; акне; наследственные болезни ороговения

**Конфликт интересов:** С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». К.В. Ноздрин является директором АО «Ретиноиды».

К.С. Гузев является ведущим сотрудником отдела обеспечения качества и уполномоченным лицом по выпуску в гражданский оборот лекарственных средств в АО «Ретиноиды».

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования АО «Ретиноиды».

**Для цитирования:** Петрова С.Ю., Альбанова В.И., Ноздрин К.В., Гузев К.С. Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры кожи и принципы его применения в дерматологической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):6–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1375>



# Main effects of retinol palmitate on skin structures and the technology of its use in dermatological practice

© Stanislava Yu. Petrova<sup>1,2\*</sup>, Vera I. Albanova<sup>3</sup>, Konstantin V. Nozdrin<sup>1</sup>, Konstantin S. Guzev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids", Balashikha, Russia

<sup>2</sup> Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky (MONIKI), Moscow, Russia

Vitamin A and its synthetic analogues are used in the treatment of numerous skin diseases. The main genomic effects of the natural form of vitamin A (retinol palmitate) are associated with its active metabolite all-trans-retinoic acid and are compensated by several restrictive mechanisms. Numerous studies have proved that retinol stimulates the proliferation of keratinocytes of the basal layer of the epidermis and endothelial cells, and also activates dermal fibroblasts to synthesize proteins of the extracellular matrix of the dermis. As a result, the thickening of the epidermis, increases the mechanical strength of the skin and the hydrating ability of the dermis, angiogenesis increase. The ability of retinol to enhance the adhesion of endothelial cells and leukocytes, regulate the processes of keratinization and sebum secretion was found. Vitamin A is also a powerful antioxidant. Retinol palmitate is used as the main or auxiliary drug for the treatment of a wide range of dermatoses. The principle of application is based on clinical studies and confirmed by existing experimental data. In the treatment, the following algorithm is followed. If retinol palmitate is necessary to improve epithelialization and strengthen the epidermal barrier, medium therapeutic doses should be used. For the treatment of disorders of keratinization processes, depending on the severity of the pathological condition, medium and high therapeutic doses of the drug are used. Violation of the processes of sebum secretion and severe hyperkeratosis respond better to treatment at high therapeutic doses. It should be noted that many skin clinical manifestations mostly regress under the action of vitamin A in doses that do not lead to the appearance of signs of toxicity of the drug.

**Keywords:** retinol palmitate; all-trans-retinoic acid; acne; hereditary keratinization disorders

**Conflict of interest:** Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Konstantin V. Nozdrin is the director of "Retinoids" JSC. Konstantin S. Guzev is the leading employee of the quality assurance department and an authorized person for the release of medicines into civil circulation in "Retinoids" JSC.

**Source of funding:** prospecting and analytical work supported by the Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids".

**For citation:** Petrova SYu, Albanova VI, Nozdrin KV, Guzev KS. Main effects of retinol palmitate on skin structures and the technology of its use in dermatological practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):6–17.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1375>



## Введение

Витамин А и его синтетические аналоги наиболее часто применяются в дерматологии и занимают одно из ведущих мест в косметологии. Способность витамина А и его производных помогать в лечении многих наследственных дерматозов уникальна и бесспорна [1–3].

Термин «витамин А» используется для любого соединения, обладающего биологической активностью ретинола (эфиры ретинола, ретинол, ретиналь, ретиновая кислота, а также окисленные и конъюгированные формы как ретинола, так и ретиналя). Они имеют физиологические, естественные для организма метаболические пути и содержат в своей химической структуре шестичленное кольцо ( $\beta$ -ионон) и изопrenoидную боковую цепь с концевой группой, которая наиболее реактивна [4].

Ретинола пальмитат является натуральной формой витамина А и содержится в продуктах животного происхождения, прежде всего в печени рыб, крупного рогатого скота, свиньи и молочных продуктах, в меньшей степени в яичном желтке. В продуктах растительного происхождения находятся каротиноиды:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -каротины и  $\beta$ -криптоксантин — метаболические предшественники витамина А [1, 2].

Ретинола пальмитат оказывает воздействие прежде всего на быстро обновляющиеся эпителиальные ткани не только кожи, но и кишечника, легких. Сфера его влияния затрагивает иммунную систему. С помощью витамина А формируется зрительный пигмент родопсин. Ретинол поддерживает репродуктивную функцию организма, а именно выработку гормонов яичников, овогенез, оплодотворение и имплантацию яйцеклетки у женщин, функцию клеток Сертоли и клеток Лейдига, сперматогенез у мужчин. Он необходим для нормального эмбриогенеза, и без него невозможны постнатальный рост и развитие организма. Наконец, витамин А необходим для регуляции синаптической пластичности в областях мозга, участвующих в обучении и памяти, таких как гиппокамп [5–9].

Доза ретинола пальмитата рассчитывается в международных единицах биологической активности (МЕ). Необходимость введения такой единицы измерения связана с тем, что многие вещества обладают А-витаминной активностью, но при разных концентрациях препарата. МЕ дают возможность сравнить их, чтобы разные химические соединения или лекарственные препараты с одинаковым фармакологическим эффектом содержали одинаковое количество МЕ и обеспечивали гарантированный фармакологический эффект. Точное значение МЕ устанавливается международным соглашением Комитета биологической стандартизации при Всемирной организации здравоохранения [10]. Определение МЕ витамина А проводили с помощью биологического метода. Животных (чаще всего крысят) переводили на искусственную диету, не содержащую витамина А. При появлении у них признаков авитаминоза А им добавляли в пищу исследуемый ретиноид. Доза вещества, обеспечивающая прирост массы тела крысенка на 1 г в сутки, и была принята за МЕ [11].

Суточная потребность в витамине А в норме в среднем составляет: для детей до 1 года — 1650 МЕ, 1–6 лет — 3300 МЕ, с 7 лет и старше — 5000 МЕ; у беременных женщин — 6600 МЕ и кормящих — 8250 МЕ. В условиях Крайнего Севера дозы для детей, а также для беременных и кормящих женщин повышаются

на 50%. Следует отметить, что здоровый человек, находящийся на сбалансированном питании, не нуждается в дополнительном введении витамина А [12, 13].

К дефициту витамина А приводят:

- Несбалансированное питание. Гиповитаминоз возникает у пациентов, в рационе которых мало продуктов, содержащих витамин А и каротин. Для усвоения соединения также необходимо достаточное количество жиров в химусе [7, 12].
- Усиленный расход витамина А. Повышенная потребность в ретиноидах наблюдается при значительных физических нагрузках, длительном воздействии очень низкой или высокой температуры окружающей среды, хроническом стрессе, тиреотоксикозе. В увеличении ежедневной дозы ретинола нуждаются беременные, кормящие матери и лица, страдающие онкологическими и другими тяжелыми заболеваниями [6, 9].
- Энтеропатии. У больных, страдающих кишечными энзимопатиями, панкреатитом, возникает дефицит ферментов, необходимых для расщепления ретиноловых эфиров и каротиноидов. Кроме того, транспорт витамина в энтероциты нарушается при синдроме раздраженного кишечника, других заболеваниях тонкой кишки [13].
- Гепатобилиарная патология. К развитию гиповитаминоза приводят болезни, вызывающие билиарный стаз, при котором уменьшается поступление желчи, необходимой для всасывания витамина. При гепатитах, фиброзе, циррозе печени страдает депонирующая функция органа и снижается выработка белков, необходимых для транспорта ретинола [13].

Дефицит витамина А наиболее часто встречается в развивающихся странах с низким уровнем жизни и чаще всего регистрируется в странах Африки, в Индии, Индонезии, Бразилии [4, 9, 14].

На сегодняшний день наука далеко продвинулась в изучении механизмов воздействия ретинола в целом на организм и в частности на клетку. Однако и вопросов, еще не исследованных, остается достаточно много. Это прежде всего связано с многочисленными метаболитами, которые образуются из витамина А в организме, а также с широким спектром геномных и внегеномных воздействий этих метаболитов на различные клеточные структуры [2, 4, 9].

Несмотря на обилие ретиноидов в международном арсенале, на российском рынке представлено только несколько пероральных препаратов этой группы, а именно ретинола пальмитат, ретинола ацетат, изотретиноин, а также капсулы, содержащие ретинола ацетат/пальмитат и токоферола ацетат. Механизмы действия ретинола пальмитата и ретинола ацетата на организм очень сходны. Однако если говорить о масляных растворах данных препаратов, то наиболее безопасным является ретинола пальмитат [15]. Ретинола ацетат, производимый в капсулах, трудно дозировать в педиатрической практике, как, впрочем, и капсулы, содержащие ретинола ацетат/пальмитат и токоферола ацетат.

## Метаболизм ретинола пальмитата и выработка полностью транс-ретиновой кислоты

Ретинола пальмитат должен быть гидролизован в ретинол в просвете тонкой кишки, эмульгирован и включен в липидные мицеллы, прежде чем ретинол сможет всасываться в слизистую оболочку. Несколь-

ко гидролаз, присутствующих в соке поджелудочной железы или расположенных на щеточной кайме энтероцитов двенадцатиперстной кишки и тощей кишки, способствуют гидролизу ретинола пальмитата. Для достижения максимальной эффективности эти процессы требуют адекватного количества солей желчи и небольшого количества пищевых жиров. В энтероците ретинол вновь этерифицируется до эфиров ретинола (преимущественно до ретинола пальмитата). В составе хиломикронных эфиров ретинола поступают в лимфатические сосуды из кишечника. Общая эффективность всасывания ретинола в кишечнике довольно высока, примерно 70–90%, и не подвергается значительному снижению при увеличении потребления витамина А. Эффективность усвоения витамина А снижается у пациентов с белково-энергетической недостаточностью, и на нее может отрицательно повлиять дефицит витамина Е и цинка [2, 4, 6].

60–80% витамина А (преимущественно в виде ретинола пальмитата), поступающего в организм, депонируется в печени в клетках Ито, а 20–40% — в периферических органах: скелетной мускулатуре, сердце, жировой ткани, молочной железе, костях, коже, почках и легких. Запасы ретинола мобилизуются в периоды его нехватки. Ретинол в печени также может окисляться до ретиноевой кислоты и опосредовать благодаря интенсивным ферментативным возможностям печени образование из него множества как неактивных, так и активных метаболитов (например ретиноил-бета-глюкуронид), эффекты которых и механизмы действия в организме еще не изучены [4, 16, 17]. Около 25–33% ретинола, всасываемого в кишечнике, доставляется в другие ткани, кроме печени, с помощью остатков хиломикронных. Большая же часть ретинола поступает в кровотоки из депонирующих клеток после гидролиза в комплексе с ретинолсвязывающим белком 4 (РСБ). В крови к комплексу присоединяется еще один белок — транстиретин [4, 18].

### Внутриклеточный метаболизм витамина А

На клетках-мишенях существует рецептор к ретинолсвязывающему белку STRA6 [2, 4, 6]. После связывания комплекса ретинол-ретинолсвязывающий белок с STRA6 в клетку поступает только непосредственно ретинол [2]. Там он связывается с клеточными ретинолсвязывающими белками 1-го и 2-го типов (КРСБ) и либо повторно этерифицируется ретинолацилтрансферазой (РАТ), либо проходит ряд последовательных преобразований вначале в ретиналь с помощью ретинолдегидрогеназы (реакция обратима), а затем в ретиноевую кислоту с помощью ретинальдегидрогеназы (реакция необратима). КРСБ может предотвращать неспецифическое окисление внутриклеточного ретинола, иммобилизовать внутриклеточный ретинол для хранения и действовать как белок-носитель для представления ретинола соответствующей ретинолдегидрогеназе для окисления или РАТ для этерификации [4, 19, 20]. Ретиноевая кислота в клетке существует в виде трех изомеров: полностью транс-ретиноевая кислота (третиноин), 9-цис-ретиноевая (алитретиноин) и 13-цис-ретиноевая кислоты (изотретиноин), свободно переходящих друг в друга. Полностью транс-ретиноевая кислота является наиболее активной формой витамина А [18]. Взаимодействуя с клеточным белком, связывающим ретиноевую кислоту (КБСРК), она поступает

в ядро, где и оказывает свое геномное влияние на клетку, приводя к синтезу многочисленных белков. Избыток ретиноевой кислоты окисляется в неактивную форму с помощью ферментов из семейства цитохрома Р450 (Cytochrome Protein, CYP26A1, CYP26B1 и CYP26C1), а рецептор RAR инактивируется (фосфорилируется) или деградирует в протеосомах [2, 4, 5] (рис. 1).

Эффекты воздействия ретинола на клетку компенсированы несколькими ограничительными механизмами: ферментативными возможностями клетки преобразовывать ретинол в ретиноевую кислоту и при его избытке запасать его в клетке в виде полностью-транс-ретиноловых эфиров, а также способность окислять ретиноевую кислоту до неактивной формы с помощью Р450. При поступлении в клетку непосредственно ретиноевой кислоты основной ограничительный механизм, а именно депонирование ретиноловых эфиров в клетке, отсутствует. В результате ее воздействие на клетку более жесткое, чем у ретинола, что приводит как к более выраженным лечебным, так и к более выраженным токсическим эффектам [19].

Основные эффекты ретиноевой кислоты связаны с ее геномными влияниями. Рецептор ретиноевой кислоты — это гетеродимер, состоящий из двух белковых субъединиц — RAR и RXR. Они относятся ко второму типу ядерных рецепторов, для которых характерно постоянное присутствие в ядре в комплексе с белком-репрессором. Рецептор RAR-RXR — это функциональный макромолекулярный рецепторный комплекс, образованный двумя белками, которые связывают ретиноевую кислоту, регуляторы транскрипции и ДНК для регулирования синтеза белков [2, 21]. Рецептор RAR активируется полностью транс-ретиноевой кислотой и 9-цис-ретиноевой кислотой, RXR — 9-цис-ретиноевой кислотой. Существуют и другие лиганды, отличные от ретиноевых кислот, для активации RXR. Примером являются полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты — докозагексаеновая и арахидоновая [2, 4, 18]. Связывание транс-ретиноевой кислоты с рецептором RAR приводит к высвобождению корепрессорного комплекса и ассоциации с белками-коактиваторами. Вследствие данного процесса происходят транскрипция нижестоящих генов-мишеней и, в конечном счете, изменения в клеточной функции. RARs включают 3 подтипа — альфа, бета и гамма (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  и RAR $\gamma$ ), причем в эпидермисе в 90% в связи с ретиноевой кислотой участвует RAR $\gamma$ . RXRs также встречаются в трех подтипах — альфа, бета и гамма (RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  и RXR $\gamma$ ), из которых в эпидермисе в 90% в связи участвуют RXR $\alpha$  [9, 18, 19]. Таким образом, ретиноевая кислота регулирует многие гены, связанные с клеточным циклом и запрограммированной гибелью клеток. Помимо прямого геномного влияния она может оказывать вмешательство в передачу сигналов других факторов транскрипции [18, 19] (см. рис. 1).

### Воздействие ретинола на клетки кожи

Активная форма ретинола — ретиноевая кислота оказывает разностороннее воздействие на клетки эпидермиса и дермы. Наиболее известный эффект витамина А — регуляция пролиферации. Многочисленными исследованиями доказано, что ретинол стимулирует пролиферацию кератиноцитов базального слоя эпидермиса и эндотелиальных клеток, а также активирует дермальные фибробласты к синтезу

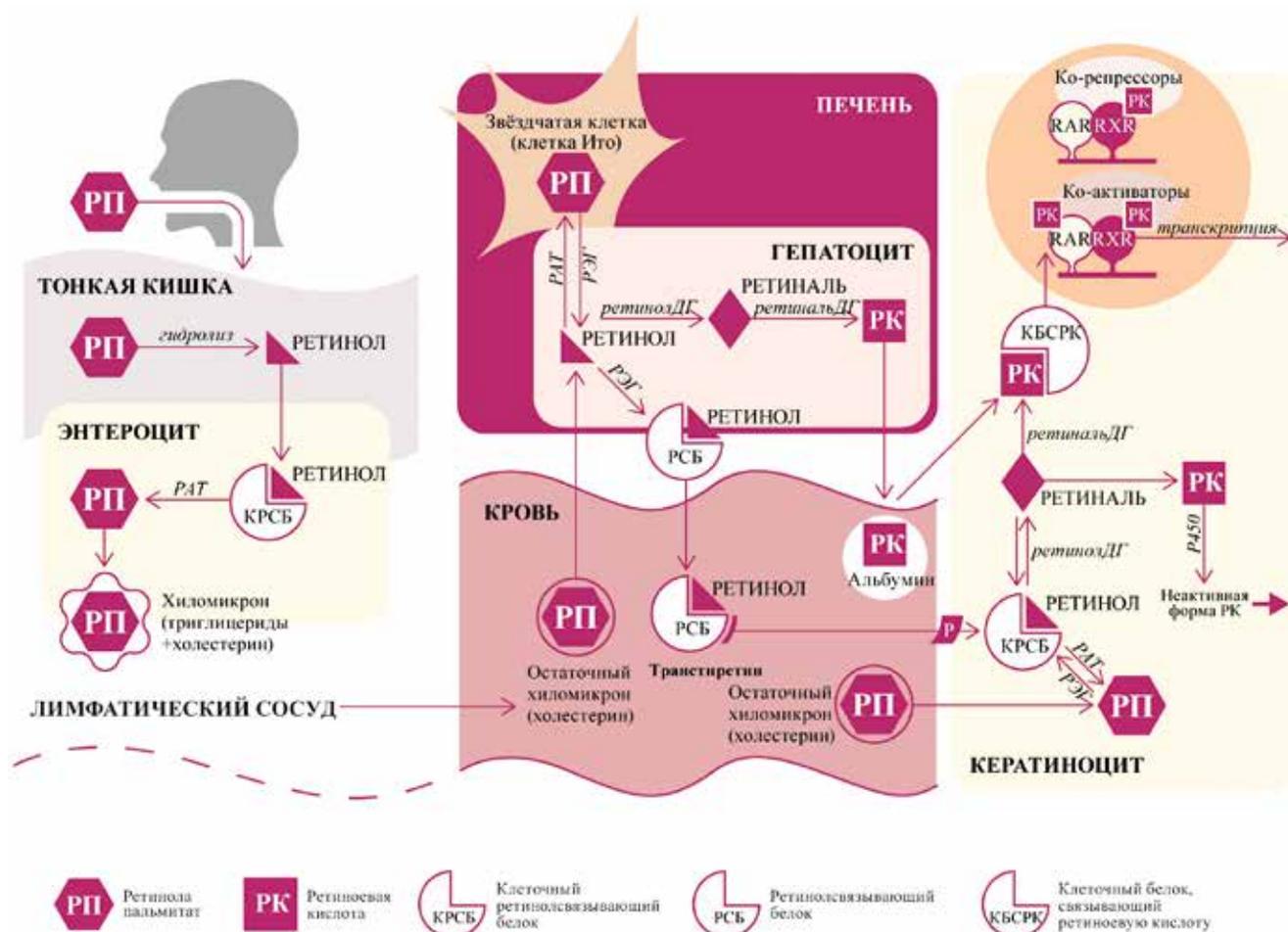


Рис. 1. Внеклеточный и внутриклеточный метаболизм ретинола пальмитата. Ретинола пальмитат (РП) гидролизуется до ретинола в просвете тонкой кишки и поступает в энтероцит. В энтероците ретинол вновь эстерифицируется до эфиров ретинола (преимущественно до РП). Эфиры ретинола (преимущественно РП) в составе хиломикронов из кишечника транспортируются через лимфатические пути и затем через кровеносную систему с остатками хиломикронов — в печень. Внутри гепатоцитов эфиры ретинола гидролизуются до ретинола, связываются с ретинолсвязывающим белком (РСБ) и транстиретином и транспортируются кровью к клеткам-мишеням. Если ретинол не нужен, он хранится в звездчатых клетках печени в форме ретиноловых эфиров (преимущественно РП). Ретиноиды достигают клеток-мишеней в основном в виде ретинола в комплексе с РСБ, но также в клетки попадают эфиры ретинола, переносимые остатками хиломикронов, а также полностью транс-ретиноевая кислота (РК), связанная с альбумином. В кератиноците ретинол сначала окисляется до ретиналя, а затем до РК, которая доставляется клеточным белком, связывающим ретиноевую кислоту (КБСРК), в ядро, где активирует RAR-RXR. Условные обозначения: РП — ретинола пальмитат; РК — ретиноевая кислота; Р — рецептор к ретинолсвязывающему белку; КРСБ — клеточный ретинолсвязывающий белок; ПАТ — ретинолацилтрансфераза; ретинолДГ — ретинолдегидрогеназа; ретинальДГ — ретинальдегидрогеназа; РЭГ — ретинилэфиргидролаза

Fig. 1. Extracellular and intracellular metabolism retinol palmitate. Retinol palmitate (RP) is hydrolyzed to retinol in the lumen of the small intestine and enters the enterocyte. In the enterocyte, retinol is again esterified to retinol esters (mainly to RP). Retinol esters (mainly RP) in the composition of chylomicrons are transported from the intestine through the lymphatic pathways and then through the circulatory system with the chylomicron remnants to the liver. Inside the hepatocytes, retinol esters are hydrolyzed to retinol and bound to retinol-binding protein (RBP) and transthyretin and transported by the blood to target cells. If retinol is not needed, it is instead stored in liver stellate cells in the form of retinol esters (mostly RP). Retinoids reach target cells mainly in the form of retinol in complex with retinol-binding protein, but retinol esters carried by chylomicron remnants, as well as completely trans-retinoic acid bound to albumin also enter the cells. In keratinocytes, retinol is first oxidized to retinal, and then to all-trans-retinoic acid, which is delivered by cellular retinoic acid-binding protein (KBRP) to the nucleus, where it activates RAR-RXR. Note: RP — retinol palmitate; RK — retinoic acid; P — retinol-binding protein receptor; KRSB — cellular retinol-binding protein; PAT — retinol acyltransferase; ретинолДГ — retinol dehydrogenase; ретинальДГ — retinal dehydrogenase; РЭГ — retinyl ether hydrolase

белков внеклеточного матрикса кожи: коллагена I и III типов, фибронектина и эластина, гликозаминогликанов [22, 23]. Кроме того, было доказано, что ретинол играет важную роль в блокировании активности коллагеназы, таким образом предотвращая деградацию коллагена. Обнаружена способность ретинола влиять и усиливать способность к адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов. Как следствие этих воздействий происходит утолщение эпидермиса, усиливаются механическая прочность кожи и гидратирующая способность кожи, оказывается

положительное влияние на ангиогенез. За счет двойных связей ретинола пальмитат регулирует окислительно-восстановительные процессы, легко окисляясь в составе мембран, изменяет их проницаемость и биосинтез компонентов мембран, оберегая клетки от кислород-зависимых типов апоптоза [1, 5, 6, 22].

Все вышеизложенное делает ретинола пальмитат одним из средств, усиливающих регенераторные способности кожи, а также позволяет широко использовать его в косметике в качестве вещества, замедляющего старение кожи. Антивозрастные эффекты ретинола

включают также ингибирование УФ-индукции матриксных металлопротеиназ [5, 6, 19, 22, 23].

Многие эффекты витамина А носят дозозависимый характер. Высокие дозы ретинола пальмитата способствуют снижению салоотделения. Данное обстоятельство связано с тем, что число митозов в себоцитах под действием витамина А увеличивается, но они не успевают накопить достаточное количество липидов, прежде чем погибнуть (таблица) [1].

Интересна и мало изучена регуляция ретинола пальмитатом процессов ороговения. Наиболее старая теория основана на постулате о задержке терминальной дифференцировки кератиноцитов под действием ретинола. По-видимому, это происходит на уровне зернистого слоя эпидермиса. Морфологическим проявлением данного процесса является его утолщение (гранулез). Благодаря этому клетки могут дольше синтезировать продукты дифференцировки, например, такие как кератогиалин, и достигать полноценного созревания [1, 24, 25]. Более новые данные позволяют предполагать, что под действием активного метаболита ретинола пальмитата (ретиноевой кислоты) происходит «модифицирование процессов кератинизации», а именно ингибирование одних и усиление экспрессии других генов, ответственных за дифференцировку. Косвенно на это указывает и то, что ретиноевая кислота по-разному воздействует на разные типы клеток. Она может действовать как ингибитор или индуцирующий фактор основных клеточных процессов. Известно и доказано на сегодняшний момент, что ретиноевая кислота участвует в регуляции 3346 генов, присутствующих в хромосомах [26, 27]. Сообщалось о различном влиянии ретиноидов на пролиферацию и апоптоз в зависимости от зрелости клеток, а также в зависимости от того, нормальные это или патологические клетки, и, наконец, от условий проведения эксперимента (*in vitro* или *in vivo*). Возможно, что при разных патологических поломках в генах, ответственных за терминальную дифференцировку кератиноцитов, ретиноевая кислота может проявлять разные эффекты на клеточный геном в зависимости от исходящих внеклеточных и внутриклеточных сигналов. Необходимы дополнительные исследования, которые требуют условий *in vivo*,

и на группах пациентов с наследственными болезнями ороговения, чтобы подтвердить или опровергнуть данную гипотезу [26–29]. И какие бы теории ни выдвигались, доказанным является тот факт, что под действием ретинола пальмитата происходит улучшение состояния рогового слоя эпидермиса, проявляющееся в снижении трансэпидермальной потери воды. Его высокие дозы способствуют усилению отшелушивания верхней части рогового слоя эпидермиса, что наиболее благоприятно для лечения гиперкератоза (таблица) [1, 26].

Ретинола пальмитат обладает противоопухолевой активностью в отношении развития эпителиальных опухолей различной органной локализации. Эффекты эти в большей степени профилактические, нежели лечебные. Прежде всего это связано с тем, что ретиноевая кислота за счет негеномной или неканонической активности активирует регуляторные белки и сигнальные пути, включая протеинкиназы, известные своим участием в канцерогенезе и опухолевой прогрессии. Введение в организм повышенных доз ретинола значительно снижает канцерогенный эффект полициклических ароматических углеводородов в отношении эпителиальных тканей. Известно, что прием ретинола в значительной степени связан со снижением риска развития меланомы [1, 18, 19, 30].

#### Ретинола пальмитат и иммунные реакции в организме

Ретинола пальмитат наиболее известен как «противоинфекционный» витамин. Он оказывает множество иммуностимулирующих эффектов: усиливает миелопоэз, увеличивает пролиферацию и активность Т-цитотоксических лимфоцитов, фагоцитоз и секрецию иммуноглобулинов А, G, интерферона; стимулирует активность компонентов комплемента, пропердина при инфекционных заболеваниях; оберегает иммунные клетки от кислород-зависимых типов апоптоза. Важным является и тот факт, что даже в малых дозах витамин А способен стимулировать цитотоксичность, опосредованную Т-клетками. Данные эффекты позволяют с успехом использовать ретинола пальмитат в комплексном лечении таких инфекционных заболеваний, как корь, пневмония, дизентерия, трахеит, бронхит, ОРВИ и даже туберкулез кожи [1, 12, 18, 31, 32].

Таблица. Дозозависимое действие ретинола пальмитата [1, 12, 17, 38]  
Table. Dose-dependent effect of retinol palmitate [1, 12, 17, 38]

	Низкие дозы до 1000 МЕ/кг в сутки у детей (до 50 000 МЕ в сутки у взрослых)	Средние дозы от 1000 до 5000 МЕ/кг в сутки у детей (50 000–250 000 МЕ в сутки у взрослых)	Высокие дозы от 5000 МЕ/кг в сутки у детей (от 250 000 МЕ в сутки у взрослых)
Пролиферация/регенерация	+	+++	+++
Снижение салоотделения	–	+	+++
Моделирование и торможение терминальной дифференцировки	–	++	+++
Отшелушивание и нарушение межклеточных контактов, апоптоз	–	-/+	+++
Тератогенность	Не более 6600 МЕ в сутки	++++	++++
Токсичность	–	~ более 3600 МЕ/кг в сутки	++

Проводятся исследования по возможности применения витамина А при лечении SARS-CoV-2 с обнадеживающими результатами. Результаты научных работ показывают, что механизмы действия витамина А против SARS-CoV-2 включают усиление иммунных реакций, ингибирование воспалительной реакции и биологических процессов, связанных с активными формами кислорода. Доказано, что полностью транс-ретиноевая кислота проявляет мощную противовирусную активность против всех вариантов SARS-CoV-2 [20, 32].

Без витамина А невозможно формирование иммунологической толерантности к непатогенным чужеродным белковым молекулам, а также к бактериям-комменсалам. На сегодняшний день известно, что дифференцировка и пролиферация Т-регуляторных клеток в кишечнике требуют присутствия ретиноевой кислоты. Субпопуляции данных лимфоцитов поддерживают устойчивый гомеостаз в кишечнике в отношении микробиоты и пищевых компонентов и подавляют воспалительные реакции [18, 33]. В исследовании также отмечено, что присутствие ретиноевой кислоты способствует подавлению дифференцировки Т-хелперов в Th17 в ответ на стимуляцию клеток кожи и сальных желез *Cutibacterium acnes* [34].

### Применение ретинола пальмитата при лечении кожных заболеваний

В современной международной практике для лечения пациентов используют несколько поколений ретиноидов. Ретиноиды представляют собой класс соединений, полученных из витамина А или имеющих структурное и/или функциональное сходство с витамином А [35].

1-е поколение — неароматические ретиноиды (витамин А): ретинол и его эфиры, которые нашли широкое применение в лечении кожной патологии. Так, известно, что ретинола пальмитат применяют в терапии мультифакториальных (псориаз, атопический дерматит вне обострения) заболеваний; нарушений салоотделения (себорея, акне); нарушений процессов ороговения (роговая экзема, лейкоплакия, наследственные болезни ороговения); нуждающихся в усиленной регенерации (ожоги, раны, отморожения, буллезный эпидермолиз, доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли). К первому поколению относятся также активные формы ретинола — третриноин, изотретриноин, алитретриноин. Первые два используют прежде всего для лечения акне, а алитретриноин с успехом применяют в терапии саркомы Капоши и тяжелых форм экземы [4, 15, 18, 36].

2-е поколение — моноароматические ретиноиды: этретинат и ацитретин наиболее эффективны при лече-

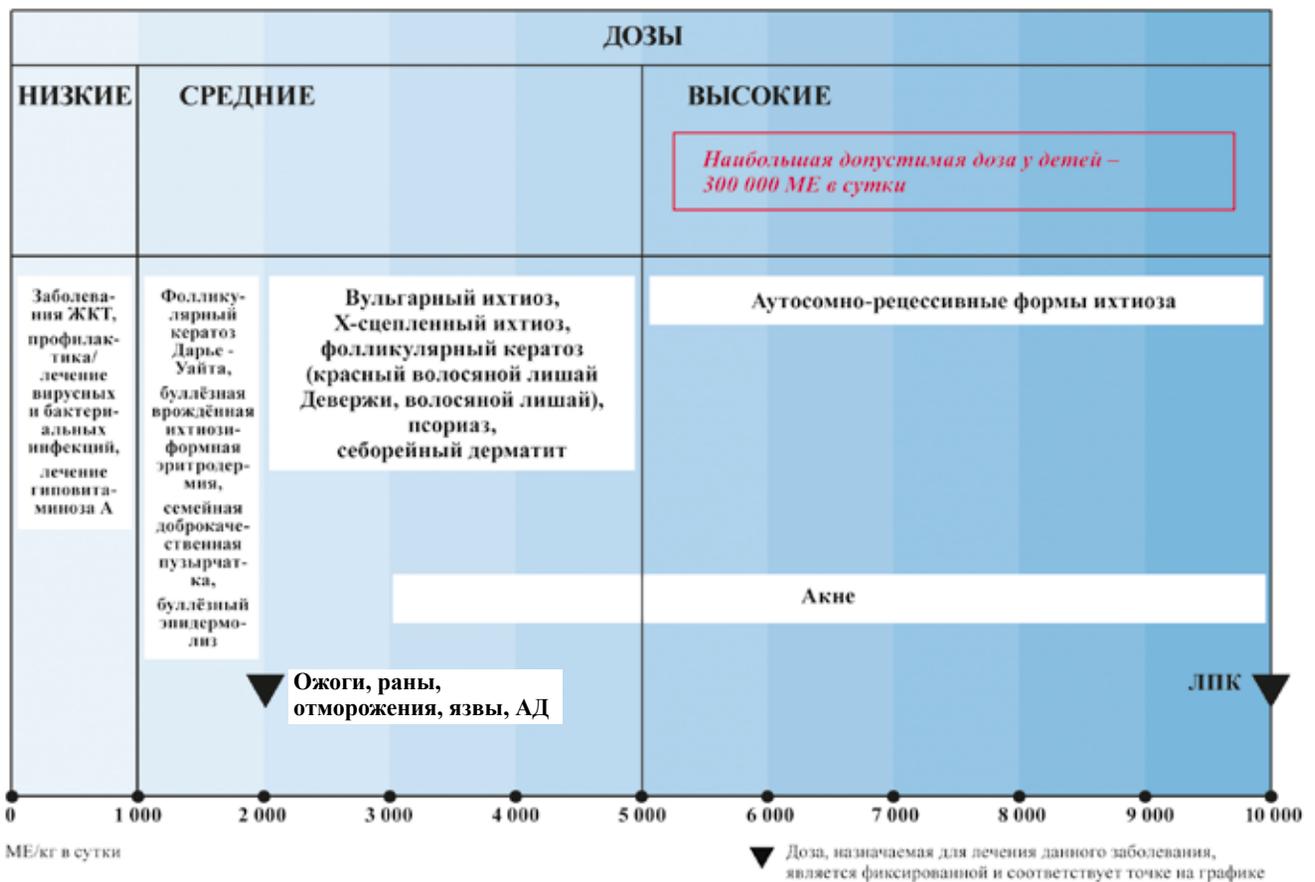


Рис. 2. Технология применения ретинола пальмитата в детской и подростковой дерматологической практике. Масса тела подростка не должна превышать 50 кг. При более высоком весе пациента следует пользоваться дозировками, предназначенными для взрослой возрастной группы. Условные обозначения: АД — атопический дерматит; ЛПК — ладонно-подошвенные кератодермии

Fig. 2. Technology of retinol palmitate use in pediatric and adolescent dermatological practice. The body weight of a teenager should not exceed 50 kg. With a higher patient weight, dosages intended for the adult age group should be used. Note: АД — atopic dermatitis; ЛПК — palmar-plantar keratoderma

нии болезней ороговения, а топический мотретирид — при акне [2, 18, 19, 36].

3-е поколение — полиароматические ретиноиды. Они избирательно связывают те или иные рецепторы ретиноидов. Их действие менее разностороннее и более узконаправленное. К ним причисляют тазаротен, который используют в лечении псориаза и акне, бексаротен — в лечении Т-лимфомы, адапален — в лечении акне [2, 18, 19, 36].

4-е поколение — гетероциклические соединения. К ним относят трифаротен — первый селективный агонист RAR $\gamma$ , предназначенный для лечения акне и депигментации кожи, и пираноны. Последние еще не вошли в медицинскую практику и находятся на стадии исследований. Известно, что эти вещества будут иметь узконаправленный спектр применения в профилактике старения кожи [18, 19, 36, 37].

Отличительной особенностью 2-го поколения ретиноидов является то, что они с химической точки зрения не «истинные» ретиноиды, поскольку не содержат в своей структуре ядра витамина А ( $\beta$ -иона), не родственны организму человека и не включаются в метаболические пути витамина А, хотя и обладают биологическими эффектами, свойственными ретинолу. 3-е и 4-е поколения ретиноидов отличаются от витамина А не только по формуле, но и по многим параметрам биологической активности из-за избирательного воздействия на ядерные рецепторы, так что во многих литературных источниках такие вещества называют ретиноидоподобными соединениями или веществами с А-витаминоподобной активностью [36].

Надо отметить, что российская дерматология сделала достаточно много для внедрения в практическую медицину ретинола пальмитата. В Центральном кожно-венерологическом институте (ныне ГНЦДК) и в городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко под руководством профессора В.Н. Мордовцева были исследованы и пролечены группы больных с различными дерматозами, в том числе и уникальные группы с наследственными болезнями ороговения. В результате были подобраны схемы лечения и дозы ретинола пальмитата, подходящие для эффективной терапии того или иного заболевания [12, 38].

Показаниями к системной терапии витамином А являются распространенные высыпания; тяжелые формы дерматозов; поражение помимо кожи ногтей пластинок и волос; неэффективность местной терапии; затрудненность самостоятельной местной терапии (локализация высыпаний в средней части спины, необходимость обработки стоп при заболеваниях позвоночника и т. д.); настойчивое желание больного при отсутствии противопоказаний [12, 38].

Следует помнить, что у лиц с почечной недостаточностью и нарушением функции печени и поджелудочной железы можно применять только наружные средства на небольшие по площади участки кожи. Им следует отдать предпочтение также при выраженном ожирении, сердечной недостаточности II–III ст., алкоголизме и у лиц пожилого возраста. При назначении препарата женщинам следует убедиться в использовании ими надежной контрацепции. Препарат в средних и высоких терапевтических дозах не назначают женщинам, планирующим беременность, беременным и кормящим грудью [12].

Как правило, возможность появления признаков токсичности определена на дозах длительного потре-

бления витамина А в количестве 25 000–33 000 МЕ в день у взрослого человека [13]. Однако для препаратов на масляной основе (эфиры ретинола) согласно данным последнего метаанализа (291 случай) порог этот, возможно, существенно выше. В исследовании доказано, что хронический гипervитаминоз А у взрослого человека индуцируется после ежедневного длительного приема 2 мг ретинола/кг в препаратах на масляной основе [39]. 1 мг ретинола пальмитата соответствует 1817 МЕ. Соответственно при лечении многих кожных заболеваний ретинола пальмитатом в дозе, не превышающей 3634 МЕ/кг в сутки, скорее всего, невозможно сформировать клинические признаки хронических токсических реакций у пациентов. Безусловно, это правило действует лишь при условии, что у пациента не выявлено до лечения нарушений в работе печени и почек (таблица) [12, 39].

#### **Принцип применения ретинола пальмитата в дерматологической практике**

Ретинола пальмитат используется как основное или вспомогательное средство в комплексной терапии достаточно большого спектра дерматозов. Принцип применения основан непосредственно на клинических исследованиях и подтвержден существующими экспериментальными данными [1, 12, 24]. В лечении придерживаются следующего алгоритма. Если ретинола пальмитат необходим для улучшения эпителизации и укрепления эпидермального барьера, необходимо использовать средние терапевтические дозы. Для лечения нарушений процессов ороговения в зависимости от тяжести патологического состояния используют средние и высокие терапевтические дозы. Нарушение процессов салоотделения и выраженные гиперкератотические проблемы лучше поддаются лечению высокими терапевтическими дозами. Многие кожные процессы регрессируют на дозах витамина А, не приводящих к проявлениям хронической токсичности (рис. 2) [1, 12, 15, 36]. Рассмотрим примеры лечения различных нозологий ретинола пальмитатом.

#### **Лечение наследственных дерматозов**

Вульгарный ихтиоз — наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Основной дефект связан с нарушением экспрессии белка кератогиалиновых гранул профилаггина. Не исключается возможность вовлечения нескольких генов, один из которых влияет на экспрессию профилаггина (FLG), другой — на каспазу-14 (CASP14), обеспечивающую деградацию филаггина [38, 40]. Морфологически дефект выражается в отсутствии зернистого слоя эпидермиса, клинически — в наличии сухости кожи и шелушения, наиболее заметных на разгибательных поверхностях конечностей, фолликулярного гиперкератоза, складчатости ладоней и подошв. Экспрессивность вульгарного ихтиоза варьиабельна, встречаются abortивные формы заболевания, для которых характерна сухость кожи с незначительным шелушением и повышенная складчатость ладоней и подошв [39, 40].

Данная нозологическая форма ихтиоза хорошо поддается терапии ретинола пальмитатом [12]. Продолжительность лечения до 12 недель, перерывы между курсами составляют 2–3 месяца. Детям назначают от 2000 до 5000 МЕ/кг в сутки. Суточная доза для детей не должна превышать 200 000 МЕ в сутки. Доза

для взрослых составляет 100 000–200 000 МЕ в сутки. При abortивных формах ихтиоза доза уменьшается до 50 000 МЕ в сутки. Наружно применяют смягчающие и кератолитические средства, содержащие глицерин, парафин, мочевины, альфа-гидроксикислоты, ванны. При отмене ретинола пальмитата, но сохранении слабо выраженных симптомов заболевания назначают топические препараты с ретинола пальмитатом: мази с ретинола пальмитатом 0,5%, мази с ретинола пальмитатом, альфа-токоферола ацетатом и колекальциферолом и другие [12, 40].

Ладонно-подошвенные кератодермии составляют обширную гетерогенную группу болезней наследственного или приобретенного характера, в клинической картине которых присутствуют диффузные или очаговые утолщения рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв, реже в сочетании с кератозами другой локализации [41]. Наследственные кератодермии обусловлены мутациями в генах, кодирующих образование кератинов и белков клеточной оболочки. Различают кератодермии с аутосомно-доминантным (кератодермия Унны–Тоста, кератодермия эпидермолитическая, кератодермия мулирирующая Фовинкеля, кератодермия Бушке–Фишера, кератодермия Сименса) или аутосомно-рецессивным (болезнь острова Меледа, кератодермия Папийона–Лефевра) типом наследования. Морфологические и клинические проявления зависят от генетического дефекта [42, 43].

В лечении наследственных ладонно-подошвенных кератодермий (за исключением кератодермии эпидермолитической) используют высокие терапевтические дозы ретинола пальмитата. Необходимо назначать ретинола пальмитат у детей в дозе 10 000 мг/кг/сут (но не более 300 000 МЕ в сутки); у взрослых не менее 300 000 МЕ (по решению врачебной комиссии до 600 000 МЕ в сутки). Курс лечения 2 месяца. В перерыве между курсами и во время лечения ретинола пальмитатом необходимо применять кератолитические средства с 30–50% мочевиной, 5–10% салициловой кислотой и другие [12].

Лечение эпидермолитической кератодермии принципиально отличается от лечения других форм кератодермий. Это связано с тем, что высокие терапевтические дозы ретинола пальмитата, как, впрочем, и других ретиноидов, снижают механическую прочность межклеточных контактов эпидермиса, уменьшают количество десмосом, увеличивают клеточные потери кератиноцитов, способствуют формированию кератиноцитов с признаками аномалии дифференцировки [1, 17]. При выраженном гиперкератозе данные свойства ретиноидов улучшают отшелушивание и приводят к эффективному лечению, тогда как при заболеваниях, связанных с дезорганизацией межклеточных контактов, — ухудшают патологический процесс. Между тем средние терапевтические дозы ретинола пальмитата улучшают межклеточную адгезию, усиливают регенераторные свойства кожи, положительно влияют на процессы ороговения. В связи с этим их назначение показано при таких заболеваниях, как врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия, фолликулярный дискератоз, доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли, эпидермолитическая кератодермия, буллезный эпидермолиз [4, 5, 12, 22, 38]. Все вышеперечисленные патологические процессы связаны с нарушением межклеточных связей. При врожденной буллезной ихтиозиформной эритро-

дермии и эпидермолитической кератодермии пузыри формируются за счет лизиса клеток эпидермиса под роговым слоем [22, 39, 43]. При фолликулярном дискератозе внутриэпидермальные щели расположены непосредственно над базальным слоем, и в них содержатся акантолитические клетки. Эти клетки лишены межклеточных мостиков из-за дегенеративных изменений [43]. При доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро–Хейли–Хейли выявляют супрабазальное нарушение связи между клетками эпидермиса и изменение молекулярно-биологических процессов дифференцировки клетки [44, 45].

При данных заболеваниях доза ретинола пальмитата подбирается индивидуально. Следует начинать с минимальной дозы, которая у детей составляет 1000 мг/кг в сутки, у взрослых — 50 000 МЕ в сутки. При неэффективности доза повышается постепенно до минимально эффективной. Курс лечения до 3 месяцев [12, 38].

Безусловно, в терапии каждого из перечисленных заболеваний есть свои нюансы. Так, при лечении буллезной ихтиозиформной эритродермии предпочтение следует отдать ацитретину. Здесь также следует придерживаться постепенного увеличения дозы, начиная с 10 мг в сутки до минимально эффективной (обычно не более 25–35 мг в сутки) [39]. При доброкачественной семейной хронической пузырчатке Гужеро–Хейли–Хейли альтернативным методом лечения может быть применение средних доз глюкокортикостероидов (25–30 мг в сутки), так как доказаны некоторые аутоиммунные аспекты ее патогенеза [45].

При буллезном эпидермолизе ретинола пальмитат назначают для улучшения эпителизации. Курсы терапии длительностью 1–2 месяца назначают 2 раза в год [12, 46].

#### Лечение акне ретинола пальмитатом

Ретинола пальмитат, так же как и изотретиноин, оказывает действие на все звенья патогенеза акне: уменьшает ороговение в устьях сально-волосяных фолликулов и вследствие этого улучшает отток кожного сала; снижает салоотделение; усиливает пролиферацию эпителиоцитов (заживляющий эффект, уменьшение рубцевания). Изотретиноин обладает более выраженным действием. Однако сравнительные исследования острой токсичности ретиноидов 1-го поколения на лабораторных животных доказали, что основным параметром, характеризующим острую токсичность данных химических соединений, а именно средняя летальная доза (LD50), у РП в 1,9 раза выше, чем у 13-цис ретиноевой кислоты и в 1,3 раза выше, чем у ретинола ацетата, что безусловно характеризует его как менее токсичную для организма субстанцию [2, 15, 36, 47].

Показаниями к применению ретинола пальмитата являются: 1) тяжелые формы угрей (кистозная, конглобатная) с образованием атрофических и келоидных рубцов при невозможности использования системного изотретиноина (экономические причины); 2) папулопустулезная форма акне (средней и тяжелой степени тяжести) при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, аллергических реакциях, антибиотикорезистентности и дисбактериозе, вызванном лечением системными антибиотиками; 3) нежелание пациента использовать наружные средства или системные антибиотики и другое [12].

Описано несколько схем назначения ретинола пальмитата при акне. Наиболее известная обладает эффективностью при папуло-пустулезной форме акне средней и тяжелой степени тяжести. Доза ретинола пальмитата рассчитывается по формуле 3300 МЕ, или 1 капля/кг в сутки. Курс лечения составляет полгода. Доза во время курса не снижается. Комплексная терапия данной дозой РП в сочетании с традиционными топическими средствами (бензоилпероксид, антибиотики и т.д.), предназначенными для лечения акне, будет способствовать наиболее выраженному терапевтическому эффекту [48].

Существует схема лечения вульгарных угрей с использованием более высоких доз РП. В этом случае доза препарата не менее 300 000 МЕ (по решению врачебной комиссии до 600 000 МЕ в сутки), но предпочтительное ее назначение и эффективность при той или иной степени тяжести акне не доказана. Кроме того, во время лечения такими высокими дозами РП также необходим контроль за общим и биохимическим

анализами крови (показатели функции печени и почек) 1 раз в месяц, как и при лечении системным изотретиноном [12].

### Заключение

Лечение ретинола пальмитатом многочисленных кожных заболеваний сохраняет свою актуальность и на современном этапе развития медицины. Эффективность лечения данной формой витамина А во многом зависит от правильно подобранной дозы. Кроме того, это один из самых безопасных методов терапии. Ретинола пальмитат остается экономически доступным средством для всех слоев населения. В России препараты, содержащие ретинол, входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Следует помнить, что данный препарат используют не в качестве монотерапии, а в комплексной терапии, наряду с теми системными и наружными препаратами, которые необходимы для успешного контроля того или иного патологического процесса. ■

## Литература/References

1. Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т. Фармакологическая активность ретинола пальмитата. Ретиноиды. 2014;33:12–18 [Nozdrin VI, Kon IYa, Guzev KS, Volkov YuT. Pharmacological activity of retinol palmitate. Retinoidy. 2014;33:12–18. (In Russ.)]
2. Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы). Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):18–23 [Matushevskaja EV, Svirshchevskaja EV. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature). Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018;17(5):18–23. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705118
3. Onnis G, Chiaverini C, Hickman G, Dreyfus I, Fischer J, Bourrat E, et al. Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):46. doi: 10.1186/s13023-018-0783-9
4. Conaway HH, Henning P, Lerner UH. Vitamin A metabolism, action, and role in skeletal homeostasis. Endocr Rev. 2013;34(6):766–797. doi: 10.1210/er.2012-1071
5. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and wound healing. Nutr Clin Pract. 2019;34(6):839–849. doi: 10.1002/ncp.10420
6. Polcz ME, Barbul A. The role of vitamin A in wound healing. Nutr Clin Pract. 2019;34(5):695–700. doi: 10.1002/ncp.10376
7. Bar-El-Dadon S, Reifen R. Vitamin A and the epigenome. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(11):2404–2411. doi: 10.1080/10408398.2015.1060940
8. Wołoszynowska-Fraser MU, Kouchmeshky A, McCaffery P. Vitamin A and retinoic acid in cognition and cognitive disease. Annu Rev Nutr. 2020;40:247–272. doi: 10.1146/annurev-nutr-122319-034227
9. Soares MM, Silva MA, Garcia PPC, Silva LSD, Costa GDD, Araújo RMA, et al. Effect of vitamin A supplementation: a systematic review. Cien Saude Colet. 2019;24(3):827–838. doi: 10.1590/1413-81232018243.07112017
10. Levin MS. Vitamin A: Absorption, Metabolism, and Deficiency. In: Encyclopedia of Gastroenterology. New York: Elsevier; 2004. P. 616–618.
11. Збарский Б.И., Иванов И.И., Мардашев С.Р. Биологическая химия. 5-е изд. Ленинград: Медицина; 1972. 582 с. [Zbarsky BI, Ivanov II, Mardashev SR. Biologicheskaja himija. (Biological chemistry). 5th ed. Leningrad: Medicina; 1972. 582 p. (In Russ.)]
12. Ноздрин К.В., Коколина В.Ф., Картелищев А.В., Альбанова В.И., Родионова Г.М. Технологии системной ретинолотерапии в пе-
- диатрической практике. Методические рекомендации. М.: Ретиноиды; 2016. С. 20–39 [Nozdrin KV, Kartelishchev AV, Albanova VI, Rodionova GM. Tehnologii sistemnoj retinoterapii v pediatricheskoj praktike. Metodicheskie rekomendacii. (Technologies of systemic retinotherapy in pediatric practice. Methodological recommendations). Moscow: Retinoidy; 2016. P. 20–39 (In Russ.)]
13. Vitamin A. Linus Pauling Institute. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-A> (28 August 2022)
14. WHO Global database on Vitamin A deficiency. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. Geneva: World Health Organization; 2009. P. 1–12.
15. Opinion of the scientific committee on consumer safety (SCCS) – Final version of the opinion on vitamin A (retinol, retinyl acetate and retinyl palmitate) in cosmetic products. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;84:102–104. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.017
16. Zhong G, Seaman CJ, Paragas EM, Xi H, Herpoldt KL, King NP, et al. Aldehyde oxidase contributes to all-trans-retinoic acid biosynthesis in human liver. Drug Metab Dispos. 2021;49(3):202–211. doi: 10.1124/dmd.120.000296
17. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. Фармакологические свойства биологически активных форм витамина А. Ретиноиды. 1995;2:12–28 [Nozdrin VI, Volkov YuT. Pharmacological properties of biologically active forms of vitamin A. Retinoidy. 1995;2:12–28. (In Russ.)]
18. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. Nutrients. 2021;13(5):1703. doi: 10.3390/nu13051703
19. Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):60–70 [Al'banova VI. The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):60–70. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1220
20. Tong L, Wang L, Liao S, Xiao X, Qu J, Wu C, et al. Retinol derivative inhibits SARS-CoV-2 infection by interrupting spike-mediated cellular entry. mBio. 2022;13(4):e0148522. doi: 10.1128/mbio.01485-22
21. Еникеев А.Д., Комельков А.В., Аксельрод М.Е., Чевкина Е.М. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный меха-

- низм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(4):43–50 [Enikeev AD, Komel'kov AV, Aksel'rod ME, Chevkina EM. Non-canonical activity of retinoic acid as a possible mechanism of retinoid resistance in cancer therapy. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2019;18(4):43–50. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50
22. Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(1):56–65. doi: 10.1111/ics.12348
23. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(1):49–57. doi: 10.1111/jocd.12193
24. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи. М.: Ретиноиды; 2006. С. 55–298 [Nozdrin VI, Belousova TA, Al'banova VI, Lavrik OI. Gistofarmakologicheskie issledovaniya kozhi. (Histopharmacological studies of the skin). Moscow: Retinoidy; 2006. P. 55–298 (In Russ.)]
25. Дмитренко С.В., Вернигородский С.В. Морфологическая оценка эффективности лечения ихтиоза с применением ретиноидов. *Наука молодых*. 2015;(2):12–32 [Dmitrenko SV, Vernigorodskij SV. Morphological evaluation of the effectiveness treatment of ichthyosis with the use of retinoids. *Nauka molodyh*. 2015;(2):12–32. (In Russ.)]
26. Törmä H, Bergström A, Ghasifarhani G, Berne B. The effect of two endogenous retinoids on the mRNA expression profile in human primary keratinocytes, focusing on genes causing autosomal recessive congenital ichthyosis. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(8):739–747. doi: 10.1007/s00403-014-1476-4
27. Lee DD, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, Vouthounis C, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Retinoid-responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2009;220(2):427–439. doi: 10.1002/jcp.21784
28. Yaar M, Stanly JR, Katz SI. Retinoic acid delays the terminal differentiation of keratinocytes in suspension culture. *J Invest Dermatol*. 1981;76(5):363–366. doi: 10.1111/1523-1747.ep12520026
29. Griffiths CE, Rosenthal DS, Reddy AP, Elder JT, Astrom A, Leach K, et al. Short-term retinoic acid treatment increases in vivo, but decreases in vitro, epidermal transglutaminase-K enzyme activity and immunoreactivity. *J Invest Dermatol*. 1992;99(3):283–288. doi: 10.1111/1523-1747.ep12616626
30. Zhang YP, Chu RX, Liu H. Vitamin A intake and risk of melanoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102527. doi: 10.1371/journal.pone.0102527
31. Кинаш М.И., Боярчук О.Р. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования. *Вопросы питания*. 2020;89(3):22–32 [Kinash MI, Bojarchuk OR. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Voprosy pitaniya*. 2020;89(3):22–32. (In Russ.)]
32. Li R, Wu K, Li Y, Liang X, Tse WKF, Yang L, et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15784–15796. doi: 10.18632/aging.103888
33. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(5):295–309. doi: 10.1038/nri.2016.36
34. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):366–373. doi: 10.1038/jid.2013.334
35. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatol Treat*. 2017;28(8):684–696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349
36. Устинов М.В. Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):505–512 [Ustinov MV. Hypothesis of the implementation of the anti-relapse effect of systemic isotretinoin on acne. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(4):505–512. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918041505
37. Львов А.Н., Корнят М.С., Игошина А.В., Назаренко А.Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(2):115–128 [L'vov AN, Kornjat MS, Igoshina AV, Nazarenko AR. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(2):115–128. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918021115
38. Мордовцев В.Н., Альбанова В.И., Иванова И.А., Прохоров А.Ю., Сонин Д.Б., Васильчиков В.Г., и др. Ретинола пальмитат в лечении больных с нарушениями кератинизации. *Ретиноиды*. 2014;33:19–26 [Mordovcev VN, Al'banova VI, Ivanova IA, Prohorov AJu, Sonin DB, Vasil'chikov VG, et al. Retinol palmitate in the treatment of patients with keratinization disorders. *Retinoidy*. 2014;33:19–26. (In Russ.)]
39. Myhre AM, Carlsen MH, Bøhn SK, Wold HL, Laake P, Blomhoff R. Water-miscible, emulsified, and solid forms of retinol supplements are more toxic than oil-based preparations. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1152–1159. doi: 10.1093/ajcn/78.6.1152
40. Клинические рекомендации. Ихтиоз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; 2020. [Klinicheskie rekomendacii. Ihtioz. (Clinical recommendations. Ichthyosis). Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov"; 2020. (In Russ.)] [https://cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/clinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ihtioz%2008.10.2020.docx](https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/clinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ihtioz%2008.10.2020.docx) (10 August 2022)
41. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D, Zambruno G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part II: syndromic palmoplantar keratodermas – Diagnostic algorithm and principles of therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):899–925. doi: 10.1111/jdv.14834
42. Paller A, Mancini A. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. New York: Elsevier; 2016. P. 95–119.
43. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. 2-е изд. М.: Медицина; 1999. Т. 2. С. 636–824 [Kozhnye i venericheskie bolezni: rukovodstvo dlja vrachej. (Skin and venereal diseases: a guide for doctors). Ed. by Yu.K. Skripkin, V.N. Mordovtsev. 2th ed. Moscow: Medicina; 1999. Vol. 2. P. 636–824. (In Russ.)]
44. See SHC, Peternel S, Adams D, North JP. Distinguishing histopathologic features of acantholytic dermatoses and the pattern of acantholytic hypergranulosis. *J Cutan Pathol*. 2019;46(1):6–15. doi: 10.1111/cup.13356
45. Хамаганова И.В., Померанцев О.Н., Новожилова О.Л., Новосельцев М.В., Воронцова И.В. Доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли—Хейли без доказанной наследственной предрасположенности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(4):30–33 [Hamaganova IV, Pomerancev ON, Novozhilova OL, Novosel'cev MV, Voroncova IV. Benign chronic Hailey—Hailey pemphigus without proven genetic predisposition. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2015;14(4):30–33. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201514430-33
46. Клинические рекомендации. Врожденный буллезный эпидермолиз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; 2020 [Klinicheskie rekomendacii. Vrozhdenyj bulleznij jepidermoliz. (Clinical recommendations. Congenital epidermolysis bullosa). Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov"; 2020. (In Russ.)] [https://cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/clinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Врожденный%20буллезный%20эпидермолиз,%202020.docx](https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/clinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Врожденный%20буллезный%20эпидермолиз,%202020.docx) (11 August 2022)
47. Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Волков Ю.Т., Поляченко Л.Н., Белоусова Т.А. Изучение безвредности препарата «Мазь Видестим». *Ретиноиды*. 2000;8:8–11 [Nozdrin VI, Yackovskij AN, Volkov YuT, Poljachenko LN, Belousova TA. Investigation of the harmlessness of the drug "Ointment Videstim". *Retinoidy*. 2000;8:8–11. (In Russ.)]

48. Бутарева М.М., Кобяцкая Е.Е., Мещер А.В. Клинический опыт применения масляного раствора ретинола пальмитата у пациентов с папулопустулезной формой акне средней и тяжелой степени. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(4):479–484 [Butareva MM,

Kobjackaja EE, Meczger AV. Clinical experience with retinol oil solution in patients with moderate to severe papulopustular acne. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2022;21(4):479–484 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202221041479

---

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова, К.В. Ноздрин; сбор и обработка материала — С.Ю. Петрова, К.С. Гузев; написание текста — С.Ю. Петрова; редактирование — К.В. Ноздрин, В.И. Альбанова.

---

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova, Konstantin V. Nozdrin; collection and processing of material — Stanislava Yu. Petrova, Konstantin S. Guzev; text writing — Stanislava Yu. Petrova; editing — Konstantin V. Nozdrin, Vera I. Albanova.

---

### Информация об авторах

**\*Петрова Станислава Юрьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: [petrovastanislava@yandex.ru](mailto:petrovastanislava@yandex.ru)

**Альбанова Вера Игоревна** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: [albanova@rambler.ru](mailto:albanova@rambler.ru)

**Ноздрин Константин Владимирович** — к.фарм.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-3585>; eLibrary SPIN: 9884-3751; e-mail: [kvn@retinoids.ru](mailto:kvn@retinoids.ru)

**Гузев Константин Сергеевич** — д.фарм.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4001-8980>; eLibrary SPIN: 3901-8283; e-mail: [guzev3@yandex.ru](mailto:guzev3@yandex.ru)

---

### Information about the authors

**\*Stanislava Yu. Petrova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: [petrovastanislava@yandex.ru](mailto:petrovastanislava@yandex.ru)

**Vera I. Albanova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: [albanova@rambler.ru](mailto:albanova@rambler.ru)

**Konstantin V. Nozdrin** — Cand. Sci. (Pharm.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-3585>; eLibrary SPIN: 9884-3751; e-mail: [kvn@retinoids.ru](mailto:kvn@retinoids.ru)

**Konstantin S. Guzev** — Dr. Sci. (Pharm.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4001-8980>; eLibrary SPIN: 3901-8283; e-mail: [guzev3@yandex.ru](mailto:guzev3@yandex.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 03.10.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 02.02.2023

Submitted: 03.10.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 02.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1321>

# Влияние полиморфизма *3435C>T* гена *ABCB1* на безопасность терапии метотрексатом пациентов с псориазом

© Кубанов А.А.<sup>1,2</sup>, Асоскова А.В.<sup>1,2\*</sup>, Застрожин М.С.<sup>1,3</sup>, Созаева Ж.А.<sup>1</sup>, Сычев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>3</sup> Университет штата Калифорния в Сан-Франциско, Сан-Франциско, США

**Обоснование.** Псориазом больны более 120 миллионов человек в мире, при этом у трети пациентов заболевание имеет среднюю или тяжелую степень. Метотрексат является высокоэффективным препаратом для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако токсичность препарата может ограничивать его применение. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями на метотрексат являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Поскольку пациенты с псориазом вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей. По данным современных исследований для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной токсичности необходимо учитывать индивидуальные особенности его фармакокинетики, которые определяются наличием полиморфизмов генов, кодирующих белки — переносчики метотрексата.

**Цель.** Выявить ассоциации между полиморфизмом *ABCB1* rs1045642 (*3435C>T*) и безопасностью терапии препаратом метотрексат у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в частности, оценить частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и проанализировать их взаимосвязь с генотипами пациентов.

**Методы.** В исследование были включены 75 пациентов с диагнозом псориаз, которые получали терапию препаратом метотрексат в рекомендованных терапевтических дозировках. Данные о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) собирали с помощью структурированного опросника, данных общего и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи. Тяжесть нежелательных лекарственных реакций оценивали при помощи визуальных аналоговых шкал и по шкале выраженности токсичности СТСАЕ (Common Toxicity Criteria for Adverse Event), а также при помощи опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Генотипирование было проведено методом ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты.** Нежелательные лекарственные реакции на метотрексат со стороны желудочно-кишечного тракта были выявлены у 38 пациентов (50,67%). Средний балл по шкале GSRS составил  $7,97 \pm 9,18$ . Анализ частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций показал наличие статистически значимых различий НЛР со стороны ЖКТ: токсическое действие метотрексата чаще отмечалось у носителей аллеля Т полиморфизма *ABCB1* rs1045642 (*3435C>T*) (СС — 2 (14,3%), ТС — 18 (52,9%), ТТ — 18 (66,7%),  $p = 0,006$ ). Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния аллельных вариантов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* на частоту НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта: estimation  $-2,16$ , OR = 8,64, 95% CI OR: 1,78 — 42,01,  $p = 0,008$ .

**Заключение.** Выявлена ассоциация между полиморфизмом *ABCB1* rs1045642 и безопасностью терапии метотрексатом у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Полученные данные можно использовать для персонализации назначения метотрексата пациентам с псориазом.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; псориаз; биомаркеры; метотрексат

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках выполнения государственного задания № 056-00102-22-00 от 11.01.2022.

**Для цитирования:** Кубанов А.А., Асоскова А.В., Застрожин М.С., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма *3435C>T* гена *ABCB1* на безопасность терапии метотрексатом пациентов с псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1321>



# Influence of *ABCB1* 3435C>T polymorphism on methotrexate safety in patients with psoriasis

© Alexey A. Kubanov<sup>1,2</sup>, Anastasiia V. Asoskova<sup>1,2\*</sup>, Michael S. Zastrozhin<sup>1,3</sup>, Zhannet A. Sozaeva<sup>1</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> University of California, San Francisco, USA

**Background.** Methotrexate is a highly effective systemic treatment for moderate to severe psoriasis, but drug toxicity may limit its use. Recent evidence suggests that it is necessary to take into account the individual characteristics of methotrexate pharmacokinetics, which are determined by the presence of polymorphisms of genes encoding methotrexate carrier proteins, to predict the risk of methotrexate-induced toxicity.

**Aims.** The research aim is the assessment of associations of *ABCB1* rs1045642 (3435C>T) polymorphism with methotrexate safety for the patients with moderate and severe forms of psoriasis.

**Materials and methods.** The study included 75 patients diagnosed with psoriasis treated with methotrexate during 21 day. Data on adverse drug reactions were collected using a clinically structured questionnaire, complete and biochemical blood tests, and urinalysis. The severity of adverse drug reactions was assessed using visual analog scales and the CTCAE toxicity scale. The severity of gastrointestinal ADR was assessed using the GSRS questionnaire. Genotyping was carried out by real-time PCR.

**Results.** The gastrointestinal toxicity was detected in 38 patients (50.67%). The mean GSRS score was  $7.97 \pm 9.18$ . Analysis of differences in the incidence of adverse drug reactions showed the presence of statistically significant differences in the frequency of adverse drug reactions in the gastrointestinal tract: the toxic effect of methotrexate was more often observed in carriers of the T allele of the *ABCB1* rs1045642 polymorphism (3435C>T), (CC — 2 (14.3%), TC — 18 (52.9%), TT — 18 (66.7%),  $p = 0.006$ ). Binomial regression demonstrated the presence of a statistically significant effect of the rs1045642 SNP polymorphism of the *ABCB1* gene on the incidence of ADR from the gastrointestinal tract (OR = 8.64,  $p = 0.008$ ).

**Conclusions.** An association of *ABCB1* rs1045642 SNP with the safety of gastrointestinal methotrexate therapy in patients with moderate and severe forms of psoriasis was revealed. The data obtained can be used to personalize the prescription of methotrexate to patients with psoriasis.

**Keywords:** pharmacogenetics; biomarkers; drug safety; psoriasis; methotrexate; SNP; adverse reactions

**Conflict of interest:** the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

**Source of funding:** the study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of Russia as part of the implementation of state assignment No 056-00102-22-00 dated 01/11/2022.

**For citation:** Kubanov AA, Asoskova AV, Zastrozhin MS, Sozaeva ZA, Sychev DA. Influence of *ABCB1* 3435C>T polymorphism on methotrexate safety in patients with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1321>



## Обоснование

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи [1]. Псориаз — хроническое рецидивирующее заболевание, целью терапии которого является получение контроля над течением заболевания и сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций (НЛР) за счет применения препаратов, которые обеспечивают поддержание длительной ремиссии и хорошо переносятся пациентами [2, 3]. Метотрексат (4-дезоксидезокси-4-амино-10-метилфолиевая кислота) является высокоэффективным препаратом для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако токсичность препарата может ограничивать его применение [4]. Согласно данным метаанализа, проведенного J. West и соавт., токсическое действие метотрексата отмечается в среднем у 28,3% пациентов. Наиболее частыми НЛР на метотрексат являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: у 18,2% пациентов отмечаются тошнота и рвота; у 11,1% обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки полости рта и другие мукозиты (гингивиты, язвенные стоматиты, энтериты); у 7,5% отмечают возникновение абдоминальных болей; у 6,6% пациентов — функциональных расстройств кишечника [5]. НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта значительно сказываются на качестве жизни пациентов, что в 13–28% случаев приводит к вынужденному прерыванию лечения [6]. Основным механизмом развития НЛР при терапии метотрексатом — его цитотоксическое влияние на быстро делящиеся клетки организма, а именно угнетение метаболизма фолатов в тканях с высокой пролиферацией клеток, имеющих высокую потребность в пуринах, тимидине и метионине. Поскольку эпителий желудочно-кишечного тракта характеризуется высокой скоростью обновления клеточной популяции, дефицит фолатов является основным механизмом в развитии этой группы НЛР [7]. Пациенты с псориазом часто вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, и в настоящее время не существует алгоритма, способного предсказать индивидуальный ответ пациента на терапию; изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей. В связи с тем, что для терапии псориаза используют низкие дозы метотрексата, измерение концентрации препарата в плазме крови для прогнозирования его токсичности не имеет клинической значимости. В последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в индивидуальной переносимости терапии псориаза [8, 9], они могут позволять прогнозировать развитие около половины неблагоприятных ответов на лечение [10].

На частоту развития НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта могут влиять генетические особенности пациента, а именно наличие полиморфизмов в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата. По данным современных исследований, для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной токсичности необходимо учитывать индивидуальные особенности его фармакокинетики, которые определяются наличием полиморфизмов генов, кодирующих белки — переносчики метотрексата [7, 9, 11].

Биодоступность метотрексата зависит от белков-переносчиков семейства ABC, которые транспортируют молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет желудочно-кишечного тракта, а также от гликопроте-

ина-P (белка ABCB1) — белка-транспортера, который переносит молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет желудочно-кишечного тракта. Ген *ABCB1*, кодирующий гликопротеин-P, обладает значительной степенью полиморфизма. Наибольшее клиническое значение и наибольшую распространенность имеет полиморфизм *3435C>T*, представляющий собой замену цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 3435 [12]. Доказано, что низкий уровень экспрессии *ABCB1* в кишечнике и почках приводит к снижению содержания гликопротеина P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению его субстратов, к которым относится и метотрексат. В результате повышается концентрация метотрексата в плазме крови и возрастает вероятность развития НЛР [13].

## Цель

Выявить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма *ABCB1* rs1045642 (*3435C>T*) с безопасностью терапии препаратом метотрексат у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в частности оценить частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и проанализировать взаимосвязь между частотой и тяжестью НЛР и генотипами пациентов.

## Дизайн исследования

Проспективное исследование было проведено в два этапа: на первом этапе осуществлялось динамическое наблюдение за состоянием пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, находящихся на лечении в круглосуточном стационаре отделения дерматологии, с целью выявления нежелательных лекарственных реакций, которые могли быть ассоциированы с приемом метотрексата, их частоты и тяжести.

С момента включения в исследование осуществляли клиничко-демографическое и лабораторное исследование пациентов, оценивали степень тяжести течения псориаза при помощи Индекса тяжести и распространенности псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), собирали данные о нежелательных лекарственных реакциях с помощью специально разработанного структурированного опросника и данных общего и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи, выполняли анализ причинно-следственной связи между приемом метотрексата и развитием НЛР по шкале Наранжо и по Ливерпульской шкале оценки причины нежелательных эффектов лекарственных средств. Тяжесть нежелательных лекарственных реакций оценивали при помощи визуальных аналоговых шкал и по шкале выраженности токсичности CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Event).

На втором этапе исследования была оценена частота аллелей однонуклеотидного полиморфизма гена *ABCB1* (rs1045642) у данной выборки пациентов и проведен анализ ассоциации между наличием генетического полиморфизма и параметрами безопасности терапии метотрексатом со стороны желудочно-кишечного тракта.

## Критерии соответствия

В исследование было включено 75 пациентов с диагнозом псориаз. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении клинической дерматологии

ФГБУ ГНЦДК Минздрава России и получали терапию препаратом метотрексат в рекомендованных терапевтических дозировках.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

2. Пациенты с клиническими формами псориаза: псориаз обыкновенный, пустулезный псориаз (генерализованный Цумбуша, ладоней и подошв Барбера), псориаз эритродермия, псориаз артропатический.

3. Пациенты, получающие метотрексат в период госпитализации.

Критериями невключения были:

1. Выраженная соматическая патология.  
2. Психотическое состояние или тяжелое психотическое заболевание в анамнезе.

3. Одновременный прием препаратов, влияющих на фармакокинетику и/или фармакодинамику метотрексата.

Критериями исключения были:

1. Отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Включение в исследование происходило в первые 24 часа после первой инъекции метотрексата. От каждого пациента было получено информированное согласие на включение в исследование, и была дана исчерпывающая информация о ходе исследования, его целях и результатах.

### Условия проведения

Работа выполнена на базе ФГБУ ГНЦДК Минздрава России (директор академик РАН, д.м.н., профессор А.А. Кубанов). Фармакогенетические исследования проведены в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2019 по 2021 г., запланированная продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 21 день. В ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

### Описание медицинского вмешательства

#### Клинические методы исследования

Данные о симптоматических нежелательных лекарственных реакциях выявлялись в ходе опроса пациента с помощью специально разработанного клинически структурированного опросника. Вопросы о переносимости терапии метотрексатом задавались пациенту ежедневно с момента включения пациента в исследование на протяжении всего периода госпитализации. В основу принципа разработки опросника легла методика адресного выявления нежелательных лекарственных реакций, эффективность которой была доказана в работе В.М. Цветова «Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе» (2007) [16]: пациенту задавали вопросы относительно наличия каждой из ожидаемых симптоматических нежелательных лекарственных реакций по всем органам и системам.

В случае положительного ответа выраженность НЛР оценивалась пациентом самостоятельно при помощи визуально-аналоговой нумерологической оценочной шкалы с градуировкой от 1 до 10: предлагалось отметить свое восприятие выраженности симптома. Кроме того, выраженность НЛР оценивалась при помощи шкалы выраженности токсичности CTCAE\_v5.0 (Common Toxicity Criteria for Adverse Event, version 5.0, 2017) [17].

Тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта оценивали при помощи специализированного опросника для оценки качества жизни пациентов с учетом симптомов со стороны ЖКТ — GSRS (Gastrointestinal symptoms rating scale) [18]. Опросник включает 15 вопросов, оценивающих дискомфорт пациентов в отношении симптомов боли, рефлюкса, диспепсии, диареи и констипации. Пациент самостоятельно оценивает выраженность совокупности симптомов при помощи адресных вопросов в баллах от 1 до 7. По сумме баллов нами была высчитана токсичность со стороны ЖКТ для каждого пациента.

Для оценки причинно-следственной связи приема метотрексата и НЛР использовалась шкала Наранжо [19]. В исследовании были рассмотрены только те НЛР, которые имели определенную, вероятную, возможную степень связи.

### Лабораторные методы исследования

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлись 4 мл венозной крови, собранные у всех пациентов после подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании в отделении клинической дерматологии ФГБУ ГНЦДК Минздрава России с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с 0,5М ЭДТА. Взятие крови осуществлялось независимо от приема пищи и длительности терапии метотрексатом. Биологические образцы цельной крови были заморожены при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ , затем транспортированы в термомоконтейнерах в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва) для проведения генетического анализа. Выделение ДНК из образцов цельной венозной крови осуществляли с использованием набора реагентов «S-Сорб» (ООО «Синтол», Россия) согласно протоколу производителя. Определение аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма *ABCB1* (C3435T, rs1045642) производилось с помощью коммерческого набора реагентов (ООО «Синтол», Россия) методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Программа амплификации включала в себя этап инкубации при  $95^{\circ}\text{C}$  в течение 3 мин, затем денатурация при  $95^{\circ}\text{C}$  — 15 с и отжиг при  $63^{\circ}\text{C}$  — 40 с в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции детектировали по каналу для флуорофора FAM (карбоксихлорофлуоресцеин, длина волны поглощения 492 нм, длина волны флуоресценции 520 нм) и каналу для флуорофора HEX (гексахлорфлуоресцеин, длина волны поглощения 535 нм, длина волны флуоресценции 556 нм).

### Статистический анализ

Статистический анализ произведен методами параметрической и непараметрической статистики

с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода нормальность распределения выборок оценивали с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка, однородность дисперсий — с помощью *T*-теста Фишера (при сравнении двух выборок) и теста Левена (при сравнении нескольких выборок). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (при статистической мощности  $> 80\%$ ). Для сравнения двух выборок количественных данных использовали *t*-тест Стьюдента либо его непараметрический аналог: *U*-тест Манна–Уитни (Mann–Whitney *U*-test). При сравнении количественных данных нескольких выборок одновременно использовали параметрический одно- и многофакторный дисперсионный анализ (и их непараметрические аналоги: анализ Крускала–Уоллиса (ANOVA) и критерий Джонкхир–Терпстры (при проверке гипотезы сдвига против альтернатив упорядоченности). Сравнение качественных признаков производилось с использованием критерия хи-квадрат Фишера (Fisher's Chi-square test). Влияние одной переменной на другую оценивалось по результатам регрессионного анализа.

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №9 от 13 ноября 2018 г. Результаты проверки протокола исследования признаны удовлетворительными, и результаты исследования рекомендованы к публикации.

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Из числа 75 пациентов, включенных в исследование, было 47 мужчин (62,7%) и 28 женщин (37,3%) в возрасте от 19 до 84 лет. Средняя продолжительность госпитализации составила  $24,6 \pm 8,2$  дня.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалась прогрессирующая стадия псориаза. Пациенты получали метотрексат в форме раствора (торговое название: Метотрексат-Эбеве, производитель Эбеве-Фарма, Австрия), вводимого внутримышечно один раз в неделю. Подбор терапевтической дозы метотрексата был осуществлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2019). Средняя доза метотрексата составила  $14,05 \pm 3,49$  мг. Среднее количество инъекций составило  $3,15 \pm 1,00$ . Все пациенты получали метотрексат в сочетании с фолиевой кислотой, которую принимали в дозировке 5 мг через 12–24 ч после каждой инъекции метотрексата.

#### Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдавшиеся у пациентов с псориазом при терапии метотрексатом

Проявления токсического действия метотрексата развились у 38 пациентов (50,67%). Все пациенты, испытывавшие те или иные НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта, были анкетированы по опроснику тяжести симптомов со стороны органов пищеварения GSRS, оценивающему качество жизни пациентов с учетом жалоб на различные нарушения со стороны ЖКТ. Наиболее часто интенсивность симптомов была оценена пациентами от 1 балла (незначительный дискомфорт)

до 4 баллов (относительно сильный, но терпимый дискомфорт). Максимальный общий балл по шкале составил 27, минимальный — 3. Среднее значение составило  $7,97 \pm 9,18$  балла.

Анализ НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта проводился по каждой категории симптомов индивидуально.

Стоматит был выявлен у 3 пациентов (4%). У двух пациентов проявления развивались на 4–5-й день после первой инъекции метотрексата, у одного пациента — на 3-й день после второй инъекции препарата. Средняя длительность существования симптомов составила 10 дней. Тяжесть проявлений по шкале СТСАЕ у всех пациентов составила 1 балл (слабая токсичность, слабо или умеренно выраженные симптомы, не требующие терапевтического вмешательства), поскольку стоматит проявлялся появлением язв в полости рта и умеренной болезненностью, при этом прием пищи пациентом не был нарушен.

Диарея отмечалась у 17 пациентов (22,67%). Симптомы появлялись, как правило, через несколько часов после инъекции метотрексата, сохранялись на протяжении 2–3 дней, возникали снова при следующей инъекции. Тяжесть проявлений по шкале СТСАЕ у большинства пациентов составила 1 балл, так как стул у пациентов отмечался не более 4 раз в сутки. У трех пациентов стул отмечался до 6 раз в сутки, и тяжесть проявлений по шкале СТСАЕ соответствовала 2 баллам.

Жалобы на тошноту предъявляли 29 пациентов (38,67%). Симптомы возникали спустя в среднем 4,5 ч после инъекции метотрексата и длились в среднем около трех дней (2,96 дня), возобновляясь после повторных инъекций. Пациенты оценивали выраженность тошноты в баллах при помощи визуальной аналоговой шкалы: средний балл составил 6 [6, 8]. Максимальный балл составил 10, минимальный — 3. У пяти пациентов тошнота нарушала привычный режим приема пищи и в связи с этим была расценена в 2 балла по шкале СТСАЕ, у остальных 24 пациентов тошнота приводила только к снижению аппетита и соответствовала 1 баллу. У двух пациентов на фоне приема метотрексата возникала рвота, не потребовавшая специальной регидратационной терапии (СТСАЕ балл = 1).

Двое пациентов отмечали возникновение изжоги спустя 7–12 ч после инъекции метотрексата, длившейся на протяжении 4–6 дней. Изжога проявлялась как неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки.

12 пациентов (16%) предъявляли жалобы на боли в животе различного характера: распирающие, ноющие, тянущие. Один пациент испытывал боли в правом подреберье. Они развивались в течение 1–2 дней после инъекции и были непродолжительны: длительность не превышала 24 часа. Выраженность болей в животе пациенты оценивали по визуальной аналоговой шкале в среднем на  $1,05 \pm 1,54$  балла. По шкале СТСАЕ боль была оценена в 1 балл, так как была умеренной.

Помимо описанных нежелательных лекарственных реакций 33 пациента (44%) описывали другие симптомы, которые были объединены в категорию «диспепсия». Пациенты предъявляли жалобы на урчание в животе, чувство распирания живота воздухом, отрыжку, которую пациенты описывали как высвобождение воздуха из желудка через рот, метеоризм. Пациенты жаловались на дискомфорт в верхней части живота,

дискомфорт в области желудка, ощущение затекания в горло кислой или горькой жидкости из желудка, ощущение неприятной пустоты в желудке. Некоторые пациенты жаловались на сниженную, по сравнению с нормальной, способность к опорожнению кишечника, другие — на чередование жидкого и слишком твердого стула, с преобладанием жидкого стула, внезапную потребность опорожнить кишечник. Диспептические симптомы возникали в течение первых суток после инъекции метотрексата и сохранялись в течение нескольких дней. После последующих инъекций симптомы возобновлялись. Оценка НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта по шкале GSRS также выявила преобладание диспептического синдрома над синдромом абдоминальной боли, рефлюкс-синдрома, диарейного синдрома и синдрома запора.

Структура и выраженность НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта представлены в табл. 1.

**Анализ частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфному маркеру 3435C>T гена ABCB1 (rs1045642) у пациентов с псориазом, получавших метотрексат**

Проанализировано распределение аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 (rs1045642) и соответствие их распределения закону Харди–Вайнберга у пациентов с псориазом, получавших метотрексат.

По результатам генотипирования ABCB1 по полиморфному маркеру rs1045642 у 75 пациентов с псориазом, получавших метотрексат, получены следующие данные (табл. 2):

- количество пациентов, являющихся носителем аллельного варианта дикого генотипа ABCB1 rs1045642 (генотип CC), составило 14 человек (18,67%);

- количество пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма C3435T гена ABCB1 (генотип CT), составило 34 человека (45,33%);
- количество пациентов, являющихся гомозиготными носителями полиморфизма C3435T гена ABCB1 (генотип TT), составило 27 человек (36,00%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга (точный критерий Фишера  $\chi^2 = 0,32$ ;  $p = 0,572$ ).

**Анализ возможной ассоциации между полиморфизмом ABCB1 rs1045642 и возникновением нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта**

Результаты анализа различий частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта между группами пациентов с генотипами rs1045642 CC, CT и TT представлены в табл. 2.

Сравнение между группой пациентов с гомозиготой rs1045642 CC и группой пациентов с остальными генотипами представлено в табл. 3. Для расчета статистической значимости наличия минорного аллельного варианта T rs1045642 с частотой НЛР при применении метотрексата для лечения псориаза обозначено количество аллеля T в генотипе пациента через 0, 1 или 2, где 0 — генотип CC, 1 — генотип CT, 2 — генотип TT. Анализ частоты возникновения НЛР со стороны ЖКТ выявил значимые различия между группами пациентов с генотипами CC, CT и TT rs1045642: проявления токсического действия метотрексата чаще встречались у носителей генотипов CT и TT ( $p = 0,006$ ).

Однако при сравнении групп с генотипом CC и другими генотипами (CT и TT) сила связи осталась

Таблица 1. Структура и выраженность нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта  
Table 1. Structure and severity of gastrointestinal toxicity of methotrexate during psoriasis therapy

Нежелательные лекарственные реакции	Количество пациентов, абс. (отн. %)	Метод оценки выраженности	Степень тяжести/средний балл*
Диспепсия	33 (44%)	CTCAE	1–2
Тошнота	29 (38,67%)	CTCAE	1–2
		ВАШ	2,78 ± 3,55
Рвота	2 (2,67%)	CTCAE	1
Диарея	17 (22,67%)	CTCAE	1–2
Боль в животе	12 (16%)	CTCAE	1
		ВАШ	1,05 ± 1,54
Боль в правом подреберье	4 (5,33%)	CTCAE	1
Стоматит	3 (4%)	CTCAE	1
Изжога	2 (2,67%)	–	–
Все нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта	38 (50,67%)	GSRS	7,97 ± 9,18

\* По шкале CTCAE выраженность оценивалась в степенях тяжести, по GSRS и визуальным аналоговым шкалам (ВАШ) — в баллах.

\* The severity was assessed in degrees of severity according to the CTCAE scale. The severity was assessed in points according to the GSRS and visual analogue scales (VAS).

Таблица 2. Результаты анализа различий частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта между группами пациентов с генотипами *ABCB1 rs1045642 CC, CT и TT*  
 Table 2. The analysis of differences in the incidence of gastrointestinal toxicity of methotrexate in *ABCB1 rs1045642 CC, CT, and TT* patients

Показатель	CC (0), N = 14	CT (1), N = 34	TT (2), N = 27	Достоверность различий (p-value)
Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта	2 (14,3%)	18 (52,9%)	18 (66,7%)	0,006
Стоматит	1 (7,1%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0,407
Диарея	1 (7,1%)	8 (23,5%)	8 (29,6%)	0,261
Тошнота	2 (14,3%)	13 (38,2%)	14 (51,9%)	0,064
Рвота	0 (0,0%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0,290
Изжога	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0,161
Диспепсия	1 (7,1%)	17 (50,0%)	15 (55,6%)	0,008
Боль в животе	1 (7,1%)	11 (32,4%)	14 (51,9%)	0,016
Боль в правом подреберье	0 (0,0%)	2 (5,9%)	2 (7,4%)	0,595

Таблица 3. Результаты анализа различий частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта между группами пациентов с генотипами *ABCB1 rs1045642 CC и CT + TT*  
 Table 3. The analysis of differences in the incidence of gastrointestinal toxicity of methotrexate in *ABCB1 rs1045642 CC and CT + TT* patients

Показатель	CC (N = 14)	CT + TT (N = 61)	Достоверность различий (p-value)
Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта	2 (14,3%)	36 (59,0%)	0,006
Стоматит	1 (7,1%)	2 (3,3%)	0,467
Диарея	1 (7,1%)	16 (26,2%)	0,168
Диарея СТСАЕ-1	0 (0,0%)	14 (23,7%)	0,059
Тошнота	2 (14,3%)	27 (44,3%)	<b>0,053</b>
Рвота	0 (0,0%)	2 (3,3%)	1,000
Изжога	0 (0,0%)	2 (3,3%)	1,000
Диспепсия	1 (7,1%)	32 (52,5%)	<b>0,005</b>
Боль в животе	1 (7,1%)	25 (41,0%)	0,026
Боль в правом подреберье	0 (0,0%)	4 (6,6%)	1,000

неизменной ( $p = 0,006$ ). Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* на частоту развития НЛР со стороны ЖКТ: estimation  $-2,16$ , OR =  $8,64$ , 95% CI OR:  $1,78 - 42,01$ ,  $p = 0,008$ .

При анализе частоты встречаемости отдельных типов НЛР также были выявлены статистически значимые закономерности. Диспепсия оказалась характерна для носителей генотипов СТ и ТТ ( $p = 0,008$ ), тошнота также выявлялась преимущественно у носителей этих генотипов ( $p = 0,05$ ).

При этом при сравнении пациентов, гомозиготных по аллелю С *rs1045642*, с другими взаимосвязь носительства генотипов СТ и ТТ и возникновения диспепти-

ческих явлений стала более выраженной ( $p = 0,005$ ), как и взаимосвязь носительства генотипов СТ и ТТ и возникновения тошноты ( $p = 0,053$ ).

Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* на частоту развития тошноты: estimation  $-1,56$ , OR =  $4,76$ , 95% CI OR:  $0,98 - 23,13$ ,  $p = 0,05$ , а также развития диспепсии: estimation  $-2,66$ , OR =  $14,34$ , 95% CI OR:  $1,76 - 116,57$ ,  $p = 0,013$ .

При анализе частоты возникновения диареи между группами пациентов с разными генотипами достоверной связи не обнаружено ( $p = 0,261$ ), однако при объединении пациентов — носителей аллеля Т в группу с генотипами СТ и ТТ достоверность различий между

частотой возникновения диареи 1-й степени тяжести по шкале СТСАЕ и носительством аллеля Т находилась на уровне вероятности 0,06 ( $p = 0,059$ ).

Боль в животе чаще отмечали носители аллеля Т: СС — 1 (7,1%), СТ — 11 (32,4%), ТТ — 14 (51,9%),  $p = 0,016$ . Объединение носителей аллеля Т в одну группу подтвердило установленную закономерность: СС — 1 (7,1%), СТ + ТТ — 25 (41,0%),  $p = 0,026$ . Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал статистически значимое влияние аллелей полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* на возникновение боли в животе: estimation  $-2,2$ , OR = 9,03, 95% CI OR: 1,109 — 73,5,  $p = 0,04$ .

Анализ таких симптомов, как стоматит, рвота, изжога, боль в правом подреберье, также не выявил статистически значимых различий у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *ABCB1* rs1045642.

### Обсуждение

Высокая эффективность метотрексата и возможность долговременной терапии позволяют считать метотрексат одним из лекарственных средств выбора при лечении тяжелых форм псориаза. Однако развитие нежелательных лекарственных реакций существенно снижает качество жизни пациентов и приверженность к лечению, в связи с чем актуальным является прогнозирование безопасности терапии метотрексатом, в том числе с применением фармакогенетических исследований.

Результаты исследования влияния наличия полиморфизмов гена белка — переносчика метотрексата демонстрируют, что носительство аллеля Т rs1045642 у пациентов с псориазом при терапии метотрексатом ассоциировано с большей частотой нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ: носители му-

тантного аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) чаще отмечали токсическое действие метотрексата.

Возможным объяснением выявленной закономерности может быть накопление метотрексата в организме вследствие его замедленного выведения у носителей минорного аллеля Т *ABCB1* (rs1045642). Предположительно, это обусловлено влиянием полиморфизма гена на функционирование кодируемого им белка-транспортера. Ген *ABCB1* кодирует гликопротеин-Р: вероятно, что у носителей минорного аллеля Т снижается активность этого белка, субстратом которого является метотрексат. Это может приводить к тому, что метотрексат начинает медленнее выводиться из организма. Вследствие этого метотрексат в большем количестве доходит до рецепторов-мишеней, реализуется его цитотоксическое действие, что проявляется в повышении риска развития нежелательных реакций.

### Заключение

Результаты фармакогенетического исследования полиморфизма *3435C>T* гена *ABCB1* могут быть приняты во внимание для повышения безопасности терапии пациентов с псориазом, получающих метотрексат, так как носители минорного аллеля Т имеют повышенный риск развития нежелательных лекарственных реакций, возможно, связанный с генетически детерминированным замедлением выведения метотрексата. Полученные данные могут лечь в основу алгоритма прогнозирования безопасности терапии метотрексатом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, однако для увеличения точности и надежности прогноза необходимо проведение дальнейших исследований для оценки различных проявлений токсического действия метотрексата и выявления других биомаркеров безопасности терапии метотрексатом. ■

## Литература/References

1. Псориаз. Клинические рекомендации. Утверждено Общероссийской общественной организацией «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» 15.01.2020. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации [Psoriasis. Klinicheskie rekomendacii. Utverzhdeno Obshherossijskoj obshhestvennoj organizaciej "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov" 15.01.2020. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava Rossijskoj Federacii (Psoriasis. Clinical recommendations. Approved by the All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists" 15.01.2020. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation) (In Russ.)] <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df389914016777092d.pdf>
2. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
3. Lebowitz M. Clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1 Suppl 1):S59–69. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.031
4. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минаева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(5):86–90 [Chikin VV, Znamenskaya LF, Minaeva AA. Pathogenic aspects of treatment of psoriatic patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;(5):86–90 (In Russ.)]
5. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
6. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):207–211. doi: 10.1136/ard.2004.023408
7. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023
8. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):567–573. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.025
9. Sutherland A, Power RJ, Rahman P, O'Rielly DD. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(8):923–935. doi: 10.1080/17425255.2016.1194394
10. Сычѳв Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2011;(1):3–10 [Sychjov DA. Recommendations for the use of

pharmacogenetic testing in clinical. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011;(1):3–10 (In Russ.)]

11. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Monteiro J, Sousa H, Medeiros R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in portuguese rheumatoid arthritis patients. *toxicological sciences*. 2014;142(1):196–209. doi: 10.1093/toxsci/kfu162

12. Whetstone JR, Gifford AJ, Witt T, Liu XY, Flatley RM, Norris M, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers. *Clin Cancer Res*. 2001;7(11):3416–3422.

13. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(1):13–33. doi: 10.1016/j.cpt.2003.09.012

14. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990;228(2):83–90. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00199.x

15. Stockwell DC, Stonim AD. Quality and safety in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2006;21(4):199–210. doi: 10.1177/0885066606287079

16. Цветов В.М. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе. Диссертация ... кандидата медицинских наук. Челябинск, 2007. 130 с. [Cvetov VM. Monitoring neblagopriyatnykh pobochnykh reakcij lekarstvennykh preparatov v ambulatorno-poliklinicheskom uchrezhdenii na sovremennom etape. Dissertaciya ... kandidata medicinskih nauk (Monitoring of adverse adverse reactions of drugs in an outpatient clinic at the present stage. Dissertation ... candidate of medical sciences). Chelyabinsk; 2007. 130 p. (In Russ.)]

17. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)

18. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRs- a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988;33(2):129–134. doi: 10.1007/BF01535722

19. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(2):223–227. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01361.x

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.А. Кубанов, Д.А. Сычев; получение и обработка данных — А.В. Асоскова, М.С. Застрожин, Ж.А. Созаева; анализ и интерпретация результатов, написание статьи — А.В. Асоскова; утверждение рукописи для публикации — А.А. Кубанов, Д.А. Сычев.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexey A. Kubanov, Dmitry A. Sychev; collection and processing of material, statistical analysis — Anastasiia V. Asoskova, Michael S. Zastrozhin, Zhannet A. Sozaeva; data analysis, text writing — Anastasiia V. Asoskova; editing — Alexey A. Kubanov, Dmitry A. Sychev.

## Информация об авторах

\*Асоскова Анастасия Валерьевна — ассистент; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>; eLibrary SPIN: 5530-9490; e-mail: [stasya.asoskova@mail.ru](mailto:stasya.asoskova@mail.ru)

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

Застрожин Михаил Сергеевич — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>

Созаева Жаннет Алимовна — младший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: [dmitrysychevmapo@gmail.com](mailto:dmitrysychevmapo@gmail.com)

## Information about the authors

\*Anastasiia V. Asoskova — Assistant Lecturer; address: 2/1 bldg 1 Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>; eLibrary SPIN: 5530-9490; e-mail: [stasya.asoskova@mail.ru](mailto:stasya.asoskova@mail.ru)

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

Michael S. Zastrozhin — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>

Zhannet A. Sozaeva — MD, Junior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Dmitry A. Sychev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: [dmitrysychevmapo@gmail.com](mailto:dmitrysychevmapo@gmail.com)

Статья поступила в редакцию: 15.07.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 01.02.2023

Submitted: 15.07.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 01.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1366>

# Изучение распространенности и клинических особенностей экстрагенитальных форм инфекций, передаваемых половым путем (проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование)

© Рахматулина М.Р.<sup>1\*</sup>, Большенко Н.В.<sup>2</sup>, Малеев В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Обоснование.** В предупреждении распространения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), важное значение имеет своевременное выявление экстрагенитальных локализаций возбудителя. Современные исследования демонстрируют широкую распространенность экстрагенитальных форм ИППП не только у мужчин, практикующих секс с мужчинами, но и у гетеросексуальных лиц мужского и женского пола. Однако, согласно российским и ряду зарубежных клинических рекомендаций, в основу скрининга на ИППП включены исследования только уретральных, вагинальных и цервикальных образцов, что приводит к неполной регистрации экстрагенитальных инфекций и способствует дальнейшему распространению ИППП.

**Цель исследования.** Изучить частоту распространенности и клинические особенности экстрагенитальных форм ИППП у гетеросексуальных лиц мужского и женского пола и мужчин, практикующих половые контакты с мужчинами.

**Методы.** В проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование были включены 57 пациентов, имевших в анамнезе незащищенные орогенитальные и/или аногенитальные половые контакты: I группа ( $n = 20$ ) — женщины, практикующие гетеросексуальные половые контакты, II группа ( $n = 9$ ) — мужчины, практикующие гетеросексуальные половые контакты, III группа ( $n = 28$ ) — мужчины, практикующие половые контакты с мужчинами (МСМ). Идентификацию возбудителей ИППП осуществляли методом полимеразной цепной реакции, в качестве независимого дополнительного прямого метода использовался метод определения рибосомальной РНК NASBA.

**Результаты.** Установлен высокий уровень выявляемости ИППП экстрагенитальной локализации: у гетеросексуальных женщин — в прямой кишке (10; 76,9%), в ротоглотке (9; 69,2%) и в конъюнктиве (2; 15,4%); у гетеросексуальных мужчин — в прямой кишке (2; 40%), в конъюнктиве (2; 40%) и в ротоглотке (1; 20%); у МСМ — в прямой кишке (15; 75%), в ротоглотке (11; 55%) и в конъюнктиве (5; 25%); у 14 (36,8%) пациентов установлено инфицирование ИППП более 2 локализаций. В экстрагенитальных очагах у пациенток I группы наиболее часто выявляли хламидийную инфекцию (5; 38,5%), у пациентов II группы — гонококковую инфекцию (2; 40%), у пациентов III группы — сифилис (9; 45%), гонококковую (8; 40%) и хламидийную (8; 40%) инфекции. Бессимптомное течение инфекций в конъюнктиве было выявлено у 4 (10,5%) пациентов, в ротоглотке — у 15 (39,5%), в прямой кишке — у 22 (57,9%) пациентов.

**Заключение.** В связи с высоким уровнем выявляемости экстрагенитальных ИППП и их частым бессимптомным течением рекомендуется исследование клинических образцов из ротоглотки, прямой кишки и конъюнктивы не только при выявлении объективных и/или субъективных симптомов заболеваний, но и при наличии в анамнезе незащищенных орогенитальных и/или аногенитальных половых контактов, а также при генитальном инфицировании.

**Ключевые слова:** ИППП; экстрагенитальная локализация; гетеросексуальные мужчины и женщины; мужчины; практикующие половые контакты с мужчинами

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование выполнено и опубликовано за счет финансирования по месту работы авторов.

**Благодарности/признательность:** авторы выражают благодарность к.б.н. А.Е. Гушину и к.б.н. Ю.А. Тюленеву за оказанную помощь в проведении исследования.

**Для цитирования:** Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Малеев В.В. Изучение распространенности и клинических особенностей экстрагенитальных форм инфекций, передаваемых половым путем (проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование). Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):27–36. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1366>



# To study the prevalence and clinical features of extragenital forms of sexually transmitted infections (prospective observational clinical and laboratory study)

© Margarita R. Rakhmatulina<sup>1\*</sup>, Natalia V. Bolshenko<sup>2</sup>, Viktor V. Maleev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection And Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

**Background.** In preventing the spread of sexually transmitted infections (STIs), timely detection of extragenital localization of the pathogen is important. Modern studies demonstrate a wide prevalence of extragenital forms of STIs not only in men who practice sex with men, but also in heterosexual men and women. However, according to Russian and a number of foreign clinical guidelines, the basis of STI screening includes studies of only urethral, vaginal and cervical samples, which leads to incomplete registration of extragenital infections and contributes to their further spread.

**Aims.** To study the frequency of prevalence and clinical features of extragenital forms of STIs in heterosexual men and women and men who have sex with men.

**Materials and methods.** A prospective observational clinical and laboratory study included 57 patients with a history of unprotected orogenital and/or anogenital sexual contacts: group I ( $n = 20$ ) — women practicing heterosexual sexual contacts, group II ( $n = 9$ ) — men practicing heterosexual sexual contacts, group III ( $n = 28$ ) — men who have sex with men (MSM). The identification of STIs was conducted by the polymerase chain reaction method and the ribosomal RNA NASBA detection method was used as an independent additional direct method.

**Results.** A high level of detection of STIs of extragenital localization has been established: in heterosexual women — in the rectum (10; 76.9%), in the oropharynx (9; 69.2%) and in the conjunctiva (2; 15.4%); in heterosexual men — in the rectum (2; 40%), in the conjunctiva (2; 40%) and in the oropharynx (1; 20%); in MSM — in the rectum (15; 75%), in the oropharynx (11; 55%) and in the conjunctiva (5; 25%); in 14 (36.8%) patients, STI infection of more than 2 localizations was found. In extragenital foci of chlamydia trachomatis infection in group I was most frequently detected (5; 38.5%), in group II — gonococcal infection (2; 40%), in group III — syphilis (9; 45%), gonococcal infection (8; 40%) and chlamydia trachomatis infections (8; 40%). Asymptomatic infections in conjunctiva were detected in 4 (10.5%) patients, in oropharynx — in 15 (39.5%), in rectum — in 22 (57.9%) patients.

**Conclusions.** The high level of detection of extragenital STIs and their frequent asymptomatic course dictates the need to study clinical samples from the oropharynx, rectum and conjunctiva not only when detecting objective and/or subjective symptoms of diseases, but also when there is a history of unprotected orogenital and/or anogenital sexual contacts, as well as when detected infections of genital localization.

**Keywords:** sexually transmitted infections; STI; extragenital; heterosexual; MSM

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**Acknowledgments:** the authors are grateful to Gushchin A.E. (Cand. Sci. (Biol.) and Tyulenev Yu.A. (Cand. Sci. (Biol.) for the assistance provided in conducting the study.

**For citation:** Rakhmatulina MR, Bolshenko NV, Maleev VV. To study the prevalence and clinical features of extragenital forms of sexually transmitted infections (prospective observational clinical and laboratory study). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(1):27–36. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1366>



### Обоснование

В предупреждении распространения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), важное значение имеет своевременное выявление экстрагенитальных локализаций инфекционного процесса. Современные исследования демонстрируют их широкую распространенность не только у мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), но и у гетеросексуальных лиц мужского и женского пола [1–3]. По результатам научных работ зарубежных авторов установлено, что при скрининге лиц женского пола с исследованием только вагинальных образцов не были диагностированы 18–40% случаев гонококковой инфекции и 6–25% случаев хламидиоза [4–6], а при обследовании МСМ при применении только уретральных тестов не диагностируется до 70% случаев гонококковой инфекции и до 85% случаев хламидиоза вследствие их экстрагенитальной локализации [7–9]. По данным отечественных ученых, у МСМ выявляется достоверно более высокая распространенность ИППП по сравнению с гетеросексуальными мужчинами, преобладание атипичной локализации, сочетанных форм и скрытого течения инфекций. Так, у мужчин с гомо- и бисексуальными связями на долю ректальных и фарингеальных ИППП приходилось до 94,4% от общего числа выявленных случаев заболеваний [10].

Несмотря на это, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, в основу скрининга на ИППП включены исследования только уретральных, вагинальных и цервикальных образцов, что приводит к неполной регистрации экстрагенитальных инфекций и способствует дальнейшему распространению ИППП.

**Цель исследования:** изучить частоту распространенности и клинические особенности экстрагенитальных форм ИППП у гетеросексуальных лиц мужского и женского пола и мужчин, практикующих половые контакты с мужчинами.

### Методы

#### Дизайн исследования

В проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование были включены 57 пациентов: 20 женщин и 37 мужчин, которые были разделены на следующие группы: I группа ( $n = 20$ ) — женщины, практикующие гетеросексуальные половые контакты, II группа ( $n = 9$ ) — мужчины, практикующие гетеросексуальные половые контакты, III группа ( $n = 28$ ) — мужчины, практикующие половые контакты с мужчинами.

Получение клинического материала для лабораторных исследований осуществлялось у лиц обоего пола со слизистых оболочек уретры, конъюнктивы, ротоглотки, прямой кишки, а также с эрозивных элементов (при их наличии). У женщин также проводилось исследование вагинальных и цервикальных образцов.

Идентификацию возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов АмплиСенс *N. gonorrhoeae* / *C. trachomatis*, *M. genitalium* / *T. vaginalis*-MULTIPRIME-FL и АмплиСенс HSVII/HSVI / *T. pallidum*-MULTIPRIME-FL (производство ФГБУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). В наборе реагентов АмплиСенс *N. gonorrhoeae* / *C. trachomatis*, *M. genitalium* / *T. vaginalis*-MULTIPRIME-FL в качестве мишени ПЦР для идентификации *N. gonorrhoeae* используется фрагмент мультикопий-

ного гена 16s rRNA *Neisseria gonorrhoeae* (Гущин А.Е., Шипулин Г.А. Патент на изобретение «Набор реагентов для выявления ДНК *Neisseria gonorrhoeae* и его применение» RU 2 595 398 C1 5 10 15 20 25 30 35 40 45). Олигонуклеотидные праймеры, обеспечивающие специфическую амплификацию фрагмента мультикопийного гена 16s rRNA *Neisseria gonorrhoeae*, имеют оптимальную олигонуклеотидную последовательность: с одной стороны, достаточно высококонсервативную среди многообразия штаммов *Neisseria gonorrhoeae* для того, чтобы выявлять все штаммы, с другой стороны, высокоспецифичную для вида *Neisseria gonorrhoeae*, характеризующуюся степенью межвидовой гомологии достаточно низкой для отсутствия кросс-реактивности с негонококковыми видами нейссерий (*Neisseria spp.*: *N. meningitidis*, *N. subflava*, *N. cinerea*, *N. flavescens*, *N. lactamica*, *N. sicca* и других негонококковых нейссерий) и другими бактериями. Олигонуклеотидные праймеры, имеющие последовательности SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, обеспечивают амплификацию фрагмента гена 16s rRNA размером 85 нуклеотидов. Именно такой размер амплифицируемого фрагмента придает процессу амплификации минимальную восприимчивость как к примесям-ингибиторам ПЦР, так и к конкуренции со стороны других ПЦР-мишеней, что дополнительно увеличивает чувствительность и специфичность анализа [11].

В качестве независимого дополнительного прямого метода использовался метод определения рибосомальной РНК NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification — метод амплификации молекул РНК в биообразце) с использованием наборов реагентов: АмплиСенс *Treponema pallidum*-РИБОТЕСТ, АмплиСенс *Trichomonas vaginalis*-РИБОТЕСТ, АмплиСенс *Neisseria gonorrhoeae*-РИБОТЕСТ, АмплиСенс *Mycoplasma genitalium*-РИБОТЕСТ, АмплиСенс *Chlamydia trachomatis*-РИБОТЕСТ (производство ФГБУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Все наборы прошли клинические испытания, имеют регистрационные удостоверения и разрешены для применения в России. Для подтверждения диагноза сифилиса применяли серологическое исследование крови на наличие антител к *T. pallidum* с использованием нетрепонемного теста РПР (Сифилис РПР-тест «Эколаб») и трепонемных тестов: иммуноферментного анализа (ИФА) для определения IgM (ИФА антипаллидум-IgM «Эколаб»), IgG (РекомбиБест антипаллидум-IgG «Вектор-Бест») и суммарных (IgM + IgG) антител к *T. pallidum* (РекомбиБест антипаллидум-суммарные антитела «Вектор-Бест»), а также реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) (Сифилис РПГА-тест «Эколаб»).

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

#### Критерии соответствия

В исследование включались пациенты, которые имели незащищенные орогенитальные и/или аногенитальные половые контакты в анамнезе и отрицали применение противомикробных лекарственных препаратов в течение последнего месяца.

#### Условия проведения

Клиническое обследование пациентов и лабораторные исследования проводились на базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. У всех пациентов, обратившихся

за получением медицинской помощи, проводился ретроспективный и проспективный анализ первичной медицинской документации.

#### *Продолжительность исследования*

Исследование проводилось в один этап с 2020 по 2021 г., запланированная продолжительность периода включения в исследование составила 8 месяцев, в ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Целью настоящего этапа исследования являлось получение предварительных данных о распространенности и клинических особенностях экстрагенитальных форм инфекций, передаваемых половым путем.

#### *Анализ в подгруппах*

Подгруппы формировались с учетом гендерных характеристик пациентов и форм практикуемых половых контактов.

#### *Статистический анализ*

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с Microsoft Windows 10 с использованием непараметрических методов в программе STATISTICA-8 и Microsoft Excel 365. Сравнение двух рядов данных по их средним величинам и величинам стандартных отклонений проводилось с использованием *t*-критерия Стьюдента. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статистически достоверными.

### **Результаты**

#### *Основные результаты исследования*

Возраст пациенток I группы составлял от 18 лет до 51 года (средний возраст — 29 лет), пациентов II группы — от 19 до 50 лет (средний возраст — 30 лет), пациентов III группы — от 21 года до 45 лет (средний возраст — 31 год). Большинство женщин (70%) и более половины мужчин (55,6% гетеросексуальных мужчин и 53,6% МСМ) находились в возрасте наиболее высокой репродуктивной активности (от 21 года до 30 лет).

Средний возраст начала половой жизни у обследованных пациентов не имел существенных отличий и составил: у женщин — 17,8 года, у гетеросексуальных мужчин — 16,7 года, у МСМ — 17,7 года. Большинство пациенток женского пола (14; 70%), гетеросексуальных мужчин (5; 55,6%) и МСМ (17; 60,7%) свидетельствовали о начале половой жизни в возрасте от 17 лет до 21 года. Однако МСМ, по сравнению с гетеросексуальными мужчинами и женщинами, чаще начинали половую жизнь в возрасте до 16 лет (25, 11,1 и 10% пациентов соответственно).

Несмотря на то что на период обследования более половины гетеросексуальных пациентов (15; 75% женщин и 6; 66,7% мужчин) свидетельствовали о половых контактах с постоянным половым партнером, множественные половые контакты в анамнезе подтвердили 5 (25%) пациенток женского пола и 3 (33,3%) мужчин. В группе МСМ 85,7% пациентов указали на множественные половые контакты в анамнезе, из них за последние 6 месяцев 18 (64,3%) мужчин имели половые контакты с 2–20 партнерами, а 6 (21,4%) мужчин — с 20–100 половыми партнерами.

Практику орогенитальных половых контактов подтверждали 15 (75%) женщин и все мужчины (гетеро-

сексуальные и МСМ), аногенитальных половых контактов — 8 (40%) женщин, 2 (22,2%) гетеросексуальных мужчин и все МСМ, мануальных половых контактов — 10 (50%) женщин, 3 (33,3%) гетеросексуальных мужчин и 14 (50%) МСМ, вагинальных половых контактов — все гетеросексуальные пациенты и 5 (17,8%) МСМ. При вагинальных половых контактах с постоянным половым партнером более половины пациенток женского пола (55%) в отличие от гетеросексуальных мужчин (11,1%) всегда использовали презерватив. Однако при орогенитальных и аногенитальных половых контактах большинство женщин (95 и 75% соответственно) и гетеросексуальных мужчин (100 и 88,9% соответственно) методы барьерной контрацепции не использовали. При случайных половых контактах, напротив, МСМ чаще использовали барьерные средства защиты: 6 (21,4%) пациентов — всегда и 15 (53,6%) пациентов — нерегулярно, однако в основном применяли их только при аногенитальном половом контакте (12; 42,8%). В целом, в отличие от женщин, пациенты мужского пола пользовались презервативами лишь периодически, как при половых контактах с постоянным половым партнером (11,1% пациентов II группы и 21,4% пациентов III группы), так и при случайных половых контактах (44 и 21,4% пациентов соответственно). Профилактику инфицирования ИППП с помощью антисептических растворов (мирамистина или хлоргексидина) чаще проводили МСМ (17; 60,7%), чем гетеросексуальные мужчины (1; 11,1%) и женщины (5; 25%).

На момент обследования 17 (85%) женщин, 6 (66,7%) гетеросексуальных мужчин и 17 (60,7%) МСМ имели субъективные симптомы заболеваний, остальные пациенты обратились с профилактической целью. ИППП были выявлены у 13 (65%) женщин, 5 (55,6%) гетеросексуальных мужчин и 20 (71,4%) МСМ, при этом в ряде случаев отмечалось несоответствие предъявляемых жалоб объективным клиническим проявлениям.

При ИППП экстрагенитальной локализации жалобы, не связанные с урогенитальным трактом, чаще предъявляли женщины (6; 46,2%) и МСМ (9; 45%), реже — гетеросексуальные мужчины (1; 20%). О субъективных проявлениях заболеваний в области конъюнктивы (дискомфорт, сухость слизистой оболочки, светобоязнь) свидетельствовали 2 (15,4%) женщины, 1 (20%) гетеросексуальный мужчина и 2 (10%) МСМ. При объективном обследовании клинические симптомы конъюнктивита в виде гиперемии слизистых оболочек конъюнктивы и/или склеры, серозных корок в углах одного и/или двух глаз были выявлены не только у пациентов с субъективными симптомами, но и у 1 (20%) гетеросексуального мужчины и 3 (15%) МСМ, не предъявлявших жалобы.

У 6 пациентов (3 (23,1%) женщин и 3 (15%) МСМ) с выявленными в ротоглотке ИППП отсутствовали субъективные и объективные проявления заболевания. Жалобы на боль при глотании и/или высыпания в ротовой полости предъявляли 3 (23,1%) женщины и 3 (15%) МСМ. При объективном осмотре у одной из этих пациенток были выявлены гипертрофия миндалин, беловато-серые пленки на поверхности слизистой оболочки, «деревянистая плотность» обеих миндалин при прикосновении шпателем; у второй пациентки — усиленный сосудистый рисунок задней стенки ротоглотки и дужек зева, у третьей пациентки помимо усиленного сосудистого рисунка наблюдались пустулы с серозным содер-

жимым в подъязычной области. У одного из МСМ были обнаружены папулы на слизистой оболочке твердого неба, эрозии на боковых поверхностях языка и нижней губе, у второго МСМ — одностороннее увеличение миндалин с эрозией на поверхности, у третьего МСМ — эрозивные папулы миндалин и твердого неба. У части пациентов с ИППП ротоглотки, не предъявлявших жалобы (3; 23,1% — I группы; 1; 20% — II группы и 5; 25% — III группы), при осмотре выявлялись объективные симптомы инфекционного процесса — гиперемия зева и гипертрофия миндалин.

Бессимптомное течение ИППП анальной области выявлено у 9 (69,2%) женщин, 2 (20%) гетеросексуальных мужчин и 11 (55%) МСМ. О субъективных проявлениях в анальной области (дискомфорт, боль, жжение) чаще свидетельствовали МСМ (4; 20%) по сравнению с женщинами (1; 7,7%). При объективном обследовании у 2 (10%) МСМ были выявлены аногенитальные бородавки, у 1 (5%) — трещина анальной области.

Симптомами со стороны урогенитального тракта ИППП сопровождалась у 5 (38,5%) женщин, 3 (60%) гетеросексуальных мужчин и 8 (40%) МСМ. Основными жалобами при этом у гетеросексуальных пациентов были: патологические выделения из половых путей, зуд и жжение в области половых органов (у 4 (30,8%) женщин и 1 (20%) мужчины) и высыпания на половых органах (у 3 (23,1%) и 2 (40%) соответственно). Объективные клинические проявления наблюдались у 8 (61,8%) женщин: гиперемия слизистых оболочек половых органов (4; 30,8%), патологические выделения (7; 53,8%), аногенитальные

бородавки (3; 23,1%) или их сочетание (3; 23,1%), в том числе у 3 (23,1%) пациенток, не предъявлявших жалоб на момент осмотра. У мужчин были выявлены: скудные слизисто-гнойные выделения из уретры (1; 20%), эрозия в стадии неполной эпителизации на теле полового члена (1; 20%), эрозия мягкой консистенции с отеком без инфильтрата в основании и с резкой болезненностью при пальпации (первичный сифилитический аффект с атипичными проявлениями) (1; 20%). Среди МСМ жалобы на выделения из уретры и резь при мочеиспускании предъявляли 4 (20%) пациента, на высыпания на половом члене — 4 (20%) пациента, которые у одного из них являлись атипичным проявлением первичного сифилиса (эрозия до 1,5 см в диаметре, мягко-эластичной консистенции, слегка болезненная при пальпации без инфильтрата в основании) и у 3 (15%) — проявлениями вторичного сифилиса (множественные эрозии, папулы полового члена, ладоней и подошв, розеолезные высыпания на коже туловища). При этом у 2 (15,4%) женщин, 2 (40%) гетеросексуальных мужчин и 3 (15%) МСМ не было выявлено субъективных и объективных проявлений в урогенитальном тракте.

Жалобы со стороны других органов и систем предъявляли 2 (15,4%) женщины (боли в суставах), 1 (20%) гетеросексуальный мужчина (боли в эпигастрии) и 5 (25%) МСМ (у 1; 5% — высыпания на слизистой оболочке языка с клиническими проявлениями лейкоплакии, у 2; 10% — высыпания на коже туловища (розеола при вторичном сифилисе), у 1; 5% — выпадение волос (очаговая алопеция), у 2; 10% — высыпания на коже лица) (табл. 1).

Таблица 1. Частота выявления клинических проявлений ИППП у обследованных пациентов  
Table 1. The frequency of detection of clinical manifestations of STIs in the examined patients

Локализация ИППП	Гетеросексуальные пациенты				МСМ (n = 20)	
	женщины (n = 13)		мужчины (n = 5)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Наличие субъективных симптомов						
Экстрагенитальная локализация (всего)	6	46,2*	1	20	9	45*
Конъюнктивит	2	15,4	1	20	2	10
Ротоглотка	3	23,1	–	–	3	15
Прямая кишка	1	7,7	–	–	4	20*
Урогенитальная система	5	38,5*	3	60*	8	40*
Другие	2	15,4	1	20	5	25
Сочетание субъективных симптомов	3	23,1	2	40*	4	20
Наличие объективных симптомов						
Экстрагенитальная локализация (всего)	8	61,5*	2	40*	12	60*
Конъюнктивит	2	15,4	2	20	5	25
Ротоглотка	6	46,2*	1	20	8	40*
Прямая кишка	–	–	–	–	3	15
Урогенитальная система	8	61,8*	3	60*	8	40*
Сочетание объективных симптомов	6	46,2*	2	40	8	40*

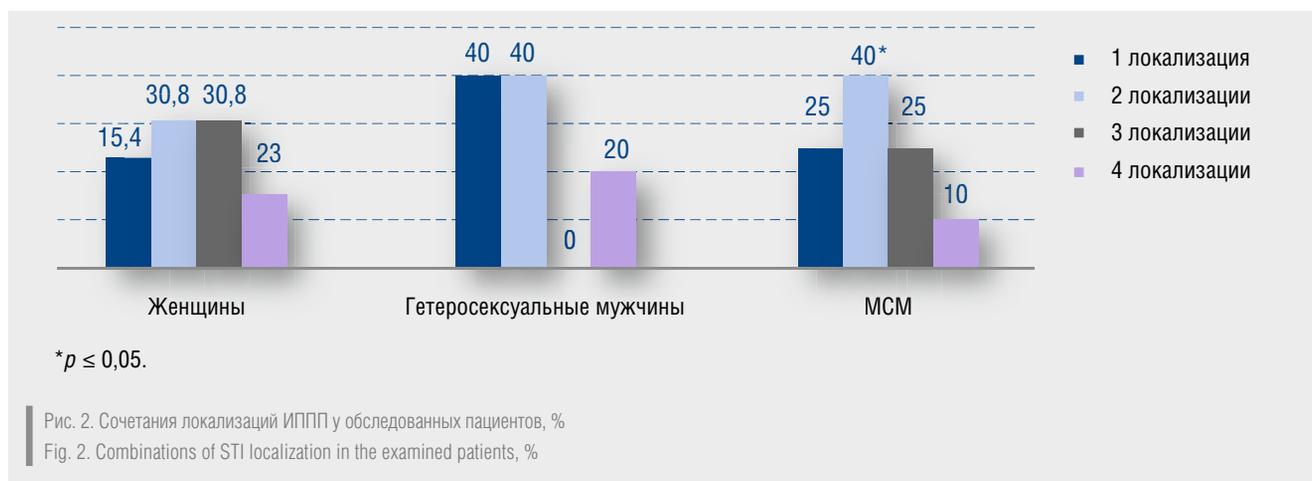
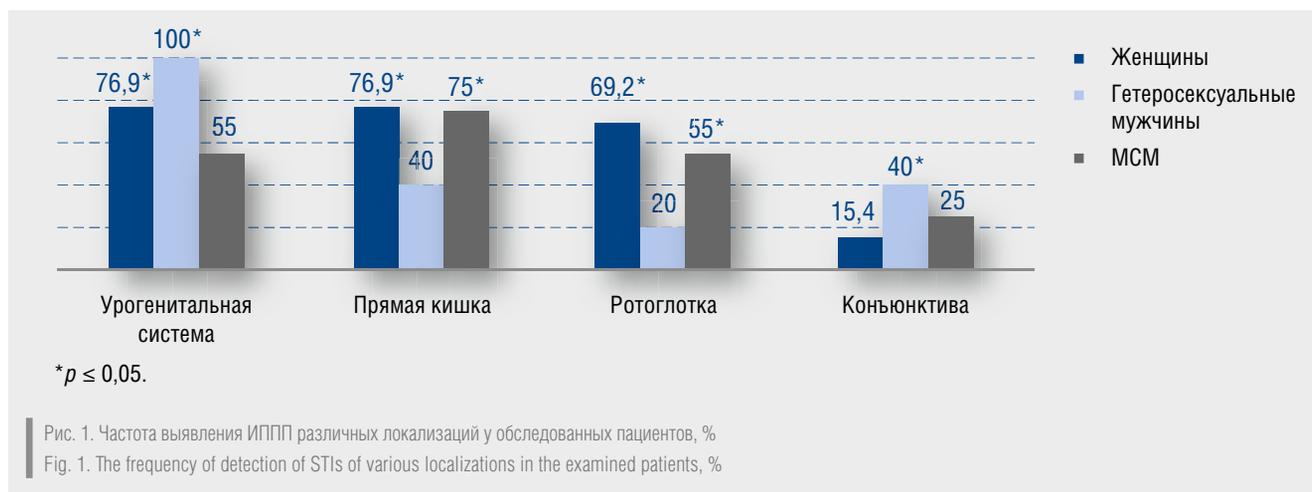
\* p ≤ 0,05

По данным лабораторных исследований, у женщин ИППП чаще выявляли в соскобах из урогенитального тракта, прямой кишки и ротоглотки, реже — в соскобах со слизистой оболочки конъюнктивы. У гетеросексуальных мужчин ИППП были выявлены в уретре, а также в прямой кишке, на слизистой оболочке конъюнктивы, в ротоглотке. У МСМ ИППП чаще обнаруживали в прямой кишке, одинаково часто в уретре и ротоглотке и реже — на слизистой оболочке конъюнктивы (рис. 1).

ИППП в одной локализации были выявлены у 3 (23%) женщин: в соскобах из урогенитального тракта (2; 15,4%) и в прямой кишке (1; 7,7%). У 4 (30,8%) пациенток возбудители ИППП определялись в двух локализациях, у 4 (30,8%) пациенток — в трех, у 2 (15,4%) — в четырех локализациях. У гетеросексуальных мужчин возбудители ИППП только в уретре были выявлены у 2 (40%) пациентов, в двух локализациях — у 2 (40%) пациентов, в четырех локализациях — у 1 (20%) пациента. У МСМ ИППП в одной локализации были обнаружены у 5 (25%) пациентов (в уретре (1; 5%), ротоглотке (1; 5%) и в прямой кишке (3; 15%)), в двух локализациях — у 8 (40%) пациентов, в трех локализациях — у 5 (25%) и в четырех локализациях — у 2 (10%) пациентов (рис. 2).

По данным лабораторных исследований, ДНК *T. pallidum* была выявлена у 1 (7,7%) женщины (одновременно в трех локализациях — урогенитальном тракте, ротоглотке и прямой кишке), у 1 (20%) гетеросексуального мужчины (из эрозивного отделяемого первичного сифилитического аффекта и уретры) и у 9 (45%) МСМ (из отделяемого эрозий полового члена с одновременным выявлением возбудителя в локализациях без видимых сифилитических элементов: в одной локализации — в уретре (1; 5%), в двух локализациях — в уретре и ротоглотке (2; 10%), а также в прямой кишке и ротоглотке (1; 5%), в трех локализациях — в уретре, ротоглотке и прямой кишке (1; 5%); из эрозивных высыпаний ротовой полости (миндалины, твердого неба, губ, языка) у 2 (10%) пациентов с одновременным выявлением возбудителя в двух локализациях — уретре и прямой кишке также при отсутствии видимых сифилитических элементов; только в соскобах из прямой кишки при отсутствии видимых сифилитических элементов — у 2 (10%) пациентов. Выявленная ДНК *T. pallidum* была дополнительно подтверждена определением рибосомальной РНК методом NASBA, что свидетельствовало о присутствии жизнеспособных *T. pallidum* у обследованных пациентов.

ДНК *N. gonorrhoeae* была выявлена у 4 (30,8%) женщин, 2 (40%) гетеросексуальных мужчин и 8 (40%)



МСМ. У 2 (15,4%) женщин и у 4 (20%) МСМ возбудитель был выявлен только из прямой кишки, у 1 (5%) МСМ — из ротоглотки, у 1 (7,7%) женщины — из урогенитального тракта. Одновременное выявление гонококков из двух локализаций было установлено у 1 (7,7%) женщины (урогенитальный тракт и прямая кишка), у 1 (20%) гетеросексуального мужчины (уретра и прямая кишка) и у 2 (10%) МСМ (прямая кишка и ротоглотка, уретра и конъюнктивы), из четырех локализаций (конъюнктивы, ротоглотка, уретра, прямая кишка) — у 1 (20%) гетеросексуального мужчины и 1 (5%) МСМ.

ДНК *C. trachomatis* была выявлена у 7 (53,8%) женщин, 3 (60%) гетеросексуальных мужчин и 10 (50%) МСМ: только из отделяемого урогенитального тракта — у 2 (15,4%) женщин, 2 (40%) гетеросексуальных мужчин и 2 (10%) МСМ, из прямой кишки — у 2 (10%) МСМ, из ротоглотки — у 1 (5%) МСМ. Одновременное выявление хламидий из двух локализаций установлено у 2 (15,4%) женщин (урогенитальный тракт и прямая кишка, урогенитальный тракт и ротоглотка), у 1 (20%) гетеросексуального мужчины (уретра и прямая кишка) и 5 (25%) МСМ (у 2; 10% — из прямой кишки и ротоглотки, у 2; 10% — из прямой кишки и уретры, у 1; 5% — из прямой кишки и конъюнктивы). Из трех локализаций возбудитель выявлялся у 2 (15,4%) пациенток (ротоглотка, урогенитальный тракт, прямая

кишка), из четырех локализаций (конъюнктивы, ротоглотка, урогенитальный тракт и прямая кишка) — у 1 (7,7%) пациентки.

ДНК *M. genitalium* была выявлена у 3 (23,1%) женщин и 2 (10%) МСМ: из отделяемого урогенитального тракта — у 2 (15,4%) женщин, из прямой кишки — у 1 (7,7%) женщины, из отделяемого уретры — у 1 (5%) МСМ, одновременно из ротоглотки и уретры — у 1 (5%) МСМ.

Несмотря на тропность *T. vaginalis* к эпителию мочеполовой системы, в научной литературе описаны единичные случаи трихомонадного поражения экстрагенитальных локализаций [12–14]. В настоящем исследовании у 1 (7,7%) пациентки ДНК *T. vaginalis* выявлялась в четырех локализациях (конъюнктивы, ротоглотка, влагалище и прямая кишка), что было дополнительно подтверждено определением генетического материала возбудителя методом NASBA.

ДНК *HSV I* была выявлена у 3 (23,1%) женщин из ротоглотки и у 1 (5%) МСМ из отделяемого конъюнктивы и ротоглотки. ДНК *HSV II* типа определялась у 1 (7,7%) женщины (из конъюнктивы и прямой кишки), 1 (20%) гетеросексуального мужчины (из отделяемого эрозии полового члена, уретры и конъюнктивы) и у 7 (35%) МСМ (из ротоглотки (1; 5%), уретры (1; 5%), прямой кишки (3; 15%), из отделяемого эрозий и прямой кишки (1; 5%), прямой кишки и конъюнктивы (1; 5%)) (табл. 2).

Таблица 2. Частота выявления возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, из различных локализаций  
Table 2. Frequency of detection of pathogens of sexually transmitted infections from various localizations

Локализация ИППП	<i>T. pallidum</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. genitalium</i>	<i>T. vaginalis</i>	HSV I	HSV II	Сочетание ИППП в одной локализации
Женщины (n = 13)								
Всего	1; 7,7%	4; 30,8%*	7; 53,8%*	3; 23,1%*	1; 7,7%	3; 23,1%*	1; 7,7%	5; 38,5%*
Конъюнктивы	–	–	1; 7,7%	–	1; 7,7%	–	1; 7,7%	1; 7,7%
Ротоглотка	1; 7,7%	–	4; 30,8%*	–	1; 7,7%	3; 23,1%*	–	–
Прямая кишка	1; 7,7%	3; 23,1%*	4; 30,8%*	1; 7,7%	1; 7,7%	–	1; 7,7%	1; 7,7%
Урогенитальная система	1; 7,7%	2; 15,4%	7; 53,8%*	2; 15,4%	1; 7,7%	–	–	3; 23,1%*
Гетеросексуальные мужчины (n = 5)								
Всего	1; 20%	2; 40%	3; 60%*	–	–	–	1; 20%	3; 60%*
Конъюнктивы	–	1; 20%	–	–	–	–	1; 20%	–
Ротоглотка	–	1; 20%	–	–	–	–	–	–
Прямая кишка	–	2; 40%	1; 20%	–	–	–	–	1; 20%
Отделяемое эрозий	1; 20%	–	–	–	–	–	1; 20%	–
Уретра	1; 20%	2; 40%	3; 60%*	–	–	–	1; 20%	2; 40%
МСМ (n = 20)								
Всего	9; 45%*	8; 40%*	10; 50%*	2; 10%	–	1; 5%	7; 35%*	15; 75%*
Конъюнктивы	–	2; 10%	1; 5%	–	–	1; 5%	1; 5%	–
Ротоглотка	6; 30%*	3; 15%	3; 15%	1; 5%	–	1; 5%	1; 5%	4; 20%
Прямая кишка	5; 25%*	6; 30%*	7; 35%*	–	–	–	5; 25%	7; 35%*
Отделяемое эрозий	6; 30%*	2; 10%	4; 20%*	2; 10%	–	–	1; 5%	4; 20%
Уретра	7; 35%*	–	–	–	–	–	1; 5%	–

\* p ≤ 0,05

### Обсуждение

Известно, что основными факторами риска заражения ИППП являются раннее начало половой жизни, многочисленные незащищенные половые контакты с разными половыми партнерами [15, 16], низкий уровень информированности о клинических проявлениях, риске инфицирования и методах профилактики ИППП [17, 18]. В проведенном исследовании о раннем дебюте половой жизни (с 11 до 16 лет) чаще свидетельствовали МСМ (25%) по сравнению с гетеросексуальными мужчинами и женщинами; кроме того, большинство из МСМ (85,7%) имели многочисленные половые контакты в анамнезе. Соответственно, для данной группы были характерны выраженные поведенческие риски, способствующие заражению ИППП, что согласуется с результатами работ зарубежных и отечественных ученых [10, 19–21].

О практике орогенитальных половых контактов свидетельствовали 75% обследованных женщин и 100% мужчин, аногенитальных половых контактов — 40% женщин, 22% гетеросексуальных мужчин и 100% МСМ, при этом при орогенитальных половых контактах 95–100% пациентов, а при аногенитальных половых контактах — 75–88,9% пациентов не применяли методы барьерной контрацепции, что значительно повышало риск передачи ИППП и поражения как генитальной, так и экстрагенитальных областей.

По результатам настоящего исследования был установлен высокий уровень выявляемости ИППП экстрагенитальной локализации: у женщин — в прямой кишке (10; 76,9%), в ротоглотке (9; 69,2%) и в конъюнктиве (2; 15,4%); у гетеросексуальных мужчин — в прямой кишке (2; 40%), в конъюнктиве (2; 40%) и в ротоглотке (1; 20%); у МСМ — в прямой кишке (15; 75%), в ротоглотке (11; 55%) и в конъюнктиве (5; 25%). В экстрагенитальных очагах у женщин наиболее часто выявляли хламидийную инфекцию (5; 38,5%), у гетеросексуальных мужчин — гонококковую инфекцию (2; 40%), у МСМ — сифилис (9; 45%), гонококковую (8; 40%) и хламидийную (8; 40%) инфекции.

Известно, что распространению ИППП способствует бессимптомное течение инфекционного процесса [22, 23]. Так, по данным научной литературы, до 70% ИППП у МСМ протекает бессимптомно [24], число асимптомных случаев хламидийной инфекции

у гетеросексуальных лиц составляет от 31 до 100% у женщин и от 66,7 до 100% у мужчин [25], заболеваний, вызываемых *M. genitalium*, — от 56,2 до 90% [26], трихомонадной инфекции — до 70%, в том числе, по данным Kitty Carter-Wicker и соавт. (2016), при инфицировании ротоглотки и прямой кишки [27]. В данной работе бессимптомное поражение возбудителями ИППП конъюнктивы наблюдалось у 1 (20%) гетеросексуального мужчины и 3 (15%) МСМ; ротоглотки — у 6 (46,2%) женщин, 1 (20%) гетеросексуального мужчины и 8 (40%) МСМ; урогенитального тракта — у 5 (38,5%) женщин, 2 (40%) гетеросексуальных мужчин и 3 (15%) МСМ; прямой кишки — у 9 (69,2%) женщин, 2 (40%) гетеросексуальных мужчин и 11 (55%) МСМ. У трети пациентов, несмотря на отсутствие субъективных симптомов, были выявлены ИППП с объективными клиническими проявлениями: у 6 (46,2%) женщин (у 3; 23,1% в ротоглотке, у 3; 23,1% в урогенитальном тракте), у 2 (40%) гетеросексуальных мужчин (у 1; 20% в конъюнктиве и у 1; 20% в ротоглотке), у 6 (30%) МСМ (у 1; 5% в конъюнктиве, у 3; 15% в ротоглотке, у 2; 10% в конъюнктиве и ротоглотке). Данный факт диктует необходимость тщательного обследования не только урогенитальной области, но и возможных экстрагенитальных локализаций инфекции, в том числе при отсутствии клинических проявлений заболеваний у пациента.

### Заключение

С целью повышения качества диагностики ИППП при сборе анамнеза следует помнить о возможной экстрагенитальной локализации первичного очага инфекции (конъюнктивы, ротоглотки и прямой кишки), многоочаговости поражений, отсутствии специфических проявлений из-за особенностей локализации и иммунитета пациента. В связи с высоким уровнем выявляемости экстрагенитальных ИППП и их частым бессимптомным течением рекомендуется исследование клинических образцов из ротоглотки, прямой кишки и конъюнктивы не только при выявлении объективных и/или субъективных симптомов заболеваний, но и при наличии в анамнезе незащищенных орогенитальных и/или аногенитальных половых контактов, а также при генитальном инфицировании возбудителями ИППП, особенно гонококковой, хламидийной инфекциями и сифилисом. ■

## Литература/References

1. Trebach JD, Chaulk CP, Page KR, Tuddenham S, Ghanem KG. Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis among women reporting extragenital exposures. *Sex Transm Dis.* 2015;42(5):233–239. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000248
2. Bazan JA, Carr Reese P, Esber A, Lahey S, Eryin M, Dayis JA, et al. High prevalence of rectal gonorrhoea and chlamydia infection in women attending a sexually transmitted disease clinic. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(3):182–189. doi: 10.1089/jwh.2014.4948
3. Garner AL, Schembri G, Cullen T, Lee V. Should we screen heterosexuals for extra-genital chlamydial and gonococcal infections? *Int J STD AIDS.* 2015;26(7):462–466. doi: 10.1177/0956462414543120
4. Gratrix J, Singh AE, Bergman J, Egan C, Plitt SS, McGinnis J, et al. Evidence for increased chlamydia case finding after the introduction of rectal screening among women attending 2 Canadian sexually transmitted infection clinics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(3):398–404. doi: 10.1093/cid/ciu831
5. Danby CS, Cosentino LA, Rabe LK, Priest CL, Damare KC, Macio IS, et al. Patterns of extragenital chlamydia and gonorrhoea in women and men who have sex with men reporting a history of receptive anal intercourse. *Sex Transm Dis.* 2016;43(2):105–109. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000384
6. Llata E, Braxton J, Asbel L, Chow J, Jenkins L, Murphy R, et al. Rectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infections Among

Women Reporting Anal Intercourse. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):692–697. doi: 10.1097/AOG.0000000000002804

7. Anschuetz GL, Paulukonis E, Powers R, Asbel LE Extragenital screening in men who have sex with men diagnoses more chlamydia and gonorrhea cases than urine testing alone. *Sex Transm Dis.* 2016;43(5):299–301. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000435

8. Valejo Coelho MM, Matos-Pires E, Serrão V, Rodrigues A, Fernandes C. Extragenital gonorrhoea in men who have sex with men: a retrospective study in a STI clinic in Lisbon, Portugal. *Acta Med Port.* 2018;31(5):247–253. doi: 10.20344/amp.10146

9. Ribeiro S, Sousa D de, Medina D, Castro R, Lopes Â, Rocha M. Prevalence of gonorrhoea and chlamydia in a community clinic for men who have sex with men in Lisbon, Portugal. *Int J STD AIDS.* 2019;30(10):951–959. doi: 10.1177/0956462419855484

10. Макарова Е.В., Соловьев А.М. Распространение и клинические особенности инфекций, передаваемых половым путем, у мужчин, практикующих секс с мужчинами. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(5):125–129 [Makarova EV, Soloviev AM. The spread and clinical features of sexually transmitted infections in men who practice sex with men. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2015;14(5):125–129. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma2015145125-129

11. Rummyantseva T, Golparian D, Nilsson CS, Johansson E, Falk M, Fredlund H, et al. Evaluation of the new AmpliSens multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis*. *APMIS.* 2015;123(10):879–886. doi: 10.1111/apm.12430

12. Van Gerwen OT, Muzny CA. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. *F1000Res.* 2019;20(8): F1000 Faculty Rev-1666. doi: 10.12688/f1000research.19972.1

13. Meites E, Gaydos CA, Hobbs MM, Kissinger P, Nyirjesy P, Schwebke JR, et al. A review of evidence-based care of symptomatic trichomoniasis and asymptomatic trichomonas vaginalis infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 8):S837–S848. doi: 10.1093/cid/civ738

14. Alwadani F. Common Ocular Manifestations of Sexually Transmitted Diseases. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2018;9(1):1000712. doi: 10.4172/2155-9570.1000712

15. Рахматулина М.Р., Васильева М.Ю. Особенности сексуального поведения подростков различных социальных групп. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2011;(4):86–93 [Rakhmatulina MR, Vasilyeva MYu. Sexual behavior peculiarities of adolescents belonging to different social groups. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov.* 2011;(4):86–93. (In Russ.)]

16. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Стратегии и методологические основы профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в субпопуляциях повышенного поведенческого риска. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;92(1):21–31 [Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV. Strategies and methodological basics for prevention of sexually transmitted infections in the high-risk subpopulations. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;92(1):21–31. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-1-21-31

17. Латыпов А.Б., Шарафутдинова Н.Х., Шарафутдинов М.А. Современное состояние информированности населения об инфек-

циях, передаваемых половым путем, и мерах их профилактики. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018;13(5):76–82 [Latypov AB, Sharafutdinova NH, Sharafutdinov MA. The current state of public awareness about sexually transmitted infections and their prevention measures. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* 2018;13(5):76–82. (In Russ.)]

18. Герасимова О.Ю. Сексуальное поведение подростков как фактор риска распространения ИППП/ВИЧ. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2017;2(1):52–54 [Gerasimova OY. Sexual behavior of adolescents as a risk factor for the spread of STIs/HIV. *Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov Cheljabinskoj oblasti.* 2017;2(1):52–54. (In Russ.)]

19. Daskalopoulou M, Rodger AJ, Phillips AN, Sherr L, Elford J, McDonnell J, et al. Condomless sex in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: prevalence, correlates, and implications for HIV transmission. *Sex Transm Infect.* 2017;93(8):590–598. doi: 10.1136/sextrans-2016-053029

20. Тюленев Ю.А., Титов И.С., Гушин А.Е. Высокая частота инфекций, передаваемых половым путем, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, обращающихся за проктологической помощью. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(3):103–108 [Tyulenev YuA, Titov IS, Gushchin AE. High frequency of sexually transmitted infections among men who practice sex with men seeking proctological help. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2018;17(3):103–108. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma2018173109

21. Blanc Molina A, Rojas Tejada AJ. Condom use, number of partners and sexual debut in young people in penile-vaginal intercourse, oral sex and anal sex. *Rev Int Androl.* 2018;16(1):8–14. doi: 10.1016/j.androl.2017.02.009

22. Lutz AR. Screening for asymptomatic extragenital gonorrhoea and chlamydia in men who have sex with men: significance, recommendations, and options for overcoming barriers to testing. *LGBT Health.* 2015;2(1):27–34. doi: 10.1089/lgbt.2014.0056

23. Fuchs W, Kreuter A, Hellmich M, Potthoff A, Swoboda J, Brockmeyer NH, et al. Asymptomatic anal sexually transmitted infections in HIV-positive men attending anal cancer screening. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):831–838. doi: 10.1111/bjd.14288

24. Jansen K, Steffen G, Potthoff A., Schuppe AK, Beer D, Jessen H, et al. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhoea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):110. doi: 10.1186/s12879-020-4831-4

25. Detels R, Green AM, Klausner JD, Katzenstein D, Gaydos C, Handsfield HH, et al. The incidence and correlates of symptomatic and asymptomatic *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in selected populations in five countries. *Sexually Transmitted Diseases.* 2011;38(6):503–509.

26. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S, Field N, Tanton C, Soldan K, et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol.* 2015;44(6):1982–1994. doi: 10.1093/ije/dyv194

27. Carter-Wicker K, Utuama O, Omole F. Can trichomoniasis cause pharyngitis? A case reports. *Sage Open Med Case Rep.* 2016;4:2050313X16682132. doi: 10.1177/2050313X16682132

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи: концепция и дизайн исследования — Н.В. Большенко, В.В. Малеев; сбор и обработка материала — Н.В. Большенко; написание текста — Н.В. Большенко, М.Р. Рахматулина; редактирование — М.Р. Рахматулина.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Natalia V. Bolshenko, Viktor V. Maleev; collection and processing of material — Natalia V. Bolshenko; text writing — Natalia V. Bolshenko, Margarita R. Rakhmatulina; editing — Margarita R. Rakhmatulina.

---

---

**Информация об авторах**

---

**\*Рахматулина Маргарита Рафиковна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

**Большенко Наталья Викторовна** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-5231>; eLibrary SPIN: 1671-6476; e-mail: sanabol@mail.ru

**Малеев Виктор Васильевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>; eLibrary SPIN: 1712-9809; e-mail: maleyev@pcr.ru

---

**Information about the authors**

---

**\*Margarita R. Rakhmatulina** — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

**Natalia V. Bolshenko** — MD, Cand. Sci. (Med); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-5231>; eLibrary SPIN: 1671-6476; e-mail: sanabol@mail.ru

**Viktor V. Maleev** — MD, Dr. Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>; eLibrary SPIN: 1712-9809; e-mail: maleyev@pcr.ru

---

Статья поступила в редакцию: 12.09.2022

Принята к публикации: 12.12.2022

Дата публикации онлайн: 02.02.2023

Submitted: 12.09.2022

Accepted: 12.12.2022

Published online: 02.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1387>

# Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом

© Притуло О.А., Петров А.А.\*

Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

**Обоснование.** Оценка выраженности патологического ангиогенеза у больных псориазом может рассматриваться в качестве перспективного направления мониторинга активности болезни и эффективности системной терапии.

**Цель исследования.** Оценка взаимосвязи показателей ангиогенеза в коже и ногтевом ложе больных псориазом с клиническими особенностями течения заболевания и терапевтическим ответом на применение метотрексата путем комплексного изучения динамики морфометрических данных видеодерматоскопии сосудистого русла кожи, выраженности кровотока в дерме и ногтевом ложе при ультразвуковой энергетической доплерографии, плазменных концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и эндотелина-1 (ET-1).

**Методы.** В основу работы положен анализ данных обследования 82 больных вульгарным псориазом средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести в стадии обострения, которым впервые назначался метотрексат в виде подкожных инъекций в дозе 10–15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю. До лечения и через три месяца от начала терапии метотрексатом всем больным проводили видеодерматоскопию с изучением плотности и размеров расширенных капилляров кожи, ультрасонографию псориазных бляшек и ногтевого ложа пораженных ногтей с определением доплеровских параметров кровотока и изучали концентрацию VEGF и ET-1 в плазме крови.

**Результаты.** Была установлена прямая корреляционная связь между средним диаметром расширенных капилляров кожи (сосудистых клубочков), степенью повышения кровотока при доплеровском энергетическом исследовании кожи в области псориазных бляшек и величиной плазменной концентрации VEGF и ET-1, значениями индексов PASI, BSA, sPGA и DLQI, а также степенью выраженности доплеровского кровотока ногтевого ложа и индексом NAPSI ( $r = 0,21–0,73$ ). Под влиянием лечения метотрексатом наблюдалось снижение диаметра и плотности сосудистых клубочков: до лечения 25,2 [17,1; 33,7] мкм, после — 16,2 [12,9; 22,5] ( $p = 0,002$ ) и до лечения 53,5 [34,6; 67,4] мкм, после — 44,6 [31,6; 53,3] ( $p = 0,04$ ) соответственно; степени кровотока в области псориазных бляшек и снижение концентрации VEGF и ET-1: VEGF до лечения 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл, после — 12,5 [6,7; 26,8] ( $p = 0,002$ ) и ET-1 до лечения 274,5 [146; 439] пг/мл, после — 168,2 [97; 319] ( $p = 0,003$ ) соответственно.

**Заключение.** Изучаемые показатели ангиогенеза могут применяться в качестве дополнительных критериев оценки степени активности и достижения клинического улучшения/ремиссии при проведении системной терапии больных псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

**Ключевые слова:** псориаз; ангиогенез; VEGF; эндотелин-1; дерматоскопия

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Для цитирования:** Притуло О.А., Петров А.А. Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):37–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1387>



# Comprehensive assessment of the dynamics of angiogenesis in patients with psoriasis treated with methotrexate

© Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov\*

Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy" of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Simferopol, Russia

**Background.** Evaluation of the severity of pathological angiogenesis in patients with psoriasis can be considered as a promising direction for monitoring the activity of the disease and the effectiveness of systemic therapy.

**Aims.** Evaluation of interconnections between indicators of angiogenesis in the skin and nail bed of psoriasis patients with clinical characteristics of disease course and therapeutic response to the use of methotrexate by a comprehensive study of the morphometric data dynamics of videodermoscopy in vascular bed of the skin, the severity of blood flow in the dermis and nail bed during ultrasonic power dopplerography and plasma concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 (En-1).

**Materials and methods.** Work is based on the data analysis from a survey of 82 patients with moderate to severe psoriasis vulgaris in the acute stage, who were first prescribed methotrexate in the form of subcutaneous injections at a dose of 10–15 mg per week in combination with folic acid 5 mg per week. Before treatment and three months after the start of methotrexate therapy, all patients underwent videodermoscopy with dimension of the density and size of dilated skin capillaries, ultrasonography of psoriatic plaques and nail bed of affected nails and measurement of doppler blood flow parameters and concentration of VEGF and En-1 in blood plasma.

**Results.** A direct correlation was established between the average diameter of dilated skin capillaries (vascular glomeruli), the degree of increased blood flow in the doppler energy study of psoriatic plaques skin area and the plasma concentration of VEGF and En-1 and values of PASI, BSA, sPGA and DLQI indices, as well as the severity of doppler blood flow of the nail bed and NAPS index ( $r = 0.21-0.73$ ). Under the influence of methotrexate treatment, a decrease in diameter and density of vascular glomeruli (16.2 [12.9; 22.5] versus 25.2 [17.1; 33.7]  $\mu\text{m}$  before treatment ( $p = 0.002$ ) and (44.6 [31.6; 53.3] versus 53.5 [34.6; 67.4] before treatment ( $p = 0.04$ ), respectively), the degree of blood flow in area of psoriatic plaques and the concentration of VEGF and En-1 (12.5 [6.7; 26.8] pg/ml versus 19.5 [4.7; 48.1] pg/ml after treatment ( $p = 0.002$ ) and En-1 (168.2 [97; 319] versus 274.5 [146; 439] pg/ml ( $p = 0.003$ ), respectively) was observed.

**Conclusions.** Studied indicators of angiogenesis can be used as additional criteria for assessing the degree of activity and achieving clinical improvement/remission during systemic therapy in patients with moderate and severe psoriasis.

**Keywords:** psoriasis; VEGF; angiogenesis; endothelin-1; dermatoscopy

**Conflict of interest:** the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

**Source of funding:** the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to declare.

**For citation:** Pritulo OA, Petrov AA. Comprehensive assessment of the dynamics of angiogenesis in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):37–47.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1387>



## Обоснование

Псориаз — хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи, характеризующееся нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. В патогенезе псориаза важное значение имеет усиленный патологический ангиогенез — изменение формы и размеров сосудов кожи с их выраженной дилатацией, гипертрофией и повышением проницаемости [2–5]. Эти изменения способствуют миграции мононуклеарных лейкоцитов в зоны воспаления из сосудистого русла, инициации и поддержанию иммунного воспаления, гиперпродукции сосудистых ростовых факторов, развитию эндотелиальной дисфункции и усилению митогенеза кератиноцитов [5–9]. В связи с этим в настоящее время оценка выраженности ангиогенеза у больных псориазом рассматривается в качестве перспективного объекта мониторинга напряженности иммунного воспаления, лежащего в основе клинических проявлений заболевания и являющегося основной мишенью системной терапии псориаза [7–9].

Среди существующих методов оценки ангиогенеза в коже больных псориазом наибольшее количество публикаций посвящено лабораторным маркерам — эндотелиальному фактору роста сосудов (VEGF) и эндотелину-1 (ET-1). В ряде клинических работ было показано, что концентрация VEGF и ET-1 в крови повышается при обострении псориаза и уменьшается по мере достижения ремиссии и низкой активности заболевания и может рассматриваться в качестве перспективного биомаркера болезни [9, 10].

Методом визуализации капиллярной сети сосочкового слоя дермы является видеодерматоскопия, с помощью которой можно определить количество и размеры скоплений гипертрофированных и дилатированных капилляров. В ряде работ показано, что при активном псориазическом поражении кожи плотность капиллярных скоплений (клубочков) достигает 60–80 на 1 мм<sup>2</sup>, а их размеры увеличиваются более чем в 8–10 раз по сравнению с капиллярами в неповрежденной коже [11–16]. По мере достижения клинического эффекта от терапии псориаза число и размеры сосудистых клубочков уменьшаются [11–13, 16].

По мере появления высокочастотных ультразвуковых датчиков с частотой 18 МГц и выше, обладающих высокой разрешающей способностью визуализации поверхностных структур, возрастает интерес к оценке клинического значения ультрасонографии при псориазе и, в частности, к оценке степени повышения кровотока в дерме [17, 18]. Позитивной особенностью применения энергетического ультразвукового доплеровского исследования является возможность визуализации артериальных сосудов ногтевого ложа [19, 20]. В ряде работ у больных псориазом продемонстрированы повышение количества доплеровских сигналов в слое дермы в области псориазической бляшки и ногтевом ложе при псориазическом поражении ногтей, изменения характера кровотока в артериях ногтевого ложа с повышением индекса резистивности [21–23].

В то же время определенным препятствием для использования описанных методов оценки выраженности патологического ангиогенеза в клинической практике

для мониторинга активности псориазического воспаления и прогноза ответа на применяемую терапию являются недостаточная стандартизация этих методов диагностики и отсутствие работ с комплексной оценкой их клинической значимости с параллельным использованием нескольких методов изучения ангиогенеза.

**Цель исследования:** оценка взаимосвязи показателей ангиогенеза в коже и ногтевом ложе больных псориазом с клиническими особенностями течения заболевания и терапевтическим ответом на применение метотрексата путем комплексного изучения динамики морфометрических данных видеодерматоскопии сосудистого русла сосочкового слоя кожи, выраженности кровотока в дерме и ногтевом ложе при ультразвуковой энергетической доплерографии и плазменных концентраций VEGF и ET-1.

## Методы

### Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения: наличие установленного диагноза вульгарного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в стадии обострения при значении показателей PASI > 10 и BSA > 10%, старше 18 и моложе 70 лет.

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 70 лет, наличие иных форм псориаза кроме вульгарного, острых инфекционных заболеваний, неконтролируемой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности выше I функционального класса по классификации NYHA, онкологических заболеваний, психических заболеваний, прием для лечения псориаза (псориазического артрита) системных препаратов (метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин, циклоспорин, ацитретин, ингибиторы янус-киназы и генно-инженерных биологических препаратов), применение топических препаратов (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина Д) в течение двух недель до обследования, прохождение фототерапии в течение последних двух месяцев.

Критерии исключения: нежелание пациента участвовать в исследовании.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Лабораторный анализ был выполнен на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2021 по 2022 г.

### Описание медицинского вмешательства

В основу работы положены данные обследования 82 больных псориазом. В исследование включались больные вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при значении показателей PASI > 10 и BSA > 10%. В контрольную группу вошли

20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и с отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Все обследованные выразили письменное согласие на участие в проведении исследования.

Все больные псориазом, которые имели симптомы поражения опорно-двигательного аппарата, проходили обследование у ревматолога, которое дополнялось ультразвукографией болезненных при пальпации и/или припухших суставов, сухожилий и связок с применением линейного датчика (частота — 12–18 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab 50.

Также всем обследованным больным проводилось клиническое и видеокapилляроскопическое исследование псориазных бляшек. Цифровая видеодерматоскопия была проведена с использованием видеодерматоскопа Dr. Camscope DCS-105 PRO (Sometech, Южная Корея) с увеличением объектива  $\times 100$ . Каждый пациент акклиматизировался в течение 30 минут в помещении с регулируемой температурой при  $24 \pm 1$  °C. У каждого пациента выбирали самую крупную псориазную бляшку на верхних конечностях (в случае отсутствия высыпаний на верхних конечностях — на нижних) и определяли ее центр. На каждом капилляроскопическом изображении центра бляшки подсчитывали количество расширенных капилляров в пересчете на  $1 \text{ мм}^2$ . Также измеряли диаметр 10 различных расширенных капилляров и рассчитывали их среднее значение. Результаты видеодерматоскопии кожи в области псориазных бляшек сравнивались с результатами исследования неповрежденной кожи той же анатомической области.

Всем обследованным больным проводилась ультразвукография кожи в области псориазных бляшек, ногтевого ложа (в случае изменений ногтей) с применением линейного датчика (частота — 22 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab One с частотой энергетического доплера 14,3 МГц и частотой повторения импульсов 750 КГц. Все исследуемые перед ультразвукографическим исследованием находились в состоянии покоя в течение 30 мин для стабилизации кровотока кожи. Датчик помещался перпендикулярно над центром псориазной бляшки, а также в области рядом расположенных участков здоровой кожи. У каждого больного исследовалось несколько бляшек, учитывались наиболее выраженные показатели кровотока. У пациентов с поражением ногтей ультразвуковой датчик устанавливался над ногтевой пластиной. Для оценки степени повышения доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе применялась полуколичественная шкала: 0 — отсутствие доплеровских сигналов в дерме; 1-я степень (минимальный кровоток) — обнаружение 3 и менее изолированных доплеровских сигналов в поле зрения; 2-я степень (умеренный кровоток) — обнаружение более 3 изолированных сигналов или одного и более сливающихся сигналов, занимающих менее половины площади поля зрения; 3-я степень (выраженный кровоток) — обнаружение изолированных и сливных доплеровских сигналов, покрывающих более половины поля зрения [17, 18]. В статистическом анализе учитывались наибольшие показатели кровотока, измеренные у определенного больного. Также у больных с псориазом поражением ногтей с помощью спектрального доплера проводили измерение скоростных параметров кровото-

ка в артериальных сосудах ногтевого ложа с определением пиковой и диастолической скоростей кровотока для расчета индекса резистивности, который используется для оценки сосудистой гемодинамики. Повышение индекса резистивности свидетельствует о патологической реакции сосудистой стенки на усиление кровотока.

Концентрацию VEGF и ET-1 определяли в плазме крови больных псориазом и в контрольной группе сэндвич-методом иммуноферментного анализа с помощью микропланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием стандартных наборов реактивов (Cloud-Clone Corp. США) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Всем больным после первичного исследования был назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю в течение 1 месяца с повышением дозы до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. У пациентов с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. В течение трех месяцев продолжали выполнять подкожные инъекции метотрексата 10–15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю внутрь 68 больных, остальным препарат был отменен из-за непереносимости (гастроинтестинальные проявления — у 6 пациентов, повышение трансаминаз печени — у 10 пациентов, лейкопения — у 2 пациентов).

Через три месяца от начала применения метотрексата 68 больным, которые продолжали лечение метотрексатом, проводилось повторное комплексное исследование с оценкой клинических индексов PASI, BSA, sPGA, DLQI, DAS28, LEI и BASDAI, а также выполнялась повторная видеодерматоскопия с измерением плотности и среднего диаметра капиллярных клубочков, проводилась оценка доплеровского кровотока в дерме в области псориазных бляшек и ногтевого ложа, определялись параметры кровотока артерий ногтевого ложа и плазменные концентрации VEGF и ET-1.

#### *Этическая экспертиза*

Исследование одобрено в рамках диссертационной работы «Изучение клинического и прогностического значения биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии», заседание локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» № 4 от 12.04.2022.

#### *Статистический анализ*

Статистический анализ выполнили с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA® for Windows 6.0 (StatSoft Inc.), Microsoft Excel 2003, SPSS 15. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Использовали непараметрические методы анализа данных, исходя из характеристики распределения. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75 перцентилей). Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, вы-

раженных в количественной шкале, осуществили с помощью ранговой корреляции Spearman.

**Результаты**

*Объекты (участники) исследования*

Среди обследованных больных было 58 женщин и 24 мужчины, средний возраст больных составил 43,8 [27,8; 55,2] года. Длительность заболевания составила от 1 года до 19 лет. Средние значения индексов PASI, BSA, sPGA, NAPSI и DLQI у обследованных больных составили соответственно 31,7 [19,4; 40,3], 32,9 [15,2; 47,2], 4,2 [3,9; 4,7], 21,7 [14,5; 34,8] и 20,5 [15,8; 27,4]. Индекс NAPSI рассчитывался на основании исследования ногтей кистей и стоп.

При обследовании у ревматолога диагноз псориатического артрита в соответствии с классификационными критериями CASPAR [24] был установлен у 45 (54,9%) больных. Клинико-ультрасонографические признаки синовита наблюдались у 22 (26,8%) больных, энтезита — у 30 (36,6%) больных. У 12 (14,6%) больных отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии и MPT позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. Средние значения индексов активности псориатического артрита у обследованных больных были следующие: DAS28 — 3,8 [2,9; 4,3], энтезиального индекса LEI — 2,2 [1,5; 2,6], BASDAI — 3,1 [2,0; 5,4].

При обследовании у 37 наблюдаемых больных псориазом были выявлены коморбидные патологические состояния, связанные с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия — у 23 больных, ишемическая болезнь сердца — у 10 больных, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA — у 3 больных, клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока — у 4 больных, диабетическая ангиопатия — у 3 больных.

*Основные результаты исследования*

При проведении анализа данных первичного дерматоскопического исследования было установлено, что у обследованных больных в псориатических

бляшках наблюдаются дилатированные, извитые капиллярные сосуды в виде клубочков (рис. 1). Плотность капиллярных клубочков варьировала от 29 до 74 мм<sup>2</sup>, а их средний диаметр от 14 до 36 мкм. В то же время при дерматоскопии неповрежденной кожи определялись единичные в поле зрения капилляры, диаметр которых не превышал 8 мкм. Коэффициенты корреляции между средним количеством клубочков на 1 мм<sup>2</sup> и средним диаметром капиллярного клубочка и значением индекса PASI составили соответственно 0,22 ( $p = 0,02$ ) и 0,46 ( $p = 0,005$ ).

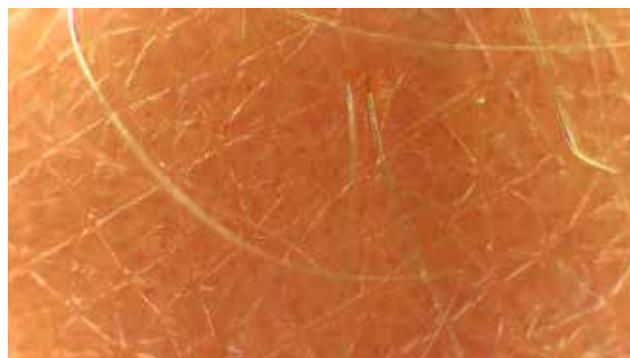
При оценке первичного энергетического доплерографического ультразвукового исследования кожи в области псориатических бляшек были отмечены признаки повышения кровотока в сосочковом и сетчатом слоях кожи в виде множественных изолированных и сливных доплеровских сигналов по сравнению с отсутствием подобных сигналов в неповрежденной коже (рис. 2 и 3). У большинства обследованных больных (47 больных, 57,3%) наблюдались признаки 2-й (умеренной) степени повышения кровотока, у 23 (28%) больных — 1-й (минимальной) степени и у 12 (14,6%) больных — 3-й (высокой) степени. Среднее значение шкалы градации степени повышения доплеровского энергетического кровотока у обследованных при первичном исследовании составило 1,87.

При сопоставлении данных доплерографии кожи и клинических признаков активности псориаза было установлено, что значения индекса PASI у больных с 3-й степенью повышения доплеровского кровотока (33,1 [22,4; 39,5],  $p = 0,01$ ) и 2-й степенью (31,2 [20,5; 40,4],  $p = 0,03$ ) были выше, чем аналогичные значения у больных с 1-й (минимальной) степенью (26,9 [19,4; 31,5]). Коэффициент корреляции между индексом PASI и степенью повышения доплеровского кровотока у больных составил 0,41 ( $p = 0,04$ ).

При оценке данных доплерографии ногтевого ложа у больных с псориатическим поражением ногтей ( $n = 34$ ) признаки повышения кровотока 1-й степени наблюдались у 12 (35,3%) больных, 2-й — у 18 (52,9%), 3-й — у 4 (11,8%) (рис. 4). Среднее значение степени повышения кровотока составило 1,76. При сравнении суммарных значений индекса NAPSI в зависимости от степени повышения доплеровского кровотока отличий в его значениях



а



б

Рис. 1. Видеодерматоскопия при увеличении  $\times 100$  у больных псориазом: а — множественные сосудистые клубочки в области псориатической бляшки; б — единичные мелкие капилляры в области неповрежденной кожи

Fig. 1. Videodermatoscopy at  $\times 100$  magnification in patients with psoriasis; a — multiple vascular glomeruli in the area of psoriatic plaque; б — single small capillaries in the area of intact skin

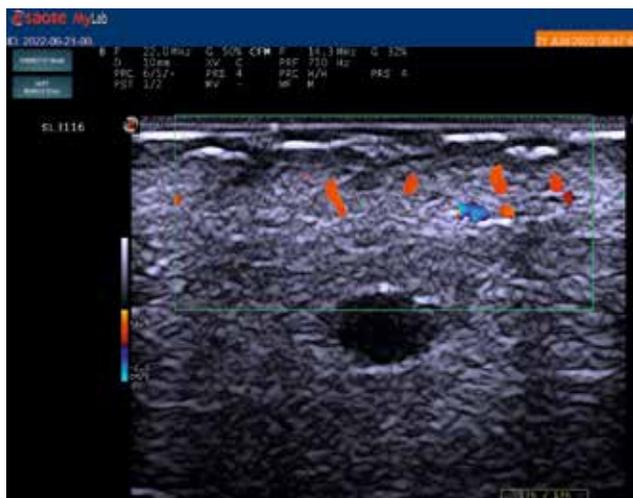


Рис. 2. Крупные доплеровские сигналы сливного характера в дерме в области псориагической бляшки, соответствующие 2-й степени повышения кровотока. Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера — 14,3 МГц, частота повторения импульсов — 750 КГ сигналов)

Fig. 2. Large doppler signals of confluent character in the dermis in area of psoriatic plaque, corresponding to the 2 degree of increased blood flow. Ultrasonography using a 22 MHz transducer (doppler frequency — 14.3 MHz, pulse repetition rate — 750 KG of signals)

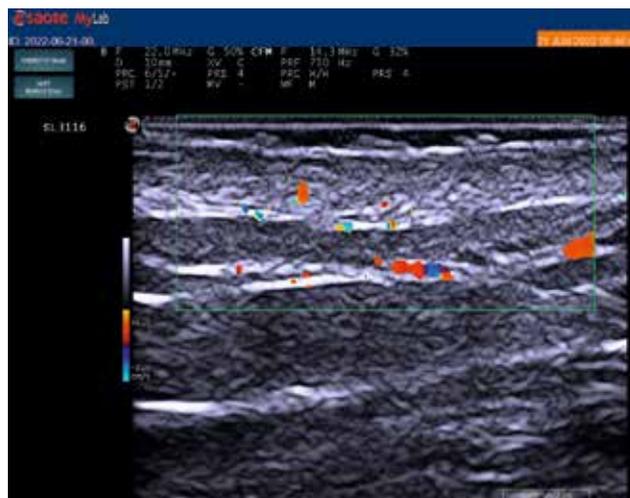
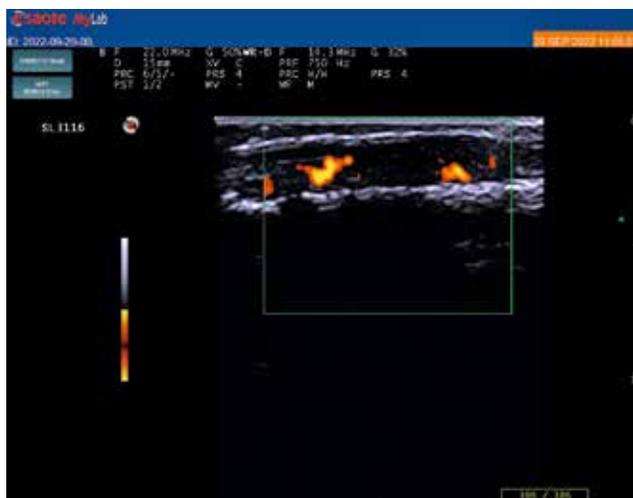
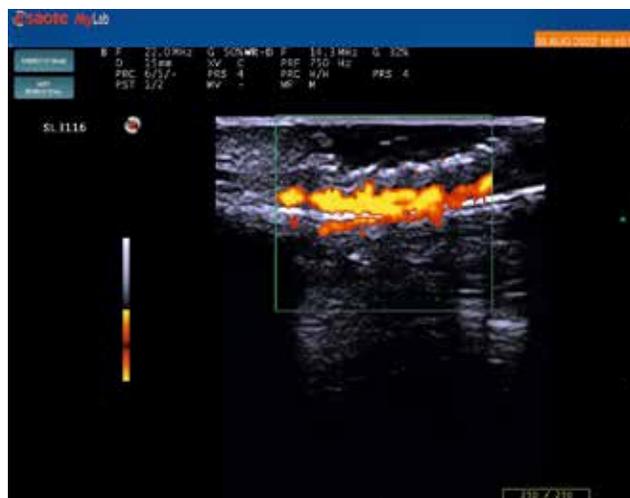


Рис. 3. Единичные дискретные доплеровские сигналы в дерме в области псориагической бляшки, соответствующие 1-й степени повышения кровотока. Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера — 14,3 МГц, частота повторения импульсов — 750 КГ сигналов)

Fig. 3. Single discrete doppler signals in the dermis in area of psoriatic plaque, corresponding to the 1 degree of increased blood flow. Ultrasonography using a 22 MHz transducer (Doppler frequency — 14.3 MHz, pulse repetition rate — 750 kg of signals)



*а*



*б*

Рис. 4. Ультрасонография с доплеровским исследованием артериальных сосудов ногтевого ложа: *а* — несколько сливающихся доплеровских сигналов, соответствующих второй степени повышения кровотока; *б* — множественные сливающиеся доплеровские сигналы, соответствующие третьей степени повышения кровотока

Fig. 4. Doppler ultrasonography of arterial vessels in the nail bed; *а* — several confluent Doppler signals corresponding to the second degree of increased blood flow; *б* — multiple confluent Doppler signals corresponding to the third degree of increased blood flow

между больными с 1-й степенью повышения кровотока (21,1 [14,2; 28,5]) и 2-й степенью повышения кровотока (22,1 [14,5; 33,7]) не наблюдалось ( $p = 0,15$ ). Между тем при сравнении значений индекса NAPS1, полученных при клинической оценке одного ногтя (от 0 до 8 баллов) с наиболее высоким уровнем доплеровского кровотока, было отмечено, что для больных со 2-й степенью кровотока были характерны большие значения индекса (5,9 [3,0; 6,5]) по сравнению с больными с 1-й степенью повышения доплеровского кровотока (3,8 [2,5; 4,5]).

У 32 из 34 обследованных больных, имеющих признаки поражения ногтей, удалось провести спектральное доплеровское исследование артериальных сосудов ногтевого ложа в сравнении с характеристиками кровотока в здоровых ногтях (рис. 4). Количественные параметры доплеровского кровотока сосудов ногтевого ложа представлены в табл. 1.

Согласно данным этого анализа у больных псориазом индекс резистивности в артериях ногтевого ложа пораженных ногтей был ниже, чем в ногтях, не пора-

Таблица 1. Скоростные показатели кровотока сосудов ногтевого ложа у больных псориазом  
Table 1. Velocity indicators of blood flow in nail bed vessels in patients with psoriasis

Объект исследования	Пиковая систолическая скорость, см/сек	Диастолическая скорость, см/сек	Индекс резистивности	p-value
Пораженные псориазом ногти больных (n = 32)	8,1* [7,2; 9,3]	3,6* [2,5; 4,1]	0,56* [0,50; 0,65]	0,014
Здоровые ногти больных (контроль) (n = 32)	7,8* [7,3; 8,7]	2,9* [2,1; 3,8]	0,63* [0,53; 0,72]	
Ногти с признаками повышения кровотока 1-й степени (n = 10)	8,2 [7,3; 8,9]	3,8 [2,5; 4,1]	0,54 [0,50; 0,65]	0,23
Ногти с признаками повышения кровотока 2-й степени (n = 16)	8,1 [7,4; 9,1]	3,5 [2,5; 4,1]	0,57 [0,50; 0,65]	

\* — статистически значимые значения с  $p < 0,05$ .  
\* — statistically significant values with  $p < 0.05$ .

женных псориазом. В то же время различия в значениях индекса резистивности между больными с разной степенью повышения доплеровского кровотока в капиллярных сосудах ногтевого ложа отсутствовали.

При оценке данных иммуноферментного анализа было установлено, что у обследованных больных псориазом была повышена концентрация VEGF и ET-1 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (соответственно 19,5 [4,7; 48,1] и 274,5 [146; 439] пг/мл против 5,2 [0,5; 9,8] и 96,5 [32; 188] пг/мл,  $p = 0,004$  и  $p = 0,002$ ). При проведении корреляционного анализа между пока-

зателями, характеризующими степень выраженности отдельных клинических проявлений псориаза и псориазического артрита, и сывороточными концентрациями лабораторных маркеров ангиогенеза (табл. 2) сильная и средняя степени корреляционной связи были отмечены между следующими показателями (в порядке убывания): концентрацией VEGF и значениями DAS28, DLQI, PASI и NAPSИ, концентрацией ET-1 и значениями PASI, BSA и DLQI.

Данные корреляционного анализа значений лабораторных, дерматоскопических и доплерографических

Таблица 2. Показатели корреляционной связи (r) между концентрациями VEGF и ET-1 в плазме крови у больных псориазом и значениями клинических индексов  
Table 2. Indicators of correlation (r) between plasma concentrations of VEGF and En-1 in patients with psoriasis and values of clinical indices

Клинический индекс	VEGF	r	ET-1	r
Индекс PASI	0,68	0,001	0,62	0,001
Индекс sPGA	0,54	0,002	0,46	0,008
Индекс BSA	0,29	0,08	0,54	0,006
Индекс DLQI	0,69	0,002	0,61	0,001
Индекс NAPSИ	0,61	0,003	0,48	0,006
Индекс DAS28	0,73	0,001	0,53	0,003
Энтезиальный индекс LEI	0,34	0,02	0,28	0,05
Индекс BASDAI	0,26	0,04	0,21	0,05

Таблица 3. Показатели корреляционной связи (r) между плазменными концентрациями VEGF и ET-1 у больных псориазом, морфометрическими показателями видеодерматоскопии, показателями спектральной доплерографии  
Table 3. Correlation indicators (r) between plasma concentrations of VEGF and En-1 in patients with psoriasis, morphometric indicators of videodermatoscopy, spectral dopplerography indicators

Показатели дерматоскопии и спектральной доплерографии	VEGF	r	ET-1	r
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество на 1 мм <sup>2</sup>	0,65	0,001	0,58	0,004
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм	0,74	0,001	0,56	0,005
Индекс резистивности в артериальных сосудах ногтевого ложа	0,31	0,025	0,38	0,018

показателей ангиогенеза в коже у обследованных больных псориазом представлены в табл. 3. Согласно этому анализу, наибольшая сила корреляционной связи выявлена между концентрацией VEGF и средним значением диаметра капиллярных клубочков —  $r = 0,74$  ( $p = 0,004$ ).

При оценке данных повторного клинического исследования обследованных больных, проведенного через три месяца лечения метотрексатом в дозе 15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю, была отмечена следующая динамика клинических индексов поражения кожи: индекс PASI снизился с 31,7 [19,4; 40,3] до 15,7 [9,2; 25,7] (на 50,5%), индекс BSA — с 32,9 [15,2; 47,2] до 18,8 [13,5; 23,7] (на 42,9%), индекс sPGA — с 4,2 [3,9; 4,7] до 1,6 [1,2; 2,7] (на 61,9%), индекс DLQI — с 20,5 [15,8; 27,4] до 12,9 [8,3; 17,1] (на 37,1%). Клиническое улучшение по критериям PASI50 было достигнуто у 32 больных (47,1%), PASI75 — у 21 больного (30,9%), а PASI 90 — у 8 больных (11,8%). Индекс поражения ногтей NAPSI снизился на 15,7% (с 21,7 [14,5; 34,8] до 18,3 [13,2; 23,7]). При этом критериям достижения NAPSI 50 соответствовала динамика клинических проявлений только у 3 из 34 наблюдаемых больных (8,8%). Индекс поражения суставов DAS28 снизился с 3,8 [2,9; 4,3] до 2,8 [2,2; 3,7] (на 26,3%), у 19 из 45 больных отмечалось клиническое улучшение по критериям ACR50 (42,2%), а у 8 — по критериям ACR70 (17,8%).

При оценке данных видеодерматоскопии в динамике лечения больных отмечено, что через три месяца от начала лечения метотрексатом у наблюдавшихся больных псориазом произошло снижение плотности сосудистых клубочков на 1 мм<sup>2</sup> сосочкового слоя дермы (44,6 [31,6; 53,3] против 53,5 [34,6; 67,4] до лечения,  $p = 0,04$ ) и среднего диаметра сосудистого клубочка (16,2 [12,9; 22,5] против 25,2 [17,1; 33,7] мкм до лечения,  $p = 0,002$ ).

По данным доплерографии дермы в области клинически наиболее активных псориатических бляшек было установлено, что через три месяца от начала лечения метотрексатом у больных произошло уменьшение среднего значения шкалы градации степени повышения доплеровского энергетического кровотока с 1,87 до 1,04 ( $p = 0,001$ ) за счет уменьшения удельной доли больных с 3-й (выраженной) степенью доплеровского кровотока с 14,6 до 5,9% ( $p = 0,001$ ) и 2-й (умеренной) — с 57,3 до 27,9% ( $p = 0,001$ ), а также появления пациентов с отсутствием доплеровских сигналов в коже в области псориатических бляшек (24 больных, 35,3%).

При оценке данных повторного ультразвукового энергетического доплерографического исследования ногтевого ложа у больных с псориатической ониходистрофией, принимавших в течение 3 месяцев системную терапию метотрексатом ( $n = 32$ ), было установлено снижение числа и интенсивности доплеровских сигналов в ногтевом ложе: отсутствие больных с 3-й степенью повышения доплеровского кровотока, уменьшение процента больных с признаками повышения кровотока 2-й степени (32,3% против 52,9% до лечения,  $p = 0,04$ ), у 15 больных (44,1%) пациентов доплеровские сигналы перестали определяться, 1-я степень повышения кровотока была отмечена у 8 (23,5%) пациентов. Также наблюдалось снижение среднего значения степени повышения доплеровского кровотока с 1,76 до 1,04 ( $p = 0,015$ ). При спектральном доплеровском исследо-

вании артериальных сосудов ногтевого ложа было зафиксировано повышение индекса резистивности с 0,56 [0,50; 0,65] до 0,61 [0,55; 0,69] ( $p = 0,08$ ).

При повторном исследовании лабораторных маркеров ангиогенеза наблюдалось снижение плазменных концентраций VEGF (12,5 [6,7; 26,8] пг/мл) и ET-1 (168,2 [97; 319] пг/мл) по сравнению с данными первичного исследования (соответственно VEGF — 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл,  $p = 0,002$  и ET-1 — 274,5 [146; 439] пг/мл,  $p = 0,003$ ).

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ количественных данных видеодерматоскопии, доплерографии и плазменных концентраций VEGF и ET-1 в зависимости от достижения больными клинического улучшения кожных проявлений псориаза по критериям PASI50 (табл. 4). Подобный анализ по индексу оценки клинического улучшения псориатического поражения ногтей NAPSI50 не проводился из-за малого количества больных (3 пациента) с достигнутым улучшением.

Согласно данным сравнительного анализа, достижение больными, принимавшими в течение 3 месяцев метотрексат, клинического улучшения PASI50 ассоциировалось с более выраженным снижением значений показателей ангиогенеза, в частности, у этих больных были ниже значения среднего диаметра и плотности сосудистых клубочков в сосочковом слое дермы псориатических бляшек, степени выраженности повышения доплеровского кровотока в коже и концентрации VEGF в плазме крови.

#### *Нежелательные явления*

Нежелательные явления отсутствовали.

#### **Обсуждение**

В настоящем исследовании при использовании различных методов исследований (видеодерматоскопия, ультразвуковая и спектральная доплерография, определение плазменной концентрации VEGF и ET-1) нашел подтверждение постулат о патологическом усилении ангиогенеза у больных псориазом. При дерматоскопии активных псориатических бляшек были получены данные о повышении плотности и размеров сосудистых локусов (клубочков) в сосочковом слое дермы, что сопровождается обнаружением признаков повышенного кровотока с увеличением числа и размеров доплеровских сигналов. У больных с псориатической ониходистрофией наблюдается повышение доплеровского кровотока в области ногтевого ложа, что проявляется увеличением количества доплеровских сигналов и снижением индекса резистивности артериальных сосудов. Указанные изменения, определяемые с помощью методов визуализации, коррелируют с повышением сывороточных концентраций лабораторных маркеров ангиогенеза. Так, коэффициент корреляции между морфометрическими показателями дерматоскопии и сывороточными концентрациями варьировал от 0,56 до 0,74. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные, наряду с результатами ранее проведенных исследований [3, 4, 7–10], демонстрируют, что патологически усиленный ангиогенез является универсальным механизмом реализации иммунного воспаления и развития различных клинических проявлений заболевания.

В исследовании была установлена прямая корреляционная зависимость между значениями среднего диаметра выявляемых при видеодерматоскопии со-

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей видеодерматоскопии, доплерометрии и сывороточных концентраций VEGF и ET-1 у больных псориазом в зависимости от достижения клинического улучшения по критериям PASI50  
 Table 4. Comparative analysis of indicators of videodermatoscopy, doppler sonography and serum concentrations of VEGF and En-1 in patients with psoriasis depending on the achievement of clinical improvement according to PASI50 criteria

Показатели видеодерматоскопии и спектральной доплерографии	Больные с достигнутым клиническим улучшением по критериям PASI50 (n = 32)	Больные с отсутствием клинического улучшения по критериям PASI50 (n = 36)	p
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество на 1 мм <sup>2</sup>	39,7* [30,8; 48,4]	49,6* [34,1; 55,2]	0,04
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм	13,1* [9,9; 17,5]	20,2* [15,9; 23,9]	0,004
Удельная доля больных с отсутствием доплеровских сигналов в коже в области псориазической бляшки, %	53,5*	19,4*	0,004
Удельная доля больных с 1-й степенью повышения доплеровского кровотока, %	18,8	41,7	0,6
Удельная доля больных со 2-й степенью повышения доплеровского кровотока, %	25,0	30,6	0,28
Удельная доля больных с 3-й степенью повышения доплеровского кровотока, %	3,1	8,3	0,34
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока	0,78*	1,28*	0,003
Концентрация VEGF в сыворотке, пг/мл	10,3* [5,8; 16,7]	14,7* [9,3; 28,2]	0,022
Концентрация ET-1 в сыворотке, пг/мл	167,9 [87; 249]	188,9 [98; 328]	0,068

\* — статистически значимые значения с  $p < 0,05$ .

\* — statistically significant values with  $p < 0.05$

судистых клубочков, средним значением степени повышения доплеровского энергетического кровотока и индексом PASI ( $r = 0,46$  и  $r = 0,41$  соответственно), а также обнаружены статистически значимые различия в парциальных составляющих значениях индекса NAPSИ, определенных для одного наиболее пораженного ногтя, у больных с 1-й и 2-й степенями повышения кровотока, которые оценивали в этом же ногте. Между концентрацией VEGF и ET-1 в плазме крови и клиническими индексами, оценивающими степень выраженности различных проявлений псориаза и псориазического артрита, была выявлена корреляционная связь большей силы: значения коэффициента корреляции для индексов PASI, DLQI, NAPSИ и DAS28 варьировали от 0,53 до 0,73. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования исследуемых показателей, характеризующих ангиогенез в пораженной коже, в качестве маркеров в оценке активности псориаза.

В целом ряде ранее опубликованных исследований было показано, что под влиянием системной терапии псориаза ацитретином, циклоспорином, адалимумабом и этанарцептом происходит уменьшение плотности и размеров сосудистых клубочков и снижение уровня доплеровского кровотока в коже и ногтях больных псориазом, также продемонстрировано влияние системной терапии на плазменные концентрации VEGF [6, 12, 13, 16–23]. Следует отметить, что большинство из этих работ выполнены на небольшой выборке больных, в них использовался только один из методов визуализации ангиогенеза кожи (либо видеодерматоскопия, либо ультразвуковая доплерография). В проведенном нами ис-

следовании на выборке 68 больных активным тяжелым и среднетяжелым псориазом, принимавших в течение 3 месяцев метотрексат в дозе 15 мг в неделю в виде подкожных инъекций в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 5 мг в неделю, была проведена комплексная оценка изменений дерматоскопических и доплерографических показателей кровотока в сочетании с динамикой плазменных концентраций лабораторных маркеров ангиогенеза.

Как показал сравнительный анализ динамики клинических показателей и маркеров ангиогенеза, у больных псориазом на фоне лечения метотрексатом наблюдается снижение показателей кровотока в коже, выраженность которого соотносится с достижением клинического улучшения. Об этом свидетельствует тот факт, что больные, достигшие клинического улучшения по критерию PASI50, имели меньшие размеры сосудистых клубочков, степень повышения доплеровского кровотока в коже и плазменную концентрацию VEGF по сравнению с больными без клинического эффекта по критерию PASI50. Следует отметить также диссонанс между динамикой ультразвуковых доплерометрических и клинических показателей у больных с псориазической ониходистрофией. Несмотря на то что под влиянием трехмесячного лечения метотрексатом было зарегистрировано снижение индекса NAPSИ только на 15,7% и достижение клинического улучшения по критериям NAPSИ50 у 8,8% больных, доплерографические показатели кровотока ногтевого ложа снизились в большей степени — доплеровские сигналы исчезли у 44,1% больных, а также наблюдалось

повышение индекса резистивности артериальных сосудов ногтевого ложа. В этом аспекте интерес представляют данные дальнейшего наблюдения за больными с псориазическим поражением ногтей при продолжении терапии метотрексатом.

### Заключение

Данные исследования указывают на однонаправленный и взаимосвязанный характер изменений дерма-

тоскопических, ультразвуковых доплерографических и лабораторных маркеров ангиогенеза у больных псориазом и псориазической ониходистрофией под влиянием терапии и демонстрируют возможность применения этих показателей ангиогенеза в качестве дополнительных критериев оценки степени активности и достижения клинического улучшения/ремиссии при проведении системной терапии больных псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. ■

## Литература/References

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(6):722–726 [Kubanov AA, Karamova AJe, Artamonova OG. New opportunities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2018;56(6):722–726. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-722-726
2. Verzi AE, Lacarrubba F, Caltabiano R, Broggi G, Musumeci ML, Micali G. Reflectance confocal microscopy features of plaque psoriasis overlap with horizontal histopathological sections: a case series. *Am J Dermatopathol.* 2019;41(5):355–357. doi: 10.1097/DAD.0000000000001297
3. Sankar L, Arumugam D, Boj S, Pradeep P. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):EC23–EC27. doi: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525
4. Wang X, Sun X, Qu X, Li C, Yang P, Jia J, et al. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):e64–e72. doi: 10.1111/ced.13720
5. Luengas-Martinez A, Paus R, Young HS. Antivasular endothelial growth factor-A therapy: a novel personalized treatment approach for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):782–791. doi: 10.1111/bjd.20940
6. Hanssen SCA, Vleuten CJM van der, Erp PEJ van, Seyger MMB, Kerkhof PCM van de. The effect of adalimumab on the vasculature in psoriatic skin lesions. *J Dermatol Treat.* 2019;30(3): 221–226. doi: 10.1080/09546634.2018.1506082
7. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):12035. doi: 10.3390/ijms222112035
8. Gerkowicz A, Socha M, Pietrzak A, Zubilewicz T, Krasowska D. The role of VEGF in psoriasis: an update. *Acta Angiol.* 2018;24(4):134–140. doi:10.5603/AA.2018.0019
9. Borska L, Andrys C, Chmelarova M, Kovarikova H, Krejsk J, Hamakova K, et al. Roles of miR-31 and endothelin-1 in psoriasis vulgaris: pathophysiological functions and potential biomarkers. *Physiol Res.* 2017; 66(6):987–992. doi: 10.33549/physiolres.933615
10. Meki AR, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor  $\beta$ 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(6):496–501. doi:10.1002/jcla.21717
11. Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, Girolomoni G. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. *Dermatology* 2007;214(1):21–24. doi: 10.1159/000096908
12. Campanati A, Goteri G, Simonetti O, Ganzetti G, Giuliodori K, Giuliano A, et al. Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):371–377. doi: 10.1177/039463200902200214
13. Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol.* 2009;15(2):135–138. doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00336.x
14. Wolberink EAW, Erp PEJ van, Teussink MM, Kerkhof PCM van de, Gerritsen MJP. Cellular features of psoriatic skin: imaging and quantification using in vivo reflectance confocal microscopy. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011;80(3):141–149. doi: 10.1002/cyto.b.20575
15. Micali G, Verzi AE, Broggi G, Caltabiano R, Musumeci ML, Lacarrubba F. Evaluation of capillary density in psoriasis: An inpatient study and literature review. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247835. doi: 10.1371/journal.pone.0247835
16. Stinco G, Buligan C, Errichetti E, Valent F, Patrone P. Clinical and Capillaroscopic Modifications of the Psoriatic Plaque during Therapy: Observations with Oral Acitretin. *Dermatol Res Pract.* 2013;2013:781942. doi: 10.1155/2013/781942
17. Gutierrez M, De Angelis R, Bernardini ML, Filippucci E, Goteri G, Brandozzi G, et al. Clinical, power Doppler sonography and histological assessment of the psoriatic plaque: short-term monitoring in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2011;164(1):33–37. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10026.x
18. Gutierrez M, Di Geso L, Salaffi F, Bertolazzi C, Tardella M, Filosa G, et al. Development of a preliminary US power Doppler composite score for monitoring treatment in PsA. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1261–1268. doi: 10.1093/rheumatology/kes014
19. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets". *Clin Rheumatol.* 2010;29(2):133–142. doi: 10.1007/s10067-009-1292-y
20. Barcaui E de O, Carvalho ACP, Lopes FP, Piñeiro-Maceira J, Barcaui CB. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):262–273. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164446
21. Şomlea MC, Boca AN, Pop AD, Ilieş RF, Vesa SC, Buzoianu AD, et al. High-frequency ultrasonography of psoriatic skin: A non-invasive technique in the evaluation of the entire skin of patients with psoriasis: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2019;18(6):4981–4986. doi: 10.3892/etm.2019.8140
22. Mendonça JA, Leandro-Merhi VA, Aquino JLB de. Can Spectral Doppler high specificity and Gray scale nail assessment suggest inflammation in Psoriatic Arthritis patients and Control Groups? *MOJ Orthop Rheumatol.* 2021;13(6):137–142. doi: 10.15406/mojor.2021.13.00564
23. De Rossi SD, Mendonça JA., Palominos PE, Kohem CL, Cestari TF, Silva Chakr RM da. Ultrasonographic and resistance index evaluation of nails in psoriatic arthritis, psoriasis, and control groups: a cross-sectional study. *Adv Rheumatol.* 2021; 61, 48. doi: 10.1186/s42358-021-00207-2
24. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis; development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972

---

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — О.А. Притуло, А.А. Петров; сбор и обработка материала — О.А. Притуло, А.А. Петров; написание текста — О.А. Притуло, А.А. Петров; редактирование — О.А. Притуло, А.А. Петров.

---

**Authors' participation:** all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov; collection and processing of material — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov. Text writing — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov; editing — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov.

---

---

---

### **Информация об авторах**

---

**\*Петров Алексей Андреевич** — аспирант; адрес: Россия, 295007, Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>; eLibrary SPIN: 6070-2810; e-mail: [ya.alexey2312@yandex.ru](mailto:ya.alexey2312@yandex.ru)

**Притуло Ольга Александровна** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: [55550256@mail.ru](mailto:55550256@mail.ru)

### **Information about the authors**

---

**\*Alexey A. Petrov** — Graduate Student; address: 4 Acad. Vernadsky avenue, Crimean Republic, 295007 Simferopol, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>; eLibrary SPIN: 6070-2810; e-mail: [ya.alexey2312@yandex.ru](mailto:ya.alexey2312@yandex.ru)

**Olga A. Pritulo** — Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: [55550256@mail.ru](mailto:55550256@mail.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 16.10.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 01.02.2023

Submitted: 16.10.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 01.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1371>

## Сроки развития и установления диагноза псориаатического артрита у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (по данным регистра)

© Кубанов А.А., Богданова Е.В.\*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

**Обоснование.** Раннее выявление псориаатического артрита у больных псориазом остается неудовлетворенной потребностью медицины. Своевременное установление диагноза и начало лечения способствуют снижению риска неблагоприятных исходов и повышению качества жизни пациентов.

**Цель исследования.** Дать описательную характеристику сроков развития и установления диагноза псориаатического артрита у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

**Методы.** Анализ данных регистра пациентов с псориазом РОДВК. В анализ включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом псориаза и псориаатического артрита. Критерии невключения: отсутствие сведений о дате начала псориаза и/или псориаатического артрита (для описания сроков развития псориаатического артрита); отсутствие сведений о дате начала и/или установления диагноза псориаатического артрита (для описания сроков установления диагноза).

**Результаты.** Описательная характеристика сроков развития псориаатического артрита получена по данным 891 пациента, сроков установления диагноза — по данным 849 пациентов.

Псориаатический артрит развился до манифестации псориаза на коже у 2,5% пациентов. Доля пациентов, у которых кожные и суставные проявления псориаза возникли одновременно (в течение одного года), составила 10,7%. У 86,8% пациентов кожные проявления псориаза предшествовали развитию поражения со стороны костно-мышечной системы.

Без учета пациентов, у которых псориаатический артрит развился до или одновременно с появлением высыпаний, средняя продолжительность периода от начала псориаза до развития поражения суставов составляет  $13,7 \pm 10,3$  года, медиана [МКИ] — 12 [6–19] лет.

24% пациентов диагноз псориаатического артрита был установлен через 1 год и более после его развития. В среднем в этой подгруппе пациентов диагноз псориаатического артрита был установлен через  $3,9 \pm 5,0$  года после появления признаков и/или симптомов поражения костно-мышечной системы. Медиана [МКИ] продолжительности периода до установления диагноза псориаатического артрита составила 2 [1–4,5] года.

**Заключение.** Каждому четвертому российскому пациенту диагноз псориаатического артрита устанавливается через год и более после появления признаков и/или симптомов поражения костно-мышечной системы. В среднем задержка при установлении диагноза составляет около 4 лет.

**Ключевые слова:** псориаз; псориаатический артрит; диагноз

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование выполнено и опубликовано за счет финансирования по месту работы авторов.

**Выражение признательности:** регистр пациентов с псориазом РОДВК является результатом работы многих людей. Авторы выражают благодарность руководителям и сотрудникам медицинских организаций и кафедрам, принимающих участие в ведении регистра.

**Для цитирования:** Кубанов А.А., Богданова Е.В. Сроки развития и установления диагноза псориаатического артрита у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):48–54. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1371>



# Periods till psoriatic arthritis onset and diagnosis in Russian patients with moderate to severe psoriasis (according to psoriasis patient registry)

© Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova\*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

**Background.** Early detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis remains an unmet medical need. Early diagnosis and treatment initiation in patients with psoriatic arthritis decreases the risk of adverse patient outcomes and improves patients' quality of life.

**Aims.** To describe a period between psoriasis and psoriatic arthritis onset and a period between psoriatic arthritis onset and diagnosis in Russian patients with moderate to severe psoriasis.

**Materials and methods.** Analysis of data from the psoriasis patient registry. Patients aged 18 years and older with an established diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis were included in the analysis. Noninclusion criteria: no data on psoriasis and/or psoriatic arthritis onset (for the period between psoriasis and psoriatic arthritis onset description); no data on psoriatic arthritis onset and/or diagnosis (for the period between psoriatic arthritis onset and diagnosis description).

**Results.** Sample size for the descriptive characteristic of period between psoriasis and psoriatic arthritis onset was 891 patients; sample size for the descriptive characteristic of period between psoriatic arthritis onset and diagnosis was 849 patients.

Psoriatic arthritis onset preceded cutaneous manifestation of psoriasis in 2.5% of patients. Concurrent onset of cutaneous psoriasis and psoriatic arthritis (within one year) had 10.7% of patients. In 86.8% of patients, cutaneous manifestation of psoriasis preceded manifestation of psoriatic arthritis.

Exclusively of patients with psoriatic arthritis developed before or concurrently with cutaneous manifestation of psoriasis, the mean duration of period between psoriasis and psoriatic arthritis onset was  $13.7 \pm 10.3$  years, the median [IQR] — 12 [6–19] years.

In 24% of patients psoriatic arthritis was diagnosed 1 year and more after its onset. The mean ( $\pm$ SD) period from signs and/or symptoms onset till psoriatic arthritis diagnosis was  $3.9 \pm 5.0$  years; median [IQR] was 2 [1–4.5] years.

**Conclusions.** A diagnostic delay in 24% Russian patients with psoriatic arthritis is one year or more. In this subgroup of patients the mean delay in diagnosis of psoriatic arthritis is about 4 years.

**Keywords:** psoriasis; psoriatic arthritis; delayed diagnosis

**Conflict of interest:** the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**Acknowledgment:** psoriasis patient registry of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists is possible due to collaboration. The authors are thankful to the heads and employees of medical organizations and chairs who contributed to the registry.

**For citation:** Kubanov AA, Bogdanova EV. Periods till psoriatic arthritis onset and diagnosis in Russian patients with moderate to severe psoriasis (according to psoriasis patient registry). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):48–54. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1371>



## Обоснование

Раннее выявление псориатического поражения костно-мышечной системы у больных псориазом остается неудовлетворенной потребностью современной медицины [1, 2]. Своевременное установление диагноза и начало лечения способствуют снижению риска неблагоприятных исходов у пациентов и повышению качества жизни [2–3].

**Цель исследования:** дать описательную характеристику сроков развития и установления диагноза псориатического артрита у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

## Методы

Анализ данных регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК). В ведении регистра принимают участие федеральные и региональные медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, и кафедры дерматовенерологии медицинских вузов Российской Федерации. В регистр подлежат включению пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом (площадь поражения поверхности тела >10%). Дизайн регистра, основные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в регистр, были описаны ранее [4].

В этот анализ включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом псориаза и псориатического артрита. Критерии невключения: отсутствие сведений о дате начала псориаза и/или псориатического артрита (для описания сроков развития псориатического артрита); отсутствие сведений о дате начала и/или установления диагноза псориатического артрита (для описания сроков установления диагноза псориатического артрита).

Под началом псориаза понимали первые проявления псориаза на коже. Под развитием (началом) псориатического артрита понимали появление признаков и/или симптомов поражения костно-мышечной системы, согласно оценке врача-дерматовенеролога на основании данных медицинской документации и/или по результатам сбора анамнеза у пациента. Под сроком (периодом до) развития псориатического артрита

понимали продолжительность периода времени от начала псориаза до развития псориатического артрита. Под сроком установления диагноза псориатического артрита понимали продолжительность периода времени от развития до установления диагноза псориатического артрита (по данным медицинской документации).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания № 6 от 30.06.2022).

Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Excel.

## Результаты

Описательная характеристика сроков развития псориатического артрита получена по данным 891 пациента, описательная характеристика сроков установления диагноза псориатического артрита — по данным 849 пациентов.

Согласно имеющимся данным псориатический артрит развился до манифестации псориаза на коже у 22 (2,5%) пациентов. Доля пациентов, у которых кожные и суставные проявления псориаза возникли одновременно (в течение одного года), составила 10,7% (95 пациентов). У 774 (86,8%) пациентов появление высыпаний предшествовало развитию поражения со стороны костно-мышечной системы.

Продолжительность периода от начала псориаза до развития псориатического артрита (без учета пациентов, у которых псориатический артрит развился до манифестации псориаза на коже) в среднем у российских пациентов составляет  $12,2 \pm 10,6$  года, медиана [межквартильный интервал] — 10 [4–18] лет, мода — 0 лет.

Без учета пациентов, у которых псориатический артрит развился до или одновременно с появлением высыпаний на коже, средняя продолжительность периода от начала псориаза до развития поражения суставов составляет  $13,7 \pm 10,3$  года, медиана [МКИ] — 12 [6–19] лет, мода (наименьшая) — 1 год.

Распределение числа пациентов в зависимости от продолжительности периода от начала псориаза до развития псориатического артрита представлено на рис. 1.

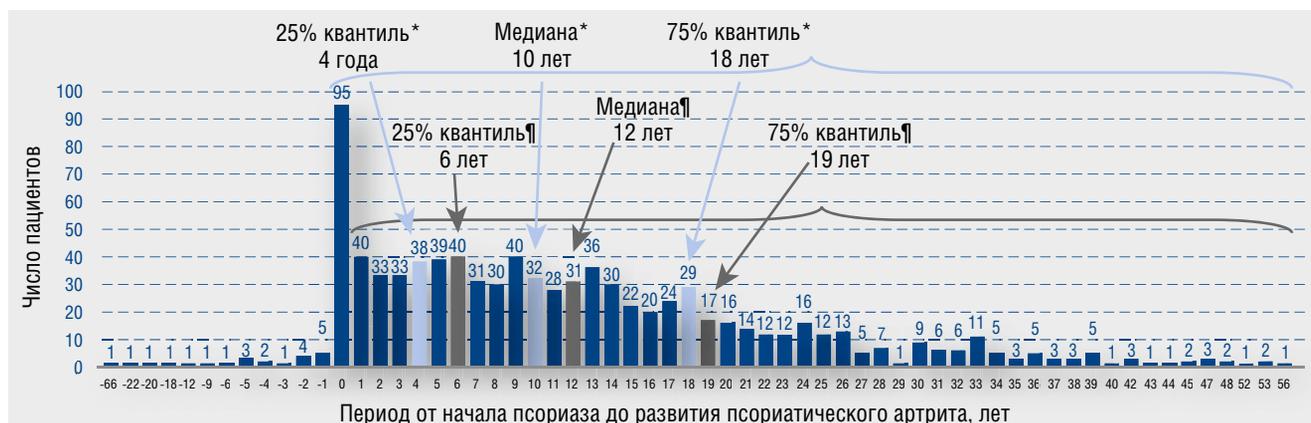


Рис. 1. Гистограмма распределения числа пациентов в зависимости от продолжительности периода от начала псориаза до развития псориатического артрита ( $n = 891$ ) (\*медиана и квантили выборки пациентов с продолжительностью периода от начала псориаза до развития псориатического артрита  $\geq 0$  лет; ¶медиана и квантили выборки пациентов с продолжительностью периода от начала псориаза до развития псориатического артрита  $\geq 1$  года)

Fig. 1. Distribution histogram of the number of patients depending on period between psoriasis and psoriatic arthritis onset ( $n = 891$ ) (\*median and quantiles for the sample of patients with period between psoriasis and psoriatic arthritis onset  $\geq 0$  years; ¶median and quantiles for the sample of patients with period between psoriasis and psoriatic arthritis onset  $\geq 1$  year)

Большинству пациентов (648 из 849 пациентов, 76%) диагноз псориатического артрита был установлен в течение года после появления признаков и/или симптомов поражения суставов. Однако 201 пациенту (24%) диагноз псориатического артрита был установлен через 1 год и более после его развития. В среднем в этой подгруппе пациентов диагноз псориатического артрита был установлен через  $3,9 \pm 5,0$  года после появления признаков и/или симптомов поражения костно-мышечной системы. Медиана [МКИ] продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита составила 2 [1–4,5] года.

Распределение числа пациентов в зависимости от сроков установления диагноза псориатического артрита представлено на рис. 2.

**Обсуждение**

У ~87% российских пациентов развитие кожных проявлений псориаза происходит до начала псориатического артрита. Это соответствует данным литературы, согласно которым у большинства пациентов с псориазом и псориатическим артритом высыпания на коже появляются до развития псориатического поражения суставов. Доля пациентов, у которых поражение суставов возникает до (до или одновременно) манифестации псориаза на коже, составляет около 15% [5, 6], хотя по данным некоторых авторов она может достигать 30% [7].

В среднем псориатический артрит, по результатам различных исследований, развивается через 7–10/10–15 лет после манифестации псориаза на коже [5, 7–9]. В исследовании W. Tillett и соавт. медиана продолжительности периода между установлением диагноза псориаза и псориатического артрита (для пациентов, у которых диагноз псориатического артрита был установлен позже диагноза псориаза) составила 13 [95% доверительный интервал 12–15] лет, что согласуется с полученными нами результатами. В этом же исследовании, как и в нашем, в распределении продолжительности периода максимальным было число пациентов с одновременным началом псориаза и псориатического артрита (23,8% среди пациентов, получающих специализированную медицинскую помощь, и 10,5% — среди пациентов, получающих первичную медицинскую помощь) [6].

В настоящее время полагают, что раннее выявление и установление диагноза псориатического артрита и инициация эффективного терапевтического вмешательства способствуют замедлению его прогрессирования, снижению риска необратимых структурных повреждений, улучшению исходов и качества жизни пациентов [1–3, 9–11].

Клиническое течение псориатического артрита может варьировать от легкого непрогрессирующего или минимально прогрессирующего моноартрита до тяжелого прогрессирующего полиартрита, приводящего к формированию деформаций, мутиляций, нарушению или потере функции суставов и инвалидности [12, 13]. Однако относительно доброкачественное минимально прогрессирующее течение заболевания характерно для меньшей части пациентов [12]. Возможен переход от клинической формы моно/олигоартрита к клинической форме полиартрита, который, согласно результатам исследования, наблюдали у 65% пациентов [13]. Эрозии периферических суставов, которые считают индикатором прогрессирования заболевания [12], в рамках исследования, проведенного в Ирландии, были выявлены у 27% пациентов с ранним псориатическим артритом (медиана продолжительности заболевания 7 месяцев) при рентгенологическом исследовании суставов кистей и стоп, а через два года наблюдения — уже у 47% пациентов [13]. В исследовании M. Naqooq и соавт. установлено, что задержка при установлении диагноза псориатического артрита после появления симптомов даже на 6 месяце способствует ухудшению исходов у пациентов: позднее обращение к ревматологу ассоциировано с развитием эрозий периферических суставов и ухудшением в долгосрочной перспективе физической функции [14]. По результатам проспективного исследования, проведенного в клинике псориатического артрита Торонтского университета, была продемонстрирована большая степень клинического прогрессирования (оцениваемая как увеличение количества клинически пораженных суставов) у пациентов с продолжительностью псориатического артрита более 2 лет [15]. По результатам анализа данных шведского регистра пациентов с ранним псориатическим артритом подтверждено, что более короткий период с момента появления симптомов до установления диагноза



Рис. 2. Гистограмма распределения числа пациентов в зависимости от продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита (n = 849)  
 Fig. 2. Distribution histogram of the number of patients depending on period between psoriatic arthritis onset and diagnosis (n = 849)

являлся одним из наиболее важных предикторов благоприятного клинического исхода у пациентов через 5 лет наблюдения [13].

Таким образом, раннее выявление и установление диагноза псориатического артрита делают возможным начало терапии у пациентов на более ранней стадии патологического процесса, с меньшими необратимыми патологическими синовиально-энтезиальными изменениями. Имеющееся в настоящее время эффективное лекарственное лечение псориатического артрита позволяет остановить, отсрочить или предотвратить прогрессирование псориатического артрита и, соответственно, улучшить краткосрочные и долгосрочные исходы у пациентов [12, 15].

Проблема ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом актуальна как в Российской Федерации, так и в других странах. По данным исследования Р. Karmacharya и соавт., более чем у половины пациентов задержка при установлении диагноза составляет более 2 лет [16]. По результатам исследования Guillen Astete и соавт., задержка при установлении диагноза псориатического артрита в среднем составляла  $4,01 \pm 1,42$  года [17].

Эти результаты сопоставимы с результатами, полученными нами в данном исследовании. Среди пациентов, которым диагноз псориатического артрита был установлен через год и более после появления признаков и/или симптомов поражения костно-мышечной системы, задержка при установлении диагноза составляла в среднем  $3,9 \pm 5,0$  года.

Ранняя диагностика псориатического артрита остается неудовлетворенной потребностью, обусловленной, среди прочего, гетерогенностью его клинических проявлений, возможностью бессимптомного течения, низкой чувствительностью классификационных критериев CASPAR на ранних стадиях заболевания, их меньшей пригодностью к применению в целях диагностики при оказании медицинской помощи, а не в рамках клинических исследований [18], отсутствием диагностических критериев и тестов для псориатического артрита [2, 19, 20], а также отсутствием простых и эффективных инструментов скрининга и биомаркеров псориатического артрита [1, 14].

По результатам метаанализа [23] оценка распространенности недиагностированного псориатического артрита среди пациентов с псориазом, получающих медицинскую помощь в дерматологических амбулаторных или стационарных подразделениях, составила 10,1–15,5% (диапазон во включенных в метаанализ исследованиях от 4,2 до 33,6%). На основании высоких полученных оценок авторы сделали вывод о необходимости скрининга всех пациентов с псориазом на наличие псориатического артрита [22].

По результатам австралийского исследования частота недиагностированного псориатического артрита среди пациентов с псориазом, обращающихся в дерматологические клиники третьего уровня, составляет 9% [95% доверительный интервал: 6–12%] [23].

К причинам позднего выявления псориатического артрита, результатом которых является неблагоприятный долгосрочный прогноз, относят недостаточную осведомленность медицинских работников, не являющихся врачами-ревматологами, о возможности

поражения костно-мышечной системы при псориазе, необученность врачей-дерматовенерологов оценке ревматологических симптомов и несформированность навыков, необходимых для выявления патологии костно-мышечной системы [21, 22], а также отсутствие критериев для идентификации пациентов с псориазом с высоким риском развития псориатического артрита [24, 25].

В настоящее время мультидисциплинарный подход, основанный на взаимодействии врачей-дерматовенерологов и врачей-ревматологов, рассматривают как общепризнанную стратегию, способствующую улучшению исходов при псориатическом артрите [26–29]. Однако основная роль в раннем выявлении псориатического артрита, конечно же, принадлежит врачам-дерматовенерологам [9, 11, 30, 31].

#### *Ограничения исследования*

Данное исследование имеет ограничения, характерные для многоцентровых исследований с наблюдательным дизайном, проведенных на базе регистров пациентов, а именно возможность влияния на результаты исследования систематических ошибок, искажающих факторов, а также различного качества данных [32]. В частности, на результаты данного исследования могла оказать влияние систематическая ошибка воспоминания, связанная с ошибочными воспоминаниями пациентов с псориазом о давности появления первых симптомов поражения суставов. Кроме того, собственно определение начала псориатического артрита является критическим вопросом эпидемиологических исследований [33, 34]. В связи с постепенным началом и незаметным развитием точное определение момента дебюта псориатического артрита, как и многих хронических заболеваний, может быть затруднительным как для медицинского работника, так и для самого пациента [18, 33]. К тому же в настоящее время предполагают несколько фаз эволюции псориаза до псориатического артрита, одной из которых является доклиническая («псориаз со скелетно-мышечными симптомами, не объяснимыми другими диагнозами») [33, 35]. Характерные для этой фазы проявления, такие как утомляемость, артралгия и иные неспецифические симптомы со стороны скелетно-мышечной системы на фоне отсутствия объективных данных в пользу артрита, энтезита или дактилита, могут предшествовать развитию псориатического артрита у пациента с псориазом [36], в то же время их наличие не предопределяет его обязательное развитие [35].

#### **Заключение**

Как минимум каждому четвертому российскому пациенту диагноз псориатического артрита устанавливают через год и более после появления признаков и/или симптомов поражения костно-мышечной системы. В среднем задержка при установлении диагноза составляет около 4 лет. Необходимо проведение среди врачей-дерматовенерологов мероприятий, информирующих о важности и обучающих активному раннему выявлению псориатического поражения суставов у пациентов с псориазом, вероятность которого существенно уже на момент первых кожных проявлений псориаза. ■

## Литература/References

- Ng BCK, Jadon DR. Unmet needs in psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101693. doi: 10.1016/j.berh.2021.101693
- Mahmood F, Coates LC, Helliwell PS. Current concepts and unmet needs in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):297–305. doi: 10.1007/s10067-017-3908-y
- Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407–413. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):33–41 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(1):33–41 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1268
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957–970. doi: 10.1056/NEJMra1505557
- Tillet W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2109–2113. doi: 10.1093/rheumatology/kex323
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14–ii17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis*. 2012;2012:176298. doi: 10.1155/2012/176298
- Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, Walsh J, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):772–786. doi: 10.1111/bjd.12748
- Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, Eisen D, Amy Xia H, Asare C, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(5):279–287. doi: 10.1080/09546630600823369
- Belinchón I, Salgado-Boquete L, López-Ferrer A, Ferran M, Coto-Segura P, Rivera R, et al. Dermatologists' Role in the Early Diagnosis of Psoriatic Arthritis: Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(10):835–846. doi: 10.1016/j.ad.2020.06.004
- Helliwell PS, Ruderman EM. Natural History, Prognosis, and Socioeconomic Aspects of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):581–591. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.004
- Kane D, Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(4):641–657. doi: 10.1016/j.rdc.2005.07.009
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045–1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
- Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2152–2154. doi: 10.1136/ard.2011.150938
- Karmacharya P, Wright K, Achenbach SJ, Bekele D, Crowson CS, Ogdie A, et al. Diagnostic Delay in Psoriatic Arthritis: A Population-based Study. *J Rheumatol*. 2021;48(9):1410–1416. doi: 10.3899/jrheum.201199
- Guillen Astete CA, Gaité Gonzalez I, Zurita Prada PA, Urrego Laurin C. Delay and diagnostic pathway of patients with psoriatic arthritis in Spain. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(9):525–529. doi: 10.1016/j.reuma.2020.05.009
- Hioki T, Komine M, Ohtsuki M. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis. *J Clin Med*. 2022;11(7):2051. doi: 10.3390/jcm11072051
- McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):271–294. doi: 10.1007/s12016-017-8630-7
- FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillet W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):242–248. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
- Savage L, Tinazzi I, Zabotti A, Laws PM, Wittmann M, McGonagle D. Defining Pre-Clinical Psoriatic Arthritis in an Integrated Dermato-Rheumatology Environment. *J Clin Med*. 2020;9(10):3262. doi: 10.3390/jcm9103262
- Spelman L, Su JC, Fernandez-Peñas P, Varigos GA, Cooper AJ, Baker CS, et al. Frequency of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients in Australian dermatology practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2184–2191. doi: 10.1111/jdv.13210
- Helliwell P, Coates L, Chandran V, Gladman D, Wit M de, FitzGerald O, et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1759–1766. doi: 10.1002/acr.22404
- Favier G, Gladman DD, Merola JF, Armstrong AW, Boehncke WH, Helliwell PS. Benchmarking Care in Psoriatic Arthritis — The QUANTUM Report: A Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2017;44(5):674–678. doi: 10.3899/jrheum.170142
- Ritchlin C, Scher JU. Strategies to Improve Outcomes in Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(12):72. doi: 10.1007/s11926-019-0876-z
- Okhovat JP, Ogdie A, Reddy SM, Rosen CF, Scher JU, Merola JF. Psoriasis and Psoriatic Arthritis Clinics Multicenter Advancement Network Consortium (PPACMAN) Survey: Benefits and Challenges of Combined Rheumatology-dermatology Clinics. *J Rheumatol*. 2017;44(5):693–694. doi: 10.3899/jrheum.170148
- Soleymani T, Reddy SM, Cohen JM, Neimann AL. Early Recognition and Treatment Heralds Optimal Outcomes: the Benefits of Combined Rheumatology-Dermatology Clinics and Integrative Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;20(1):1. doi: 10.1007/s11926-017-0706-0
- Haberman R, Perez-Chada LM, Merola JF, Scher J, Ogdie A, Reddy SM. Bridging the Gaps in the Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: the Role of Combined Clinics. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):76. doi: 10.1007/s11926-018-0785-6
- Altomare G, Capsoni F. The diagnosis of early psoriatic arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(5):501–504.
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(Suppl 5):27–32. doi: 10.1111/jdv.12563
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом). *Вестник РАМН*. 2021;76(2):177–186 [Kubanov AA, Bogdanova EV. What are patient registries and why are they needed (through a number of examples of psoriasis registries). *Vestnik RAMN*. 2021;76(2):177–186 (In Russ.)] doi: 10/15690/vramn1454

33. Ogdie A. The preclinical phase of PsA: a challenge for the epidemiologist. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1481–1483. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211109

34. Zabotti A, Tinazzi I, Aydin SZ, McGonagle D. From Psoriasis to Psoriatic Arthritis: Insights from Imaging on the Transition to Psoriatic Arthritis and Implications for Arthritis Prevention. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(6):24. doi: 10.1007/s11926-020-00891-x

35. Perez-Chada LM, Haberman RH, Chandran V, Rosen CF, Ritchlin C, Eder L, et al. Consensus terminology for preclinical phases

of psoriatic arthritis for use in research studies: results from a Delphi consensus study. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(4):238–243. doi: 10.1038/s41584-021-00578-2

36. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Development of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):622–629. doi: 10.1002/art.39973

---

**Участие авторов:** общее руководство, окончательное утверждение на представление рукописи — А.А. Кубанов; концепция и дизайн исследования, разработка и организация ведения регистра, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи — Е.В. Богданова.

**Authors' participation:** general guidance, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov; concept and design of the study, development and organization of the registry, analysis and interpretation of data, writing the text of the article — Elena V. Bogdanova.

---

### Информация об авторах

**\*Богданова Елена Витальевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: [bogdanova@cnikvi.ru](mailto:bogdanova@cnikvi.ru)

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

---

### Information about the authors

**\*Elena V. Bogdanova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: [bogdanova@cnikvi.ru](mailto:bogdanova@cnikvi.ru)

**Alexey A. Kubanov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 15.09.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 01.02.2023

Submitted: 15.09.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 01.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1370>

## Клиндамицин/бензоила пероксид гель в лечении акне легкой и средней степеней тяжести

© Олисова О.Ю.<sup>1\*</sup>, Анпилогова Е.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Акне — широко распространенное воспалительное заболевание сально-волосяных фолликулов. Как правило, развивается в подростковом возрасте и в большинстве случаев клиническое излечение происходит по мере взросления больных. Однако у 10–40% лиц зрелого возраста могут наблюдаться акне tarda. Ввиду того что одной из излюбленных локализаций высыпаний является лицо, акне значительно ухудшают качество жизни, вследствие чего у больных развиваются социофобия, тревожные расстройства, депрессии и даже суицидальные идеи, что требует персонализированного подхода к назначению высокоэффективного лечения. Согласно мировым рекомендациям, вне зависимости от степеней тяжести акне практически всем пациентам показано применение местных средств. На отечественном фармацевтическом рынке выбор этой группы препаратов достаточно ограничен. Однако в сентябре 2022 г. в арсенале российских дерматологов появился новый препарат, представляющий собой комбинацию бензоила пероксида и клиндамицина. В настоящем обзоре приведен накопленный за почти 20 лет опыт зарубежных коллег, которые с успехом применяют сочетание бензоила пероксида и клиндамицина в лечении акне легкой и средней степеней тяжести.

**Ключевые слова:** акне; бензоила пероксид; клиндамицин; лечение

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Ядран».

**Для цитирования:** Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Клиндамицин/бензоила пероксид гель в лечении акне легкой и средней степеней тяжести. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):55–61.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1370>



# Clindamycin/benzoyl peroxid gel in mild-to-moderate acne

© Olga Yu. Olisova<sup>1\*</sup>, Ekaterina M. Anpilogova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Acne is a widespread inflammatory disease affecting the pilosebaceous follicles of the skin. It mostly affects teenagers and, in most cases, clinical healing occurs as patients grow up. However, 10–40% of adults may have acne tarda. Due to the fact that face is one of the favorite locations of rashes, acne significantly worsens the quality of life, as a result of which patients develop social phobia, anxiety disorders, depression and even suicidal ideas, which requires a personalized approach to prescribing highly effective treatment. According to world recommendations, regardless of the severity of acne, almost all patients are shown the use of local remedies. In our pharmaceutical market, the choice of this group of drugs is quite limited. However, in September 2022, a new drug appeared in the arsenal of Russian dermatologists, which is a combination of benzoyl peroxide and clindamycin. This review presents the accumulated experience of almost 20 years of foreign colleagues who have been successfully using a combination of benzoyl peroxide and clindamycin in the treatment of mild-to-moderate acne.

**Keywords:** acne; benzoyl peroxid; clindamycin; treatment

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work is supported by the Pharmaceutical Company LLC “Jadran”.

**For citation:** Olisova OYu, Anpilogova EM. Clindamycin/benzoyl peroxid gel in mild-to-moderate acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(1):55–61. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1370>



## Введение

Акне — широко распространенное воспалительное заболевание сально-волосяных фолликулов. Как правило, акне развиваются в подростковом возрасте и в большинстве случаев клиническое излечение происходит по мере взросления больных. Однако у 10–40% лиц зрелого возраста могут наблюдаться акне tarda [1, 2]. Показатели эпидемиологии акне варьируют в зависимости от возраста и пола больных. Так, распространенность среди мальчиков варьируется от 40% в 12-летнем до 95% в 16-летнем возрасте; среди девочек — от 61 до 83% соответственно. В подростковом возрасте мальчики болеют чаще и тяжелее девочек, но наоборот, взрослые женщины страдают акне чаще, чем мужчины [3, 4].

К факторам риска развития акне относят особенности питания (употребление в пищу обезжиренного молока, продуктов с высоким гликемическим индексом), прием лекарственных средств (гормональные препараты, витамин В12, иммуносупрессанты), загрязнение окружающей среды, курение, климатические условия (высокие температуры, влажность, УФ-лучи), стресс [5–8]. Особого внимания заслуживает влияние диеты на развитие акне. Интересные данные были получены при изучении распространенности акне в географически изолированных популяциях, которые не являются приверженцами распространенного на Западе фаст-фуда и в основном употребляют в пищу свежее выловленную рыбу, дичь, лесные ягоды и продукты домашнего хозяйства. Так, в результате обследования 1200 островных жителей Папуа — Новой Гвинеи, в том числе 300 из группы риска (в возрасте 15–25 лет), не было выявлено ни одного случая акне. Аналогичные результаты были получены и в группе из 115 представителей аборигенного народа аче в Восточном Парагвае, клинический осмотр которых проводился каждые 6 месяцев на протяжении 3 лет [9].

Механизм развития акне включает несколько звеньев. Сальные железы вырабатывают кожное сало, или себум, содержащий различные липиды (сквален, восковые эфиры, триглицериды и свободные жирные кислоты). Интенсивность продукции себума зависит от возраста и регулируется гормонами щитовидной железы и андрогенами. Скопление себума в устье волосяного фолликула активирует пролиферацию кератиноцитов в фолликулярной стенке, что приводит к обструкции сально-волосяного фолликула и образованию комедонов [10–13]. На фоне обструкции фолликула развивается гипоксия, являющаяся благоприятным условием для размножения *Cutibacterium acnes*, которые также способствуют комедонообразованию посредством секреции пропионовой кислоты, модулирующей дифференцировку кератиноцитов [14]. Длительное время *C. acnes* причисляли к микроорганизмам-комменсалам, однако затем выяснилось, что они принимают участие в развитии различных инфекций, в результате чего *C. acnes* стали расценивать как оппортунистический патоген низкой степени патогенности. Бактерии способны формировать биопленку, повышающую их антибиотикорезистентность [15–17], а также экспрессируют фактор САМР (Кристи–Аткинс–Мунк–Петерсон — токсический протеин, нарушающий целостность кожного покрова с образованием пор) [18]. *C. acnes* играют ведущую роль в развитии воспаления — основного звена патогенеза акне. Так, они активируют систему распоз-

навания врожденного иммунитета с помощью Toll-like рецепторов 2-го, 4-го типов и активации сигнальных путей транскрипционного фактора NF-κB, митоген-активируемых протеинкиназ и NLRP3-инфламмосом. Взаимодействуя с кератиноцитами, моноцитами, себоцитами и фибробластами, *C. acnes* индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1α/β, ИЛ-6, CXCL8/ИЛ-8, ИЛ-12, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ФНО-α, β-дефензина-2, матриксных металлопротеиназ [19, 20]. Кроме того, *C. acnes* стимулируют экспрессию ИФН-1 посредством сигнального пути стимулятора генов интерферона цАМФ-цГМФ синтетазы в макрофагах [21]. *C. acnes* способны выделять литические ферменты (металлопротеазы, липазы, протеазы, гиалуронидазы), разрушающие фолликулярный эпителий и активирующие иммунный ответ. Окисленные липиды себума вызывают цитотоксическую воспалительную реакцию, которая усугубляется присутствием *C. acnes* в сально-волосяном фолликуле и хемотаксисом многоядерных нейтрофилов в зоне воспаления [22].

В связи с тем что одной из излюбленных локализаций высыпаний является лицо, больные акне независимо от степеней тяжести процесса жалуются на значительное снижение качества жизни. Вследствие стигматизированного отношения в социуме к внешности, не соответствующей принятым нормам, большинство больных подвергаются травле со стороны сверстников в школе, предвзятому отношению при устройстве на работу и трудностям при поиске сексуального партнера [23]. Несмотря на то что акне не являются жизнеугрожающим состоянием, психосоциальное давление, испытываемое больными, приводит к развитию у них социофобии, тревожных расстройств, депрессии и даже суицидальных идей, что требует персонализированного подхода к назначению высокоэффективного лечения [24].

В настоящее время в арсенале дерматологов имеются различные местные и системные медикаментозные препараты. Согласно мировым рекомендациям, при легкой и средней степени тяжести акне назначается монотерапия или сочетанное применение местных ретиноидов, бензоила пероксида, антибиотиков и азелаиновой кислоты, в случае неэффективности которых целесообразно присоединение пероральных контрацептивов или системных антибиотиков. Папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести и акне, представленные узлами, являются показанием к назначению системного изотретиноина [25, 26].

### Клиндамицин/бензоила пероксид гель в лечении акне

По данным J. Tap и соавт., легкая и средняя степени тяжести акне, при которых первой линией терапии являются местные средства, встречаются наиболее часто — у 66 и 33% больных соответственно [3]. На отечественном фармацевтическом рынке выбор этой группы препаратов ограничен. Новый препарат, представляющий собой комбинацию бензоила пероксида и клиндамицина, появился на российском рынке в сентябре 2022 г. В нашей стране этот успешный отличию себя зарекомендовать за рубежом препарат получил название Зеркалин Интенсив. Важно отметить, что для его создания используется фиксированная комбинация бензоила пероксида и клиндамицина, высокая эффективность которых позволяет наносить средство только

один раз в день. Кроме того, в его основе содержатся полоксамер 182, кремния диоксид коллоидный гидратированный и диметикон, позволяющие снизить частоту местных нежелательных реакций, что существенно повышает приверженность пациентов лечению.

Входящий в состав бензоила пероксид (БПО) обладает прямым бактерицидным действием против *S. acnes*, которые играют ключевую роль в патогенезе вульгарных акне. После попадания на кожу БПО впитывается и превращается в бензойную кислоту, до 5% которой может попадать в системный кровоток и выводиться из организма почками. И около 95% бензойной кислоты метаболизируется в коже под действием цистеина с высвобождением активных свободнорадикальных форм кислорода и последующей оксигенацией бактериальных белков. В результате снижается уровень липидов, свободных жирных кислот и *S. acnes*, что приводит к регрессу элементов акне. По данным L. Kiršik, при местном применении бензоил пероксид обладает мягким себостатическим эффектом, способствуя кератолитической активности и эффективности в лечении комедонов [27].

К настоящему времени отсутствуют сообщения о развитии резистентности к БПО, в отличие от антибактериальных препаратов. О проблеме антибиотикорезистентности при лечении акне стало известно более 30 лет назад. По данным многочисленных зарубежных исследований, уровень антибиотикорезистентности в 70–80 гг. XX в. составлял около 25%, в 1990–2000 гг. — 50–60%, в 2000–2010 гг. — возрос до 75%. Однако в последние 10 лет на фоне появления инновационных комбинированных местных препаратов наблюдается значительное снижение случаев резистентности — до 30–40% [28–34]. Дерматологи чаще врачей других специальностей назначают антибиотики, причем в 2/3 случаев — больным акне: из местных средств предпочтение отдается клиндамицину и эритромицину, из системных — доксициклину и миноциклину [35]. Основной механизм резистентности *S. acnes* к макролидам и линкозамидам заключается в изменении последовательности нуклеотидов в области петли пептидилтрансферазы 23S РНК [36]. Установлено, что при местном применении антибиотики в большей степени способствуют формированию резистентности, чем при системном воздействии. В этой связи Глобальным альянсом по улучшению результатов лечения акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) было рекомендовано ограничить назначение монотерапии местными антибактериальными препаратами и применять их в комбинации с бензоила пероксидом, что не только предупреждает развитие антибиотикорезистентности, но и способствует повышению эффективности проводимого лечения [37].

Учитывая важность сохранения высокой приверженности пациентов, предпочитающих местные средства системным, актуальным вопросом остается скорость достижения их терапевтического ответа. По данным A. Jacobs и соавт. [38], наиболее короткий срок между инициацией и началом положительной динамики требуется при использовании бензоила пероксида. Так, прямое сравнение его эффективности при папуло-пустулезном акне легкой и средней степеней тяжести продемонстрировало, что улучшение на 25–50% при применении БПО 5% наступает быстрее, чем при использовании третиноина 0,1% (через 1,1 и 4,3 недели соответственно)

и 0,05% изотретиноина (через 2,3 и 9,8 недели соответственно), а также адапалена 0,1% (через 3,3 недели) и 0,3% (через 2,8 недели).

БПО демонстрирует высокую эффективность и безопасность вне зависимости от концентрации действующего вещества. Так, по результатам многоцентрового рандомизированного исследования M. Kawashima и соавт. [39] с участием 609 больных акне после 12 недель лечения гелем БПО 2,5 и 5% количество воспалительных элементов уменьшилось на 72,7 и 75% соответственно, при этом незначительные побочные эффекты (эритема и шелушение) отмечались в 56,4 и 58,8% случаев соответственно.

Значительный интерес представляет комбинация БПО с клиндамицином. Клиндамицин — антибиотик из группы линкозамидов, обладающий широким спектром действия и активно применяемый в дерматологии. Бактериостатическое действие препарата обусловлено его способностью ингибировать синтез белка путем обратимого связывания с 50S-субъединицами рибосом [40, 41]. Стоит отметить, что клиндамицин обладает не только антибактериальным, но и противовоспалительным действием. Ограничивая рост *S. acnes*, он уменьшает число хемотаксических и цитотоксических провоспалительных агентов, вырабатываемых организмом. В зарубежных исследованиях была продемонстрирована способность клиндамицина ингибировать продукцию ИЛ-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , а также ФНО- $\alpha$ , отвечающего за высвобождение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [42, 43]. Отечественные ученые сообщают о высокой эффективности 1% клиндамицина в лечении папуло-пустулезных акне легкого и среднетяжелого течения с достижением полного регресса высыпаний при нанесении 2 раза в день в течение 1–2 месяцев [44].

Комбинация клиндамицина и БПО включена мировыми дерматологическими сообществами в рекомендации по лечению папуло-пустулезных акне легкой и средней степеней тяжести как терапия первой линии [45, 46]. V. Callender изучил эффективность геля 2,5% БПО и 1,2% клиндамицина при различных фототипах кожи по Фитцпатрику. По окончании 12 недель терапии число воспалительных и невоспалительных элементов уменьшилось соответственно на 63 и 50% у лиц с I–III фототипом и на 65 и 47% — с IV–VI фототипом [47].

J. Leyden и соавт. одними из первых опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования с участием 492 пациентов в возрасте 13–30 лет с акне средней и среднетяжелой степенями тяжести. В течение 10 недель 2 раза в день 165 человек наносили гель, сочетающий 5% БПО и 1% клиндамицин, 164 — 5% БПО, 163 — 5% БПО и 3% эритромицин. В результате лечения в первой группе наблюдалось уменьшение большего числа папул, пустул и комедонов по сравнению с остальными группами на 4-й, 6-й, 10-й неделях и при каждом из последующих 5 еженедельных профилактических осмотров. Достигнутый результат лечения оценили как «превосходный» 28% пациентов, получивших лечение БПО и клиндамицином, 18% — БПО, 17% — БПО и эритромицином; «хороший» — 62, 50, 60% соответственно. Побочные эффекты реже всего встречались у пациентов из группы, где назначались БПО и клиндамицин (22%), в 28% случаев — во время применения БПО и его комбинации с эритромицином.

Досрочно в связи с развившимися эритемой, жжением, зудом, сухостью кожи и экзацербацией акне прекратили лечение трое больных из группы БПО и один — БПО и клиндамицин [48].

В то же время A. Langner и соавт. сопоставили эффективность комбинации БПО и клиндамицина ( $n = 73$ ) и клиндамицина с ацетатом цинка ( $n = 75$ ) при нанесении на высыпания два раза в день в течение 12 недель. Уже через неделю произошло снижение на 30% числа невоспалительных и воспалительных элементов в 31,5 и в 39,7% случаев в первой группе и в 17,3 и в 29,3% — во второй. По окончании лечения общее количество элементов акне снизилось на 69,8% в группе, получавшей комбинацию БПО и клиндамицина, и на 64,5% у применявших клиндамицин с ацетатом цинка. Авторы делают вывод о приблизительно одинаковой эффективности двух методов, однако отмечают, что БПО в комбинации с клиндамицином позволяет достичь улучшения значительно быстрее [49].

Южнокорейские ученые провели 12-недельное рандомизированное проспективное исследование с участием 69 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести. 31 пациенту был назначен гель БПО 5% с клиндамицином 1%, 38 — гель адапален 0,1%. Уже после двух недель лечения наблюдалось более быстрое уменьшение числа воспалительных элементов в первой группе по сравнению со второй: с 31,6 до 9,3 и с 26,6 до 14,8 соответственно. Через 12 недель при использовании БПО с клиндамицином удалось достичь почти чистой кожи — в среднем насчитывалось 3,2 воспалительных элемента, гель адапален оказался менее эффективен (9,7 воспалительных элементов) [50].

Коллектив ученых из США и Аргентины сравнил переносимость комбинированных гелей, содержащих БПО 5% и клиндамицин 1% и БПО 2,5% и адапален 0,1%, в рандомизированном исследовании. На протяжении 2 недель пациенты ежедневно наносили оба геля на левую и правую половину лица, при этом на той стороне, где наносился гель БПО с клиндамицином, эритема, сухость кожи, зуд и жжение отмечались значительно реже. После первой недели лечения БПО и клиндамицином были удовлетворены 65,3% пациентов, БПО и адапаленом — 31,9%, после второй — 56,2 и 42,5% соответственно [51].

Японские дерматологи оценили эффективность и безопасность геля с БПО 3% и клиндамицином ( $n = 165$ ) и геля с адапаленом и клиндамицином ( $n = 169$ ) в ходе многоцентрового 12-недельного исследования. В первой группе удалось достигнуть не только более значительного улучшения клинической картины уже на 2-й неделе, но и снижения уровня провоспалительных интерлейкинов [52].

По данным J. Jackson и соавт., антимикробная активность геля БПО 5% с клиндамицином значительно выше, чем у геля с клиндамицином 1%, клиндамицином 1,2% и третиноном 0,025%. Так, после 16 недель лечения исследователи отметили наибольшее статистически значимое снижение количества *S. acnes* у больных из первой группы [53].

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования с участием 217 больных из 11 городов Германии продемонстрировали превосходство геля БПО 3% с клиндамицином 1% ( $n = 108$ ) над азелаиновой кислотой 20% ( $n = 109$ ). Через 12 недель от начала терапии количество воспалительных элементов снизилось на 78,8 и 65,3% соответственно. О развитии побочных эффектов сообщили 15,7 и 35,8% пациентов из первой и второй группы, однако отмена терапии потребовалась только двоим [54].

Индийские фармакологи сопоставили эффективность ежедневного применения геля БПО 2,5% вечером и геля клиндамицин 1% утром с гелем БПО 2,5% вечером и надифлоксацином в виде крема утром и с гелем третиноин 0,025% с клиндамицином 1%, наносимым каждый вечер. Через 4, 8, 12 недель количество элементов акне в первой группе в среднем уменьшилось с  $12,03 \pm 5,53$  до  $3,93 \pm 3,46$ ,  $0,60 \pm 1,28$ ,  $0,00 \pm 0,00$ , во второй — с  $12,90 \pm 4,79$  до  $10,13 \pm 4,19$ ,  $8,10 \pm 3,59$ ,  $6,20 \pm 3,26$ , в третьей — с  $13,70 \pm 4,80$  до  $7,40 \pm 3,69$ ,  $3,23 \pm 3,04$ ,  $1,30 \pm 2,95$  соответственно. В большинстве (94,4%) случаев побочные эффекты не отмечались, однако у единичных пациентов, получавших комбинированный гель БПО с клиндамицином и третиноин с клиндамицином, наблюдались сухость кожи, чувство жжения [55].

### Заключение

За последние годы в разных странах были проведены многочисленные масштабные исследования, по результатам которых были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность сочетанного применения БПО и клиндамицина. Новые подходы к лечению акне как одного из наиболее распространенных дерматозов в мире среди пациентов всех возрастов, полов и рас представляют значительный интерес не только для врачей, но и для самих больных. В этой связи особого внимания заслуживает инновационный препарат Зеркалин Интенсив. Основываясь на почти 20-летнем опыте зарубежных коллег, можно утверждать, что гель Зеркалин Интенсив, представляющий собой сочетание бензоила пероксида и клиндамицина, позволяет быстро и безопасно достигать регресса высыпаний, что несомненно способствует высокой приверженности пациентов лечению и существенно улучшает качество их жизни. ■

## Литература/References

1. Tan JKD, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(3S):60–62. doi: 10.12788/j.sder.2018.024
2. Harper JC. Acne vulgaris: What's new in our 40th year. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):526–527. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.092

3. Tan JKL, Bhatе K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl 1):3–12. doi: 10.1111/bjd.13462
4. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol.* 2013;52(9):1040–1052. doi: 10.1111/ijd.12169

5. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposure on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):812–819. doi: 10.1111/jdv.14820
6. Penso L, Touvier M, Deschasaux M, Szabo de Edelenyi F, Hercberg S, Ezzedine K, et al. Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):854–862. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1602
7. Zhang JZ, Xiang F, Yu SR, Luo D, Li TT, Kang XJ. Association between acne and smoking: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(15):1887–1888. doi: 10.1097/CM9.0000000000001286
8. Krutmann J, Moyal D, Liu W, Kandahari S, Lee GS, Nopadon N, et al. Pollution and acne: is there a link? *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:199–204. doi: 10.2147/CCID.S131323
9. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton S, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1584–1590. doi: 10.1001/archderm.138.12.1584
10. Eichenfield LF, Del Rosso JQ, Mancini AJ, Cook-Bolden F, Stein Gold L, Desai S, et al. Evolving perspectives on the etiology and pathogenesis of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(3):263–272.
11. Kircik LH. Advances in the Understanding of the Pathogenesis of Inflammatory Acne. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(1):7–10.
12. Li X, He C, Chen Z, Zhou C, Gan Y, Jia Y. A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(2):168–173. doi: 10.1111/jocd.12345
13. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):527–32. doi: 10.1111/jdv.12298
14. Tax G, Urbán E, Palotás Z, Puskás R, Kónya Z, Bíró T, et al. Propionic Acid Produced by Propionibacterium acnes Strains Contributes to Their Pathogenicity. *Acta Derm Venerol.* 2016;96(1):43–49. doi: 10.2340/00015555-2154
15. Jahns AC, Eilers H, Alexeyev OA. Transcriptomic analysis of Propionibacterium acnes biofilms in vitro. *Anaerobe.* 2016;42:111–118. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.001
16. Spittaels K, Coenye T. Developing an in vitro artificial sebum model to study Propionibacterium acnes biofilms. *Anaerobe.* 2018;49:21–29. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.11.002
17. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1953. doi: 10.12688/f1000research.15659.1
18. Liu PF, Nakatsuji T, Zhu W, Gallo RL, Huang CM. Passive immunoprotection targeting a secreted CAMPF factor of Propionibacterium acnes as a novel immunotherapeutic for acne vulgaris. *Vaccine.* 2011;29(17):3230–3238. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.02.036
19. Firlie E, Kowalska W, Szymaszek K, Roliński J, Bartosińska J. The Role of Skin Immune System in Acne. *J Clin Med.* 2022;11(6):1579. doi: 10.3390/jcm11061579
20. Del Rosso JQ, Kircik LH. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8 Suppl):109–115.
21. Fischer K, Tschisnarov R, Pilz A, Straubinger S, Carotta S, McDowell A, et al. *Cutibacterium acnes* Infection Induces Type I Interferon Synthesis Through the cGAS-STING Pathway. *Front Immunol.* 2020;11:571334. doi: 10.3389/fimmu.2020.571334
22. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31 (Suppl 5):8–12. doi: 10.1111/jdv.14374
23. Fabbrocini G, Cacciapuoti S, Monfrecola G. A Qualitative Investigation of the Impact of Acne on Health-Related Quality of Life (HRQL): Development of a Conceptual Model. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8(1):85–99. doi: 10.1007/s13555-018-0224-7
24. Stamu-O'Brien C, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: Psychological aspects and effects of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1080–1083. doi: 10.1111/jocd.13765
25. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
26. Hauk L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. *Am Fam Physician.* 2017;95(11):740–741.
27. Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):73–76.
28. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol.* 1999;9(1):25–28.
29. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):467–478. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05067.x
30. Coates P, Vyakarnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):840–848. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04690.x
31. Dumont-Wallon G, Moysse D, Blouin E, Dréno B. Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol.* 2010;49(3):283–288. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04270.x
32. Bettoli V, Borghi A, Rossi R, Ferroni M, Rigolin F, Virgili A. Antibiotic Resistance of Propionibacteria. *Dermatology.* 2006;212(2):206–207. doi: 10.1159/000090665
33. Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(12):813–831. doi: 10.2165/00128071-200304120-00002
34. Karadag AS, Aslan Kayıran M, Wu CY, Chen W, Parish LC. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):73–78. doi: 10.1111/jdv.16686
35. Del Rosso JQ, Webster GF, Rosen T, Thiboutot D, Leyden JJ, Gallo R, et al. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 1: Antibiotic Prescribing Patterns, Sources of Antibiotic Exposure, Antibiotic Consumption and Emergence of Antibiotic Resistance, Impact of Alterations in Antibiotic Prescribing, and Clinical Sequelae of Antibiotic Use. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(4):18–24.
36. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratyal AH, Miller YW, et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(5):1162–1165. doi: 10.1128/AAC.41.5.1162
37. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
38. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):557–564. doi: 10.1111/bjd.12706
39. Kawashima M, Sato S, Furukawa F, Matsunaga K, Akamatsu H, Igarashi A, et al. Twelve-week, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group, comparative phase II/III study of benzoyl peroxide gel in patients with acne vulgaris: A secondary publication. *J Dermatol.* 2017;44(7):774–782. doi: 10.1111/1346-8138.13798
40. Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:20–28. doi: 10.1016/j.bcp.2016.12.001
41. Stein Gold L. Topical Treatments in Acne Vulgaris: Guidance for the Busy Dermatologist. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(6):567–572.
42. Kuwahara K, Kitazawa T, Kitagaki H, Tsukamoto T, Kikuchi M. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2005;38(1):47–55. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.01.002

43. Nakano T, Hiramatsu K, Kishi K, Hirata N, Kadota JI, Nasu M. Clindamycin modulates inflammatory-cytokine induction in lipopolysaccharide-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):363–367. doi: 10.1128/AAC.47.1.363-367.2003
44. Горячкина М.В., Белоусова Т.А., Владимиров В.В., Вертеева Е.Ю. Клинический опыт применения 1% геля клиндамицина при папулопустулезных акне. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014;(4):10–14. [Gorjachkina MV, Belousova TA, Vladimirov VV, Vertieva EYu. Clinical experience of 1% clindamycin gel usage in papulopustular acne. *Dermatologija. Prilozhenie k zhurnalnu Consilium Medicum*. 2014;(4):10–14. (In Russ.)]
45. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokus Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
46. Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, Humphrey S, Hull P, Lynde C, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 2016;188(2):118–126. doi: 10.1503/cmaj.140665
47. Callender VD. Fitzpatrick skin types and clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide gel: efficacy and tolerability of treatment in moderate to severe acne. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(5):643–648.
48. Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg*. 2001;5(1):37–42. doi: 10.1177/120347540100500109
49. Langner A, Sheehan-Dare R, Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(3):311–319. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01884.x
50. Ko HC, Song M, Seo SH, Oh CK, Kwon KS, Kim MB. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(3):245–250. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02920.x
51. 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.
52. Hayashi N, Kurokawa I, Siakpere O, Endo A, Hatanaka T, Yamada M, et al. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol*. 2018;45(8):951–962. doi: 10.1111/1346-8138.14497
53. Jackson JM, Fu JJ, Almekinder JL. A randomized, investigator-blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/clindamycin phosphate 1% gel compared with a clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(2):131–136.
54. Schaller M, Sebastian M, Röss C, Seidel D, Hennig M. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):966–973. doi: 10.1111/jdv.13541
55. Kaur J, Sehgal VK, Gupta AK, Singh SP. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(2):106–110. doi: 10.4103/2229-516X.157155

**Участие авторов:** концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — О.Ю. Олисова; подготовка текста рукописи — Е.М. Анпилогова.

**Authors' participation:** research concept and design, approval of the article — Olga Yu. Olishova; text writing — Ekaterina M. Anpilogova.

## Информация об авторах

\*Олисова Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

Анпилогова Екатерина Михайловна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>; eLibrary SPIN: 8499-0506; e-mail: [truelass@hotmail.com](mailto:truelass@hotmail.com)

## Information about the authors

\*Olga Yu. Olishova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences; address: 8 bldg 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

Ekaterina M. Anpilogova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>; eLibrary SPIN: 8499-0506; e-mail: [truelass@hotmail.com](mailto:truelass@hotmail.com)

Статья поступила в редакцию: 15.09.2022  
Принята к публикации: 20.12.2022  
Дата публикации онлайн: 01.02.2023

Submitted: 15.09.2022  
Accepted: 20.12.2022  
Published online: 01.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1384>

## Эффективность и безопасность применения первого таргетного биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита

© Коннов П.Е.\*, Арсеньева А.А.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

В последние несколько десятилетий распространенность аллергодерматозов в европейских странах, включая РФ, увеличилась в два-три раза. Кожный барьер играет существенную роль в предотвращении проникновения аллергенов и микробных агентов в организм человека.

Атопический дерматит — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. В развитии атопического дерматита участвуют факторы внешней среды, нарушающие кожный барьер, а также генетические, иммунологические особенности пациента.

В современной науке не до конца решенным остается вопрос патогенетического лечения атопического дерматита. Проблема осложняется тем, что данное заболевание является многофакторным, с доминированием IgE-опосредованных аллергических реакций, хотя уровень IgE не всегда коррелирует с тяжестью атопического дерматита.

В настоящее время продолжается разработка и внедрение генно-инженерных биологических препаратов для лечения данной патологии, одним из таких препаратов является дупилумаб.

В статье приведено описание эффективности и безопасности препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита.

**Ключевые слова:** аллергодерматозы; атопический дерматит; тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение; генно-инженерные препараты; препарат дупилумаб

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Источник финансирования:** исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Для цитирования:** Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Эффективность и безопасность применения первого таргетного биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):62–70.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384>



# Efficacy and safety of the first targeted biological drug dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis

© Pavel E. Konnov\*, Antonina A. Arsenieva

Samara State Medical University, Samara, Russia

In the past few decades, the prevalence of allergic dermatoses in European countries, including the Russian Federation, has increased two to three times. The skin barrier plays an essential role in preventing the penetration of allergens and microbial agents into the human body.

Atopic dermatitis is one of the most common, genetically determined skin diseases. The development of atopic dermatitis involves environmental factors that violate the skin barrier, as well as the genetic, immunological characteristics of the patient.

In modern science, the issue of pathogenetic treatment of atopic dermatitis remains not fully resolved. The problem is compounded by the fact that this disease is multifactorial, with a predominance of IgE-mediated allergic reactions, although the level of IgE does not always correlate with the severity of atopic dermatitis. Currently, the development and implementation of genetically engineered drugs for the treatment of this pathology continues, one of these drugs is dupilumab.

The article describes the efficacy and safety of dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis.

**Keywords:** allergic dermatosis; atopic dermatitis; severe continuously relapsing course; genetically engineered drugs; dupilumab

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Konnov PE, Arsenieva AA. Efficacy and safety of the first targeted biological drug dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):62–70. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384>



### ■ Актуальность

В последние годы растет интерес к проблеме атопического дерматита (АД). Об этом свидетельствует экспоненциальный рост числа публикаций, посвященных дерматозу, а также активный прогресс в синтезе новых лекарственных препаратов для системной и топической терапии, селективно действующих на основные звенья патогенеза заболевания [1, 2].

Актуальность проблемы АД обусловлена высокой распространенностью заболевания как у детей, так и у взрослых, хроническим рецидивирующим течением, в ряде случаев торпидностью к традиционной терапии. АД наиболее часто встречается в развитых странах (включая страны Северной Америки и Европы). Проведенные исследования свидетельствуют о росте распространенности АД за последние несколько десятилетий [3].

АД манифестирует преимущественно в раннем детском возрасте, однако с весьма высокой распространенностью встречается среди подростков 13–17 лет (24,6%) и у взрослых 18–55 лет (5%) [4, 5].

Заболевание оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, а также отрицательно влияет и на качество жизни семьи, и на окружение больного. Зуд, являющийся основным симптомом при АД, ухудшает качество сна, влияет на психоэмоциональные аспекты, вызывает эмоциональные и поведенческие проблемы, пациенты часто ощущают тревожность, гнев, впадают в депрессию [6].

По современным представлениям, в патогенезе АД играет роль Т-2-воспаление и повышенное содержание в области кожных поражений интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13, которые секретируются Т-хелперами второго типа (Th2), врожденными лимфоидными клетками второго типа (ILC2), эозинофилами и некоторыми другими клетками [7], сопровождаясь усилением миграции воспалительных клеток, активацией тучных клеток [8, 9].

При АД показана корреляция между уровнем экспрессии Т2-цитокинов и степенью тяжести [10].

Вследствие подавления дифференцировки кератиноцитов и экспрессии белков эпидермиса нарушается барьерная функция кожи [11].

В дальнейшем перманентное воспаление и нарушение барьерной функции приводят к колонизации *S. aureus* и другими патогенными микроорганизмами. За счет стимуляции бактериальных адгезинов у *S. aureus* повышается способность к колонизации, кроме того, происходит подавление продукции антимикробных пептидов. Все это способствует присоединению вторичной инфекции [12].

Патогенетическое значение ИЛ-4 и ИЛ-13 недавно было подтверждено выраженным терапевтическим ответом пациентов с АД на дупилумаб — препарат моноклональных антител против альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R $\alpha$ ), который ингибирует сигналы как ИЛ-4, так и ИЛ-13 [13].

В актуальные рекомендации РОДВК и других профессиональных ассоциаций от 2021 г. [14] по АД включен новый генно-инженерный препарат для системной терапии, блокирующий ключевые Т2-цитокины — ИЛ-4, ИЛ-13. Дупилумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело, действие которого направлено против субъединицы IL-4R $\alpha$  рецепторов к ИЛ-4 и ИЛ-13. Сигнальная функция ИЛ-4

и ИЛ-13 осуществляется через два рецепторных комплекса: ИЛ-4 связывается только с рецептором первого типа, который состоит из субъединиц ИЛ-4R $\alpha$ -цепи и  $\gamma$ -цепи, в то время как основной рецептор для ИЛ-13 — рецептор второго типа, который состоит из субъединиц IL-4R $\alpha$  и IL-13R $\alpha$ 1 и способен взаимодействовать также и с ИЛ-4. Рецепторы первого и второго типов экспрессируются в разных клеточных популяциях. В-клетки, Т-клетки, моноциты, эозинофилы, фибробласты экспрессируют рецепторы первого типа; эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки, фибробласты, моноциты и активированные В-клетки — рецепторы второго типа. При связывании ИЛ-4 или ИЛ-13 с этими рецепторами запускается внутриклеточная сигнальная система JAK-STAT, что приводит к каскадной экспрессии различных генов, в том числе кодирующих Т2-цитокины, TARC (CCL17) и другие хемокины [10].

Данный препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым АД, у которых отмечается недостаточный контроль заболевания несмотря на применение местных кортикостероидов или другой топической терапии [15].

По показаниям АД препарат зарегистрирован для применения у взрослых и детей с 6-летнего возраста [16].

Препарат выпускается в предварительно заполненном шприце, содержащем 200 или 300 мг дупилумаба. Препарат дупилумаб вводят подкожно.

### ■ Описание случая

Представляем клинический случай, демонстрирующий пациента А. 24 лет, с атопическим дерматитом, лихеноидной формой, тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением, который нами наблюдался и был взят на лечение генно-инженерным препаратом дупилумаб.

Пациент А., 24 года, проживает в г. Самаре, образование высшее, менеджер, поступает в стационар кожной клиники ФГБОУ СамГМУ Минздрава РФ в плановом порядке для решения вопроса о назначении биологической терапии с жалобами на поражение кожного покрова, выраженный зуд.

Из анамнеза: первые симптомы поражения кожи появились в раннем детском возрасте, около 3 лет, когда был поставлен диагноз: атопический дерматит. Заболевание протекало с обострениями 3–4 раза в год. С 16-летнего возраста процесс приобрел универсальный диффузный характер. Неоднократные госпитализации в кожную клинику СамГМУ при тяжелых обострениях АД.

Сопутствующие заболевания: аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит.

Наследственность: неотягощена.

Аллергоанамнез: отмечает обострение при употреблении арахиса, молока, летом во время цветения полыни, амброзии, лебеды.

Результаты обследования при поступлении. Общеклинический анализ крови: лейкоциты  $8,0 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$ ), гемоглобин  $141 \text{ г/л}$  (норма  $130\text{--}160 \text{ г/л}$ ), средний объем эритроцитов  $80 \text{ мкм}^3$  ( $78\text{--}98 \text{ мкм}^3$ ), эозинофилы крови 7% ( $n = 0,5\text{--}5$ ), общий IgE  $263 \text{ МЕ/мл}$ .

Общий анализ мочи, глюкозы, печеночные трансаминазы в пределах нормы.



Рис. 1. До старта терапии  
Fig. 1. Before starting therapy

*Status localis* при поступлении: поражение кожи носит распространенный, диффузный характер, располагается практически на всех участках кожного покрова, высыпания полиморфные, эритематозно-папуло-везикулезные. Имеется выраженная лихенификация кожи, эксфолиации, преимущественно на сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей (в локтевых и подколенных складках, на поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов), в области туловища, лица, задней поверхности шеи, заушных складок. Индекс SCORAD 58 баллов, зуд по ВАШ 8 баллов, выраженное нарушение ДИКЖ 28 баллов (рис. 1). Носовое дыхание слегка затруднено с обеих сторон. Субъективно: выраженный зуд.

Результаты патоморфологического исследования биоптата кожи: фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским эпителием с псориазиформным акантозом, папилломатозом, очаговым гипергранулезом, участками паракератоза, зонами поверхностных дефектов эпидермиса с отложениями фибринозно-лейкоцитарного экссудата, фиброзом сосочков дермы, очаговой периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией верхнего отдела дермы с примесью плазматических клеток, макрофагов, единичных эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов (рис. 2).

Проводимое лечение: преднизолон в первые 3 дня в/в капельно 90 мг, в последующие 2 дня 30 мг в/в капельно и 30 мг в/м, далее 5 дней 30 мг в/м с последующей отменой. Курсовая доза 540 мг. Лоратадин 10 мг, топические ГКС. В связи с вторичным инфицированием кожи проводились курсы антибактериальной терапии.

Дополнительно получал плазмаферез, селективную фототерапию (широкополосная средневолновая с длиной волны 280–320 нм), постоянно использовал эмоленты, однако эффект от проводимой терапии был недостаточный. Вследствие этого был назначен циклоспорин по схеме 4 мг/кг/сут при обострении после отмены системной глюкокортикостероидной терапии — с декабря 2020 г. по март 2021 (с удовлетворительным эффектом). После отмены циклоспорина в марте 2021 г., через 1 мес. (в апреле 2021 г.) развился рецидив заболевания.

В связи с неэффективностью проводимой традиционной фармакотерапии в мае 2021 г. был назначен дупилумаб согласно федеральным клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата дупилумаб [17].

Обоснованием для выбора биологического препарата явились: тяжелое непрерывно-рецидивирующее

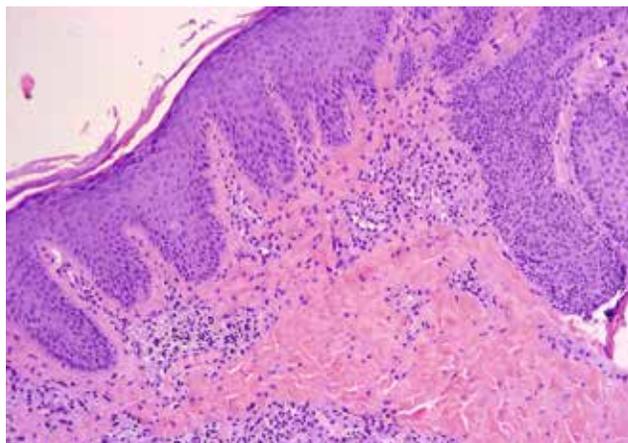


Рис. 2. Гистологическая картина у пациента с тяжелым непрерывно-рецидивирующим атопическим дерматитом

Fig. 2. Histological picture in patient with severe continuously recurrent atopic dermatitis

течение атопического дерматита, торпидность к проводимой медикаментозной терапии.

Первая инъекция дупилумаба 600 мг подкожно введена в условиях кожной клиники СамГМУ 12.05.2021, повторно через 14 дней в дозе 300 мг. Побочных реакций на введение препарата выявлено не было.

Пациент А. через 1 мес. после первой инъекции дупилумаба отметил уменьшение гиперемии и инфильтрации кожи, меньше стал беспокоить кожный зуд (см. рис. 2, 3). В клиническом анализе крови по-прежнему оставалась эозинофилия 6%, изменений других показателей не отмечено. Продолжена топическая терапия (мазь такролимус 0,1% 2 раза в день на 1 мес., затем 2 раза в неделю 1 мес., эмоленты дополнительно).

Через 3 месяца (после шести инъекций дупилумаба) в сочетании со стандартной наружной терапией пациент А. стал отмечать регресс высыпаний и зуда на 55–70% по сравнению с исходным состоянием.

Пациент отметил существенную положительную динамику: уменьшилась площадь поражения кожи, практически полностью исчезла гиперемия, отек, зуд возникает лишь при воздействии триггерных факторов (горячая вода), нет свежих папулезных элементов, уменьшились воспалительная инфильтрация кожи, шелушение. Кожа стала более эластичной, исчезли трещины в локтевых

Таблица. Оценка динамики течения заболевания (до старта терапии, через 1 и 3 мес. от старта терапии)

Table. Assessment of the dynamics of the course of the disease (before the start of therapy, after 1 and 3 months from the start of therapy)

Динамика состояния пациента	До старта терапии биологическим препаратом	Через 1 мес. после старта терапии	Через 3 мес. после старта терапии
SCORAD	58	32	6
Зуд по ВАШ	8	2	1
ДИКЖ	28	19	7
Базисная терапия АД	Эмоленты	Эмоленты	Эмоленты
Наружная терапия АД	ТГКС	ТИК	–



Рис. 3. Через 1 мес. от старта терапии препаратом дупилумаб  
Fig. 3. 1 month after starting dupilumab therapy



Рис. 4. Через 3 мес. от старта терапии препаратом дупилумаб  
Fig. 4. 3 months after starting dupilumab therapy

сгибах и подколенных областях, значительно уменьшилась сухость кожи, почти исчезли экскориации, стала менее выражена лихенификация. Сохраняются следы макулопапулезной сыпи с незначительным шелушением (рис. 4). В течение последующих 3 мес. биологическая терапия продолжена в той же дозе без нежелательных реакций, пациент стал применять топические ГКС лишь эпизодически и постоянно использует эмоленты. Кроме того, пациент отметил нормализацию сна, улучшение психоэмоционального статуса.

В таблице проведена оценка динамики течения заболевания (до старта терапии, через 1 и 3 мес. от старта терапии) (табл.).

Лабораторный мониторинг — изменений не отмечено.

### Заключение

На основании собственного опыта применения таргетного биологического препарата дупилумаб мы можем сделать вывод о его высокой эффективности и безопасности в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего АД. Использование дупилумаба позволило достичь значимого клинического эффекта, которого не представилось возможным получить в течение многих лет стандартной терапии АД. Препарат дупилумаб имеет хороший терапевтический эффект, его применение позволяет вывести пациента в полную клиническую ремиссию, приводит к улучшению психоэмоционального статуса пациента и повышению качества жизни. ■

## Литература/References

1. Simpson EL, Irvine AD, Eichenfield LF, Friedlander SF. Update on epidemiology, diagnosis, and disease course of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med and Surg.* 2016;35(5 Suppl):S84–88. doi: 10.12788/j.sder.2016.041
2. Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Emerging treatment options in atopic dermatitis: systemic therapies. *Dermatology.* 2017;233(5):344–357. doi: 10.1159/000484406
3. Rodrigues MA, Nogueira M, Torres T. Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(6):696–713. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06417-4
4. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3):110–118. doi: 10.4172/2155-9899.1000110
5. Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Руднева Н.С. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021;(9):39–43 [Kruglova LS, Shatokhina EA, Rudneva NS. Efficacy and safety of dupilumab in the complex treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Medicinskij alfavit.* 2021;(9):39–43. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2021-9-39-43
6. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(3):227–234. doi: 10.2500/aap.2012.33.3569
7. Lund S, Walford HH, Doherty TA. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease. *Curr Immunol Rev.* 2013;9(4):214–221. doi: 10.2174/1573395510666140304235916
8. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):300–313. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.048
9. Zheng T, Oh MH, Oh SY, Schroeder JT, Glick AB, Zhu Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):742–751. doi: 10.1038/jid.2008.295
10. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
11. Noda S, Krueger JG, Guttman E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):324–336. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.015
12. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DYM, Muraro M, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007
13. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
14. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. М., 2021. 40 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh atopicheskim dermatitom (Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis). Moscow; 2021. 40 p. (In Russ.)]
15. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(5):271–282. doi: 10.1038/nri3831
16. Инструкция по применению лекарственного препарата Дупиксент: регистрационное удостоверение ЛП-005440: регистрация 04.04.2019. [Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata Dupiksent: registracionnoe udostoverenie LP-005440: registracija 04.04.2019 (Instructions for the use of the drug Dupixent: registration certificate LP-005440: registration 04.04.2019). (In Russ.)] <https://grls.pharm-portal.ru/grls/7e0c1e54-9770-417d-9a2c-9f371d5988e4#summary> (Дата обращения: 27.12.2022).

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — П.Е. Коннов, А.А. Арсеньева; сбор и обработка материала — П.Е. Коннов, А.А. Арсеньева; написание текста — А.А. Арсеньева; редактирование — П.Е. Коннов.

**Authors' participation:** all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept and design of the study — Pavel E. Konnov, Antonina A. Arsenieva; collection and processing of material — Pavel E. Konnov, Antonina A. Arsenieva; writing an article — Antonina A. Arsenieva; editing — Pavel E. Konnov.

---

---

**Информация об авторах**

---

**\*Коннов Павел Евгеньевич** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7943>; eLibrary SPIN: 1698-3840; e-mail: [konhoff@yandex.ru](mailto:konhoff@yandex.ru)

**Арсеньева Антонина Александровна** — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>; eLibrary SPIN: 4320-1196; e-mail: [a.arsenieva2014@yandex.ru](mailto:a.arsenieva2014@yandex.ru)

---

**Information about the authors**

---

**\*Pavel E. Konnov** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 89 Chapaevskaya street, 443099 Samara, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7943>; eLibrary SPIN: 1698-3840; e-mail: [konhoff@yandex.ru](mailto:konhoff@yandex.ru)

**Antonina A. Arsenieva** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>; eLibrary SPIN: 4320-1196; e-mail: [a.arsenieva2014@yandex.ru](mailto:a.arsenieva2014@yandex.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 12.10.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 06.02.2023

Submitted: 12.10.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 06.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1369>

# Новая атипичная форма липоидного некробиоза, не ассоциированного с сахарным диабетом. Клинический случай и краткий обзор литературы

© Чебоксаров Д.И.\* , Молодых К.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены описание клинического случая липоидного некробиоза, осложненного ulcerацией у 55-летней женщины, и краткий обзор литературы на тему современных представлений о липоидном некробиозе. Заболевание манифестировало в 2005 г. после травматизации верхней трети обеих голени в результате падения. Пациентка за медицинской помощью не обращалась, отмечалась медленная прогрессия заболевания. В 2017 г. в результате обращения к дерматологу по месту жительства был поставлен диагноз: липоидный некробиоз. Проводимая терапия сосудорасширяющими препаратами и топическими стероидами не привела к существенному улучшению. В 2021 г. на фоне вакцинации от COVID-19 (22.07.2021 и 12.08.2021 Гам-КОВИД-Вак — Спутник V) пациентка отмечает резкое ухудшение процесса после введения второго компонента вакцины: увеличение площади поражения, ulcerацию. При обследовании данных за сахарный диабет не получено. В анамнезе многоузловой нетоксической зоб, по поводу чего в 1995 г. выполнена полная резекция левой доли щитовидной железы и в 2003 г. частичная резекция правой доли щитовидной железы. Пациентка получает заместительную терапию L-Тироксином с 2003 г. Была произведена биопсия пораженной кожи. Окончательный диагноз: липоидный некробиоз, эритематозно-язвенный вариант, был установлен по данным патологоанатомического исследования биоптата и клинической картины. В результате проведенной терапии пациентка была выписана из клиники с улучшением.

**Ключевые слова:** липоидный некробиоз; сахарный диабет; клинический случай

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Согласие пациента:** пациент добровольно подписал информированное согласие о публикации информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

**Для цитирования:** Чебоксаров Д.И., Молодых К.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Новая атипичная форма липоидного некробиоза, не ассоциированного с сахарным диабетом. Клинический случай и краткий обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):71–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1369>



# A new atypical form of lipoid necrobiosis not associated with diabetes mellitus. Clinical case and a brief review of the literature

© Daniil I. Cheboksarov\*, Kristina J. Molodykh, Konstantin N. Monakhov, Evgeny V. Sokolovskiy

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The article presents a description of a clinical case of necrobiosis lipoidica complicated by ulceration in a 55-year-old woman and a brief review of the literature on the topic of modern ideas about necrobiosis lipoidica. The disease manifested itself in 2005 after traumatization of the upper third of both shins as a result of a fall. The patient did visit a dermatologist office for medical help, there was a slow progression of the disease. In 2017, as a result of visiting a dermatologist office at her place of residence, she was diagnosed with necrobiosis lipoidica. The ongoing therapy with vasodilators and topical steroids did not lead to significant improvement. In 2021, against the background of vaccination against COVID-19 (22.07.2021 and 12.08.2021 Gam-COVID-Vac — Sputnik V) the patient notes a sharp deterioration of the process after the injection of the second component of the vaccine there were an increased in the area of lesion, ulceration. No data for diabetes mellitus were obtained during the examination. There is a history of a multi-nodular non-toxic goiter, for which a complete resection of the left lobe of the thyroid gland was performed in 1995 and a partial resection of the right lobe of the thyroid gland in 2003. The patient has been receiving L-Thyroxine replacement therapy since 2003. A biopsy of the affected skin was performed. The final diagnosis: necrobiosis lipoidica erythematous-ulcerative variant was established according to the pathoanatomic examination of the biopsy and atypical clinical picture. As a result of the therapy, the patient was discharged from the clinic with improvement.

**Keywords:** necrobiosis lipoidica; diabetes mellitus; case report

**Conflict of interest:** the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

**Source of funding:** the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to declare.

**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

**For citation:** Cheboksarov DI, Molodykh KJ, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. A new atypical form of lipoid necrobiosis not associated with diabetes mellitus. Clinical case and a brief review of the literature. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(1):71–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1369>



### Актуальность

Липоидный некробиоз (ЛН) — редкий хронический дерматоз сосудисто-обменного характера. Представляет собой локализованное поражение кожи, характеризующееся гранулематозным воспалением с отложением липоидов в тех участках дермы, где имеются дегенерация и/или некробиоз коллагена. В настоящее время заболевание относят к группе локализованных липоидозов кожи. Также известен как кожный дислипидоз, липоидный диабетический некробиоз Урбаха, болезнь Оппенгейма–Урбаха, атрофический пятнистый липоидный диабетический дерматит Оппенгейма, псевдосклеродермиформный симметричный хронический гранулематоз Готтрона [1–3].

Первое упоминание о ЛН принадлежит М. Oppenheim (1929 г.), было предложено название “dermatitis atrophicans lipoidica diabetica” [4]. В 1932 г. E. Urbach сообщил о втором случае заболевания и предложил название “necrobiosis lipoidica diabetica” [5]. В 1935 г. Goldsmith впервые сообщил о случае ЛН у пациента, не страдавшего сахарным диабетом (СД) [6]. В 1948 г. G. Miescher и M. Leder также описали ряд случаев necrobiosis lipoidica diabetica у пациентов, не страдавших СД. В 1960 г. [7] T.G. Rollins и R.K. Winkelmann сообщили об аналогичных случаях и выдвинули предложение исключить из названия “necrobiosis lipoidica diabetica” слово diabetica [8]. В настоящее время общепризнанным является термин «некробиоз липоидный», наиболее точно отображающий сущность морфологических изменений в очагах поражения [9].

Чаще болеют женщины (до 77%). Возраст дебюта заболевания варьирует, по данным различных авторов, от 20 до 60 лет. Однако также описаны и случаи ЛН у лиц старше 70 лет и у новорожденных. В детском возрасте ЛН встречается редко. H.S. Verma и соавт. было описано 54 случая ЛН, из них 48–89% с сопутствующим СД, 36–67% с СД 1-го типа. Указано также, что 38–70% являлись девочками [10].

У женщин начало заболевания раньше, чем у мужчин. Сочетание с СД регистрируется у 26–67% больных [10, 11].

По данным различных исследований, ЛН встречается у пациентов с СД в 0,1–3% случаев. У 18–20% больных кожные изменения проявляются задолго (1–10 лет) до развития СД. У 25–32% они развиваются одновременно с ним, у 55–62% больных СД предшествует поражению кожи [2, 10].

*Этиология и патогенез* ЛН недостаточно изучены на сегодняшний день. Существует множество гипотез возникновения заболевания.

Большинство авторов предполагает, что в основе заболевания лежат нарушения, связанные с отложением иммунных комплексов или диабетической микроангиопатией, ведущие к дегенерации коллагена. Предложены также теории, связанные с нарушениями синтеза коллагена и аномалиями миграции нейтрофилов. Описаны редкие случаи семейного ЛН как сопровождающегося СД, так и без него, однако роль генетического фактора в патогенезе данного заболевания остается невыясненной [12]. Имеются данные об участии фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) в патогенезе ЛН: повышение его уровня выявляется в крови и коже пациентов, страдающих этим заболеванием [13].

Есть предположение, что важную роль в патогенезе ЛН играют гормоны щитовидной железы: отмечается

прямая корреляция между уровнем тиреоидных гормонов в крови и скоростью мобилизации жирового депо. Снижение содержания трийодтиронина приводит к гиперхолестеринемии и избыточному отложению липидов в тканях. У 24–31% больных ЛН обнаруживаются патологии щитовидной железы, особенно узловой зоб и гипотиреоз [1].

*Клиническая картина* у подавляющего большинства больных представлена множественными очагами поражения с локализацией на переднебоковых поверхностях голени и голеностопных суставов. В случае прогрессирования патологического процесса высыпания могут распространиться на другие участки кожи, приобретая у части больных диссеминированный характер. Ряд авторов указывает на присутствие феномена Кёбнера при липоидном некробиозе, что может также способствовать диссеминации процесса [13, 15, 16].

Большинство авторов выделяют следующие клинические варианты болезни: склеродермоподобный, типа кольцевидной гранулемы и поверхностно-бляшечный. Однако в литературе есть упоминания о редких атипичных вариантах: сходный с папулезом Дегоса, мелкоузелковый, ксантомоподобный, типа системной красной волчанки, папуло-некротический, саркоидоподобного типа возвышающейся стойкой узловой или индуративной эритемы, типа бугорковязвенного сифилида. Клинические формы могут трансформироваться одна в другую. Большинство авторов считают их стадиями одного процесса [1].

Наиболее часто встречается склеродермоподобная форма ЛН, для которой характерно формирование единичных (реже множественных) бляшек, локализующихся преимущественно на голени. Для этой формы ЛН принято выделять 3 стадии развития [2].

I стадия характеризуется появлением розовато-красных узелков полусферической формы, реже конусовидной. Поверхность высыпаний гладкая с перламутровым блеском.

Во II стадии наблюдается образование бляшек буровато-красного цвета, их границы резко очерчены. Бляшки инфильтрированы, размеры их варьируют в среднем от 1 до 10 см. Очаг поражения возвышается над уровнем окружающей кожи. Узелки, расположенные по периферии, приобретают фиолетовые оттенки и возвышаются над уровнем центральной части очага.

III стадия развивается после достаточно длительного существования болезни (от нескольких месяцев до 2–3 лет). Характерно образование округлых бляшек, неправильных очертаний, с блестящей поверхностью, с запавшим желтовато-буроватым центром и возвышенным краем фиолетово-красного цвета. Волосные фолликулы в очаге поражения отсутствуют. Пальпаторно в центральной части определяется склеродермоподобное уплотнение. Исходом процесса является образование участков рубцовой атрофии на месте бляшек.

ЛН типа кольцевидной гранулемы характеризуется наличием высыпаний на различных участках кожного покрова. Чаще поражаются дистальные отделы верхних конечностей, область кистей, лучезапястных суставов, реже — область лица, шеи, туловища. Очаги поражений имеют округлые очертания, диаметр 2–5 см и более. Высыпания имеют кольцевидную

(или полукольцевидную) форму и состоят из отдельных папулезных элементов, возвышающихся над поверхностью кожи. В центре очага кожа может быть атрофична или не изменена [1–3].

Поверхностно-бляшечная разновидность ЛН характеризуется образованием очагов поражения округлых или неправильных фестончатых очертаний диаметром 1–7 см и более. Локализация преимущественно на предплечьях и плечах, тыле кистей, животе, груди, спине. Цвет очагов поражения варьирует, в зависимости от давности, от синюшно-розового до синюшно-красного с желтоватым оттенком. Очаги поражения окаймлены фиолетово-красноватым или сиреневато-розовым ободком шириной до 5–10 мм. Края бляшек резко очерчены, поверхность их гладкая, в центральной части — небольшое западение. Уплотнение в основании бляшек отсутствует [1, 2].

**Осложнения.** Ряд авторов сообщает о способности липоидного некробиоза к трансформации в плоскоклеточную карциному [9].

Наиболее частым (до 30% случаев ЛН) осложнением липоидного некробиоза является образование глубоких, долго незаживающих язв, обычно вследствие травматизации очагов поражения ЛН [16, 17].

**Патогистология.** Выделяют два патогистологических типа изменений в дерме — некробиотический и гранулематозный.

Некробиотический тип изменений: в глубоких отделах дермы определяются нерезко ограниченные очаги некробиоза коллагеновых волокон. В пределах очагов поражения коллаген гомогенен, отечен и частично базофилен. Определяются множественные разрывы коллагеновых пучков. Пучки располагаются бессистемно. По периферии очагов некробиоза, в толще всей дермы и подкожной жировой клетчатке расположены периваскулярные и очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоидных клеток, гистиоцитов, фибробластов, гигантских многоядерных клеток, эпителиоидных клеток. Изменения сосудов представлены пролиферацией эндотелия, утолщением стенок, облитерацией просвета.

Гранулематозный тип изменений: кроме характерных изменений некробиотического типа присутствуют гранулемы, состоящие из гистиоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток.

Исследование свежесзамороженных срезов, окрашенных Суданом III или IV, позволяет установить наличие липоидных отложений в форме зерен или скоплений ржаво-коричневого цвета, расположенных внеклеточно в очагах дегенерации коллагена [3, 12].

**Диагноз** ЛН устанавливают на основании данных анамнеза (длительное течение дерматоза, особенно на фоне наличия сопутствующей патологии эндокринной системы), клинической картины поражения кожи, результатов клинического обследования. Диагноз должен быть подтвержден посредством гистологического исследования биоптата кожи. Так как ЛН может быть предиктором сахарного диабета, рекомендуем информировать таких пациентов о необходимости проходить скрининг по поводу сахарного диабета один раз в год (если он не был обнаружен ранее) в следующем объеме: определение уровня гликемии крови натощак, определение уровня гликированного гемоглобина. Мы рекомендуем также производить

контроль состояния вен и артерий нижних конечностей один раз в год.

**Дифференциальный диагноз** проводят со следующими заболеваниями [9].

С кольцевидной гранулемой: гигантские клетки не выявляются. Характерно отложение в очагах дистрофии коллагена и гликозаминогликанов. При окраске толуидиновым синим выявляется метахроматическое окрашивание, что не характерно для ЛН. При кольцевидной гранулеме не поражается эпидермис и отсутствует микроангиопатический компонент.

С бляшечной склеродермией: в очагах поражения бляшечной склеродермии коллагеновые пучки не разрываются, некробиотические очаги, липоидные зерна и/или их скопления не определяют. В свежих очагах склеродермии наблюдаются отечность и гомогенность пучков коллагена. В старых очагах — гипертрофия и склерозирование компактно расположенных коллагеновых пучков. Значительно утолщена дерма, отсутствует воспалительный инфильтрат.

С некробиотической ксантогранулемой: высыпания обычно локализуются параорбитально, ассоциированы с парапротеинемией. Характерно большое число эпителиоидных клеток и гистиоцитов с «пенистой» цитоплазмой. В центре очага поражения определяется массивный некроз клеток воспалительного инфильтрата и адипоцитов, определяется большое количество внеклеточных липидов.

**Лечение.** На сегодняшний день нет общепринятой схемы лечения. Используют как местную, так и системную терапию, физиотерапевтические методики лечения. Нет исследований, оценивающих эффективность существующих методов терапии с позиций доказательной медицины. Адекватный контроль за СД не улучшает клиническую картину заболевания, но обеспечивает лучший прогноз и уменьшает риск осложнений [13].

Для местной терапии показано использование высокоактивных топических глюкокортикостероидов: бетаметазона дипропионат, клобетазола пропионат. Их эффект может быть усилен использованием окклюзивных повязок. Применяются инъекции триамцинолона в очаги поражений. Хорошо себя зарекомендовали топические ингибиторы кальциневрина: такролимус, пимекролимус, но стоит отметить, что их эффективность несколько ниже, чем у глюкокортикостероидов [17, 18].

Есть сообщение об успешном применении гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) для лечения язвенных дефектов кожи в пределах очагов поражений липоидного некробиоза: препарат «Лейкомакс» использовался местно в виде аппликаций на очаги поражений [19].

Для системной терапии липоидного некробиоза, согласно данным различных авторов, могут быть использованы следующие препараты: ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин, доксициклин, преднизолон, метилпреднизолон, метотрексат, циклоспорин А, хлорохин, гидроксихлорохин, талидомид, третиноин. Сообщается об успешном использовании ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ): инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб; ингибиторов янус-киназы: тофацитиниб, барицитиниб, руксолитиниб [20–23].

Наиболее эффективные физиотерапевтические методики представлены гипербарической оксигенацией, лазерной терапией, фототерапией [20, 24].

### Описание случая

Пациентка 55 лет. Считает себя больной с 2005 г., когда в результате падения при подъеме по лестнице в области обеих голеней появились ссадины, на месте которых после заживления отмечались очаги поражения, которые пациентка описывает как бляшки красно-желтого цвета с глянцевой поверхностью, дискомфорта не доставляли. Бляшки медленно увеличивались в размерах. Пациентка за медицинской помощью не обращалась. В 2017 г. пациентка впервые обратилась за медицинской помощью в КВД по месту жительства в связи с ухудшением состояния кожи. Проводились консультации у дерматолога, эндокринолога, сосудистого хирурга. Был клинически поставлен диагноз: липоидный некробиоз. Получала наружную терапию: мометазона фураат, гидрокортизон, парентерально: пентоксифиллин в/в капельно, актовегин в/в капельно. Клинического улучшения кожного процесса не отмечено. В 2019 г. после повторной травматизации левой голени процесс осложнился ulcerацией диаметром 0,5 см. Обратилась к дерматологу, было назначено лечение: наружно левомиколь. Язва разрешилась в течение 1 месяца. В 2020 г. в результате травматизации кожи правой голени пациентка отмечает появление язвы, аналогичной таковой на левой голени, диаметром 0,5 см. Получала местную терапию — аргосульфат, метилпреднизолон ацепонат, такролимус, паста Шнырева (вазелин 50%, окись цинка 25%, крахмал 25%, висмут 10%, ихтиол 5%), цинковая паста (оксид цинка, вазелин и картофельный крахмал). Язва разрешилась в течение 1 месяца. В сентябре 2021 г. после вакцинации от COVID-19 (вакцина «ГАМ-КОВИД-Вак» — «Спутник V»; компонент 1 введен 22.07.2021, компонент 2 введен 12.08.2021) пациентка отмечает резкое обострение, характеризующееся появлением четырех новых язвенных дефектов размерами от 1 до 5 см, локализованных в пределах ранее существовавшего очага на коже передней поверхности правой голени, пациентка отрицает какие-либо травмы в этой области. К дерматологу не обращалась, лечилась самостоятельно местными средствами (дермазин, диосмин) без положительной динамики, в связи с чем обратилась в КВД по месту жительства. Было назначено лечение наружно — бетаметазона дипропионат, левофлоксацин, бацитрацин + неомицин и крем Сульфадиазин серебра; парентерально — пентоксифиллин (100 мг/5 мл) по 1 мл + натрия хлорида 0,9% раствор 250 мл х 1 раз в день в/в капельно. В связи с непрерывным течением заболевания, наличием ulcerаций было принято решение направить пациентку в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для дообследования и лечения. В анамнезе многоузловой нетоксический зоб, по поводу чего в 1995 и в 2003 гг. выполнялась резекция долей щитовидной железы. Заместительную терапию получает L-Тироксином с 2003 г.

### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Status localis: высыпные элементы локализованы на передних поверхностях обеих голеней. На коже передней поверхности левой голени неравномерно окрашенная бляшка красновато-желтого и сиреневого цвета с фестончатыми краями размерами 20 × 7 см. В основании очага определяется инфильтрация, ощущающаяся

при пальпации как уплотнение тканей кожи. Боль, зуд отсутствуют (рис. 1). На коже передней поверхности правой голени определяется аналогичный очаг поражения в виде неравномерно окрашенной бляшки красновато-желтого и сиреневого цвета с фестончатыми краями размерами 21 × 9 см, на поверхности которого 4 язвенных дефекта размерами от 1 до 5 см с четкими границами, с полициклическими очертаниями и фестончатыми краями. Дно язв покрыто фибрином, грануляции вялые, отделяемое умеренное грязно-желтого цвета, имеются геморрагические корки. В области язв отмечаются болевые ощущения, которые усиливаются в ночное время и при длительной ходьбе (рис. 2). Стоит отметить, что на обеих голени от нижних границ очагов распространение процесса происходило полосовидно, по переднему краю большеберцовой кости. Это может быть обусловлено повышенным трением этих участков об одежду. Вероятно, имеет место феномен Кёбнера (рис. 3, 4).

Данные лабораторных исследований (в скобках приведены показатели нормы):

Клинический анализ крови от 14.01.2022: эритроциты  $4,8 \cdot 10^{12}/л$  (3,7–4,7), средний объем эритроцита 84,9 фл (85,0–105,0), средний объем тромбоцита 6,8 фл (7,4–10,4), скорость оседания эритроцитов 33 мм/ч (2–15).

Биохимический анализ крови от 14.01.2022: С-реактивный белок 8,32 мг/л (0,10–8,20), калий 5,2 ммоль/л (3,5–5,1), холестерин общий 6,66 ммоль/л (3,10–5,20), скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 74,0 мл/мин /  $1,73 м^2$  ( $> 90,0$ ).

Показатели общего анализа мочи от 14.01.2022 в норме.

Липидограмма от 17.01.2022: холестерин общий 5,80 ммоль/л (3,10–5,20), липопротеины высокой плотности 1,17 ммоль/л ( $> 1,55$ ), липопротеины очень низкой плотности 0,56 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 4,07 ммоль/л, триглицериды 1,22 ммоль/л (0,60–1,10), коэффициент атерогенности 4,0 ( $< 3,0$ ).

Бактериологическое исследование от 17.01.2022: Исследуемый образец: отделяемое ран, язв, свищей, пустул.

1. *Staphylococcus haemolyticus*: обильный рост.

2. *Staphylococcus epidermidis*: умеренный рост.

Коагулограмма от 18.01.2022: протромбин по Квику 89,0% (75,0–130,0), D-димер 510 мкг/л (FEU) ( $< 500$ ).

Результаты патологоанатомического исследования биоптата от 25.01.2022:

Фрагмент кожи. Эпидермис тонкий с мелкими эпидермальными выпячиваниями, во всех отделах дермы определяются очаги некробиоза коллагеновых волокон, по периферии которых располагаются очаговые и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с эпителиодными клетками, в некоторых из этих инфильтратов обнаруживаются гигантские многоядерные клетки, в подкожной жировой клетчатке встречаются фиброзные прослойки с гранулемами.

Морфология соответствует признакам некробиоза липоидного, гранулематозный вариант.

Консультация эндокринолога от 18.01.2022:

Заключение: пациентка 55 лет с липоидным некробиозом обеих голеней. Убедительных данных за СД не получено. Гликированный гемоглобин 5,5%, глюкоза «по точкам» в норме. Наследственность по СД не отягощена. В анамнезе многоузловой нетоксический зоб, по поводу чего в 1995 и 2003 гг. выполнялась резекция



Рис. 1. Состояние процесса при поступлении в клинику ПСПбГМУ им. И.П. Павлова на 2021 г. Левая голень. Определяется бляшка красновато-желтого и сиреневого цвета с фестончатыми краями размерами 20 × 7 см. По краям бляшки проходит отчетливо выраженная воспалительная кайма

Fig. 1. The state of the process when entering the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University in 2021. Left shin. A plaque of reddish-yellow and lilac color with scalloped edges measuring 20 × 7 cm is determined. A distinctly pronounced inflammatory rim runs along the edges of the spot



Рис. 2. Состояние процесса при поступлении в клинику ПСПбГМУ им. И.П. Павлова на 2021 г. Правая голень. Очаг поражения представлен бляшкой красновато-желтого и сиреневого цвета с фестончатыми краями размерами 21 × 9 см, на поверхности которой 4 язвенных дефекта размерами от 1 до 5 см с четкими границами, с полициклическими очертаниями и фестончатыми краями. Дно язв покрыто фибрином, грануляции вялые, отделяемое умеренное грязно-желтого цвета, имеются геморрагические корки. Воспалительная кайма выражена значительно слабее, чем на левой голени

Fig. 2. The state of the process upon admission to the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University in 2021. Right shin. The lesion is represented by a plaque of reddish-yellow and lilac color with scalloped edges measuring 21 × 9 cm, on the surface of which there are 4 ulcerative defects ranging in size from 1 to 5 cm with clear boundaries, with polycyclic outlines and festooned edges. The bottom of the ulcer is covered with fibrin, the granulations are sluggish, the discharge is moderate dirty yellow, there are hemorrhagic crusts. The inflammatory border is much less pronounced than on the left shin

обеих долей щитовидной железы (со слов, медицинская документация не предоставлена). Рекомендован контроль УЗИ щитовидной железы. Получает 50 мкг Левотироксина, не всегда соблюдает правила приема (разъяснены). ТТГ 0,947, коррекции дозы препарата в настоящий момент не требуется.

Клинический диагноз: некробиоз липоидный.

Диагноз подтвержден: клинически, на основании данных прижизненного патологоанатомического исследования.

Больной было назначено лечение:

Пентоксифиллин (100 мг/5 мл) по 20 мл + натрия хлорида 0,9% раствор 250 мл × 2 раза в сутки в/в капельно. Препарат был назначен с целью улучшения реологических свойств крови, ее микроциркуляции. Реоплиглюкин (10%) по 200 мл × 1 раз в день, в/в, медленно, 9 дней. Препарат был назначен с целью улучшения микроциркуляции крови и дезинтоксикации. Сульфаргин

(1% мазь 180 г) по 1 мг × 2 раза в день на пораженную область ежедневно 10 дней. Цинковая 25% паста нар. 15 г × 2 раза в день по периферии язвенных дефектов ежедневно 10 дней. Хлоргексидина биглюконат — протирание пораженной области 2 раза в день перед нанесением сульфаргина и цинковой пасты ежедневно 10 дней. Вышеописанные наружные лекарственные формы были назначены в рамках комплексной терапии по поводу присоединения вторичной бактериальной инфекции, выявленной на основании результатов бактериологического исследования.

При повторном осмотре через 2 недели наблюдалась положительная динамика: отмечалось уменьшение количества отделяемого из язв, краевая эпителизация и эпителизация дна язв, образование грануляций, уменьшение язв в размерах. В связи с регистрацией случая COVID-19 на отделении у ряда других пациентов пациентка была выписана из ста-



Рис. 3. Состояние процесса на 2015 г. Очаги поражения представлены эритематозными бляшками с нечеткими краями. Отчетливо видны телеангиоэктазии. Бляшки имеют тенденцию к периферическому росту, вместе с тем отмечается линейное распространение процесса от нижнего края обеих бляшек

Fig. 3. The status of the process for 2015. The lesions are represented by erythematous plaques with indistinct edges. Telangiectasia is clearly visible. Plaques tend to grow peripherally, however, there is a linear spread of the process from the lower edge of both plaques



Рис. 4. Состояние процесса на 2017 г. Площадь очагов поражения значительно возросла. Поверхность приобрела глянцевый блеск, волосы в пределах очагов поражения отсутствуют. Цвет очагов розово-фиолетовый. По краям имеется воспалительная кайма, не возвышающаяся над поверхностью здоровой кожи. Определяются множественные эрозии, которые особенно заметны на левой голени

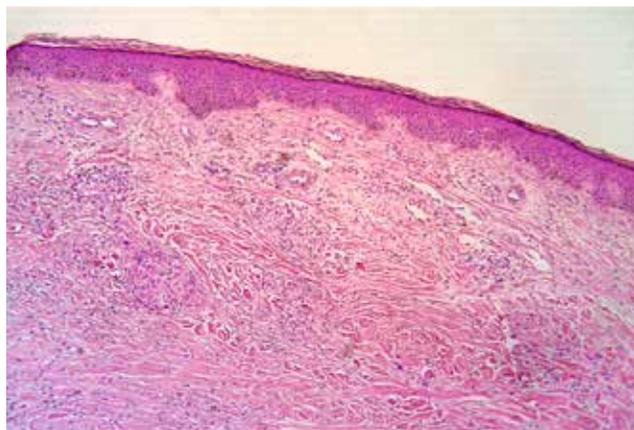
Fig. 4. The status of the process for 2017. The area of lesions has increased significantly. The surface has acquired a glossy sheen, there is no hair within the lesions. The color of the foci is pink-purple. At the edges there is an inflammatory border that does not rise above the surface of healthy skin. Multiple erosions are determined, which are especially noticeable on the left shin

ционара по эпидемическим показателям. Планируется повторная госпитализация в сентябре 2022 г. для продолжения терапии.

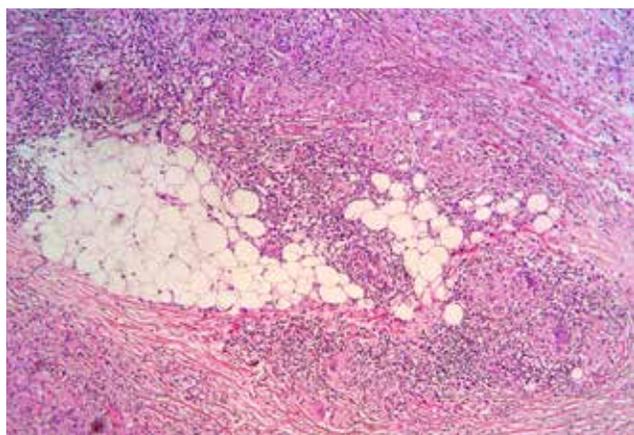
### Обсуждение

На сегодняшний день о ЛН известно недостаточно. Эпидемиологические данные у разных авторов существенно расходятся, нет понимания патогенеза заболевания [10, 11]. По нашему мнению, наиболее рационально рассматривать это заболевание как полиэтиологическое, ведущая роль в патогенезе которого может принадлежать сосудистому и иммунному компонентам, при этом нельзя исключать и генетическую составляющую [1, 12]. На сегодняшний день этот вопрос остается открытым. Единой тактики лечения дерматоза не разработано. На основании данных немногочисленных исследований можно констатировать, что в большинстве случаев оказываются эффективны-

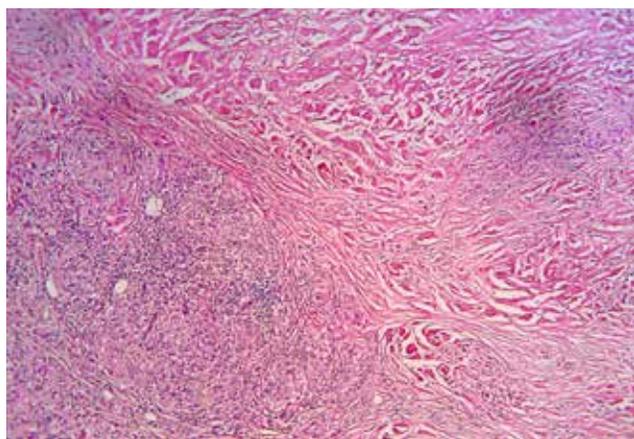
ми иммуносупрессивная терапия, введение пентоксифиллина, применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  и ингибиторов янус-киназ [17–22]. Методы физиотерапии также могут быть полезны в некоторых случаях, но только в составе комплексной терапии [13]. Считаем важным аспектом лечения работу с пациентами и повышение комплаентности, исключение травматизации как очагов поражения, так и неповрежденной кожи. Наиболее часто в литературе описывают склеродермоподобную, по типу кольцевидной гранулемы, и бляшечную формы заболевания [2]. Представленный нами случай не укладывается в клиническую картину ни одной из этих классических форм. Очаги поражения на момент 2015 г. согласно фотографии, представленной пациенткой, были в виде красновато-желтых бляшек с глянцевой поверхностью, в пределах бляшек определялось большое количество телеангиэктазий. Стоит отметить, что распространение процесса



а



б



в

Рис. 5. Липоидный некробиоз, микропрепарат: а —  $\times 20$  увеличение, окрашивание: гематоксилин-эозин; б, в —  $\times 40$  увеличение, окрашивание: гематоксилин-эозин. Эпидермис тонкий с мелкими эпидермальными выпячиваниями, во всех отделах дермы определяются очаги некробиоза коллагеновых волокон, по периферии которых располагаются очаговые и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с эпителиоидными клетками, в отдельных из них обнаруживаются гигантские многоядерные клетки. В подкожной жировой клетчатке отмечаются фиброзные прослойки с гранулемами

Fig. 5. Necrobiosis lipoidica, pathohistology. а —  $\times 20$  increase, hematoxylin-eosin; б, в —  $\times 40$  increase, hematoxylin-eosin. The epidermis is thin with small epidermal protrusions, foci of necrobiosis of collagen fibers are found in all parts of the dermis, along the periphery of which focal and perivascular lymphohistiocytic infiltrates with epithelioid cells are located, giant multinucleated cells are found in some of them. Fibrous layers with granulomas are noted in subcutaneous adipose tissue

происходило не только за счет периферического роста бляшек, но и линейно от нижнего края очагов поражения на обеих ногах (см. рис. 3). На момент первого обращения пациентки за медицинской помощью очаги поражения представляли собой гигантские бляшки. Волосы в пределах очагов поражения отсутствуют. Цвет очагов красно-фиолетовый. Поверхность бляшек имеет глянцевый блеск. По краям бляшек имеется прерывистая воспалительная кайма, не возвышающаяся над поверхностью здоровой кожи. Определяются множественные эрозии, которые особенно заметны на левой голени (см. рис. 4). На сегодняшний день очаги поражений представлены в виде неравномерно окрашенных бляшек красновато-желтого и сиреневого цвета  $20 \times 7$  см и  $21 \times 9$  см на левой и правой голени соответственно (см. рис. 1, 2). Столь обширные очаги поражений не характерны для типичного течения ЛН. В отличие от склеродермоподобной формы ЛН не наблюдается характерный валик из узелков по периферии бляшек, центр бляшек не западает, цвет бляшек красновато-желтый. В отличие от поверхностно-бляшечной формы ЛН в приведенном случае присутствует прерывистая воспалительная кайма, которая не возвышается над уровнем бляшек, имеется уплотнение кожи в пределах очагов поражения. ЛН часто сопутствует СД или является его предиктором, однако в данном случае данных за СД не получено. Пациентка после резекции щитовидной железы получает заместительную терапию L-Тироксином в полном объеме, показатели тиреоидных гормонов в норме, с высокой долей вероятности процесс не связан с резекцией щитовидной железы. Гистологически определяется выраженный гранулематозный компонент (рис. 5). Процесс осложнен изъязвлением. Исходя из вышеописанных особенностей течения заболевания представленный нами клинический случай атипичного течения липоидного некробиоза, по нашему мнению, может рассматриваться как ранее не описанная форма заболевания. Считаем, что выделение новой формы заболевания поможет повысить настороженность практикующих врачей и позволит значительно ускорить диагностику при обнаружении аналогичной клинической картины заболевания.

### Заключение

Липоидный некробиоз — это полиэтиологическое заболевание, эффективной для всех пациентов схемы лечения которого на сегодняшний день не разработано. По нашему мнению, первая линия должна включать высокоактивные топические глюкокортикостероиды или топические ингибиторы кальциневрина в комбинации с пентоксифиллином и физиотерапевтическими методиками. Вторая линия терапии — системная иммуносупрессия, противомалярийные препараты. Третья линия терапии может включать в себя ингибиторы ФНО- $\alpha$ . Недопустимо ставить окончательный диагноз только на основании данных анамнеза и клинической картины заболевания. Диагноз ЛН должен обязательно быть подтвержден посредством гистологического исследования биоптата кожи. Исходя из данных анамнеза, атипичной клинической картины заболевания, данных патоморфологического исследования у пациентки впервые диагностирована ранее не описанная эритематозно-язвенная форма атипичного течения липоидного некробиоза. ■

## Литература/References

1. Смирнова Л.М., Семенчук Ю.А., Панченко Л.А. Липоидный некробиоз: обзорная статья. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018;21(1):40–44 [Smirnova LM, Semenchuk JuA, Panchenko LA. Lipoid necrobiosis: a review. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2018;21(1):40–44. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2018-21-1-40-44
2. Платонова А.Н., Бакулев А.Л., Слесаренко Н.А., Моррисон А.В., Шабогина А.А., Давыдова А.В. Липоидный некробиоз (болезнь Оппенгейма — Урбаха). Вестник дерматологии и венерологии. 2012;88(6):70–73 [Platonova AN, Bakulev AL, Slesarenko NA, Morrison AV, Shabogina AA, Davydova AV. Necrobiosis lipoidica (Oppenheim — Urbach disease). Vestnik dermatologii i venerologii. 2012;88(6):70–73. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv758
3. Горбунцов В.В., Романенко К.В., Колесникова И.А., Дюдюн А.Д. Клинический случай липоидного некробиоза. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2017;(1-4):216–221 [Gorbuncov VV, Romanenko KV, Kolesnikova IA, Djudjun AD. A clinical case of the necrobiosis lipoidica. Dermatovenerologija. Kosmetologija. Seksopatologija. 2017;(1-4):216–221. (In Russ.)]
4. Oppenheim M. Eigentümlich disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut beieinem Diabetiker. Z Hautkr. 1929; 32:179.
5. Urbach E. Eine neue diabetische Stoffwechsel dermatose: Nekrobiosis lipoidica diabetorum. Arch Dermatol Syphilol. 1932;166:273.
6. Goldsmith WN. Necrobiosis Lipoidica. Proc R Soc Med 1935;28(4):363–364.
7. Miescher G, Leder M. Granulomatosis disciformis chronica et progressive. Dermatologica. 1948;97(1–3):25–34.
8. Rollins TG, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica granulomatosis. Necrobiosis lipoidica diabetorum in the nondiabetic. Arch Dermatol. 1960;82:537–543. doi: 10.1001/archderm.1960.01580040055010
9. Lepe K, Riley CA, Salazar FJ. Necrobiosis Lipoidica. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/25619> (Accessed: 20 November 2022).
10. Berman HS, Shabihkhani M, Hogeling M. Pediatric necrobiosis lipoidica: case report and review of the literature. Dermatol Online J. 2021;27(7). doi: 10.5070/D327754363
11. Думченко В.В., Шашкова А.А., Тарасенко Э.М. Случай липоидного некробиоза у ребенка. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(1):51–54 [Dumchenko VV, Shashkova AA, Tarasenko JeM. The case of necrobiosis lipoidica in a child. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;93(1):51–54 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-1-51-54
12. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. Dermatol Clin. 2015;33(3):343–360. doi: 10.1016/j.det.2015.03.003
13. Absil G, Collins P, El Hayderi L, Nikkels AF. Necrobiosis Lipoidica following Breast Reduction. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021;9(9):e3788. doi: 10.1097/GOX.0000000000003788
14. Miller RA. Koebner phenomenon in a diabetic with necrobiosis lipoidica diabetorum. Int J Dermatol. 1990;29(1):52–53. doi: 10.1111/j.1365-4362.1990.tb03757.x
15. Ghate JV, Williford PM, Sane DC, Hitchcock MG. Necrobiosis lipoidica associated with Köbner's phenomenon in a patient with diabetes. Cutis. 2001;67(2):158–160.
16. Grillo E, Rodriguez-Muñoz D, González-García A, Jaén P. Necrobiosis lipoidica. Aust Fam Physician. 2014;43(3):129–130.
17. Erfurt-Berge C, Dissemmond J, Schwede K, Seitz AT, Al Ghazal P, Wollina U, et al. Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multicentre study. Eur J Dermatol. 2015;25(6):595–601. doi: 10.1684/ejd.2015.2636
18. Feily A, Mehraban S. Treatment Modalities of Necrobiosis Lipoidica: A Concise Systematic Review. Dermatol Reports. 2015;7(2):5749. doi: 10.4081/dr.2015.5749
19. Remes K, Rönnemaa T. Healing of chronic leg ulcers in diabetic necrobiosis lipoidica with local granulocyte-macrophage colony stimulating factor treatment. J Diabetes Complications. 1999;13(2):115–118. doi: 10.1016/s1056-8727(98)00025-7
20. Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. J Dtsch Dermatol Ges. 2017;15(2):151–157. doi: 10.1111/ddg.13186
21. Burns E, Ukoha U, Chan A. Necrobiosis lipoidica with rapid response to doxycycline. Pediatr Dermatol. 2020;37(5):981–982. doi: 10.1111/pde.14295
22. Erfurt-Berge C, Sticherling M. Successful treatment of ulcerative necrobiosis lipoidica with janus kinase inhibitor. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(7):e331–e333. doi: 10.1111/jdv.16297
23. Barbet-Massin MA, Rigalleau V, Blanco P, Mohammadi K, Poupon P, Belin E, et al. Remission of necrobiosis lipoidica diabetorum with a JAK1/2 inhibitor: A case report. Diabetes Metab. 2021;47(4):101143. doi: 10.1016/j.diabet.2020.01.001
24. Rajabi-Estarabadi A, Aickara DJ, Hirsch M, Williams NM, Maranda EL, Van Badiavas E. Laser and light therapies for the treatment of necrobiosis lipoidica. Lasers Med Sci. 2021;36(3):497–506. doi: 10.1007/s10103-020-03147-3

**Участие авторов:** анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи — Д.И. Чебоксаров; поисково-аналитическая работа, написание статьи — К.Ю. Молодых; обоснование рукописи, коррекция и одобрение статьи — К.Н. Монахов; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение на представление рукописи — Е.В. Соколовский.

**Authors' participation:** literature analysis and interpretation, writing an article — Daniil I. Chebokarov; search and analytical work, writing an article — Kristina J. Molodykh; justification of the manuscript, correction and approval of the article — Konstantin N. Monakhov; checking critically for important intellectual content, final approval of the submission of the manuscript — Evgeny V. Sokolovskiy.

---

---

**Информация об авторах**

---

**\*Чебоксаров Даниил Игоревич** — студент; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7356-7994>; e-mail: [tcheboksarov.d@yandex.ru](mailto:tcheboksarov.d@yandex.ru)

**Молодых Кристина Юрьевна** — ассистент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5479-5652>; eLibrary SPIN: 9472-9640; e-mail: [molodyhkristina@mail.ru](mailto:molodyhkristina@mail.ru)

**Монахов Константин Николаевич** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: [knmonakhov@mail.ru](mailto:knmonakhov@mail.ru)

**Соколовский Евгений Владиславович** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

---

**Information about the authors**

---

**\*Daniil I. Cheboksarov** — Student; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7356-7994>; e-mail: [tcheboksarov.d@yandex.ru](mailto:tcheboksarov.d@yandex.ru)

**Kristina J. Molodykh** — Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5479-5652>; eLibrary SPIN: 9472-9640; e-mail: [molodyhkristina@mail.ru](mailto:molodyhkristina@mail.ru)

**Konstantin N. Monakhov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: [knmonakhov@mail.ru](mailto:knmonakhov@mail.ru)

**Evgeny V. Sokolovskiy** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 14.09.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 01.02.2023

Submitted: 14.09.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 01.02.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1353>

# Гранулематозный периоральный дерматит

© Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Синицына Л.Г.\* , Мисякова Т.Ю.

Республиканский кожно-венерологический диспансер, Чебоксары, Россия

Родители пациента С. 2018 г.р. обратились с жалобами на высыпания на коже лица у своей дочери, сопровождающиеся зудом в течение года. Местно использовали без улучшения крем метилпреднизолона ацепонат и метиленовый синий. Объективно: патологический процесс носил распространенный характер, локализовался на коже лица. На коже лица периорально визуализировалась застойная гиперемия, множественные милиарные пустулы, везикулы, местами уже вскрывшиеся, покрытые серозными корочками, множественные папулы розового цвета. При проведении гистологического исследования пораженного участка кожи лица выявлены характерные признаки для гранулематозного дерматита: в фолликулах очаги некроза, макрофаги с примесью нейтрофильных лейкоцитов, единичных эозинофилов и гигантских многоядерных клеток. В глубоких слоях дермы определялись грубые, неравномерно утолщенные и местами разнонаправленные пучки коллагеновых волокон с признаками некроза и наличием гигантоклеточных гранулем, а также многочисленные гигантоклеточные гранулемы без некроза, экзоцитоз лимфоцитов, что характерно для гранулематозного дерматита. Был поставлен диагноз: периоральный дерматит, гранулематозная форма. Назначен длительный прием внутрь антибиотика группы макролидов, наружно — блокаторы кальциневрина, эмоленты и мази с содержанием цинка. На фоне проводимого лечения высыпания разрешились. Отмечалась стойкая ремиссия.

**Ключевые слова:** гранулематозный периоральный дерматит; гистологическое исследование; клинический случай

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Согласие пациента:** пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

**Для цитирования:** Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Синицына Л.Г., Мисякова Т.Ю. Гранулематозный периоральный дерматит. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):81–85.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1353>



# Granulomatous perioral dermatitis

© Nadezhda V. Krasnova, Geliya G. Gimalieva, Larisa G. Sinitsyna\*, Tat'yana Y. Misyakova

Republican dermatovenereologic dispensary, Cheboksary, Russia

Parents of patient S., born in 2018 applied with complaints of rashes on the skin of her daughter's face, accompanied by itching for a year. Topically used cream methylprednisolone aceponate and methylene blue. Objectively: the pathological process was widespread, localized on the skin of the face. On the skin of the face, congestive hyperemia, multiple miliary pustules, vesicles, already opened in places, covered with serous crusts, multiple pink papules were visualized periorally. When conducting a histological examination of the affected area of the skin of the face, characteristic signs for granulomatous dermatitis were revealed: in the follicles, foci of necrosis, macrophages with an admixture of neutrophilic leukocytes, single eosinophils and giant multinucleated cells. In the deep layers of the dermis, rough, unevenly thickened and in places multidirectional bundles of collagen fibers with signs of necrosis and the presence of giant cell granulomas, as well as numerous giant cell granulomas without necrosis, exocytosis of lymphocytes, which is characteristic of granulomatous dermatitis, were determined. The diagnosis was made: Perioral dermatitis, granulomatous form. We were prescribed a long-term oral administration of an antibiotic of the macrolide group, externally — calcineurin blockers, emollients and ointments containing zinc. On the background of the ongoing treatment, the rash resolved. There was a stable remission.

**Keywords:** granulomatous perioral dermatitis; histological examination; clinical case

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

**For citation:** Krasnova NV, Gimalieva GG, Sinitsyna LG, Misyakova TY. Granulomatous perioral dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(1):81–85. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1353>



### Актуальность

Периоральный дерматит — хронический дерматоз лица с невыясненными этиологией и патогенезом [1–3]. Многие авторы склоняются к тому, что необходимо признать данное заболевание самостоятельным, с четкой клинической и патоморфологической картиной. Другие считают, что это вариант розацеа либо разновидность себорейного дерматита [4]. Заболевание чаще встречается среди женщин репродуктивного возраста [5]. К сожалению, в последнее время данную нозологию часто можно встретить у детей [6]. Злоупотребление косметическими препаратами, содержащими галогены, моющими средствами, зубными пастами (фторсодержащими), а также длительное применение наружных фторированных топических кортикостероидов — это факторы, которые способствуют развитию заболевания [7]. Гранулематозный периоральный дерматит — одна из разновидностей периорального дерматита, чаще всего встречающегося у детей в препубертатном периоде. Высыпания, как правило, локализуются вокруг рта, иногда вокруг рта или глаз [8]. Очень редко встречается локализация высыпаний перивульварной области [9]. Проведение гистологического исследования при данном заболевании часто затруднено в связи с локализацией высыпаний на коже лица. Нельзя до конца исключить риск образования послеоперационных рубцов [10]. Данная нозология значительно снижает качество жизни пациента.

### Описание случая

Родители пациента С. 2018 г.р. обратились с жалобами в БУ «РКВД» на высыпания на коже лица у дочери, сопровождающиеся зудом в течение года. В течение этого года ребенок получал лечение, назначенное по месту жительства дерматологом, кремом метилпреднизолона ацепонат и метиленовым синим. Со слов мамы пациентки, вышеуказанное лечение не помогало.

### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

**Объективно:** патологический процесс локализовался на коже лица. На коже лица периорально визуализировалась застойная гиперемия, множественные милиарные пустулы, везикулы, местами уже вскрывшиеся, покрытые серозными корочками, множественные папулы розового цвета (рис. 1).

При проведении гистологического исследования пораженного участка кожи лица выявлены характерные признаки для гранулематозного дерматита: в фолликулах очаги некроза, макрофаги с примесью нейтрофильных лейкоцитов, единичных эозинофилов и гигантских многоядерных клеток (рис. 2). В глубоких слоях дермы определялись грубые, неравномерно утолщенные и местами разнонаправленные пучки коллагеновых волокон с признаками некроза и наличием гигантоклеточных гранул (рис. 3), а также многочисленные гигантоклеточные гранулемы без некроза (рис. 4), экзоцитоз лимфоцитов, что характерно для гранулематозного дерматита.

### Данные лабораторных исследований

В анализе крови отмечено повышение антител к тканевой транслугтаминазе — более 200 ЕД/мл, в клиническом анализе крови — повышение СОЭ до 24 мм/ч, снижение гемоглобина до 115 г/л, в анализе крови на ан-



Рис. 1. Застойная гиперемия пероральной области, множественные милиарные пустулы, папулы розового цвета, везикулы, местами уже вскрывшиеся, покрытые серозными корочками

Fig. 1. Congestive hyperemia of the oral region, multiple miliary pustules, pink papules, vesicles, already opened in places, covered with serous crusts

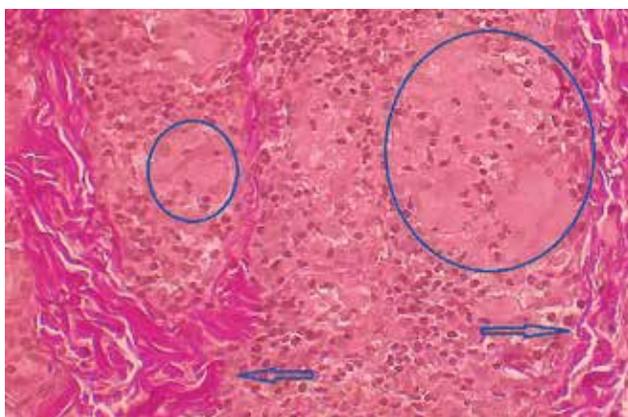


Рис. 2. Гистологическое исследование кожи, окраска гематоксилином и эозином (×100). В фолликулах очаги некроза (обведены синим курсором), макрофаги с примесью нейтрофильных лейкоцитов, единичных эозинофилов и гигантских многоядерных клеток (указаны синей стрелкой)

Fig. 2. Histological examination of the skin, stained with hematoxylin and eosin (magnification ×100). In the follicles, there are foci of necrosis (circled with a blue cursor), macrophages with an admixture of neutrophilic leukocytes, single eosinophils, and giant multinucleated cells (indicated by a blue arrow)

титела к деамидированным пептидам глиадина класса IgA — 12,51 ЕД/мл, содержание микроэлементов в крови было в пределах нормы. В биохимическом анализе крови отмечено повышение АсАТ до 43 ЕД/л, остальные показатели в пределах нормы. При анализе кала на дисбактериоз обнаружен золотистый стафилококк.

Анализ на клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* был отрицательный.

### Данные инструментальных обследований

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены признаки легкого увеличения размеров желчного пузыря, невыраженные реактивные изменения поджелудочной железы, легкое увеличение размеров селезенки, неравномерный диаметр петель толстой кишки, реактивные изменения стенок толстой кишки. УЗИ почек без патологии.

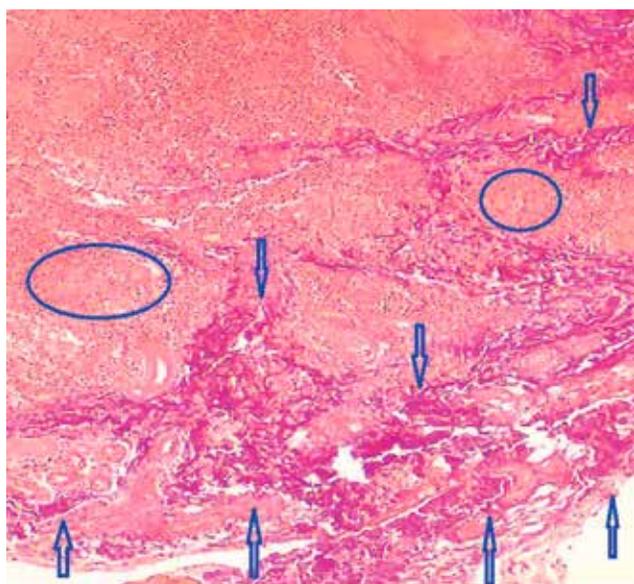


Рис. 3. Гистологическое исследование кожи, окраска по Ван-Гизону ( $\times 100$ ). В глубоких слоях дермы определяются грубые, неравномерно утолщенные и местами разнонаправленные пучки коллагеновых волокон (выделены синей стрелкой) и признаки некроза с наличием гигантоклеточных гранулем (обведены синим курсором)

Fig. 3. Histological examination of the skin, Van Gieson stain (magnification  $\times 100$ ). In the deep layers of the dermis, rough, unevenly thickened and sometimes multidirectional bundles of collagen fibers (highlighted with a blue arrow) and signs of necrosis with the presence of giant cell granulomas (circled with a blue cursor) are determined

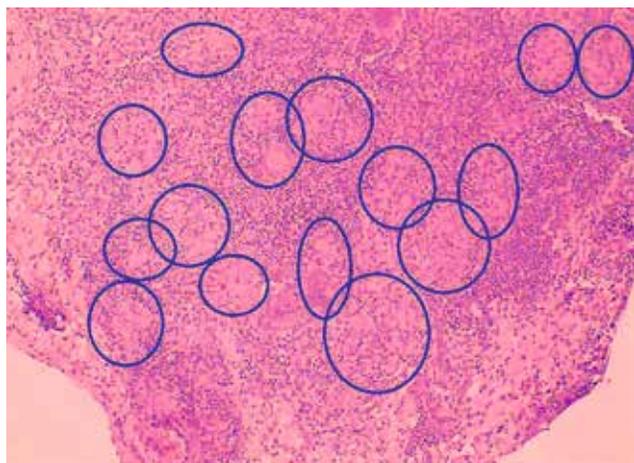


Рис. 4. Гистологическое исследование кожи, окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ). Многочисленные гигантоклеточные гранулемы без некроза (обведены синим курсором)

Fig. 4. Histological examination of the skin, stained with hematoxylin and eosin (magnification  $\times 100$ ). Numerous giant cell granulomas without necrosis (circled in blue)

Был поставлен диагноз: периоральный дерматит, гранулематозная форма.

**Лечение.** Нами был назначен длительный прием внутрь антибиотика группы макролидов, периоральную область — блокаторы кальциневрина, эмоленты и мази с содержанием цинка. Даны рекомендации по диете и быту.

**Исход и результаты последующего наблюдения.** На фоне проводимого лечения высыпания в периоральной области разрешились. Отмечалась стойкая ремиссия.

### Обсуждение

Уникальность данного случая в том, что бесконтрольное и длительное использование наружных глюкокортикостероидных препаратов привело к ухудшению кожного процесса и утяжелению заболевания пациента.

Гранулематозную форму периорального дерматита необходимо дифференцировать с саркоидозом, себорейным дерматитом, атопическим дерматитом. Для саркоидоза характерна вариация кожного процесса в широких пределах. В большинстве случаев визуализируются безболезненные уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные, более бледные в центре, расположенные симметрично на коже лица, туловища, конечностей. При заживлении часто образуются рубцы. Для гранулематозной формы периорального дерматита нехарактерна симметрия высыпаний, а цвет их может варьировать от нормального цвета кожи до красно-коричневого. Разрешение высыпаний происходит без рубцевания.

Для себорейного дерматита характерна локализация высыпаний в области скул, носогубных складок, крыльев носа, лба, надпереносья, бровей и, как правило, это сочетается с поражением волосистой части головы. Высыпания эритематозные, могут быть с инфильтрацией и покрыты корками. В области поражения оттенок кожи серовато-белый или желтовато-красный.

При атопическом дерматите редко встречается изолированное поражение лица. Характерно расположение высыпаний в области предплечий и голеней. Высокий уровень иммуноглобулина E свидетельствует в пользу атопического дерматита.

Для верификации диагноза требуется проведение гистологического исследования.

При проведении гистологического исследования нами были выявлены следующие признаки, характерные для гранулематозного периорального дерматита: в фолликулах очаги некроза, макрофаги с примесью нейтрофильных лейкоцитов, единичных эозинофилов и гигантских многоядерных макрофагов. В глубоких слоях дермы грубые, неравномерно утолщенные и местами разнонаправленные пучки коллагеновых волокон с признаками некроза и наличием гигантоклеточных гранулем, а также многочисленные гигантоклеточные гранулемы без некроза, экзоцитоз лимфоцитов, что характерно для гранулематозного дерматита.

В лечении мы использовали длительный прием антибактериальных препаратов из группы макролидов. Полностью отменили гормональные мази. Местно на очаги поражения, расположенные в периоральной области, были назначены наружные средства из группы блокаторов кальциневрина, эмоленты и мази с содержанием цинка. В течение месяца все высыпания у пациента разрешились полностью.

### Заключение

Дети, страдающие периоральным дерматитом, должны находиться под диспансерным наблюдением дерматолога, педиатра. При лечении данной нозологии нежелательно использовать наружные глюкокортикостероиды. Прогноз при данном заболевании благоприятный. ■

## Литература/References

1. Kellen R, Silverberg NB. Pediatric periorificial dermatitis. *Cutis*. 2017;100(6):385–388.
2. Goel NS, Burkhart CN, Morrell DS. Pediatric periorificial dermatitis: clinical course and treatment outcomes in 222 patients. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(3):333–336. doi: 10.1111/pde.12534
3. Douglas A, Zaenglein AL. A case series of demodicosis in children. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(5):651–654. doi: 10.1111/pde.13852
4. Clementson B, Smidt AC. Periorificial dermatitis due to systemic corticosteroids in children: report of two cases. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(3):331–332. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01651.x
5. Abele DC. 'Moisturizers' and perioral dermatitis. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):110. doi: 10.1001/archderm.1977.01640010112025
6. Malik R, Quirk CJ. Topical applications and perioral dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2000;41(1):34–38. doi: 10.1046/j.1440-0960.2000.00385.x
7. Dirschka T, Szliska C, Jackowski J, Tronnier H. Impaired skin barrier and atopic diathesis in perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1(3):199–203. doi: 10.1046/j.1610-0387.2003.02039.x
8. Guarneri F, Marini H. An unusual case of perioral dermatitis: possible pathogenic role of neurogenic inflammation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(3):410–412. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01894.x
9. Wollenberg A, Oppel T. Scoring of skin lesions with the Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI). *Acta Derm Venereol*. 2006;86(3):251–252. doi: 10.2340/00015555-0044
10. Oppel T, Pavicic T, Kamann S, Bräutigam M, Wollenberg A. Pimecrolimus cream (1%) efficacy in perioral dermatitis — results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(9):1175–1180. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02191.x

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Т.Ю. Мисякова; сбор и обработка материала — Г.Г. Гималиева; написание текста — Л.Г. Синицына; редактирование — Н.В. Краснова.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Tat'yana Y. Misyakova; collection and processing of material — Geliya G. Gimalieva; text writing — Larisa G. Sinitsyna; editing — Nadezhda V. Krasnova.

### Информация об авторах

\***Синицына Лариса Геннадьевна** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 428034, Чебоксары, улица Пирогова, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4063-9306>; eLibrary SPIN: 5833-2480; e-mail: Laricasi-niczyna@yandex.ru

**Краснова Надежда Васильевна** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4021-5116>; eLibrary SPIN: 5852-2210; e-mail: rkvd@med.cap.ru

**Гималиева Гелия Гарифетдиновна** — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4861-447X>; eLibrary SPIN: 5867-2990; e-mail: gimalieva@yandex.ru

**Мисякова Татьяна Юрьевна** — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-9643>; eLibrary SPIN: 5867-2880; e-mail: misyakova@yandex.ru

### Information about the authors

\***Larisa G. Sinitsyna** — Dermatovenereologist; address: 6 Pirogova street, 428034 Cheboksary, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4063-9306>; eLibrary SPIN: 5833-2480; e-mail: Laricasiniczyna@yandex.ru

**Nadezhda V. Krasnova** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4021-5116>; eLibrary SPIN: 5852-2210; e-mail: rkvd@med.cap.ru

**Geliya G. Gimalieva** — Dermatovenereologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4861-447X>; eLibrary SPIN: 5867-2990; e-mail: gimalieva@yandex.ru

**Tat'yana Y. Misyakova** — Dermatovenereologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-9643>; eLibrary SPIN: 5867-2880; e-mail: misyakova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 27.07.2022

Принята к публикации: 18.11.2022

Дата публикации онлайн: 02.02.2023

Submitted: 27.07.2022

Accepted: 18.11.2022

Published online: 02.02.2023

Для заметок

---