

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, № 5
Vol. 99, 2023, No. 5

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 99, № 5, 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: Общероссийская общественная организация
«Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
Адрес: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6
Тел.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ru
www.rodv.ru

Тираж 4600 экз. Номер заказа 7756.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, д. 7а

Подписка

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 и сайте Научной электронной библиотеки 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. 5, 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

All-Russian Public Organization "Russian Society
of Dermatovenerologists and Cosmetologists"
Address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ru
www.rodv.ru

Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"

Address: 7a Krasnozvezdnaya street, 603104 Nizhny Novgorod, Russia

Subscription

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 (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint 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 (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint 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 (Saint 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.) (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepletowski (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.

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

КУБАНОВ А.А., ПЛАХОВА К.И., КОНДРАХИНА И.Н., ВОЛКОВА С.В.
Патогенетическое обоснование комбинированной
терапии розацеа

САМЦОВ А.В.
Современные подходы к терапии хронической крапивницы

АЛЬБАНОВА В.И., ПЕТРОВА С.Ю.
Особенности ведения атопического дерматита у беременных

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АРТАМОНОВА О.Г., КАРАМОВА А.Э., КУБАНОВ А.А.,
ВЕРБЕНКО Д.А., КОЗЛОВА И.В.
Поиск прогностических маркеров псориазического артрита
у больных псориазом

ЧИКИН В.В., КАРАМОВА А.Э., КУБАНОВ А.А., ЖИЛОВА М.Б.,
ГОРОДНИЧЕВ П.В., АУЛОВА К.М.
Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия
больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих
на выраженность терапевтического эффекта

САЙТБУРХАНОВ Р.Р., ВЕРБЕНКО Д.А., ПЛАХОВА К.И.,
КОНДРАХИНА И.Н., ЛАГУН К.М., ФИЛОНЕНКО Е.В., КУБАНОВ А.А.
Изменение профиля экспрессии генов неоангиогенеза
в процессе терапии базальноклеточного рака кожи
с применением импульсного лазерного излучения

РАХМАТУЛИНА М.Р.
Эффективность и безопасность терапии миноциклином
у пациентов с урогенитальной хламидийной
инфекцией: результаты открытого рандомизированного
сравнительного клинического исследования

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

БАКУЛЕВ А.Л., ПРИТУЛО О.А., КУНЦЕВИЧ Ж.С., ХОТКО А.А.,
ЮНОВИДОВА А.А., ГОРОДНИЧЕВ П.В., ЗИГАНШИН О.Р.,
РУДНЕВА Н.С., БИЛЬДЮК Е.В., РЕПИНА Т.В., ДУДКО В.Ю.,
МАКСИМОВА М.Д.
Эффективность и безопасность терапии нетакимабом
у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом
в реальной клинической практике

ВЛАСОВА А.В., ФАТЕХОВА Л.Е., МАРТЫНОВ А.А.,
СЫСОЕВА Т.А.
Опыт применения симультанных операций в дерматологии
и косметологии

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КУБАНОВ А.А., РАХМАТУЛИНА М.Р., ЛЕВИЧЕВА Ю.Ю.,
КОНДРАХИНА И.Н., КУЗНЕЦОВ О.Е., СМОЛЪЯНИКОВА В.А.,
ГРЕКОВА Е.В., КАРАМОВА А.Э.
Новый случай лепры, выявленный на территории
Российской Федерации

КОТРЕХОВА Л.П., ЦУРУПА Е.Н., ЧИЛИНА Г.А., БОСАК И.А.,
ВАШКЕВИЧ А.А.
Рациональное применение лака 5% аморолфин
в терапии онихомикоза стоп

REVIEW

13 ALEXEY A. KUBANOV, XENIA I. PLAKHOVA, IRINA N. KONDRACHINA,
SOFYA V. VOLKOVA
Pathogenetic substantiation of combination therapy for rosacea

22 ALEXEY V. SAMTSOV
Modern approaches to the treatment of chronic urticaria

29 VERA I. ALBANOVA, STANISLAVA YU. PETROVA
Features of management of atopic dermatitis in pregnant women

ORIGINAL STUDIES

41 OLGA G. ARTAMONOVA, ARFENYA E. KARAMOVA,
ALEXEY A. KUBANOV, DMITRY A. VERBENKO, IRINA V. KOZLOVA
Search for predictors of psoriatic arthritis in patients
with psoriasis

52 VADIM V. CHIKIN, ARFENYA E. KARAMOVA,
ALEXEY A. KUBANOV, MARYANNA B. ZHILOVA,
PAVEL V. GORODNICHEV, KSENIYA M. AULOVA
Narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis:
analysis of the factors determining treatment efficacy

64 RIFAT R. SAYTBURKHANOV, DMITRY A. VERBENKO, XENIA I.
PLAKHOVA, IRINA N. KONDRACHINA, KSENIYA M. LAGUN,
ELENA V. FILONENKO, ALEXEY A. KUBANOV
Gene expression changes of angiogenesis factors during basal skin
cancer laser destruction

75 MARGARITA R. RAKHMATULINA
Efficacy and safety profile of minocycline
in patients with urogenital chlamydia infection:
results of an open randomized comparative
clinical trial

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

84 ANDREY L. BAKULEV, OLGA A. PRITULO, ZHANNA S. KUNTSEVICH,
ALKES A. KHOTKO, ANASTASIYA A. YUNOVIDOVA,
PAVEL V. GORODNICHEV, OLEG R. ZIGANSHIN,
NATALYA S. RUDNEVA, EVGENIYA V. BILDYUK, TATIANA V. REPINA,
VALENTINA YU. DUDKO, MARIYA D. MAKSIMOVA
Efficacy and safety of netakimab therapy in patients with moderate
to severe psoriasis in real clinical practice

96 ANNA V. VLASOVA, LILIYA E. FATEHOVA, ANDREY A. MARTYNOV,
TATYANA A. SYSOEVA
Experience in the use of simultaneous operations in dermatology and
cosmetology

CLINICAL CASE REPORTS

102 ALEXEY A. KUBANOV, MARGARITA R. RAKHMATULINA,
YULIYA YU. LEVICHEVA, IRINA N. KONDRACHINA,
OLEG E. KUZNETSOV, VERA A. SMOLAYNIKOVA,
EKATERINA V. GREKOVA, ARFENYA E. KARAMOVA
Case report of leprosy in the Russian Federation

111 LIUBOV P. KOTREKHOVA, EKATERINA N. TSURUPA,
GALINA A. CHILINA, ILIA A. BOSAK, ARINA A. VASHKEVICH
Justified use of 5% amorolfine nail lacquer, in the treatment
of toe onychomycosis

<https://doi.org/10.25208/vdv8538>

Патогенетическое обоснование комбинированной терапии розацеа

© Кубанов А.А., Плахова К.И., Кондрахина И.Н., Волкова С.В.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Розацеа является хроническим воспалительным дерматозом с преимущественным поражением кожи лица, оказывающим существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Основная цель лечения — достижение максимально полной ремиссии. В связи с тем, что патогенез заболевания в полной мере не изучен, поиск новых методов лечения особенно актуален. Комбинированное использование импульсного лазера на красителях и препарата ивермектин представляется в качестве альтернативного патогенетически обоснованного метода терапии. Цель исследования — охарактеризовать иммунные нарушения и роль цитокинов в патогенезе розацеа, а также возможности комбинированной терапии на основании литературных данных. Проведен анализ литературных источников из баз данных MedLine, Pubmed, eLibrary за период с 2002 по 2022 г. по ключевым словам: «ивермектин», «импульсный лазер на красителях», «розацеа», «цитокины», «ivermectin», «Pulsed Dye Laser», «rosacea», «cytokines».

Ключевые слова: розацеа; ивермектин; импульсный лазер на красителях; цитокины; комбинированная терапия

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.

Для цитирования: Кубанов А.А., Плахова К.И., Кондрахина И.Н., Волкова С.В. Патогенетическое обоснование комбинированной терапии розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):13–21.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8538>



<https://doi.org/10.25208/vdv8538>

Pathogenetic substantiation of combination therapy for rosacea

© Alexey A. Kubanov, Xenia I. Plakhova, Irina N. Kondrakhina, Sofya V. Volkova*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis predominantly damage to the skin of the face, which has a significant negative impact on the quality patients' lives. The main goal of treatment is to achieve the most complete remission. However, due to the fact that the pathogenesis of the disease is not fully understood, the search for new methods of treatment is especially relevant. Combined use pulsed dye laser and ivermectin drug is presented as alternative pathogenetically substantiated method of therapy. The purpose of the study is to characterize immune disorders and the role of cytokines in the pathogenesis of rosacea, as well as the possibilities of combination therapy based on literature data. An analysis of literature sources from the MedLine, Pubmed, eLibrary databases for the period from 2002 to 2022 was carried out, using the keywords "ivermectin", "pulsed dye laser", "rosacea", "cytokines", "ivermectin", "Pulsed Dye Laser", "rosacea", "cytokines".

Keywords: rosacea; ivermectin; pulsed dye laser; cytokines; combination therapy

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Kubanov AA, Plakhova XI, Kondrakhina IN, Volkova SV. Pathogenetic substantiation of combination therapy for rosacea. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):13–21. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8538>



Введение

Розацеа — хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, характеризующееся эритематозными пятнами и узелково-пустулезными высыпаниями и имеющее полиэтиологическую природу [1–3].

Распространенность розацеа в мире составляет около 5%. В структуре дерматологических заболеваний розацеа занимает 7-е место. Частота встречаемости среди акнеформных дерматозов составляет около 31% [4–7]. Розацеа может встречаться у детей, подростков, лиц молодого возраста [8, 9]. Неоспоримой является возможность развития розацеа при наличии данной патологии у близких родственников [10]. Заболевание в равной степени поражает мужчин и женщин, при этом ранее считалось, что заболеванию наиболее подвержены женщины. Дебют розацеа у женщин, как правило, наблюдается в более молодом возрасте, чем у мужчин [11–13]. Фиматозная форма встречается практически только у мужчин [5, 14].

Актуальность проблемы розацеа в настоящее время становится очевидной в связи с ростом заболеваемости, появлением торпидных к терапии форм, влиянием на социальную и профессиональную жизнь, а также психосоциальным статусом пациентов, вплоть до развития депрессии, тревоги и заниженной самооценки [15–18]. Точные механизмы патогенеза розацеа полностью не установлены, изучение многих аспектов продолжается. Несмотря на то что в клиническую практику внедрено большое количество препаратов и методик для лечения розацеа, по-прежнему имеются трудности в достижении стойкой ремиссии, в связи с этим поиск новых эффективных методов терапии особенно актуален.

Ключевые звенья патогенеза розацеа

Патогенез розацеа в полной мере не изучен [6]. По сути, розацеа — это ангионевроз с имеющимися иммунными нарушениями в зоне иннервации тройничного нерва [19]. Основные звенья патогенеза включают нарушения со стороны иммунной системы, изменения сосудистой реактивности, аномалии в восприятии и передаче нервных сигналов, ухудшение барьерной функции кожи и дисбиоз микрофлоры на фоне генетической предрасположенности, что приводит к развитию воспалительной реакции и расширению сосудов [20].

Важная роль в патогенезе розацеа принадлежит триггерным факторам, способствующим как дебюту, так и эскалации данного дерматоза [21]. Следствием влияния триггеров на toll-подобные рецепторы — сигнальные паттернраспознающие рецепторы на поверхности эпителиальных клеток (в том числе кератиноцитов), моноцитов, макрофагов, дендритных и тучных клеток — является активизация синтеза кателицидина, калликреина, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, цитокинов, что свидетельствует об участии иммунных механизмов в развитии розацеа. Данные молекулы изменяют структуру сосудов, дегенерируют коллаген, вызывают лимфогистиоцитарную инфильтрацию, что сопровождается развитием воспалительной реакции [22, 23].

При розацеа рецепторы становятся особо чувствительными к микроорганизмам, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов [20]. Особую роль занимают ци-

токины — класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих развитие, ряд физиологических функций и поддержания нарушенного гомеостаза [24].

Анализ литературных данных свидетельствует о наличии повышенной экспрессии генов цитокинов (IL-1b, IL-6, IL-17, TNF- α) у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа [25–28].

Разберем подробнее значение каждого из указанных цитокинов в патогенезе розацеа.

Интерлейкин-1 (IL-1) является индуцибельным белком, необходимым для развития острофазного ответа, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей. IL-1 подразделяется на две фракции — IL-1 α и IL-1 β ; при этом IL-1 β является главной формой секреторного IL-1 в окружающую среду, что объясняется преимущественным нахождением IL-1 α в виде мембранной формы [29]. Исследования зарубежных коллег отмечают повышенную экспрессию мРНК IL-1 β в очагах поражения по сравнению со здоровой кожей у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа [26, 27, 30, 31]. Экспериментальное внутрикожное введение данного интерлейкина вызывает локальную гиперемию, отек, инфильтрацию тканей лейкоцитами. Помимо стимуляции выхода нейтрофилов в очаг воспаления IL-1 обуславливает их активацию, усиливая адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и продукцию активных форм кислорода [24]. Нейтрофилы выступают основным источником активных форм кислорода для борьбы с патогенами. Избыточное количество активных форм кислорода провоцирует окислительный стресс — одно из патогенетических звеньев розацеа [32]. Помимо этого, миграция нейтрофилов в околофолликулярное пространство приводит к образованию пустул [33].

Интерлейкин-6 (IL-6) является медиатором межклеточного взаимодействия T- и B-лимфоцитов, типичным ранним индуцибельным белком, быстро накапливающимся при встрече с патогеном. Являясь активатором пролиферации T-лимфоцитов за счет индукции экспрессии рецепторов интерлейкина-2 (IL-2), увеличивает продукцию IL-2, который, в свою очередь, влияет на структурную целостность эндотелия и участвует в процессах ангиогенеза. IL-6 обладает провоспалительным действием за счет активации экспрессии молекул адгезии на эндотелии и хемотаксиса лейкоцитов [24, 34].

Фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) является одним из главных медиаторов, регулирующих воспалительную реакцию в физиологических и патологических условиях [35]. TNF- α вызывает продукцию IL-1, IL-6, стимулирует экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, являясь при этом не только мощным хемоаттрактантом, но и активатором клеточной пролиферации, усиливающей воспаление, способствуя формированию папул и пустул при розацеа [36, 37]. В одном из исследований *in vitro* продемонстрировано, что в ответ на повреждение кератиноцитов полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги синтезируют TNF- α и IL-1 β , стимулирующие кератиноциты, эндотелиальные и иммунные клетки к синтезу фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [38].

VEGF, связываясь с мембранными тирозинкиназными рецепторами, активирует их и запускает ряд

процессов, направленных на рост и пролиферацию клеток эндотелия. Исследования подтверждают обнаружение VEGF в эндотелии у пациентов с розацеа [39]. Кроме того, VEGF является индуктором синтеза матричных металлопротеиназ [40]. VEGF, активность которого во много раз превосходит активность гистамина, вызывает расширение сосудов, увеличивая их проницаемость, а также стимулирует ангиогенез, что ведет к выраженному приливу крови к коже лица [41]. Была доказана связь между уровнем VEGF и длительностью заболевания [42, 43].

Интерлейкин-17 (IL-17), в свою очередь, способствует гиперактивности функций врожденного и адаптивного иммунитета, а также принимает участие в ангиогенезе. IL-17 продуцирует матричные металлопротеиназы, влияющие на активацию калликреина-5. Калликреин-5 стимулирует иммунный ответ, способствуя выработке антимикробного пептида LL-37, который усиливает воспалительную реакцию за счет продукции цитокинов, хемотаксиса и привлечения нейтрофилов, способствуя таким образом образованию пустулезных элементов. Данные нейтрофилы также секретируют IL-17, в результате чего формируется очаг хронического воспаления [44, 45]. LL-37, помимо этого, способствует вазодилатации и ангиогенезу через VEGF, нарушает регуляцию синтеза компонентов внеклеточного матрикса, а также запускает процессы фиброза — как напрямую через действие на фибробласты, так и опосредованно через действие на тучные клетки [32, 46]. Внутривенные инъекции LL-37 вызывают у экспериментальных животных развитие схожего с проявлениями розацеа клинического дерматита [47]. Т-клеточная активность и иммунокрашивание IL-17 отмечались самыми высокими при папуло-пустулезной форме, затем следовали фиматозная и эритематозно-телеангиэктатическая [26].

Таким образом, указанные цитокины являются индукторами воспаления и стимуляторами ангиогенеза. Ангиогенез, вызванный воспалительной реакцией, может быть вовлечен в процесс формирования телеангиэктазий [1, 48].

Помимо «воспалительного каскада» с участием цитокинов, существенную роль в патогенезе розацеа, по мнению большинства исследователей, играют сосудистые нарушения. При розацеа выявлены аномалии эндотелия капилляров в виде его утолщения, разрыва базальной мембраны, а также нарушенного сочленения клеток эндотелиального слоя, что может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию [23, 42].

Как известно, уровень кровотока в области лица более интенсивный, а сосуды кожи лица более поверхностные, крупные и многочисленные по сравнению с другими участками тела [9]. Нарушения центральной регуляции тонуса кровеносных сосудов кожи в области лица имеют в патогенезе розацеа особое значение, в результате замедляются кровоток и венозный стаз в области оттока *venae facialis sive angularis*, соответствующей наиболее распространенной локализации заболевания [49].

Таким образом, установленные исследователями нарушения со стороны иммунной системы в комбинации с изменениями сосудистой реактивности приводят к развитию воспалительной реакции, включающей появление эритемы, телеангиэктазий, папул, пустул, а также субъективных ощущений пациента.

Однако патогенез розацеа до конца не известен и нуждается в дальнейшем изучении.

Методы лечения розацеа

Многочисленные способы лечения определяются этиологическими и патогенетическими факторами, стадией, а также клинической формой заболевания [1]. Лечение включает устранение триггерных факторов развития заболевания, включая использование солнцезащитных препаратов [8].

Главная цель в лечении заболевания — максимально полная ремиссия дерматоза, что может быть достигнуто применением как наружной, так и системной терапии.

Средства наружной терапии

Большое значение отводится средствам наружной терапии. Поскольку все подтипы розацеа характеризуются одним общим признаком — наличием воспалительной реакции [50], оправдано назначение препаратов с доказанным противовоспалительным действием.

Положительный эффект азелаиновой кислоты и метронидазола отмечен рядом авторов [51–59]. Недавнее исследование зарубежных коллег продемонстрировало хорошую эффективность пенки миноциклина в лечении папуло-пустулезной формы розацеа средней и тяжелой степени тяжести [60]. Бримонидин уменьшает миграцию тучных клеток, ингибирует их дегрануляцию, что приводит к уменьшению воспалительных явлений [61]. Транексамовая кислота снижает экспрессию IL-6, TNF- α , матричных металлопротеиназ, экспрессию VEGF, тем самым улучшая течение розацеа [62]. Применение 1%-го крема пимекролимуса в лечении папуло-пустулезной формы розацеа позволяет добиться клинической ремиссии у 82% больных [63].

На сегодняшний день особый интерес представляют новые наружные средства, продемонстрировавшие в российских и зарубежных исследованиях свою высокую эффективность, в частности ивермектин. Противовоспалительное и противопаразитарное действия ивермектина отражены в трудах ряда иностранных авторов [64–68]. Ивермектин подавляет липополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) *in vitro* в исследовании на животных [69, 70]. Он имеет схожую структуру с антибиотиками группы макролидов, однако его применение не связано с антибиотикорезистентностью [71]. Действие препарата на клещей приводит к их параличу и гибели. Это обусловлено блокированием лиганд-управляемых хлоридных каналов, особенно глутамат-регулируемых анионных, в периферической нервной системе [72]. В недавнем исследовании авторы наблюдали низкую частоту рецидивов заражения клещами *Demodex* (12,5%) при папуло-пустулезной форме розацеа, что свидетельствует о том, что ивермектин обладает хорошим противопаразитарным эффектом, сохраняющимся с течением времени [73].

Сравнение ивермектина с 0,75%-м кремом метронидазола показало превосходство первого с точки зрения процентного уменьшения количества воспалительных элементов и улучшения качества жизни [74, 75]. Недавнее исследование также показало эффективность данных препаратов при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа [76]. Одновременное применение крема ивермектин и 0,33%-го геля бримо-

нидина продемонстрировало хорошую эффективность в отношении уменьшения интенсивности окраски эритемы и разрешения воспалительных элементов [77].

Системная терапия

При отсутствии эффекта от наружной терапии и при наличии тяжелых или резистентных к лечению форм заболевания рекомендовано назначение системной терапии, в основе которой лежит воздействие на «воспалительное» звено патогенеза.

Антибактериальные препараты группы тетрациклинов (доксциклин), 5-нитроимидазолов (метронидазол, орнидазол) показали высокую эффективность [78–81]. Данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии системных ретиноидов (изотретиноина) в разрешении воспалительных элементов [82–84]. Изотретиноин 10–20 мг в сочетании с глюкокортикостероидами в дозе, эквивалентной 0,5 мг/кг/сут преднизолона, в течение нескольких месяцев назначается при фульминантной форме розацеа [85]. Однако, как известно, изотретиноин обладает тератогенным действием и требует ежемесячного контроля показателей биохимического анализа крови, что имеет определенные ограничения при назначении женщинам детородного возраста.

Синтетические антималярийные препараты рекомендуются как средства альтернативной терапии [86]. Артемизинин, являясь одним из представителей противомалярийных препаратов, в свою очередь, обладает противовоспалительными и антиангиогенными свойствами, облегчая течение розацеа [87].

Имеются данные о положительном эффекте β-адреноблокаторов на эритему у больных розацеа [88, 89]. Инъекционное введение ингибиторов IL-17 является современным методом коррекции розацеа. Лечение 20 пациентов с резистентной к терапии папуло-пустулезной формой розацеа средней и тяжелой степени тяжести препаратом секукинумаб продемонстрировало высокую эффективность в виде значительного уменьшения количества папулезных элементов [90].

Иные методы лечения

Для повышения эффективности медикаментозной терапии применяются методики микротоковой и криотерапии. Основная цель микротоковой терапии при розацеа — активный лимфодренаж, криотерапия обладает сосудосуживающим, противовоспалительным и антидемодекозным действием [91, 92].

Положительный эффект в виде уменьшения интенсивности окраски эритемы, отечности, а также улучшения эластичности кожи при интрадермальном применении ботулотоксина также был отмечен рядом авторов [93, 94].

Исследования зарубежных коллег отмечают эффективность и безопасность фотодинамической терапии в лечении эритематозно-телеангиэктатической и папуло-пустулезной форм розацеа [95, 96].

Однако действие всех указанных методик основано преимущественно на разрешении воспалительной реакции, при этом отсутствует влияние на телеангиэктазии, обуславливающие появление эритемы у пациентов с розацеа. Открытие теории селективного фототермолиза оказало существенное влияние на подход к терапии данной проблемы, делая световые методики ведущими в коррекции сосудистых изменений. Основным хромофором при лечении сосудистых образований

является оксигемоглобин. Результатом избирательного поглощения хромофора в сосудах считаются поврежденные стенки сосуда-мишени, образование сгустка и последующее удаление сосуда [97, 98].

Сосудистые лазеры и интенсивный импульсный свет (intense pulsed light, IPL) выступают высокоэффективной альтернативой пероральной терапии розацеа [9]. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что импульсный лазер на красителях (pulsed dye laser, PDL) обеспечивает безопасную и эффективную терапию эритемы и телеангиэктазий [99–104].

М. Alam и соавт. в своем исследовании описали более выраженный терапевтический эффект в виде уменьшения интенсивности окраски эритемы у пациентов с розацеа при использовании PDL, чем твердотельного лазера на алюмо-иттриевом гранате, легированном ионами неодима (neodymium-doped yttrium aluminum garnet, Nd:YAG) [105]. Другое исследование PDL и Nd:YAG в коррекции эритематозно-телеангиэктатической формы розацеа продемонстрировало хорошую эффективность у пациентов с розацеа за счет снижения концентрации субстанции P [106].

Комбинация PDL и инъекционного интрадермального введения ботулотоксина продемонстрировала высокую удовлетворенность со стороны пациентов и низкий профиль побочных эффектов [107].

Сочетание PDL и оксиметазолина для лечения умеренной и тяжелой персистирующей эритемы лица, связанной с розацеа, показало хорошую эффективность [108, 109].

Проведенные исследования эффективности лазеров с длинами волн 532 и 595 нм продемонстрировали хорошие результаты с точки зрения уменьшения количества телеангиэктазий и интенсивности окраски эритемы. При этом лучшая эффективность наблюдалась у лазера с длиной волны 532 нм. Однако использование данного лазера приводило к более выраженному отеку и эритеме у пациентов, что делало этот аппарат менее предпочтительным для них [110].

Фракционный радиочастотный микроидлинг в сочетании с PDL и пероральным приемом изотретиноина применялся для лечения торпидной папуло-пустулезной формы розацеа у 25 пациентов [111].

Таким образом, каждая из существующих методик демонстрирует достаточную эффективность, воздействуя на различные звенья патогенеза заболевания. Анализ литературных данных свидетельствует, что PDL позволяет добиться положительного эффекта в виде уменьшения эритемы и телеангиэктазий, а также субъективных ощущений пациента, в то время как ивермектин обладает выраженным противовоспалительным и противопаразитарным действием.

Заключение

Несмотря на то что для лечения розацеа используется большое количество препаратов и методик, до сих пор имеются трудности в достижении стойкой ремиссии, а, как известно, именно достижение максимально полной ремиссии является основной целью терапии. В связи с этим в условиях неуклонного роста заболеваемости и торпидности течения кожного процесса, значительно снижающего качество жизни пациентов, поиск эффективных методов лечения розацеа особенно актуален.

Комбинированная терапия, оказывающая влияние на различные клинические проявления розацеа, может быть предпочтительнее монотерапии, однако исследование ограничено из-за отсутствия доказательств высокого уровня в отношении ее превосходства.

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что профиль эффективности и безопасности PDL и кре-

ма ивермектин в качестве монотерапии хорошо известен и показал высокую эффективность, воздействуя как на «сосудистое», так и на «воспалительное» звенья патогенеза заболевания. В связи с этим взаимодополняющая комбинация этих патогенетически обоснованных методик становится особенно актуальной и может позволить оптимизировать клинический результат. ■

Литература/References

1. Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М.: Литерра, 2005. Т. VIII. С. 387–390. [Kubanova AA, Kisina VI. Rationale for drug therapy of skin disorders and sexually transmitted diseases. Moscow: Literra; 2005. Vol. VIII. P. 387–390. (In Russ.)]
2. Иванов О.Л., Молочков В.А., Кряжева С.С., и др. Кожные и венерические болезни: справочник. М.: Медицина, 2007. С. 240–241. [Ivanov OL, Molochkov VA, Kryazheva SS, et al. Skin and venereal diseases: a reference book. Moscow: Medicine; 2007. P. 240–241. (In Russ.)]
3. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(Suppl1):S27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
4. Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005;352(8):793–803. doi: 10.1056/NEJMcsp042829
5. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–289. doi: 10.1111/bjd.16481
6. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа: монография. М.: Фармтек, 2021. С. 290–314. [Samtsov AV, Araviyskaya EA. Acne and rosacea: monography. Moscow: Pharmtek; 2021. P. 290–314. (In Russ.)]
7. Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum*. Клиническая дерматология и венерология. 2010;8(3):60–63. [Iutkovskaya IA, Kusaia NV, Kliuchnik SB. Rationale for pathogenetic therapy for acne-like dermatoses complicated by *Demodex folliculorum* infestation. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010;8(3):60–63. (In Russ.)]
8. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение: пер. 3-го англ. изд. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 106–107. [Khebib T.P. Skin diseases: Diagnosis and treatment. Transl. from 3rd engl. ed. Moscow: MEDpress-inform; 2006. P. 106–107. (In Russ.)]
9. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: пер. с англ.: в 3 т. / под ред. А.А. Кубановой и др. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2012. Т. 1. С. 769–778. [Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Fitzpatrick dermatology in clinical practice. Transl. from English. Ed. by Kubanova AA. Moscow: Panfilov Publishing House: BINOM; 2012. Vol. 1. P. 769–778. (In Russ.)]
10. Abram K, Silm H, Maaroos H-I, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):565–571. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
11. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1754–1764. doi: 10.1056/NEJMcsp1506630
12. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148–155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037
13. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):269–273. doi: 10.2340/00015555-0856
14. Прохоренков В.И., Михель Д.В., Гузей Т.Н. Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(1):4–11. [Prokhoronkov VI, Mikhel' DV, Guzei TN. Rosacea: modern aspects of the etiology and pathogenesis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(1):4–11. (In Russ.)]
15. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MA, Spuls PI, de Korte J. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):395–400. doi: 10.2340/00015555-1976
16. Bewley A, Fowler J, Schöfer H, Kerrouche N, Rives V. Erythema of rosacea impairs quality of life: results of a meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):237–247. doi: 10.1007/s13555-016-0106-9
17. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of depression and anxiety disorders: a Danish nationwide cohort study. *Dermatology*. 2016;232(2):208–213. doi: 10.1159/000444082
18. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):163–168. doi: 10.1111/jdv.13748
19. Шаршукова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017;16(6):284–290. [Sharshunova AA, Kruglova LS, Kotenko KV, Sofinskaya GV. Etiopathogenesis and the opportunities of laserotherapy of erythemato-teleangiectatic rosacea subtype. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya = Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2017;16(6):284–290. (In Russ.)] doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-6-284-290
20. Эрнандес Е.И., Альбанова В.И., Калашникова Н.Г., и др. Розацеа и купероз в практике косметолога. М.: Косметика и медицина, 2021. С. 14–26. [Hernandez EI, Albanova VI, Kalashnikova NG, et al. Rosacea and couperosis in the practice of a cosmetologist. Moscow: Cosmetics and Medicine; 2021. P. 387–390. (In Russ.)]
21. Потехаев Н.Н., Львов А.Н., Хлыстова Е.А., Кочетков М.А. Первый опыт применения ивермектина и бримонидина тартрата у пациентов с розацеа (клинические наблюдения). Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(2):117–125. [Potekhaev NN, Lvov AN, Hlystova EA, Kochetkov MA. First experience of using ivermectin and brimonidine tartrate in patients with rosacea: case studies. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(2):117–125. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderm2017162117-125
22. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tangherli E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis*. 2013;91(3Suppl):1–8.
23. Давыдова А.В., Бакулев А.Л., Моррисон А.В., Леонова М.А. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;9(3):561–565. [Davydova AV, Bakulev AL, Morrison AV, et al. Molecular mechanisms of rosacea pathogenesis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(3):561–565. (In Russ.)]
24. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. С. 5, 118, 191. [Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. Cytokines. Saint Petersburg: Foliant; 2008. P. 5, 118, 191. (In Russ.)]
25. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):40–47. doi: 10.1038/jidsymp.2011.9

26. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, Carlván I, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol*. 2015;135(9):2198–2208. doi: 10.1038/jid.2015.141
27. Dajnoki Z, Béke G, Kapitány A, Mócsai G, Gáspár K, Rühl R, et al. Sebaceous gland-rich skin is characterized by TSLP expression and distinct immune surveillance which is disturbed in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1114–1125. doi: 10.1016/j.jid.2016.12.025
28. Shih Y-H, Xu J, Kumar A, Li R, Chang ALS. Alterations of immune and keratinization gene expression in papulopustular rosacea by whole transcriptome analysis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(5):1100–1103.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.021
29. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. Иммунология. 1998;6:9–17. [Simbircev AS. Biology of the human interleukin-1 family. *Immunology*. 1998;6:9–17. (In Russ.)]
30. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21(12):906–910. doi: 10.1111/exd.12030
31. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Nardo AD. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2728–2736. doi: 10.1038/jid.2014.222
32. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018;7:F1000. Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
33. Speeckaert R, Lambert J, Grine L, Van Gele M, De Schepper S, van Geel N. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):892–901. doi: 10.1111/bjd.14703
34. Унт Д.В., Лобов Г.И. Механизмы действия интерлейкина-1β и интерлейкина-2 на транспортную функцию лимфатических сосудов и лимфатических узлов. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017;2:15–19. [Unt DV, Lobov GI. Mechanisms of action interleukin-1β and interleukin-2 on transport function of lymphatic vessels and lymph nodes. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2017;2:15–19. (In Russ.)]
35. Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine*. 2018;101:26–32. doi: 10.1016/j.cyt.2016.08.035
36. Ярмолик Е.С., Горецкая М.В., Хворик Д.Ф., Шулика В.Р. Характеристика показателей цитокинового статуса при комплексном лечении розацеа. Журнал Гродненского медицинского университета. 2016;1(53):39–44. [Yarmolik ES, Goretskaya MV, Khvorik DF, Shulika VR. Characteristics of cytokine status indicators in the complex treatment of rosacea. *Journal of Grodno Medical University*. 2016;1(53):39–44. (In Russ.)]
37. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol*. 2017;26(8):659–667. doi: 10.1111/exd.13143
38. Frank S, Hübner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem*. 1995;270(21):12607–12613. doi: 10.1074/jbc.270.21.12607
39. Goma AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34(10):748–753. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x
40. Otrcock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: Review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39(2):212–220. doi: 10.1016/j.bcmd.2007.04.001
41. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669–676. doi: 10.1038/nm0603-669
42. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. Клиническая дерматология и венерология. 2012;10(1):49–55. [Olisova Olu, Dodina MI, Kushlinski NE. The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rosacea and its medicinal correction. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya*. 2012;10(1):49–55. (In Russ.)]
43. Пинсон И.Я., Верхогляд И.В., Семочкин А.В. Современные представления об этиологии и патогенезе розацеа. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012;5:21–24. [Pinson IYa, Verkhoglyad IV, Semochkin AV. Current ideas on the etiology and pathogenesis of rosacea. *Experimental and clinical dermatocosmetology*. 2012;5:21–24. (In Russ.)]
44. Amir AA, Vender R, Vender R. The role of IL-17 in papulopustular rosacea and future directions. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(6):635–641. doi: 10.1177/1203475419867611
45. Hayran Y, Şen O, Oğuz FE, Yücel C, Eren F, Çakmak SK, et al. Serum IL-17 levels in patients with rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(3):1147–1153. doi: 10.1111/jocd.14169
46. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:1137. doi: 10.3389/fimmu.2020.01137
47. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):12–15. doi: 10.1038/jidsymp.2011.4
48. Адаскевич В.П. Патогенетические факторы, клинические формы и методы терапии розацеа. Вестник ВГМУ. 2004;3(1):6–8. [Adaskevich VP. Pathogenetic factors, clinical forms and methods of therapy for rosacea. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2004;3(1):6–8. (In Russ.)]
49. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит., 2006. С. 345–351. [Adaskevich VP, Kozin VM. Skin and venereal diseases. Moscow: Medical Literature; 2006. P. 345–351. (In Russ.)]
50. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика: пер. с англ. / под ред. Н.Н. Потееваева. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 257–258. [Baumann L. Cosmetic dermatology. Principles and practice. Transl. from English. Ed. by Potekaev NN. Moscow: MEDpress-inform; 2012. P. 257–258. (In Russ.)]
51. Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol*. 1983;108(3):327–332. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03972.x
52. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):723–730. doi: 10.1067/mjd.2001.116219
53. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2006;11(2):1–4.
54. Tan JK, Girard C, Krol A, Murray HE, Papp KA, Poulin Y, et al. Randomized placebo-controlled trial of metronidazole 1% cream with sunscreen SPF 15 in treatment of rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(6):529–534. doi: 10.1007/s10227-001-0144-4
55. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol*. 2006;5(4):317–319.
56. Frampton JE, Wagstaff AJ. Azelaic acid 15% gel: in the treatment of papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(1):57–64. doi: 10.2165/00128071-200405010-00009
57. Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer ER. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. 2006;142(8):1047–1052. doi: 10.1001/archderm.142.8.1047
58. Gupta AK, Gover MD. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int J Dermatol*. 2007;46(5):533–538. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02769.x
59. Gollnick H, Layton A. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(15):2699–2706. doi: 10.1517/14656566.9.15.2699
60. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1166–1173. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.043
61. Kim M, Kim J, Jeong S-W, Jo H, Woo YR, Park HJ. Inhibition of mast cell infiltration in an LL-37-induced rosacea mouse model using topical brimonidine tartrate 0.33% gel. *Exp Dermatol*. 2017;26(11):1143–1145. doi: 10.1111/exd.13381

62. Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2019;67:326–334. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.031
63. Smith JR, Lanier VB, Braziel RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):226–229. doi: 10.1136/bjo.2006.101121
64. Eckert MM, Gundin LN. Treatment of rosacea with topical ivermectin cream: a series of 34 cases. *Dermatol Online J.* 2016;22(8):13030/qt9ks1c48n.
65. Steinhoff M, Vocanson M, Voegel JJ, Hacini-Rachinel F, Schäfer G. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-Inflammatory Rosacea Treatments. *Adv Ther.* 2016;33(9):1481–1501. doi: 10.1007/s12325-016-0380-z
66. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Barańska-Rybak W, Berth-Jones J, Schaubert J, et al. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):829–836. doi: 10.1111/jdv.13537
67. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):465–471. doi: 10.1111/bjd.15173
68. Trave I, Merlo G, Cozzani E, Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13093. doi: 10.1111/dth.13093
69. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):981–988. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02253.x
70. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008;57(11):524–529. doi: 10.1007/s00011-008-8007-8
71. Raedler LA. Soolantra (ivermectin) 1% cream: a novel, antibiotic-free agent approved for the treatment of patients with rosacea. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(Spec Feature):122–125.
72. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin — old drug, new tricks? *Trends Parasitol.* 2017;33(6):463–472. doi: 10.1016/j.pt.2017.02.004
73. Trave I, Micalizzi C, Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Papulopustular Rosacea Treated with Ivermectin 1% Cream: Remission of the Demodex Mite Infestation Over Time and Evaluation of Clinical Relapses. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(4):e2022201. doi: 10.5826/dpc.1204a201
74. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103–1110. doi: 10.1111/bjd.13408
75. Schaller M, Dirschka T, Kemeny L, Briantais P, Jacovella J, et al. Superior efficacy with ivermectin 1% cream compared to metronidazole 0.75% cream contributes to a better quality of life in patients with severe papulopustular rosacea: a subanalysis of the randomized, investigator-blinded ATTRACT study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(3):427–436. doi: 10.1007/s13555-016-0133-6
76. Huang H-P, Hsu C-K, Lee JY-Y. Rosacea with persistent facial erythema and high Demodex density effectively treated with topical ivermectin alone or combined with oral carvedilol. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14899. doi: 10.1111/dth.14899
77. Gold LS, Papp K, Lynde C, Lain E, Gooderham M, Johnson S, Kerrouche N. Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(9):909–916.
78. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol.* 1966;78(12):649–652. doi: 10.1111/j.1365-2133.1966.tb12168.x
79. Valentin S, Morales A, Sanchez JL, Rivera A. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009;2:129–140. doi: 10.2147/ccid.s4296
80. van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, Chaudhry M, Gupta AK, Gover M. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;20(3):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub3
81. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2007;12(2):1–5,9.
82. Hofer T. Continuous “microdose” isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):204–205. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01472.x
83. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea — doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(7):505–515. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x
84. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54(3):157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
85. Рёкен М., Шаллер М., Заттлер Э., и др. Атлас по дерматологии. М.: Медпресс-Информ, 2014. С. 292–293. [Reken M, Schaller M, Sattler E, et al. Atlas of Dermatology. Moscow: MedPress-Infom; 2014. P. 292–293. (In Russ.)]
86. Рубинс А. Дерматовенерология: иллюстрированное руководство. М.: Изд-во Панфилова, 2011. С. 278. [Rubins A. Dermatovenerology. Illustrated guide. Moscow: Panfilov Publishing House; 2011. P. 278. (In Russ.)]
87. Yuan X, Li J, Li Y, Deng Z, Zhou L, Long J, et al. Artemisinin, a potential option to inhibit inflammation and angiogenesis in rosacea. *Biomed. Pharmacother.* 2019;117:109–181. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109181
88. Pietschke K, Schaller M. Long-term management of distinct facial flushing and persistent erythema of rosacea by treatment with carvedilol. *J Dermatol Treat.* 2018;29(3):310–313. doi: 10.1080/09546634.2017.1360991
89. Logger JG, Olydam JI, Driessen RJ. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: a systematic review and update on proposed mode of action. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1088–1097. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.129
90. Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, Li S, Chang ALS. An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea. *Br J Dermatol.* 2020;183(5):942–943. doi: 10.1111/bjd.19172
91. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы: монография. М.: ЮТКОМ, 2009. С. 208. [Samstov AV. Acne and acneform dermatoses: monograph. M.: UTCOM; 2009. P. 208. (In Russ.)]
92. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. СПб.: Фолиант, 2008. С. 632. [Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. Guide to dermatocosmetology. Saint Petersburg: Foliant; 2008. P. 632. (In Russ.)]
93. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2018;S0190–9622(18):30808–9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.014
94. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW, et al. Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema. *Dermatol Surg.* 2019;45(9):1155–1162. doi: 10.1097/DSS.0000000000001819
95. Fan L, Yin R, Lan T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;24:82–87. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.005
96. Sun Y, Chen L, Zhang Y, Gao X, Wu Y, Chen H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in Chinese patients with Rosacea. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(4):196–200. doi: 10.1080/14764172.2018.1502455
97. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science.* 1983;220(4596):524–527. doi: 10.1126/science.6836297
98. Лазеро- и светолечение: пер. с англ. / под ред. Д.Дж. Голдберга. М.: Рид Элсивер, 2010. С. 12. [Laser and light therapy / ed. by Goldberg DJ. Moscow: Reid Elsevier; 2010. P. 12. (In Russ.)]
99. Bernstein EF, Kligman A. Rosacea treatment using the new-generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser. *Lasers Surg Med.* 2008;40(4):233–239. doi: 10.1002/lsm.20621
100. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for

erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* 2009;35(6):920–928. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01156.x

101. Baek JO, Hur H, Ryu HR, Kim JS, Lee KR, Kim YR, et al. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea with the fractionation of high-fluence, long-pulsed 595-nm pulsed dye laser. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(1):12–14. doi: 10.1111/jocd.12284

102. Bernstein EF, Schomacker K, Paranjape A, Jones CJ. Pulsed dye laser treatment of rosacea using a novel 15 mm diameter treatment beam. *Lasers Surg Med.* 2018;50(8):808–812. doi: 10.1002/lsm.22819

103. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MM, Arents BW, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):65–79. doi: 10.1111/bjd.17590

104. Sodha P, Suggs A, Munavalli GS, Friedman PM. A randomized controlled pilot study: combined 595-nm pulsed dye laser treatment and oxymetazoline hydrochloride topical cream superior to oxymetazoline hydrochloride cream for erythematotelangiectatic rosacea. *Lasers Surg Med.* 2021;53(10):1307–1315. doi: 10.1002/lsm.23439

105. Alam M, Voravutinon N, Warycha M, Whiting D, Nodzenski M, Yoo S, et al. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):438–443. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.015

106. Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, El-Badawy NM, Abd El-Aziz YA. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythematotelangiectatic rosacea: Comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12(3):187–194. doi: 10.1111/jocd.12048

107. Al-Niaimi F, Glagoleva E, Aravitskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13976. doi: 10.1111/dth.13976

108. Kelly A, Pai A, Lertsakdadet B, Choi B, Kelly KM. Microvascular effects of pulsed dye laser in combination with oxymetazoline. *Lasers Surg Med.* 2020;52(1):17–22. doi: 10.1002/lsm.23186

109. Suggs AK, Macri A, Richmond H, Munavalli G, Friedman PM. Treatment of erythematotelangiectatic Rosacea with pulsed-dye laser and oxymetazoline 1.0% cream: a retrospective study. *Lasers Surg Med.* 2020;52(1):38–43. doi: 10.1002/lsm.23176

110. Uebelhoefer NS, Bogle MA, Stewart B, Arndt KA, Dover JS. A split-face comparison study of pulsed 532-nm KTP laser and 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial telangiectasias and diffuse telangiectatic facial erythema. *Dermatol Surg.* 2007;33(4):441–448. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33091.x

111. Kwon HH, Jung JY, Lee W-Y, Bae Y, Park G-H. Combined treatment of recalcitrant papulopustular rosacea involving pulsed dye laser and fractional microneedling radiofrequency with low-dose isotretinoin. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(1):105–111. doi: 10.1111/jocd.12982

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, интерпретация данных — С.В. Волкова; редактирование статьи — А.А. Кубанов; отбор литературных данных, подготовка в публикации — К.И. Плахова; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, data interpretation — Sofia V. Volkova; article editing — Alexey A. Kubanov; selection of literature data, preparation for publication — Xenia I. Plakhova; analysis of literature data, formation of the structure of the article — Irina N. Kondrakhina.

Информация об авторах

***Волкова Софья Валерьевна** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3155-0923>; e-mail: doctordermsv@yandex.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

Плахова Ксения Ильинична — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova@cnikvi.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Information about the authors

***Sofia V. Volkova** — Dermatovenerologist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3155-0923>; e-mail: doctordermsv@yandex.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

Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova@cnikvi.ru

Irina N. Kondrakhina — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 30.04.2023

Принята к публикации: 26.09.2023

Опубликована онлайн: 19.10.2023

Submitted: 30.04.2023

Accepted: 26.09.2023

Published online: 19.10.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv8896>

Современные подходы к терапии хронической крапивницы

© Самцов А.В.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В статье приводятся современные определения и классификация крапивницы. Излагаются общие положения терапии хронической крапивницы, лечение которой нередко представляет большие сложности. Сформулированы основные положения терапии крапивницы, согласно которым лечить больного следует до полного разрешения высыпаний. При хронической крапивнице необходимо идентифицировать и устранять причины дерматоза, избегать воздействия выявленных триггеров, повышать толерантность, фармакологическое лечение должно быть направлено на предупреждение высвобождения медиаторов тучных клеток и/или эффектов медиаторов тучных клеток. Целью лечения должно быть полное купирование симптомов при крапивнице, насколько это вообще возможно с учетом безопасности и качества жизни пациента в каждом отдельном случае. Подчеркивается важность идентификации и устранения основных причин и избегания выявленных триггеров. Подробно рассматривается алгоритм терапии, включающий четыре линии согласно европейскому руководству и отечественным клиническим рекомендациям. Особое внимание уделяется лечению различных субтипов хронической крапивницы. Приводится сравнительная характеристика наиболее эффективных антигистаминных препаратов.

Ключевые слова: хроническая крапивница; диагностика; лечение

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Для цитирования: Самцов А.В. Современные подходы к терапии хронической крапивницы. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):22–28. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8896>



<https://doi.org/10.25208/vdv8896>

Modern approaches to the treatment of chronic urticaria

© Alexey V. Samtsov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The article provides modern definitions and classification of urticaria. The general provisions of the treatment of chronic urticaria, the treatment of which is often very difficult, are outlined. The main provisions of the treatment of urticaria were formulated, according to which the patient should be treated until the rash is completely resolved. In chronic urticaria, it is necessary to identify and eliminate the causes of dermatosis; avoid exposure to identified triggers; increase tolerance; pharmacological treatment should be aimed at preventing the release of mast cell mediators and/or the effects of mast cell mediators. The goal of treatment should be to relieve the symptoms of urticaria as completely as possible, taking into account the safety and quality of life of the patient in each individual case. The importance of identifying and addressing underlying causes and avoiding identified triggers is emphasized. The therapy algorithm is considered in detail, including 4 lines according to the European guidelines and domestic clinical guidelines. Particular attention is paid to the treatment of various subtypes of chronic urticaria. A comparative description of the most effective antihistamines is given.

Keywords: chronic urticaria; diagnostics; treatment

Conflict of interest: the author declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: through funding at the place of work of the author.

For citation: Samtsov AV. Modern approaches to the treatment of chronic urticarial. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):22–28. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8896>



■ Для поиска информации использовались: реферативная база PubMed на сайте www.pubmed.com; библиотеки <http://www.rsl.ru>, www.medline.ru; www.elibrary.ru. Были выбраны следующие ключевые слова для поиска: «хроническая крапивница», «лечение», «chronic urticaria», «treatment».

Определение и классификация крапивницы

Крапивница — заболевание, характеризующееся волдырями, ангиоотеком или их сочетанием [1]. По характеру течения крапивница подразделяется на острую и хроническую [2]. Под острой крапивницей понимают внезапное однократное появление волдырей (каждый из которых существует не более 24 ч) продолжительностью менее 6 недель, вызванное воздействием одного из провоцирующих факторов [2].

Хронической крапивницей называют состояние, возникающее вследствие известных и неизвестных причин, при котором ежедневно или почти ежедневно в течение более 6 недель появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 ч. По характеру течения хроническую крапивницу подразделяют на рецидивирующую и персистирующую, характеризующуюся постоянным появлением уртикарий [2].

В настоящее время общепринята классификация хронической крапивницы, представленная в табл. 1 [1].

Лечение хронической крапивницы.

Общие положения

Лечение хронической крапивницы нередко представляет большие трудности. По этому поводу J. Ring своеобразно, но вместе с тем очень точно оценивает сложность лечения этого дерматоза: «Хроническая крапивница — хорошо известное заболевание с двумя лицами: легко диагностируется и плохо лечится; если вы не узнаете причину крапивницы в течение первой минуты беседы с пациентом, то вы не найдете ее в ближайшие 10 лет; если у вас есть коллеги, которых вы недолюбливаете, порекомендуйте им стать экспертами в области изучения хронической крапивницы» [3].

T. Zuberbier и соавт. сформулировали следующие основные положения терапии крапивницы:

- 1) лечить до полного разрешения заболевания;
- 2) при хронической крапивнице необходимо проводить следующие мероприятия:
 - идентифицировать и устранить причины дерматоза;
 - избегать воздействия выявленных триггеров;
 - повышать толерантность;
 - фармакологическое лечение должно быть направлено на предупреждение высвобождения медиаторов тучных клеток и/или эффектов медиаторов тучных клеток;
- 3) целью лечения должно быть полное купирование симптомов при крапивнице, насколько это вообще возможно с учетом безопасности и качества жизни пациента в каждом отдельном случае [1].

Идентификация, устранение основных причин и избегание выявленных триггеров

Идентификация причины хронической крапивницы в большинстве случаев представляет большие сложности. Например, инфекции могут быть причиной, аггравирующим фактором, а могут и не иметь связи с дерматозом. Единственным четким доказательством того, что подозреваемый агент является причиной или триггером, служат ремиссия дерматоза после его удаления и рецидив при применении провокационного теста [1].

Тактика подразумевает выявление следующих различных причин и триггеров.

1. Лекарственные средства. При подозрении на какой-либо препарат следует его немедленно отменить или заменить на представителя другого класса в случае необходимости.

2. Физические факторы. Избегать физические воздействия на практике очень сложно, пациент должен иметь детальную информацию о возможном влиянии тех или иных физических факторов [1].

3. Эрадикация инфекционных агентов и лечение воспалительных процессов. Выявленные воспалительные за-

Таблица 1. Классификация хронической крапивницы
Table 1. Classification of chronic urticaria

Хроническая спонтанная крапивница	Индукцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотечков в период от 6 недель и более вследствие известных* и неизвестных причин	<ul style="list-style-type: none"> ■ Симптоматический дермографизм** ■ Индуцируемая холодом*** ■ Крапивница от давления**** ■ Солнечная крапивница ■ Индуцируемая теплом***** ■ Вибрационный ангиоотек ■ Холинергическая крапивница ■ Контактная крапивница ■ Аквагенная крапивница

* Например, аутореактивная вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки.

** Форма, известная как дермографическая крапивница.

*** Известная как холодовая контактная крапивница.

**** Известная как замедленная крапивница от давления.

***** Известная как тепловая контактная.

* For example, autoreactive, due to the presence of autoantibodies that activate mast cells.

** A form known as dermatographic urticaria.

*** Known as cold contact urticaria.

**** Known as delayed pressure urticaria.

***** Known as thermal contact.

болевания у пациента с хронической крапивницей требуют лечения по показаниям, как и у любого другого пациента [1, 2]. Что касается наиболее часто встречающихся инфекций желудочно-кишечного тракта (*Helicobacter Pylori*) и бактериальных инфекций носоглотки, то следует проводить адекватную терапию, в частности эрадикацию *H. Pylori*, несмотря на то, что у пациентов с хронической крапивницей вопрос об их роли остается открытым. Выявленная паразитарная инвазия у пациента с хронической крапивницей требует лечения [1, 2, 4].

4. Физический и эмоциональный стресс. Несмотря на то что механизм стресса в развитии или обострении крапивницы недостаточно изучен, имеются доказательства корреляции между активностью процесса на коже и выраженностью стресса, что в ряде случаев требует соответствующей коррекции [1].

5. Удаление функциональных аутоантител. Плазмаферез показан при наличии аутоантител у пациента и отсутствии реакции на стандартную терапию [1, 5].

6. Диета. IgE-опосредованная пищевая аллергия в качестве причины крапивницы встречается исключительно редко [6]. В случае доказанной пищевой аллергии рекомендуется избегать употребления в пищу виновных продуктов. Устранение из пищевого рациона выявленных аллергенов приводит к улучшению через 24–48 ч. В ряде случаев развиваются псевдоаллергические реакции (не IgE-опосредованные гиперчувствительные реакции) к пищевым ингредиентам и пищевым добавкам. В случае псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты наступает через 3 недели [1, 2, 6].

6. Повышение толерантности. Это эффективно при некоторых субтипах крапивницы — холодовой, холинергической и солнечной [7], но вместе с тем далеко не всегда приемлемо для больных, например, назначение ежедневного холодного душа при холодовой крапивнице [1].

7. Симптоматическая фармакологическая терапия. В настоящее время, согласно европейскому руководству и отечественным клиническим рекомендациям, выделяют четыре линии терапии хронической крапивницы [1, 2].

Терапия первой линии лечения крапивницы включает H1-антигистаминные препараты (H1-АГ) второго поколения в стандартной дозе регулярно, а не по потребности [2, 8–11].

Применяют следующие препараты: цетиризин (10 мг/сут); дезлоратадин (5 мг/сут); фексофенадин (120–180 мг/сут); левоцетиризин (5 мг/сут, существует сублингвальная быстродиспергируемая форма); лоратадин (10 мг/сут); эбастин (10–20 мг/сут, существует сублингвальная быстродиспергируемая форма); рупатадин (10 мг/сут); биластин (20 мг/сут) [2].

По особым показаниям (генерализованная крапивница со стабильными показателями гемодинамики) возможно назначение H1-АГ-препаратов первого поколения парентерально. Седативные H1-АГ-препараты: клемастин (2 мг 2 раза/сут парентерально); хлоропирамин (20–40 мг, 1–2 мл 2% раствора) [2].

В случае развития ангиоотека в области гортани рекомендовано проведение при необходимости экстренной интубации или трахеостомии. В случае когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия. Пациентам с хронической индуцированной крапивни-

цей, перенесшим анафилаксию, рекомендовано иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий раствор адреналина гидрохлорида (0,1%, 1,0 мл в ампулах) [2].

Терапия второй линии подразумевает увеличение дозы H1-АГ второго поколения в 2–4 раза. При этом необходимо помнить, что повышение дозы H1-АГ второго поколения не зарегистрировано (за исключением фексофенадина — в 1,5 раза (для взрослых) и эбастина — в 2 раза (с возраста 15 лет)). Дальнейшее увеличение дозы H1-АГ второго поколения в отсутствие эффекта четырехкратно увеличенной дозы не рекомендовано. Проведены исследования по использованию увеличенных до четырехкратных стандартных доз для биластина, цетиризина, дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина, рупатадина [9, 12]. Увеличение дозы H1-АГ второго поколения проводится в соответствии с решением врачебной комиссии и при получении информированного согласия пациента.

Терапия третьей линии проводится при хронической спонтанной крапивнице в случае, если симптомы сохраняются более 2–4 недель на фоне лечения H1-АГ второго поколения в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы). Добавляется омализумаб к H1-АГ второго поколения [12–14] в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели не менее 6 месяцев лечения. Ожидаемые сроки наступления эффекта — от нескольких дней до нескольких недель. Раннее прекращение терапии может привести к потере пациентов с поздним ответом. Начало терапии омализумабом не является определяющим фактором одновременной отмены H1-АГ второго поколения. Для проведения терапии омализумабом у пациентов с хронической спонтанной крапивницей не требуется учитывать уровень общего IgE и массу тела, в отличие от пациентов с бронхиальной астмой [2].

Терапия четвертой линии включает циклоспорин А, который добавляют к H1-АГ второго поколения при неадекватном контроле симптомов на фоне терапии H1-АГ и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 месяцев или ранее, если симптомы нестерпимы, либо в отсутствие омализумаба) [12, 15–18].

Лечение циклоспорином должно осуществляться врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным: регулярное физикальное обследование, измерение артериального давления, контроль лабораторных показателей [2].

При необходимости показано проведение короткого курса системными глюкокортикостероидами для лечения тяжелого обострения крапивницы на любом этапе лечения (20–50 мг/сут преднизолона) [19, 20].

Консилиум проводят в случае назначения лекарственных препаратов, не имеющих показаний для лечения крапивницы, и повышенных доз H1-АГ второго поколения. При этом требуется подписание информированного согласия пациентом или его законными представителями в ситуации назначения препаратов для лечения крапивницы не по показаниям [1].

С. Antia и соавт. к первой линии лечения хронической крапивницы также относят H1-АГ второго поколения за счет эффективности и безопасности, при этом авторы считают, что H1-АГ первого поколения имеют сходную эффективность, однако наличие седативного эффекта ограничивает их применение. Некоторые исследования свидетельствуют о превосходстве одних

H1-АГ второго поколения над другими, однако эти данные ограничены. Рекомендуется назначать препарат 1 раз в день, однако при таком режиме более 50% больных не отмечают эффект. В подобных случаях показано увеличение дозы в 2–4 раза [21].

Авторы предлагают следующий пошаговый алгоритм лечения хронической крапивницы:

- шаг 1 — H1-АГ второго поколения, исключение триггеров;
- шаг 2 — увеличение дозы, при необходимости добавление другого H1-АГ второго поколения, H2-АГ блокатора, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, H1-АГ первого поколения перед сном;
- шаг 3 — увеличение дозы H1-АГ первого поколения;
- шаг 4 — циклоспорин или омализумаб, биопрепараты, дополнительно рекомендуются противовоспалительные средства или иммуносупрессоры, системные кортикостероиды длительностью от 1 до 3 недель [21].

Лечение беременных и детей проводится так же, как и небеременных и взрослых. Беременным следует назначать H1-АГ второго поколения в минимально эффективной дозе максимально коротким курсом, для детей предпочтительны H1-АГ второго поколения, желательно избегать назначения стероидов. Цетиризин, лоратадин, левоцетиризин при назначении беременным имеют уровень доказательности В, дезлоратадин и фексофенадин — уровень С [1, 21].

Лечение различных субтипов хронической крапивницы

В случае холодовой крапивницы рекомендовано избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде [22]. Приобретенная холодовая крапивница встречается редко — менее чем у 1% населения, в основном у детей и подростков [23]. При этом необходимо отметить высокий риск анафилаксии, особенно при обширном охлаждении. Плавание, холодные напитки могут быть причиной ангиотека и обструкции дыхательных путей (в этих случаях рекомендованы инъекции эпинефрина). Эффективны препараты первой и второй линии терапии, циклоспорин, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, H2-АГ-препараты, этанерсепт [22].

В случае дермографической крапивницы следует отказаться от тесной одежды, переноса тяжелых грузов, расширить лямки рюкзака, чтобы уменьшить давление на поверхность кожи, избегать длительных пеших походов в случае отеков стоп и т.п. [22]. В основе лечения дермографической крапивницы лежат препараты первой и второй линии, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, возможно применение системных кортикостероидов, также могут быть эффективны малые дозы циклоспорина (2,5 мг/кг), описаны положительные результаты при применении UVB, однако отсутствуют контролируемые исследования [24].

При холинергической, замедленной крапивнице от давления и тепловой крапивнице необходимо избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т.п. [22]. При холинергической крапивнице препараты первой и второй линии малоэффективны или неэффектив-

ны у большинства пациентов. В основе терапии лежат антихолинергические средства (скополамин), ботулотоксин, даназол (ингибитор продукции гонадотропных гормонов, при котором нередко развиваются побочные эффекты) [24].

Крапивница от давления наиболее сложна для лечения, поскольку препараты первой и второй линии не имеют доказательной базы, показаны общая терапия кортикостероидами, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, хлороквин, дапсон, сульфасалазин [24].

В случае солнечной крапивницы следует избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды (шорт, блуз с короткими рукавами), отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать местные фотозащитные средства с SPF50+, носить одежду, максимально защищающую от прямого солнечного света, и широкополюе шляпы [22]. При солнечной крапивнице препараты первой линии эффективны в отношении зуда и волдырей, но не влияют на эритему. Показаны антагонисты лейкотриеновых рецепторов, циклоспорин в дозе 4,5 мг/кг, топические и системные кортикостероиды, плазмаферез и иммуноглобулин внутривенно [22].

Антигистаминные препараты для лечения крапивницы

Результаты клинических исследований и реальная практика свидетельствуют о том, что «золотым стандартом» антигистаминного средства считается цетиризин — первый высокоизбирательный блокатор H1-рецепторов. Это один из наиболее эффективных антигистаминных препаратов (АГП), с которым проведено наибольшее количество клинических исследований. Цетиризин — своеобразный эталон противогистаминного и противоаллергического действия, используемый для сравнения при разработке новейших противоаллергических средств. Пациентам, плохо отвечающим на терапию другими АГП, предпочтителен именно цетиризин [25].

Левосетиризин не только является мощным антигистаминным средством, но также обладает противоаллергическим и противовоспалительными свойствами, часть из которых не связана с блокадой H1-рецепторов. Согласно результатам сравнительных исследований левосетиризин в дозе 5 мг значительно эффективнее и быстрее действует по сравнению с другими антигистаминными препаратами, не взаимодействуя с системой цитохрома P 450. Левосетиризин оказывает эффект через 12 мин, цетиризин — через 20, лоратадин и дезлоратадин — через 30, фексофенадин и эбастин — через 60 мин [26]. Левосетиризин более значимо, чем дезлоратадин, снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме [27]. Рецепторное связывание левосетиризина в H1-рецепторах значительно выше, чем у дезлоратадина [28, 29]. Левосетиризин превосходил дезлоратадин по эффективности в лечении крапивницы [30].

В наиболее обширном метаанализе на сегодняшний день P. Phinuo и соавт. (2021) проведено сравнение эффективности антигистаминных препаратов второго поколения при лечении больных хронической крапивницей по ряду следующих параметров:

1) общая оценка симптомов (total symptom score, TSS). Среди 18 исследований (3207 пациентов) во всех случаях наблюдалось более выраженное изменение по-

казателя TSS по сравнению с плацебо, но только у 5 — статистически значимое (олопатадин, фексофенадин, биластин, рупатадин, левоцетиризин);

2) изменение зуда (pruritus score). По данному показателю включено в анализ 17 исследований (3570 пациентов). Наиболее выраженное улучшение зуда было отмечено при применении олопатадина, рупатадина, биластина, левоцетиризина, дезлоратадина, фексофенадина и цетиризина;

3) изменение выраженности волдыря (wheal score). На основании анализа 15 исследований (3224 пациента) установлено, что наиболее значимые изменения показателя наблюдались при лечении олопатадином, рупатадином, фексофенадином, левоцетиризином [31].

M. Sharma и соавт. провели анализ исследований, включенных в Кохрановскую библиотеку и обладающих высоким уровнем надежности. Авторы установили, что все изучаемые антигистаминные препараты обладали большей эффективностью по сравнению с плацебо, а левоцетиризин — по сравнению с дезлоратадином. Не обнаружено различия в эффективности при сравнении лоратадина с цетиризином, дезлоратадином, мизоластином, эметедином, гидроксизинном [32].

Таким образом, данные об эффективности и безопасности антигистаминных препаратов второго поко-

ления из группы активных метаболитов делают их наиболее приемлемыми для длительного использования в клинической практике, а цетиризин и левоцетиризин соответствуют требованиям применения антигистаминных препаратов для длительного контроля крапивницы.

Заключение

Хроническая крапивница представляет собой дерматоз, возникающий вследствие известных и неизвестных причин, при котором ежедневно или почти ежедневно в течение более 6 недель появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 ч. Лечение хронической крапивницы нередко представляет большие трудности. В настоящее время общепризнано выделение четырех линий терапии крапивницы согласно европейскому руководству и отечественным клиническим рекомендациям. Первые две линии включают назначение антигистаминных препаратов второго поколения по различным схемам, при недостаточной эффективности подключают препараты третьей (омализумаб) и четвертой (циклоспорин) линии. Современные данные об эффективности и безопасности антигистаминных препаратов второго поколения из группы активных метаболитов подтверждают возможность их длительного использования в клинической практике. ■

Литература/References

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
- Кубанов А.А., Аравийская Е.А., Галлямова Ю.А., и др. Крапивница: Клинические рекомендации. М., 2020. 54 с. [Kubanov AA, Aravij-skaya EA, Gallyamova YuA, et al. Hives: Clinical guidelines. Moscow, 2020. 54 p. (In Russ.)]
- Ring J. Chronic urticaria: new hope for an old disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(Suppl5):3–4. doi: 10.1111/jdv.13742
- Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):362–369. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833c79d7
- Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. 1992;339(8801):1078–1080. doi: 10.1016/0140-6736(92)90666-q
- Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth — low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria — fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;31(4):650–655. doi: 10.1111/jdv.13966
- Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):1030–1032. doi: 10.1016/s0190-9622(00)90299-8
- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179. doi: 10.1056/NEJMcp011186
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2015. 34 с. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urticaria. Moscow: Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2015. 34 p. (In Russ.)]
- Grob J-J, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne J-P. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009;64(4):605–612. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x
- Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):168–174. doi: 10.2340/00015555-1434
- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179. doi: 10.1056/NEJMcp011186
- Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567–573.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.010
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):202–209.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.038
- Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):509–518. doi: 10.1038/sj.bjp.0707002
- Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143(2):365–372. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x
- Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind,

randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):705–709. doi: 10.1016/j.jaad.2006.04.078

18. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):409–413. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00869.x

19. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(4):295–297. doi: 10.2340/0001555576295297

20. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):386–390.

21. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):617–633. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.023

22. Система поддержки принятия врачебных решений аллергология-иммунология. Клинические протоколы лечения. М., 2021. С. 57–80. [Medical decision support system allergology-immunology. Clinical treatment protocols. Moscow; 2021. P. 57–80. (In Russ.)]

23. *Dermatology Daily* 2016, Febr 2.

24. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl3):16–32. doi: 10.1111/jdv.13198

25. Гущин И.С. Цетиризин — эталон H1 антигистаминного средства. Методические рекомендации. М., 2010. [Gushchin IS. Cetirizine is the H1 standard of an antihistamine: Methodological recommendations. Moscow; 2010. (In Russ.)]

26. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2016;12:811–816. [Kareva EN. The choice of an antihistamine drug: the view of a pharmacologist, breast cancer. *RMJ. Medical Review.* 2016;12:811–816. (In Russ.)]

27. Boçşan CI, Bujor AI, Miron N, Vesa ŞC, Deleanu D, Buzoianu AD. In Vivo Anti-Inflammatory Effect of H1 Antihistamines in Allergic Rhinitis: A Randomized Clinical Trial. *Balkan Med J.* 2015;32(4):352–358. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15884

28. Gillard M, Christophe B, Wels B, Peck M, Massingham R, Chatelain P. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52(Suppl1):S49–50. doi: 10.1007/s000110300050

29. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18(4):399–411. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00254.x

30. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):676–682. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047

31. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovananubtra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):956–970.e57. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.055

32. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD006137. doi: 10.1002/14651858.CD006137.pub2

Информация об авторе

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamstov@mail.ru

Information about the author

Alexey V. Samstov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamstov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 02.05.2023

Принята к публикации: 26.09.2023

Опубликована онлайн: 19.10.2023

Submitted: 02.05.2023

Accepted: 26.09.2023

Published online: 19.10.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv13279>

Особенности ведения атопического дерматита у беременных

© Альбанова В.И.¹, Петрова С.Ю.^{2,3*}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ АО «Ретиноиды», Балашиха, Московская область, Россия

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание кожи. Данное заболевание является наиболее частым из дерматозов во время беременности. Обострение АД может быть в любом сроке беременности. Его основные причины — повышение уровня прогестерона, преобладание Th2-цитокинов, психоэмоциональный стресс, нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта. В клинической картине происходят изменения, преобладают поражение лица и разгибательных поверхностей конечностей, папулезные высыпания. Возможности лечения беременных женщин ограничены из-за неэтичности проведения клинических испытаний. Безопасно использование топических глюкокортикостероидов, увлажняющих средств, узкополосного УФВ 311 нм, относительно безопасны ингибиторы кальциневрина. В системной терапии при тяжелом течении рекомендуется применение циклоспорина или короткого курса преднизолона. Доказательства безопасности селективных иммунодепрессантов отсутствуют.

Ключевые слова: атопический дерматит; атопическая экзема; беременность

Конфликт интересов: В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды»; С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

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

Для цитирования: Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Особенности ведения атопического дерматита у беременных. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):29–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13279>



<https://doi.org/10.25208/vdv13279>

Features of management of atopic dermatitis in pregnant women

© Vera I. Albanova¹, Stanislava Yu. Petrova^{2,3*}

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ Joint-Stock Company Pharmaceutical Enterprise "Retinoids", Balashikha, Russia

Atopic dermatitis (AD) is a chronic allergic skin disease, the most common of dermatoses during pregnancy. Exacerbation of AD can be at any stage of pregnancy, its main causes are an increase in progesterone levels, the predominance of Th2 cytokines, psychoemotional stress, violations of the gastrointestinal tract. Changes occur in the clinical picture, the lesions on the face and extensor surfaces of the extremities, papules. Treatment options for pregnant women are limited due to the unethical nature of clinical trials. It is safe to use topical glucocorticosteroids, moisturizers, narrow-band UVB 311 nm, calcineurin inhibitors are relatively safe. In systemic therapy in severe cases, the use of cyclosporine or a short course of prednisone is recommended. There is no evidence of the safety of selective immunosuppressants.

Keywords: atopic dermatitis; atopic eczema; pregnancy

Conflict of interest: Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC; 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.

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

For citation: Albanova VI, Petrova SYu. Features of management of atopic dermatitis in pregnant women. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):29–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13279>



Введение

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание, начало которого обычно относится к первому году жизни. Оно характеризуется определенной стадийностью (младенческая, детская и взрослая фазы) и клинической картиной, свойственной каждой стадии. У большинства детей заболевание проходит в течение первых лет жизни, но не всегда бесследно. У взрослых, болевших в детстве АД, находят локализованные проявления заболевания в виде экземы на кистях, реже на других участках. Диагноз изменяется согласно имеющейся симптоматике, а в дополнение к нему обозначается, что это проявления АД у взрослых, например «атопическая экзема кистей». И именно название «атопическая экзема», а не «атопический дерматит» используется в качестве синонима в США и ряде других стран. Некоторые взрослые пациенты обладают всеми типичными клиническими признаками АД, сформировавшимися в детском или подростковом периодах, в таких случаях диагноз остается неизменным. 44–57% взрослых пациентов имеют умеренные проявления заболевания и 10–21% — тяжелые, согласно пациент-ориентированной шкале тяжести атопического дерматита Patient Oriented Scoring of Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) [1].

При беременности в поле зрения врачей попадают обе группы пациентов — и те, у кого имеется локализованная форма АД в виде экземы, и те, кто имеет распространенные типичные для заболевания проявления. Выделяют еще третью группу женщин, у которых сходные с АД высыпания впервые появились во время беременности.

В обзоре использованы базы данных PubMed, Google Academy, поиск проводился по ключевым словам «atopic dermatitis», «atopic eczema», «pregnancy», «immunological changes», «cutaneous changes», «metabolic changes», «physiologic changes».

Течение атопического дерматита у беременных

В большинстве случаев состояние кожи у беременных с АД ухудшается, хотя сроки ухудшения и его степень могут быть разными. По данным S. Heilskov и соавт. [2] и S. Cho и соавт. [3] АД — самое частое кожное заболевание во время беременности с обострениями во 2–3-м триместрах. Наблюдение Ю.А. Кандрашкиной и соавт. [4] за 55 беременными женщинами с АД показало, что обострение, хотя и может наблюдаться в любом триместре, чаще случается во 2-м. В 1-м триместре обострение отмечено у 29% пациенток (тяжелая степень зафиксирована у 31,3%; средняя — у 43,7; легкая — у 25%); во 2-м триместре — у 65% пациенток (тяжелая степень — у 7,7%; средняя — у 61,5; легкая — у 30,8%); в 3-м триместре — у 23% пациенток (средняя — у 61,5%; легкая — у 38,5%). S.A.J. Vaughan и соавт. [5] в своем исследовании 72 женщин с явлениями экземы во время беременности отмечают, что у 24% из них было обострение в 1-м триместре, у 44% — во 2-м и у 32% — в 3-м. Правда, группа беременных была несколько пестрой по данным анамнеза и проявлениям кожного процесса. У 52 из них была история атопии — либо личная (бронхиальная астма, экзема или поллиноз), либо у родственников первой степени родства (в 37 случаях из 52). У 9 из 52 была явная история АД до беременности, у 11 — АД в детстве. Остальные до беременности не имели ни семейной, ни личной истории атопии.

По одному случаю были высыпания на лице и дисгидротическая экзема кистей и стоп [5].

Не всегда при исследованиях отмечают ухудшение состояния. Данные различных исследований демонстрируют возможность смягчения течения АД при беременности, хотя и у значительно меньшего числа пациенток. Так, опрос 88 женщин с АД показал, что в 52% случаев беременность имела отрицательное влияние на проявления заболевания с обострением в первые 20 недель, но при этом 24% опрошенных отмечали улучшение [6]. В другом исследовании беременных с АД ($n = 23$) изменение течения заболевания заметили 65% женщин, причем 61% испытывали ухудшение, а лишь 4% — улучшение, остальные не заметили каких-либо изменений [3]. Среди 67 беременных у 67% наблюдались ухудшение течения АД или дебют кожного заболевания на фоне беременности. Улучшение отметили 14%, не заметили какой-либо динамики 19% [7].

Возможные причины ухудшения

Значительные гормональные, иммунологические и метаболические изменения, происходящие в организме беременной женщины, не могут не отразиться на состоянии кожи больших АД. Так, обострение АД, послужившее причиной обращения за медицинской помощью, все пациентки ($n = 90$) связывают с наступлением беременности, из них 22 (24,4%) женщины также отмечают провоцирующую роль психоэмоционального стресса, 18 (20,0%) — погрешностей в питании, 10 (11,1%) — приема лекарственных препаратов [8]. Большинство беременных с АД считает использование как местных, так и системных препаратов во время беременности нежелательным. Прекращение лечения может быть ведущим фактором ухудшения [3].

Гормональные изменения. В результате гормональной перестройки организма беременной наблюдаются определенные изменения, не представляющие опасности для матери и плода. С начала беременности до 10–12 недель эстрогены и прогестерон вырабатываются в желтом теле яичника, в поддержании их уровня активное участие принимает хорионический гонадотропин. В дальнейшем выработку этих гормонов, количество которых во много раз превышает их уровень до беременности, берет на себя плацента. В плаценте также образуются хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, плацентарный кортикотропин, факторы роста и др. Происходит также активация эстрогенных рецепторов в коже. Изменения наблюдаются в гипофизе, щитовидной железе и надпочечниках. Увеличивается продукция адренкортикотропного и тиреотропного гормонов, пролактина, меланоцитстимулирующего гормона [9].

Среди гормонов, влияющих на течение АД, прогестерон играет ведущую роль. Он активирует механизм дифференцировки Th0 в Th2 с последующей выработкой цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и медиаторов воспаления, а также усиливает чувствительность кожи. Изменение гормонального фона с преобладанием синтеза прогестерона способствует снижению активности физиологических механизмов противомикробной защиты. Повышение уровня эстрогенов ведет к изменению гидратации, содержания коллагена и гликозаминогликанов в коже. Колебания уровня pH вызывают зуд, а увеличение pH может активировать хорошо известный медиатор зуда — протеиназа-активируемый рецеп-

тор-2 (PAR-2) и снизить барьерную функцию кожи [10]. Во время беременности происходит усиление кровотока, что также predisполагает к зуду и отекам [7].

Иммунологические изменения. Во время нормальной беременности децидуальная ткань содержит большое количество иммунных клеток, таких как макрофаги, естественные киллеры (NK) и регуляторные Т-клетки (Treg). 70% децидуальных лейкоцитов составляют NK-клетки, 20–25% — макрофаги и 1,7% — дендритные клетки, В-клетки отсутствуют, а Т-лимфоциты составляют около 3–10% общего числа лейкоцитов [11].

Выделяют три иммунологические фазы, или стадии, при беременности.

В течение 1-го триместра NK-клетки, дендритные клетки и макрофаги инфильтрируют децидуальную оболочку и накапливаются вокруг внедряющихся клеток трофобласта. Исследования показали, что в отсутствие NK-клеток клетки трофобласта не могут достигать сосудов эндометрия, что приводит к прерыванию беременности. Эти исследования предполагают, что NK-клетки имеют решающее значение для инвазии трофобласта в матку. Точно так же истощение дендритных клеток предотвращает имплантацию бластоцисты и образование децидуальной оболочки. Действительно, это исследование предполагает, что дендритные клетки необходимы для образования децидуальной оболочки и могут влиять на ангиогенный ответ, ингибируя созревание кровеносных сосудов. В первой фазе во время имплантации бластоцисты в эндометрий возникает его повреждение с сопутствующим воспалением, обеспечивающим удаление клеточного детрита и репарацию, т.е. местное воспаление в децидуальной оболочке имеет важный физиологический статус. Для того чтобы не вызвать излишнего повреждающего воспаления и, соответственно, отторжения плодного яйца и достичь определенной степени толерантности по отношению к полуаллогенному плоду, происходит подавление провоспалительных реакций Treg [11, 12].

Все это, безусловно, касается здоровых беременных. Есть ли отличия между протеканием этого процесса у них и у беременных, страдающих АД?

Работ по исследованию иммунологических аспектов протекания 1-го триместра беременности у пациенток с атопией крайне мало. В одной из них — работе Л.Н. Садуткиной и соавт. [13] — у 25 беременных с АД в 1-м триместре увеличение количества IL-1 β , IL-17, TNF- α в крови по сравнению с контрольной группой здоровых беременных подтверждает наличие выраженных иммунологических провоспалительных сдвигов при АД. В данном исследовании отмечено снижение уровня IL-4 и повышение IL-2, IFN- γ , что указывает на превалирование активности провоспалительных цитокинов и доминирование Th-ответа. Работа, безусловно, спорная: такое резкое изменение цитокиновых показателей в крови у беременных с легкой формой АД, причем противоположное общеизвестному отклонению в сторону Th2 при данной проблеме, вызывает массу вопросов.

В исследовании M. Sandberg и соавт. [14] уровень общего IgE был повышен у сенсibilизированных женщин с аллергическими симптомами ($n = 20$) на ранних сроках беременности по сравнению с уровнем через 1 год после родов, но не повышался у несенсibilизированных беременных без аллергических симптомов ($n = 36$; $p < 0,01$). Такое повышение уровня общего IgE на ранних сроках беременности только у сенсibilизирован-

ных женщин с симптомами аллергии свидетельствует о том, что аллергия связана с усилением отклонения в сторону Th2-иммунного ответа в ранние сроки беременности. Однако следует учесть, что в данном исследовании группа беременных с атопией была смешанной (присутствовали разные нозологии, а не только АД).

Во второй фазе важно создание и сохранение состояния иммуносупрессии, препятствующее воспалению и обеспечивающее рост плода. Помимо выраженной роли Treg в сохранении толерантности было доказано, что и регуляторные клетки B10 (Breg) участвуют в данном процессе посредством секреции цитокина IL-10. Кроме того, у беременных увеличивается количество супрессорных клеток миелоидного происхождения, которые представляют собой незрелые развивающиеся предшественники врожденных миелоидных клеток. Во 2–3-м триместрах повышается количество прогестероновых рецепторов в NK-клетках и лимфоцитах, а также прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора, активирующего замену цитокинового профиля с Th1- на Th2-тип и ингибирующего активность NK-клеток [15]. Продукция Th2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 благоприятствует выживанию плода. Под действием IL-10, а также высокого уровня эстрогенов и простагландина E2 происходит супрессия клеточного звена иммунитета и снижение образования Th1 цитокинов IL-2, IL-12, IFN- γ . Склонение Т-клеточного иммунитета к Th2-ответу во время беременности важно для продолжения ее нормального течения, но в то же время создает повышенный риск проявления или обострения АД, для которого также характерно повышение Th2 цитокинов. Неизвестно, меняются ли при этом состояние эпидермального барьера или экспрессия филаггрина (белка, необходимого для нормальной терминальной дифференцировки кератиноцитов) [16].

Изучение аллерген-специфических IgE в 413 образцах крови, полученных у 106 здоровых беременных до, во время и после беременности, показало у 69 женщин отрицательный результат, а у остальных — наиболее часто повышение аллерген-специфических IgE [12].

Третья фаза наступает в конце беременности и характеризуется возобновлением воспалительных изменений, чтобы вызвать сокращение матки, рождение ребенка и отторжение плаценты [13].

Метаболические изменения. Рост и развитие плода напрямую зависят от наличия нутриентов в организме матери и способности плаценты пропускать их в организм плода. Метаболические изменения касаются главным образом липидного обмена и разделяются на две фазы — анаболическую (первые два триместра) и катаболическую (3-й триместр). Анаболическая фаза сопряжена с нарастанием веса. В катаболической фазе собственные жировые запасы женщины уменьшаются. Основным виновником как анаболической активности, так и перехода в катаболическую фазу считают инсулин. В начале беременности активность β -клеток поджелудочной железы увеличена, гиперинсулинемия обуславливает как повышенный аппетит, так и липогенез. В последнем триместре прогрессирует инсулинорезистентность, в результате увеличены липолиз, глюконеогенез в печени и кетогенез [17]. На фоне физиологических метаболических изменений беременной женщине крайне трудно соблюдать ограничительную диету для пациентов с АД. В связи с этим одним из про-

воцирующих факторов обострения считают нарушения пищевого поведения [13].

Еще одним триггерным фактором обострения АД представляется нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта, в частности склонность к запорам [7]. Запоры могут вызывать хроническую эндогенную интоксикацию, ухудшающую течение беременности и тяжесть АД. Запоры выявлены у 39 (70,9%) из 55 беременных женщин с АД [4].

Психозмоциональное состояние. Наибольшее беспокойство представляет страх по поводу возможного развития врожденных пороков плода, прерывания беременности, боли во время родов и осложнений в послеродовом периоде. Немаловажны озабоченность финансовыми вопросами и наличием необходимых условий для будущего ребенка, а также тревожность в связи с применением лекарственных средств во время беременности [4].

Изменения микробиоценоза влагалища и наружных половых органов. Гормональная и иммунологическая перестройка в организме женщины, связанная с беременностью, приводит к изменению вульвовагинального pH и состава микрофлоры, что провоцирует зуд и воспаление в зоне вульвы [18]. Однако данных об усугублении состояния микробиоценоза кожи у беременных с АД по сравнению с небеременными, страдающими тем же заболеванием, в доступной литературе обнаружить не удалось. Есть небольшое по выборке исследование А.Ю. Лоншаковой-Медведевой и соавт., где сравниваются две группы данных пациенток. В нем среди 28 беременных с АД *Staphylococcus aureus* был обнаружен у 96% обследуемых, в том числе на коже лица — у 78%, локтевого сгиба — у 78%, предплечья — у 64%, что соответствует данным литературы о роли *S. aureus* в патогенезе АД. При этом в контрольной группе небеременных, страдающих АД ($n = 25$), бактериальная обсемененность была даже выше, чем у беременных [19, 20].

Особенности клинических проявлений атопического дерматита

Клиническая картина высыпаний у пациенток с АД во время беременности может изменяться. Высыпания предлагается разделить на экзематозные (Е-тип) и пруригинозные (Р-тип). Экзематозные высыпания располагаются на лице, шее, в области грудины и на сгибательных поверхностях конечностей. Пруригинозные высыпания располагаются на разгибательных поверхностях конечностей [10, 18].

Кожные проявления заболевания подробно описаны Л.Н. Судуткиной и соавт. [8]. У 70 (77,8%) из 90 женщин высыпания локализовались на лице и шее, были преимущественно эритематозно-сквамозными или папулезными, с выраженной инфильтрацией, множественными линейными эскориациями, покрытыми геморрагическими корочками. В очагах поражения, помимо эритемы, наблюдались мелкие, плоские полигональные, а также фолликулярные папулы, сливающиеся друг с другом и образующие участки утолщения кожи с усилением кожного рисунка (лихенизация). Микровезикуляция и мокнутия не отмечались. У большинства пациенток (62,2%) кожные высыпания были локализованными с поражением до 10% кожи.

При наличии патологии беременности АД протекал тяжелее [8]. В группе из 28 больных с АД высыпания

локализовались преимущественно на лице и локтевых сгибах, без поражения сгибательной поверхности предплечий и признаков пиодермии, площадь поражения кожи составила от 2 до 25% (в среднем — 10,2%) [19]. Наиболее типичной локализацией зуда у беременных женщин были области кистей, предплечий, груди и живота (76%), реже вовлекались области плеч, ягодиц, головы (24%) [4]. Среди 100 беременных женщин, страдавших экземой сосков, частым локализованным проявлением АД (39 женщин с АД и 61 без АД), не было обнаружено достоверных различий по возрасту, длительности симптомов и уровню IgE, экзема чаще появлялась во 2-м триместре [21].

Сочетание АД с другими атопическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и аллергический ринит, отмеченное у 22 (40%) женщин, способствовало повышению тяжести обострения [4].

Обследование

При беременности не рекомендуется применять инвазивные тесты с аллергенами, а также провокационные пробы. Для верификации диагноза допустимо использование только обследования *in vitro*. Наиболее информативный способ определения аллерген-специфических IgE к широкому спектру аллергенов — исследования крови методами RIDA AllergyScreen, ImmunoCAP, Dr. Fooke Specific IgE REAST, Dr. Fooke Specific IgE EAST, ИммуноФА. Общая черта 1-го и 2-го триместров беременности — снижение нейтрофилов, а также сниженные показатели активности фагоцитоза. В 3-м триместре при АД у беременных по отношению к здоровым беременным отмечается увеличение количества нейтрофилов [22].

Лечение атопического дерматита у беременных

Большинство беременных, страдающих АД, старается избегать применения даже наружных средств, боясь навредить ребенку.

Учитывая возможность обострения, правильной тактикой было бы минимизировать активность заболевания до наступления беременности, используя правильный уход, исключение контактов с возможными аллергенами, раздражителями, псевдоаллергенами, средствами бытовой химии, прочими агрессивными веществами, усиление лечения. Принципиально важны для беременных с АД рекомендации строгого соблюдения режима сна, отдыха и приема пищи [7].

Первая линия лечения в соответствии с позиционным документом Европейской целевой группы по атопическому дерматиту — топические глюкокортикостероиды (тГКС) и фототерапия ультрафиолетовым светом, вторая линия — короткие курсы пероральных глюкокортикостероидов (сГКС) и циклоспорин. В Российской Федерации в клинических рекомендациях (ID:265 из рубриката Минздрава России) отдельно не рассматривают ведение АД у беременных, но данные группы препаратов и методов входят в перечень разрешенных для лечения данного заболевания и, согласно инструкции, им не противопоказаны, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода [23, 24].

По строгим показаниям о позиционном документе Европейской целевой группы по АД беременных упомянута возможность продолжения курса азатиоприна. В Российской Федерации данный препарат в лечении АД не используют. В клинических рекомендациях

по АД азатиоприн отсутствует. Кроме того, инструкция азатиоприна не предусматривает его назначение при данной патологии и вообще при беременности. Метотрексат, алитретиноин (пероральный ретиноид, в Российской Федерации не зарегистрирован) и микофенолата мофетил противопоказаны [23, 24].

При небольшой площади поражения высокая биодоступность наружных средств позволяет в большинстве случаев обходиться ими, не прибегая к системному лечению.

Местное лечение, включающее тГКС, ингибиторы кальциневрина (ТИК), антисептики (хлоргексидин, октенидин, калия перманганат и натрия гипохлорит), а также УФО, безопасно [23]. Оно может проводиться как во время беременности, так и при ее планировании [2].

Топические глюкокортикостероиды. Если эпидермальный барьер не нарушен, тГКС поступают в системный кровоток в незначительном количестве. Но при АД он нарушен всегда, поэтому из тГКС нужно выбирать самые безопасные. Лишь от 10 до 13% гидрокортизона и преднизолона проникает через плаценту и достигает плода. Напротив, бетаметазон, метилпреднизолон и дексаметазон гораздо меньше метаболизируются 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11 β HSD2): около соответственно 30%, 45% и 67% проходит через плаценту. Фторированный ГКС флутиказон не метаболизируется плацентарно 11 β HSD2 и поэтому беспрепятственно проникает через плаценту. Тем не менее по данным систематического обзора с участием 1 601 515 субъектов исследования не найдено причинно-следственной связи между воздействием на мать местных кортикостероидов всех потенций и исходами беременности, включая способ родов, врожденные аномалии, преждевременные роды, гибель плода и низкую оценку по шкале Апгар. Однако выявлена возможная связь между низкой массой тела при рождении и применением матерями сильных и очень сильных местных кортикостероидов, особенно когда кумулятивная доза тГКС на протяжении всей беременности очень велика и превышает 300 г в течение всей беременности. Однако применение такого количества маловероятно [23, 25–27]. В связи с этим наиболее безопасными для будущей матери тГКС следует считать препараты с гидрокортизоном и преднизолоном. Следует начинать лечение с них и переходить на другие более сильные тГКС при их неэффективности [25–27]. Очень сильные тГКС (клобетазол) и фторированные тГКС следует использовать с осторожностью в небольших количествах непродолжительное время. Из-за возможности истончения кожи тГКС не рекомендуется наносить на места, где образуются стрии [2, 26–28].

УФО. Если не удается контролировать АД с помощью тГКС, применяют узкополосное УФВ 311 нм [16, 23]. Фототерапия не назначается в период обострения и при наличии мокнутия, это может ухудшить состояние кожи. При проведении фототерапии необходимо помнить о дополнительном приеме фолиевой кислоты [23].

Топические ингибиторы кальциневрина. ТИК уменьшают транскрипцию цитокинов Т-клеток и тучных клеток в коже. Они слабо проникают через эпидермальный барьер, однако 50–70% поступивших в системный кровоток ТИК проходит через плаценту [29]. В отечественных клинических рекомендациях [24] пимекролимус «не запрещен беременным и кормящим»,

в инструкции по медицинскому применению рекомендуется применять его с осторожностью, такролимус при беременности запрещен. В зарубежных работах допускают применение небольшого количества ТИК. Если кожный процесс плохо контролируется препаратами первой линии, а УФВ неэффективно или противопоказано, ограниченное использование на небольшие участки кожи ТИК может быть рассмотрено [16, 30]. Их применение предпочтительно на лице, в складках, где нежелательны тГКС, а также в местах образования стрий (живот, грудь, бедра) [23].

Другие наружные средства. При мокнутии и выраженной экссудации можно использовать примочки с ихтаммолом, свинцовой водой, чайной заваркой, отварами трав. Не противопоказано назначение цинковой мази и пасты, аэрозоля и крема с пиритионом цинка, крема, лосьона и спрея с танином и полидоканолом [24].

Особенности ухода. Очищение кожи, имеющее целью устранение загрязнения и снижение бактериального обсеменения золотистым стафилококком, должно быть нежным и мягким, без грубого воздействия мочалкой или губкой. Предпочтительно использовать синдет-мыло, которое не содержит щелочи. Вместо нее в составе данных средств используют мягкие поверхностно-активные вещества с физиологичным pH (около 5,5), не повреждающие кожный барьер и его липидный состав. У 100 беременных женщин с экземой сосков наиболее частым неблагоприятным фактором было признано употребление мыла [21].

Исследования показали, что неважно, как часто проводится мытье, гораздо важнее следить за адекватным увлажнением кожи [31, 32]. Однако лучше избегать продолжительного душа, так как он связан с ухудшением симптомов. Температуру воды устанавливают между 37 и 38 °С, так как это оптимально для меньшего повреждения кожного барьера, а более высокая температура вызывает зуд. Увлажняющий крем лучше всего наносить на чуть влажную кожу сразу после мытья, такой подход позволяет уменьшить потребность в тГКС, что очень важно при беременности [32]. Хороший эффект оказывает сочетание применения эмолентов с методом влажных обертываний [32, 33].

Базовая смягчающая терапия сопровождает любое лечение АД. Смягчающие средства обычно содержат увлажнитель (мочевину или глицерин) и окклюзив (липиды или вазелин) [33]. Наружные средства с мочевиной используются в дерматологической практике уже более 150 лет. Впервые дерматотропные эффекты наружных средств с мочевиной описал в своей работе у пациентов с экземой кистей Н. Rattner в 1940-е годы. В наше время препараты, содержащие мочевину, широко используют при лечении пациентов с ксерозом, АД, ихтиозом, кератодермией и псориазом. На современном этапе изучения данного вещества открыты его новые дерматотропные свойства. Проигрывая большинству хумектантов в прямом увлажняющем действии на кожу, мочевина благодаря своим дерматотропным эффектам уже признана «золотым стандартом» увлажнения среди дерматологов Германии [34–37]. Мочевина не только увлажняет кожу, но и участвует в регулировании барьерной функции и противомикробной защите. Она является низкомолекулярным регулятором синтеза белков в кератиноцитах, таких как филаггрин, лорикрин, инволюкрин и трансглутаминаза 1, кателицидин, бета-дефензин-2, белков — переносчиков воды и мочеви-

ны в клетку, а также белков, способствующих синтезу липидов. Основываясь на дерматотропных эффектах мочевины, на отечественном фармацевтическом предприятии (АО «Ретиноиды») разработаны увлажняющие кремы двух концентраций — УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10, содержащие соответственно 5 и 10% мочевины. Сочетание в составе кремов глицерина и мочевины обеспечивает длительный увлажняющий эффект, а также усиливает отшелушивание чешуек рогового слоя [38–40]. Средства не содержат отдушек, консервантов и красителей, которые могут быть потенциальными аллергенами, и являются абсолютно безопасными для беременных [38, 39, 41].

Рецептура увлажняющих средств при АД должна быть как можно более простой [33], и УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 полностью соответствуют данным требованиям. Данные кремы обладают легкой текстурой, быстро распределяются по поверхности кожи и хорошо впитываются, их наносят на проблемные участки кожи до полного впитывания 1–2 раза в день на кожу с признаками ксероза, но уже без видимого воспаления [38].

Средства ухода не могут заменить наружные лекарственные препараты. Если возникло обострение, даже самые лучшие из них недостаточно сильны, чтобы с ним справиться, напротив, нанесенные на раздраженную кожу, они могут вызвать жжение, пощипывание или зуд. Очень важно избегать раздражителей — кускового мыла, антисептиков, лубрикантов, тампонов, прокладок и синтетического белья [10, 24].

Не стоит во время беременности вводить в обиход новые увлажняющие средства, даже если они специально рекомендованы для кожи беременных, например, от растяжек, чтобы не вызывать дополнительный риск сенсибилизации у пациенток с АД [20]. Эффективно сочетание тГКС с увлажнителями, включающими дексапантенол [42, 43]. Опубликованы данные об эффективности средств, содержащих синтетический танин и полидоканол ($n = 21$) [44]. В Европейских клинических рекомендациях средства с полидоканолом при АД не рекомендуются [33].

Системное лечение применяют при неэффективности местной и физиотерапии, оно должно назначаться только после тщательного обдумывания и ограничиваться сГКС и циклоспорином [23, 24]. Системные глюкокортикостероиды назначают в 3-м триместре, они могут быть фетотоксичны по сравнению с местными из-за более высокой биодоступности. Применение сГКС ассоциировано с уменьшением веса плода и повышением вероятности преждевременных родов [10].

Назначение сГКС в 1-м триместре нежелательно, так как увеличен риск формирования расщепления губы («заячья губа») с или без расщепления неба («волчья пасть»). При прекращении лечения сГКС велик риск синдрома отмены. В связи с этим допускается применение сГКС коротким курсом во 2–3-м триместрах, если польза для беременной женщины перевешивает риск для плода [28]. Препаратами выбора в таких ситуациях считают преднизолон и метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут, обладающие низким коэффициентом прохождения через плаценту. Считают возможным применение коротким курсом в минимальных дозах преднизолона и дексаметазона инъекционно, но исключительно после 16-й недели гестации [45]. Не рекомендуется назначать триамцинолон из-за риска миопатии и сГКС длительного действия декса-

метазона и бетаметазона, противопоказано применение депонированных ГКС [46].

Системные ГКС обладают значительно меньшей эффективностью, чем циклоспорин, и назначаются лишь как средство скорой помощи на короткое время [47].

Антигистаминные средства при беременности часто используются против рвоты во время токсикоза, простуды и аллергии. Анализ употребления 14 антигистаминных средств не выявил связи с дефектами у плода, хотя проблема нуждается в дальнейшем исследовании [48]. Среди антигистаминных препаратов первого поколения дифенгидрамин, хлорфенирамин (в Российской Федерации не зарегистрирован), диметинден и клемастин считаются наиболее безопасными, так как используются очень давно. Из-за выраженного седативного действия их рекомендуется принимать в вечернее время [5]. Среди препаратов второго поколения лоратадин и цетиризин наиболее изучены и не ассоциированы с врожденными аномалиями. Их можно назначать после 1-го триместра, но перед родами и после родов следует избегать [10], так как при использовании в последние 2 недели беременности антигистаминные препараты могут вызвать ретролентальную фиброплазию (повреждение сетчатки у недоношенных детей) [30]. Категорически противопоказан прием астемизола, терфенадина, клемастина из-за известных тератогенного или фетотоксического эффектов. Дезлоратадин и кетотифен противопоказаны ввиду их способности проникать через плаценту [46]. В инструкциях по медицинскому применению беременность указана в качестве противопоказаний ко всем препаратам второго поколения. Консенсус экспертов высказывается вообще против применения антигистаминных препаратов при АД [33].

Циклоспорин. Для системного лечения сравнительно безопасным считают циклоспорин, но и его надо использовать по возможности коротким курсом, чтобы избежать повреждения почек у беременных. Циклоспорин проникает через плаценту [16]. На материале 51 беременности у 48 женщин, получавших циклоспорин по поводу системной красной волчанки, выявлены осложнения почти у половины женщин (гипертензия, пиелонефрит, дистония матки, диабет, судороги, энцефалопатия, повышение уровня креатинина), хотя повышенного риска врожденных аномалий плода замечено не было [49]. Учитывая полученные данные, циклоспорин считали противопоказанным [49]. Со временем это мнение было пересмотрено. Согласно Европейским клиническим рекомендациям циклоспорин должен быть первым выбором, если необходима системная терапия при тяжелом АД у беременных, принимая во внимание отсутствие сведений о повышенном риске врожденных пороков или смерти плода [47]. Однако во всех случаях, когда рассматривается вопрос об использовании циклоспорина, не следует применять лекарственные формы для системного применения при беременности, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Азатиоприн проникает через плаценту и включается в систему кровообращения плода, его длительное использование во время беременности ассоциировано с прерыванием беременности до 20–28 недель, преждевременными родами, гипоплазией надпочечников, снижением уровня сывороточных иммуноглобулинов, замедлением роста и низким весом плода, но не с по-

роками развития [50]. Иммуносупрессия у матери, вызванная азатиоприном, может угнетать гемопоэз плода с неонатальной тромбоцитопенией и лейкопенией. Плод защищен от тератогенного влияния, так как в его печени отсутствует фермент, необходимый для превращения азатиоприна в его активные метаболиты. Сокращение дозы с 32-й недели беременности может предотвратить тяжелую неонатальную лейкопению и тромбоцитопению [49]. Снижение дозы вдвое у 4 беременных на 32-й неделе не вызвало осложнений у плода [51]. В Европейских клинических рекомендациях отмечается, что 30-летний опыт применения азатиоприна не был ассоциирован с патологией плода и фертильностью, но использование препарата следует избегать при беременности, так как есть лучшие варианты. Азатиоприн, по мнению европейских коллег, может быть использован как продолжение лечения, если беременность наступила во время его приема, но доза должна быть сокращена вдвое. Не рекомендуется начало лечения после зачатия. Нежелательна комбинация с УФО из-за потенциального риска развития рака кожи, возможно совместное применение с тГКС и ТИК [23, 47].

Применение *метотрексата* противопоказано из-за серьезных побочных эффектов как на плод, так и на течение беременности [49].

Лечение бактериальной суперинфекции.

При развитии различных бактериальных осложнений АД (чаще всего из-за инфицирования *S. aureus*) рекомендуется назначать препараты защищенных пенициллинов (клавулановую кислоту, сульбактам и тазобактам). При аллергии на пенициллины применяют эритромицин [28].

Применение дупилумаба. Дупилумаб — это человеческое моноклональное антитело класса IgG, оказывающее действие через прерывание сигнальных путей IL-4 и IL-13, ключевых модуляторов патогенеза АД. Как и другие IgG-антитела, дупилумаб преодолевает плацентарный барьер после 2-го триместра и не должен назначаться беременным. Однако описан случай его успешного применения у беременной 33 лет, которая была резистентна ко всем видам терапии и начала лечение дупилумабом за 1 год до наступления беременности. Через 2 недели после прерывания лечения на 27-й неделе беременности наступило резкое обострение, поэтому лечение было возобновлено. Кесарево сечение было предпринято на 36-й неделе в связи с прекращением прибавки веса плода. После родов лечение было прервано, но хороший эффект остался. Неизвестно, насколько прием дупилумаба отражается на иммунной системе новорожденного [52]. У 28-летней женщины с резистентностью к местной терапии системно применялся преднизолон в дозе 60 мг/сут, затем — 40 мг/сут в течение 3 месяцев, в связи с развившимся гестационным диабетом в последние 3 недели до родов применялся дупилумаб без серьезных побочных эффектов при существенном улучшении состояния кожи [53].

Единичные описания не могут служить основанием для рекомендации применять для лечения АД у беременных селективных иммунодепрессантов (биологических препаратов и ингибиторов янус-киназ).

Седативная терапия направлена на снижение тревожности и психоэмоционального дискомфорта при АД. Однако во время беременности рекомендованы препараты исключительно с растительными компонентами в составе, если нет аллергии на пыльцу растений.

Детоксикационная терапия. Применяется внутривенное капельное введение растворов декстрана, натрия хлорида, меглюмина натрия сульфата, сульфата магния 25% — 5 или 10 мл или зуфиллина 2,4% — 5 или 10 мл в разведении с 200–400 мл физиологического раствора. Для перорального использования рекомендованы энтеросорбенты [7, 45].

Витаминотерапия. Беременным назначают поливитаминно-минеральный комплекс и отдельно фолиевую кислоту. При АД риск возникновения нежелательных реакций на отдельные витамины в комплексах высок, поэтому Европейскими клиническими рекомендациями витамины в лечении не рекомендуются не только беременным, но и вообще при АД [47].

Для коррекции **нарушений желудочно-кишечного тракта** обычно применяются желчегонные и гепатопротективные препараты, лактулоза, пробиотики. При дискинезии желчевыводящих путей оправдано проведение 2-недельных курсов приема таблеток с артишоком с интервалами 1–1,5 месяца. При запорах детоксицирующее и пребиотическое действие оказывают малые дозы (10–15 мл) лактулозы [7].

Диета. Элиминационная диета назначается при пищевой аллергии, в остальных случаях диета должна быть обычной и разнообразной. Согласно японским клиническим рекомендациям, беременным не следует назначать ограничительную диету [54]. Имеются рекомендации исключения гистаминолибераторов из диеты [55].

Одежда и окружающие факторы. Во время беременности избегают ношения одежды из шерсти и грубых волокон (это могут быть даже вязаные изделия из хлопка или льна) на голое тело. Проветривание помещений необходимо проводить регулярно, независимо от погоды. Рекомендуется избегать контактов с пахнущими средствами для уборки, стирки, ухода за мебелью, обувью, средствами от моли, не пользоваться духами, дезодорантами, гигиеническими средствами и косметикой с душистыми добавками [55].

Разъяснительная работа с будущими мамами необходима для эффективного и безопасного лечения дерматологической патологии у беременных и улучшения качества их жизни [56].

Обсуждение

Во время беременности высыпания наблюдаются либо у имевших проявления АД до беременности, либо у имевших их или другие виды атопии в прошлом, либо у впервые заболевших. Последняя группа вызывает сомнения, поскольку АД обычно начинается в первый год жизни ребенка, характеризуется определенной стабильностью и каждой стадии соответствуют свои клинические проявления. Тем не менее термин «атопическая сыпь беременных», предложенный С.М. Ambros-Rudolph и соавт. в 2006 г. [57], прочно вошел в клиническую практику, хотя и не имеет четких дифференциально-диагностических критериев.

Исходя из имеющихся литературных данных, обострение АД может наблюдаться в любом сроке беременности, но чаще встречается во 2-м триместре. Учитывая у многих пациентов отсутствие в анамнезе АД, различия в трактовке клинических проявлений (экзема или АД) и скудность данных, трудно выделить более точные закономерности в течении АД.

Среди факторов, способствующих обострению АД во время беременности, наиболее важные — психоэмо-

циональный стресс, высокий уровень прогестерона, иммунная перестройка с преобладанием Th2-цитокинов, погрешности в питании, прием новых лекарственных препаратов и отмена привычных. В каждом триместре физиологически создаются свои условия для обострения. В 1-м триместре ведущую роль играют психоэмоциональные факторы, отмена лекарственных препаратов против АД и назначение новых, с которыми женщина ранее не встречалась, повышение IgE, а также нарушения диеты. Во 2-м триместре преобладают гормональные и иммунные факторы, погрешности в диете. В 3-м триместре имеют значение высокий уровень прогестерона и связанные с ним иммунные изменения, а также нарастающее беспокойство в связи с приближающимися родами, эндогенная интоксикация в результате запоров, осложнения течения беременности, увеличенная лекарственная нагрузка. Вместе с тем воспалительные изменения в эндометрии в начальном периоде беременности и возобновление воспалительных явлений перед родами вряд ли могут быть причиной обострения, так как носят локальный характер, не влекут за собой системных изменений и на кожу не распространяются.

Было бы интересно понять, почему значительная часть беременных отметила улучшение или отсутствие изменений. Возможно, здесь кроется решение вопроса профилактики и даже лечения. В работе, где авторы попытались связать течение заболевания с внешним и внутренним типами АД, показано, что ухудшение симптоматики АД, ассоциированное с беременностью, было более выраженным у лиц с внутренним типом АД по сравнению с внешним типом [3].

В доступной литературе подробные описания клинической картины были редки, поэтому затруднительно говорить об особенностях. Тем не менее наличие папулезных элементов и преимущественное расположение высыпаний на разгибательных поверхностях конечностей и лице заслуживают внимания. Обследование А. Puri и соавт. 100 женщин с экземой сосков и околососкового кружка показало, что экзема этой локализации хотя и часто бывает проявлением АД, но не обязательно с ним связана [21]. Мы также считаем, что экземе, возникшую во время беременности, не следует всегда относить к проявлениям АД. Объединение экземы, пруриго беременных и зудящего фолликулита беременных под одним названием «атопическая сыпь беременных» [57], на наш взгляд, неправильно, так как не только все три заболевания имеют разную клиническую картину, но и экзема не всегда бывает atopической.

Основная задача лечения при планировании беременности — достичь максимально хорошего состояния кожи. Совместные усилия пациента и врача должны продолжаться вплоть до наступления беременности. Привычка правильно ухаживать за кожей в это время закрепляется и сохраняется весь период беременности.

Стоит обратить внимание на личный опыт пациента, приобретенный до беременности, и исключить или избегать только тех факторов, которые в прошлом вызывали ухудшение. Беременность — не лучшее время выяснять, на какие факторы имеется аллергия, проводя тесты и исключая все возможные аллергены. Нет никакого смысла в ограничениях пищевых продуктов или блюд, которые хорошо переносились в прошлом. Нужно ли исключать гистаминолибераторы

(например, фрукты, богатые салицилатами), горячую и острую пищу, как рекомендуется в обзоре Е.А Орловой и соавт. [55]? Нам представляется эта рекомендация необоснованной. Если до беременности женщина хорошо переносила гистаминолибераторы, ни к чему ее лишать пищевого удовольствия во время беременности. По-видимому, есть основания при наличии пищевой аллергии не включать в питание новые продукты, в том числе экзотические овощи и фрукты, а также продукты, которые содержат вещества, вызывающие перекрестные аллергические реакции. Не следует заводить домашних питомцев, особенно аллергенных кошек, но и удалять животных, к которым нет аллергии, из дома не нужно [58].

Проведение клинических испытаний на беременных женщинах неэтично, согласно принципам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), поэтому данные об эффективности и безопасности методов лечения высокого уровня доказательности отсутствуют [33]. Чтобы не причинить вред плоду, многие эффективные лекарственные препараты при наступлении беременности отменяются, их применения избегают как пациенты, так и врачи. Вслед за отменой идет ухудшение состояния кожи, что неизменно отражается на психоэмоциональном состоянии и качестве жизни.

Возможности медикаментозной терапии ограничены. Среди наружных средств ведущее место занимают тГКС, с осторожностью применяются ТИК. Из большого разнообразия тГКС необходимо выбирать самые безопасные нефторированные, а их не так уж много. Можно применять препараты с оксидом и пиритионом цинка, дексапантенолом. Еще менее разнообразна системная терапия, остается возможным применение только сГКС и циклоспорина, причем применение сГКС ограничивается как по времени, так и по показаниям (в виде скорой помощи при тяжелом АД и не более 2 недель). Циклоспорин оказывается ведущим системным препаратом, несмотря на все его очевидные недостатки. Отвергается использование антигистаминных средств [33, 47]. Седативная, инфузионная терапия, детоксикация не противопоказаны, хотя и не имеют высокой степени доказательности. Из физиотерапии безопасно узкополосное УФВ 311 нм. Возможно использование ванн, массажа.

В условиях небезопасности многих лекарственных препаратов стоит рассмотреть возможность комплексного немедикаментозного воздействия. Гипнотерапия, занятия йогой, техники медитации и релаксации, когнитивно-поведенческая терапия, музыка- и цветотерапия — все это можно попробовать и найти индивидуальный способ помочь пациенту.

Заключение

Обострение АД при беременности может произойти в любом сроке. Для ухудшения имеются физиологические основания — психоэмоциональные, гормональные, иммунологические и метаболические изменения. Клиническая картина нередко меняется. Спектр терапевтических мероприятий довольно узок, для местной терапии используют преимущественно тГКС и ТИК, узкополосное УФВ 311 нм, системно применяют ГКС и циклоспорин. Отсутствие возможности проводить клинические испытания препаратов у беременных ограничивает расширение терапии.

Не следует забывать, что ведение беременных с АД требует междисциплинарного подхода, а он подразумевает прежде всего скоординированное взаимодействие с врачом акушером-гинекологом, а также при наличии

у пациентки соматической патологии для назначения необходимых лекарственных средств — с врачом-терапевтом или другим профильным специалистом. ■

Литература/References

- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284–1293. doi: 10.1111/all.13401
- Heilskov S, Deleuran MS, Vestergaard C. Immunosuppressive and immunomodulating therapy for atopic dermatitis in pregnancy: an appraisal of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(6):1215–1228. doi: 10.1007/s13555-020-00457-w
- Cho S, Kim HJ, Oh SH, Park CO, Jung JY, Lee KH. The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann Dermatol*. 2010;22(2):180–185. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.180
- Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Штах А.Ф. Клиническая характеристика течения атопического дерматита при беременности. *Медицинский совет*. 2022;16(6):210–215. [Kandrashkina YuA, Orlova EA, Shtakh AF. Clinical characteristics of the course of atopic dermatitis during pregnancy. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):210–215. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-210-215
- Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, Seed PT, Black MM. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating the clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol*. 1999;141(1):71–81. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02923.x
- Kemmett D, Tidman MJ. The influence of menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1991;125(1):59–61. doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb06041.x
- Домбровская Д.К., Кравченко Э.В. Атопический дерматит и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(5):112–114. [Dombrovskaya DK, Kravchenko EV. Atopic dermatitis and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(5):112–114. (In Russ.)] doi: 10.17816/JOWD615112-114
- Судуткина Л.Н., Байтяков В.В. Клинико-анамнестические аспекты атопического дерматита у беременных. *Практическая медицина*. 2014;8(84):69–72. [Sudutkina LN, Baytyakov VV. Clinicoanamnesic aspects of atopic dermatitis in pregnancy. *Practical medicine*. 2014;8(84):69–72. (In Russ.)]
- Nussbaum R, Benedetto AV. Cosmetic aspects of pregnancy. *Clin Dermatol*. 2006;24(2):133–141. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.10.007
- Lambert J. Pruritus in female patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:541867. doi: 10.1155/2014/541867
- Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
- Hedman AM, Lundholm C, Scheynius A, Alm J, Andolf E, Pershagen G, et al. Allergen-specific IgE over time in women before, during and after pregnancy. *Allergy*. 2019;74(3):625–628. doi: 10.1111/all.13662
- Судуткина Л.Н., Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения содержания цитокинов крови у беременных 1 триместра с явлениями ограниченной формы атопического дерматита. *Фундаментальные исследования*. 2014;2:168–171. [Sudutkina LN, Matveeva LV, Mosina LM. Changes in the content of blood cytokines in pregnant women of the 1st trimester with the phenomena of a limited form of atopic dermatitis. *Fundamental Research*. 2014;2:168–171. (In Russ.)]
- Sandberg M, Frykman A, Jonsson Y, Persson M, Ernerudh J, Berg G, et al. Total and allergen-specific IgE levels during and after pregnancy in relation to maternal allergy. *J Reprod Immunol*. 2009;81(1):82–88. doi: 10.1016/j.jri.2009.04.003
- Ghaebi M, Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M, et al. Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures. *Biomed Pharmacother*. 2017;88:61–73. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.016
- Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *BMJ*. 2007;335(7611):152–154. doi: 10.1136/bmj.39227.671227.AE
- Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic adaptations in pregnancy: a review. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):59–65. doi: 10.1159/000459633
- Rimoin LP, Kwatra SG, Yosipovitch G. Female-specific pruritus from childhood to postmenopause: clinical features, hormonal factors, and treatment considerations. *Dermatol Ther*. 2013;26(2):157–167. doi: 10.1111/dth.12034
- Лоншакова-Медведева А.Ю., Монахов К.Н., Суворов А.Н., Лаврова О.В. Микробиота кожи у беременных, страдающих атопическим дерматитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):222–229. [Lonshakova-Medvedeva AYU, Monakhov KN, Suvorov AN, Lavrova OV. The skin microbiota in pregnant women suffering from atopic dermatitis. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(2):222–229. (In Russ.)] doi: 10.17750/KMJ2016-222
- Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Атопический дерматит: учеб. пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 11–117. [Albanova VI, Petrova SYU. Atopic dermatitis: studies. manual for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 11–117. (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-6852-4-ATD-2022-1-168
- Puri A, Sethi A, Puri KJPS, Sharma A. Correlation of nipple eczema in pregnancy with atopic dermatitis in Northern India: a study of 100 cases. *An Bras Dermatol*. 2019;94(5):549–552. doi: 10.1016/j.abd.2018.10.004
- Судуткина Л.Н., Мосина Л.М., Байтяков В.В., Новикова Л.В., Матвеева Л.В. Изменения врожденного иммунитета при атопическом дерматите на фоне беременности. *Фундаментальные исследования*. 2015;1–2:388–392. [Sudutkina LN, Mosina LM, Baytyakov VV, Novikova LV, Matveeva LV. Changes in innate immunity in atopic dermatitis on the background of pregnancy. *Fundamental research*. 2015;1–2:388–392. (In Russ.)]
- Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1644–1659. doi: 10.1111/jdv.15709
- Атопический дерматит: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. [Atopic dermatitis: klinicheskie rekomendacii. Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2 (accessed: 05.09.2023).
- Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(2):161–166. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1230939.x
- Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD007346. doi: 10.1002/14651858.CD007346.pub3
- Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(11):1274–1280. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5768

28. Боровкова Е.И., Боровков И.М., Королева В.И., Пашченко А.А. Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):70–76. [Borovkova EI, Borovkov IM, Koroleva VI, Pashchenko AA. Modern approach to the treatment of allergic diseases during pregnancy. *Russkii medicinskii zhurnal. Mat' i ditya*. 2020;3(2):70–76. (In Russ.)] doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-70-76
29. Colla L, Diena D, Rossetti M, Manzione AM, Marozio L, Benedetto C, et al. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the latest evidence in the biologics era. *J Nephrol*. 2018;31(3):361–383. doi: 10.1007/s40620-018-0477-3
30. Zip C. A practical guide to dermatological drug use in pregnancy. *Skin Therapy Lett*. 2006;11(4):1–4.
31. Koutroulis I, Petrova K, Kratimenos P, Gaughan J. Frequency of bathing in the management of atopic dermatitis: to bathe or not to bathe? *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(7):677–681. doi: 10.1177/0009922814526980
32. Fatani MI, Al Sheikh AA, Alajlan MA, Alharithy RS, Binamer Y, Albarakati RG, et al. National Saudi consensus statement on the management of atopic dermatitis (2021). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(7):1551–1575. doi: 10.1007/s13555-022-00762-6
33. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904–1926. doi: 10.1111/jdv.18429
34. Friedman AJ, von Grote EC, Meckfessel MH. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(5):633–639.
35. Verzi AE, Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G. History of urea as a dermatological agent in clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2020;74(Suppl187):e13621. doi: 10.1111/ijcp.13621
36. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12690. doi: 10.1111/dth.12690
37. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J*. 2013;19(11):20392.
38. Альбанова В.И., Калинина О.В., Петрова С.Ю. Применение мочевины для коррекции кожного барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):67–74. [Albanova VI, Kalinina OV, Petrova SYu. The use of urea for skin barrier correction. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(4):67–74. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1329
39. Benintende C, Boscaglia S, Dinotta F, Lacarrubba F, Micali G. Treatment of ichthyosis vulgaris with a urea-based emulsion: videodermatoscopy and confocal microscopy evaluation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(6):555–559. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05743-1
40. Rawlings A, Harding C, Watkinson A, Banks J, Ackerman C, Sabin R. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(5):457–464. doi: 10.1007/BF00373429
41. Final report of the safety assessment of Urea. *Int J Toxicol*. 2005;24(Suppl3):1–56. doi: 10.1080/10915810500257097
42. Cho YS, Kim HO, Woo SM, Lee DH. Use of dexpanthenol for atopic dermatitis—benefits and recommendations based on current evidence. *J Clin Med*. 2022;11(14):3943. doi: 10.3390/jcm11143943
43. Rüter L, Voss W. Hydrogel or ointment? Comparison of five different galenics regarding tissue breathability and transepidermal water loss. *Heliyon*. 2021;7(1):e06071. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06071
44. Монахов К.Н., Холодилова Н.А. Особенности ведения пациенток с обострением атопического дерматита на фоне беременности. Фарматека. 2018;1:47–51. [Monakhov KN, Kholodilova NA. Features of management of patients with exacerbation of atopic dermatitis during pregnancy. *Pharmateca*. 2018;1:47–51. (In Russ.)] doi: 10.18565/pharmateca.2018.s1.47-51
45. Орлова Е.А., Виноградова О.П., Костина Е.М., Кандрашкина Ю.А. Тактика ведения больных атопическим дерматитом в период беременности. Лечащий врач. 2021;4(4):12–15. [Orlova EA, Vinogradova OP, Kostina EM, Kondrashkina YuA. Management of patients with atopic dermatitis during pregnancy. *Lechaschi Vrach*. 2021;4:12–15. (In Russ.)] doi: 10.51793/OS.2021.36.70.002
46. Клеменов А.В. Тактика лечения аллергических заболеваний во время беременности. Лечебное дело. 2021;1:25–30. [Klemenov AV. Tactics of treatment of allergic diseases during pregnancy. *Medical business*. 2021;1:25–30. (In Russ.)] doi: 10.24412/2071-5315-2021-12287
47. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I — systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409–1431. doi: 10.1111/jdv.18345
48. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, Werler MM, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(2):137–150. doi: 10.1002/bdra.20513
49. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):610–619. doi: 10.1001/archinte.160.5.610
50. Tendron A, Gouyon JB, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(2):121–130. doi: 10.1007/s00467-001-0776-z
51. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(3):233–239. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01088.x
52. Akhtar NH, Khosravi-Hafshejani T, Akhtar D, Dhadwal G, Kanani A. The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):9. doi: 10.1186/s13223-022-00650-w
53. Mian M, Dunlap R, Simpson E. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: A case report. *JAAD Case Rep*. 2020;6(10):1051–1052. doi: 10.1016/j.jidcr.2020.08.001
54. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):356–369. doi: 10.1016/j.alit.2020.02.006
55. Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А., Костина Е.М. Особенности лечения атопического дерматита при беременности. Практическая аллергология. 2022;1:15–19. [Orlova EA, Kondrashkina YuA, Kostina EM. Features of the treatment of atopic dermatitis during pregnancy. *Practical allergology*. 2022;1:15–19. (In Russ.)] doi: 10.46393/27129667_2022_1_15
56. Дворянкова Е.В., Ткаченко О.Ю. Терапия атопического дерматита у беременных. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(6):88–94. [Dvoryankova EV, Tkachenko OYu. Treatment of atopic dermatitis in pregnant women. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(6):88–94. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212006188
57. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: Results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):395–404. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.012

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — В.И. Альбанова; сбор и обработка материала — В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; написание текста — В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; редактирование — С.Ю. Петрова, 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 — Vera I. Albanova; collection and processing of material — Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; text writing — Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; editing — Stanislava Yu. Petrova, 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

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

Information about the authors

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

Статья поступила в редакцию: 29.06.2023

Принята к публикации: 23.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 29.06.2023

Accepted: 23.10.2023

Published online: 16.11.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv14871>

Поиск прогностических маркеров псориатического артрита у больных псориазом

© Артамонова О.Г.* , Карамова А.Э., Кубанов А.А., Вербенко Д.А., Козлова И.В.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных псориазом. По данным литературы, распространенность псориатического артрита среди больных псориазом составляет 19,7%. Доказано, что задержка в установлении диагноза псориатического артрита даже на 6 месяцев связана с ухудшением долгосрочных рентгенологических и функциональных исходов, что приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Проблему ранней диагностики поражения суставов может решить выявление предикторов (прогностических маркеров) риска развития псориатического артрита у больных псориазом.

Цель исследования. Определение возможных прогностических маркеров развития псориатического артрита у больных псориазом.

Методы. В открытое, неконтролируемое, проспективное исследование включено 250 пациентов. Основную группу составили 190 больных с установленным диагнозом псориаза обыкновенного, контрольную группу — 60 больных с установленным диагнозом псориаза артропатического. С целью выявления ассоциаций клинико-anamnestических и генетических (носительство *HLA-B27*) параметров с развитием псориатического артрита проведено сопоставление частоты встречаемости этих маркеров у больных псориазом с псориатическим артритом и без.

Результаты. Среди 190 больных псориазом обыкновенным 128 (67,4%) мужчин, 62 (32,6%) женщины в возрасте от 18 до 84 лет ($40,30 \pm 15,56$), средняя длительность псориаза — $10,09 \pm 11,08$ года (0–57). Среди 60 больных псориазом артропатическим 39 (65%) мужчин, 21 (35%) женщина в возрасте от 18 до 86 лет ($44,43 \pm 14,15$), средняя длительность псориаза — $20,47 \pm 13,22$ года (2–57), средняя длительность псориатического артрита — $7,97 \pm 9,95$ года (0–47). Выявлены статистически значимые различия для ряда клинических и анамнестических показателей: псориатическая ониходистрофия (ОШ = 2,244 [95%-й ДИ: 1,245–4,045]); тяжелая степень тяжести псориаза ($PASI \geq 20$) (ОШ = 2,148 [95%-й ДИ: 1,161–3,975]); наличие артериальной гипертензии (ОШ = 1,982 [95%-й ДИ: 1,031–3,812]); длительность псориаза более 25 лет (ОШ = 3,365 [95%-й ДИ: 1,676–6,756]), $p < 0,05$.

Заключение. Совместный учет информативных прогностических маркеров (клинических, анамнестических, генетических) в дальнейшем позволит разработать оригинальную многопараметрическую математическую модель для расчета риска развития псориатического артрита у больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; *HLA-B27*; прогностические маркеры

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00002-23-00 «Разработка методов прогнозирования развития поражения суставов у больных псориазом» на период 2021, 2022 и 2023 гг.

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Вербенко Д.А., Козлова И.В. Поиск прогностических маркеров псориатического артрита у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):41–51. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14871>



<https://doi.org/10.25208/vdv14871>

Search for predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Alexey A. Kubanov, Dmitry A. Verbenko, Irina V. Kozlova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease of the joints, spine and entheses that can occur in patients with psoriasis. The prevalence of psoriatic arthritis is 19.7%. In 70% of cases, psoriasis precedes the development of arthritis. It has been proven that a delay in the diagnosis of psoriatic arthritis even by 6 months is associated with a deterioration in long-term radiological and functional results, leading to disability. The problem of early diagnosis of joint damage can be solved by identifying predictors of the risk of developing psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

Aims. To determine possible predictors for the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

Methods. The open, uncontrolled, prospective study enrolled 250 patients. The main group consisted of 190 patients diagnosed with plaque psoriasis. The control group consisted of 60 patients with psoriatic arthritis. In order to identify associations of clinical and genetic (*HLA-B27* carriage) parameters with the development of psoriatic arthritis, we compared the frequency of occurrence of these parameters in patients with psoriatic arthritis and without.

Results. Among 190 patients with plaque psoriasis 128 (67.4%) men, 62 (32.6%) women, aged 18 to 84 years (40.30 ± 15.56), the average duration of psoriasis was 10.09 ± 11.08 years (0–57). Among 60 patients with psoriatic arthritis 39 (65%) men, 21 (35%) women aged 18 to 86 years (44.43 ± 14.15), the average duration of psoriasis was 20.47 ± 13.22 years (2–57), the average duration of psoriatic arthritis was 7.97 ± 9.95 years (0–47). Clinical predictors for the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: nail psoriasis (OR = 2.244 [95% CI: 1.245–4.045]); severe psoriasis (PASI \geq 20) (OR = 2.148 [95% CI: 1.161–3.975]); arterial hypertension (OR = 1.982 [95% CI: 1.031–3.812]); duration of psoriasis over 25 years (OR = 3.365 [95% CI: 1.676–6.756]), $p < 0,05$.

Conclusions. The joint consideration of informative predictors will allow us to develop an original multi-parameter mathematical model for calculating the risk of developing psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; *HLA-B27*; predictors

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: this work was done and published through financing of the implementation of State assignment No. 056-00002-23-00 for the period 2021–2023.

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Kubanov AA, Verbenko DA, Kozlova IV. Search for predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):41–51.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14871>



Обоснование

Псориазический артрит (псориаз артропатический) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, наблюдающееся у больных псориазом [1].

В 2019 г. F. Alinaghi и соавт. опубликовали данные метаанализа о распространенности псориазического артрита у больных псориазом [2]. По данным авторов, поражение суставов выявляется у 19,7% больных псориазом. При этом у пациентов с легкой степенью тяжести псориаза ($PASI < 10$) псориазический артрит регистрируется в 15,8% случаев, у больных псориазом среднетяжелой ($10 \geq PASI < 20$) и тяжелой ($PASI \geq 20$) степени тяжести — в 24,6%. Псориазический артрит может развиваться в любом возрасте. Кроме того, у 70–90% больных высыпания на коже в среднем появляются на 7–10 лет раньше изменений опорно-двигательного аппарата [3, 4].

В метаанализе A. Villani и соавт. (2019) представлены данные о распространенности недиагностированного псориазического артрита у больных псориазом в странах Северной Америки и Западной Европы, где этот показатель в среднем достигает 15,5% случаев [5]. Высокая распространенность недиагностированного псориазического артрита у больных псориазом указывает на необходимость скрининга, направленного на выявление поражения опорно-двигательного аппарата врачами-дерматологами [6].

Псориазический артрит может приводить к нарушению функции суставов и инвалидизации трудоспособного населения. Отдаленный прогноз зависит от своевременной верификации диагноза и назначения необходимой терапии. В ретроспективном исследовании M. Naqooq и соавт. (2013) показано, что задержка диагностики псориазического артрита всего на 6 месяцев связана с ухудшением долгосрочных рентгенологических и функциональных исходов [7].

Проблему ранней диагностики псориазического артрита у больных псориазом может решить обнаружение высокоспецифичных прогностических маркеров (клинико-анамнестических, иммунологических, генетических), которые позволят стратифицировать риск развития псориазического артрита у больных псориазом [8]. В литературе описаны анамнестические и клинические параметры, ассоциированные с риском развития псориазического артрита: курение, травма, длительность предшествующего псориаза > 25 лет, тяжелая степень тяжести псориаза ($PASI \geq 20$), наличие коморбидных заболеваний (таких как увеит, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, депрессия, заболевания щитовидной железы, заболевания сердечно-сосудистой системы), избыточная масса тела, псориазическая ониходистрофия, дебют псориаза на коже волосистой части головы, развитие неспецифических мышечно-скелетных симптомов [8, 9]. В качестве генетических маркеров, отвечающих за предрасположенность к псориазическому артриту, обсуждается роль как генов системы *HLA*, так и полиморфизмов генома, не относящихся к системе *HLA* (*IL23R* (rs2201841, rs12044149), *FBXL19* (rs10782001), *IL12B* (rs2082412), *CCR2* (rs1799864), *TNFAIP3* (rs9321623), *KIR2DS2* и др.) [10, 11]. Среди генов системы *HLA* в качестве генетического маркера псориазического артрита наибольшее значение имеет ген *HLA-B*27* [12].

Идентификация прогностических маркеров развития псориазического артрита позволит проводить стратификацию больных псориазом по группам риска развития поражения опорно-двигательного аппарата, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориазического артрита.

Цель исследования — определение возможных прогностических маркеров развития псориазического артрита у больных псориазом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое, неконтролируемое, проспективное исследование больных псориазом и псориазическим артритом (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с диагнозами псориаз обыкновенный (L40.0 по МКБ-10) и псориаз артропатический (L40.5 по МКБ-10). Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированный клинический индекс *PASI* (*Psoriasis Area and Severity Index* — индекс распространенности и тяжести псориаза). Степень тяжести псориаза оценивали как легкую при $PASI < 10$, среднюю — при $10 \geq PASI < 20$, тяжелую — при $PASI \geq 20$. Диагноз псориазического артрита устанавливался врачом-ревматологом в соответствии с критериями *CASPAR*.

Критериями невключения являлись другие формы псориаза, кроме обыкновенного и артропатического (например, каплевидный или пустулезный псориаз), наличие заболеваний суставов, отличных от псориазического артрита (например, ревматоидный артрит), которые могут помешать оценке состояния больного псориазическим артритом.

Условия проведения

Клиническое обследование больных псориазом и получение образцов биологического материала выполнены сотрудниками отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Молекулярно-генетическое исследование для определения аллельных вариантов генов системы главного комплекса гистосовместимости (*HLA*), ассоциированных с развитием псориазического артрита у пациентов с псориазом, проведены в отделе лабораторной диагностики ИППД и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Все клинические и лабораторные исследования выполнены в период с февраля 2021 по май 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Получена информация о демографических характеристиках, семейном анамнезе, длительности заболевания, проводимой терапии, сопутствующей патологии, с помощью клинических индексов установлена степень тяжести псориаза.

Получено 250 образцов венозной крови больных псориазом для проведения молекулярно-генетических исследований. Образцы крови собирали в пробирки объемом 4 мл, содержащие 0,5М ЭДТА. Сразу после получения образцы центрифугировали 10 мин при температуре 4 °С при 3000 G (Allegra X-12R, Beckman Coulter), отбирали плазму (2 × 500 мкл) и лейкоцитарный осадок



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

(1 × 500 мкл), промаркированные пробирки хранили в морозильной камере при -20°C до проведения молекулярно-генетических исследований.

Основной исход исследования

С целью выявления ассоциаций клинико-анамнестических и генетических маркеров с развитием псориатического артрита проведено сопоставление частоты встречаемости маркеров у больных псориазом, страдающих псориатическим артритом, и больных псориазом, не имеющих поражения суставов.

Определение наличия аллельного варианта главного комплекса гистосовместимости В27 проводили с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с детекцией продукта ПЦР в реальном времени с использованием линейных разрушаемых проб.

Методы регистрации исходов

Для оценки клинических и анамнестических параметров получена информация о демографических характеристиках, семейном анамнезе, длительности заболевания, проводимой терапии, ее эффективности, сопутствующей патологии. Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированный клинический индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс распространенности и тяжести псориаза). Степень тяжести псориаза оценивали как легкую при $\text{PASI} < 10$, среднюю — при $10 \leq \text{PASI} < 20$, тяжелую — при $\text{PASI} \geq 20$.

Определение наличия аллельного варианта главного комплекса гистосовместимости В27 проводили

с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с детекцией продукта ПЦР в реальном времени с использованием линейных разрушаемых проб.

Геномную ДНК пациентов выделяли из лейкоцитарного осадка с использованием набора QIAmp genomic DNA mini kit (QIAGEN, Германия) согласно протоколу производителя. Наличие аллельного варианта главного комплекса гистосовместимости *HLA-B*27* проводили при помощи аллель-специфичной ПЦР с детекцией продукта в реальном времени с использованием гидролизующихся флуоресцентно меченых проб. Определение присутствия в образце ДНК аллельного варианта *HLA-B*27* проводили во 2-м и 3-м экзонах гена *HLA-B* с использованием праймеров и гидролизующихся проб, последовательности которых приведены в табл. 1.

Аmplификацию проводили с использованием прибора Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) в пробирках 0,2 мл фирмы Axygen (США) в 20 мкл смеси, включающей 0,1 мкМ каждого праймера и 0,05 мкМ гидролизующейся пробы в объеме 1 мкл; 5 мкл готовой реакционной смеси для ПЦР в реальном времени 5x qPCRmix-HS («Евроген», Россия), от 1 до 300 нг ДНК в объеме 1 мкл, а также деионизированную воду. Программа амплификации включала первоначальную денатурацию ДНК в течение 5 мин при температуре 95°C с последующим проведением 40 циклов, состоящих из денатурации при температуре 94°C в течение 10 с, отжига праймеров при 60°C в течение 45 с и элонгации при 72°C в течение 15 с, сопряженной со считыванием флуоресцентного сигнала программным обеспечением

Таблица 1. Последовательности праймеров и гидролизующихся проб, разработанных для аллель-специфичной амплификации *HLA-B27* в режиме реального времени
 Table 1. Sequences of primers and hydrolysis probes designed for real-time allele-specific amplification of *HLA-B27*

Участок генома	Тип праймера или зонда	Последовательность 5'-3'	Источник
2-й экзон гена <i>HLA-B</i>	Прямой	GCTACGTGGACGACACGCT	[13]
	Обратный	GTCTGTGCCTTGGCCTTGC	
	Проба	FAM-TGAGGTTTCGACAGCGACG-BHQ1	
3-й экзон гена <i>HLA-B</i>	Прямой	GGGTCTCACACCCTCCAGAAT	[14]
	Обратный	CGGGCGTCCAGGAGCT	
	Проба	ROX-TACCACCAGGACGCCTACGACGG-BHQ2	
<i>CYP17A1</i> внутренний контроль	Прямой	CGGCTTCACGTCCAGTTTCTTC	[15]
	Обратный	CCCTAGAGTTGCCACAGC	
	Проба	Cy5-STGTCTATCTTGCCTGCCG-BHQ2	

Примечание. Флуоресцентные красители: FAM — карбоксифлуоресцеин; ROX — карбокси-X-родамин; Cy5 — цианин-5; BHQ1, BHQ2 — гаситель флуоресценции.

Note. Fluorescent dyes: FAM — carboxyfluorescein; ROX — carboxy-X-rhodamine; Cy5 — cyanine-5; BHQ1, BHQ2 — quencher.

Quant Studio Design & Analysis Software (Thermo Fisher Scientific).

Анализ результатов амплификации проводили путем прямого сравнения графиков накопления продуктов реакции ПЦР. Наличие сигнала эмиссии флуоресценции красителей FAM и ROX от аллель-специфичных гидролизующихся проб позволяет идентифицировать присутствие в образце аллельного варианта *HLA-B27* (рис. 2). Использование контрольного сигнала амплификации *CYP17A1* позволяет оценить качество реакции даже в случае отсутствия сигнала от аллель-специфичных гидролизующихся проб. Одновременный анализ 2-го и 3-го экзонов дает возможность избежать ошибочного определения аллельного варианта *HLA-B27*: накопление сигнала аллель-специфичной гидролизующейся пробы только по каналу FAM определяет подтип аллельного варианта *HLA-B27* V*27:07, V*27:14, V*27:19 и V*27:21, накопление флуоресценции только по каналу ROX определяет подтипы аллельного варианта *HLA-B27* V*27:12, V*27:16, V*27:18, и V*27:23 [16]. В нашем исследовании 250 образцов ДНК не наблюдалось накопления флуоресценции лишь по одному каналу.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 1 от 29 января 2021 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (*M*) и их стандартное отклонение (*SD*). Сравнение групп по качественным

параметрам проводили с использованием критерия χ^2 . Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95%-й ДИ) для каждой переменной, определяющее выраженность ассоциации с поражением суставов. Для сравнения непрерывных количественных переменных применяли U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего обследовано 250 пациентов, обратившихся в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России за период с февраля 2021 по май 2023 г.

Основную группу составили 190 больных с установленным диагнозом псориаза обыкновенного, из них 128 (67,4%) мужчин, 62 (32,6%) женщины. Средний возраст — 40,30 ± 15,56 года (18–84); средняя длительность псориаза — 10,09 ± 11,08 года (0–57); средний возраст дебюта псориаза — 30,53 ± 16,06 года (1–74). С помощью индекса PASI установлена степень тяжести псориаза: легкая степень тяжести выявлена у 43 (22,6%) больных, средняя — у 102 (53,7%), тяжелая — у 45 (23,7%).

Контрольную группу составили 60 больных с установленным диагнозом псориаза артропатического, из них 39 (65%) мужчин, 21 (35%) женщина. Диагноз псориазического артрита установлен врачом-ревматологом в соответствии с критериями CASPAR. Средний возраст составил 44,43 ± 14,15 года (18–86); средняя длительность псориаза — 20,47 ± 13,22 года (2–57); средняя длительность псориазического артрита — 7,97 ± 9,95 года (0–47). Средний возраст дебюта псориаза составил 25,25 ± 11,29 года (6–58); средний возраст дебюта псориазического артрита — 37,55 ± 11,54 года (16–74). Легкая степень тяжести псориаза в контрольной группе выявлена у 7 (12%) пациентов, средняя — у 29 (48%), тяжелая — у 24 (40%). При этом у 42 (70%) больных установлен периферический артрит, у 14 (23,3%) периферический артрит сочетался со спондилитом, у 4 (6,7%) диагностирован изолированный спондилит.

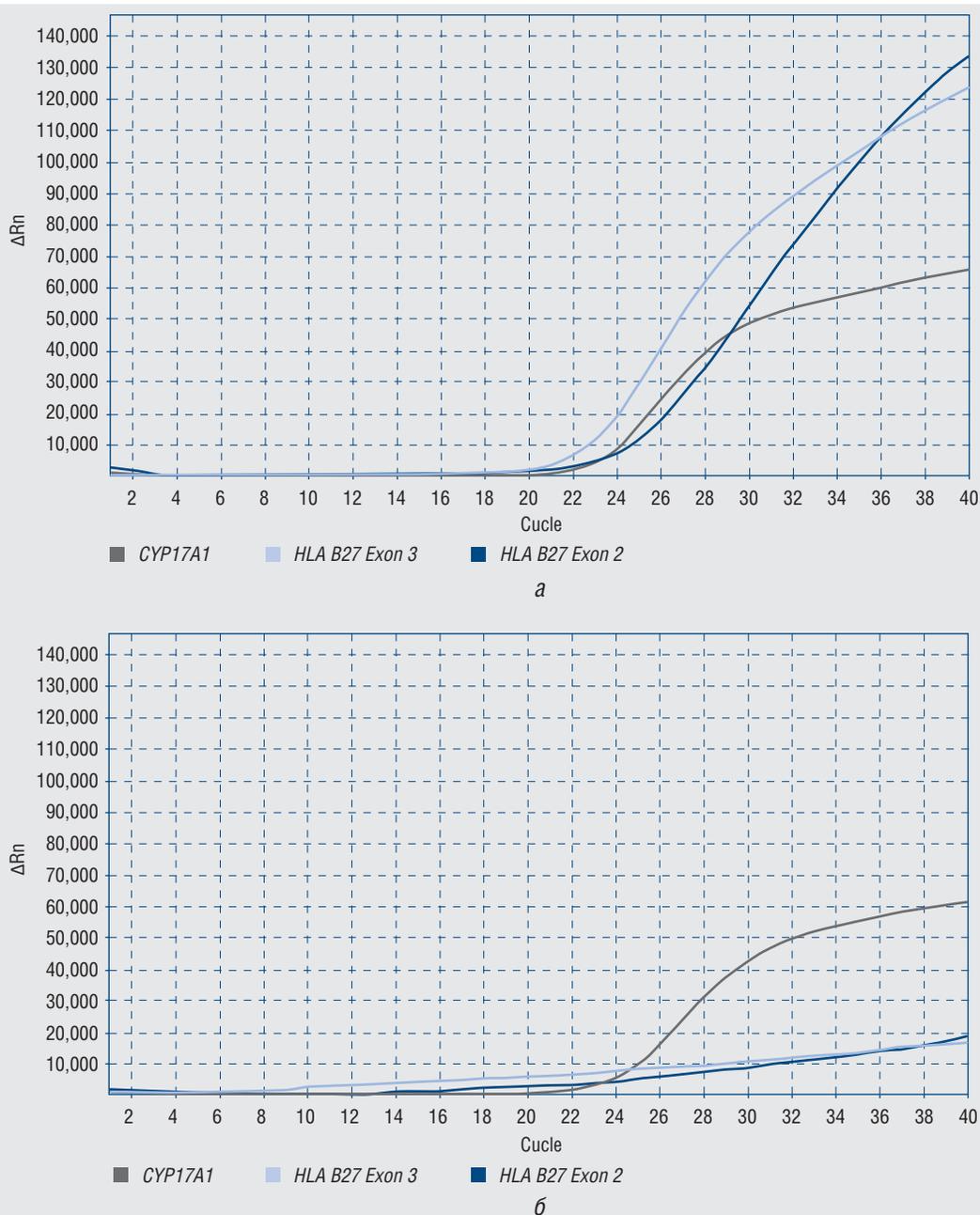


Рис. 2. Анализ результатов исследования ДНК человека методом ПЦР в реальном времени для аллель-специфичной амплификации *HLA-B27*: а — обнаружен аллельный вариант *HLA-B27* (графики роста флуоресценции аллель-специфичных гидролизующихся проб показаны голубым и синим); б — аллельный вариант *HLA-B27* не детектирован (только график роста флуоресценции контрольной реакции гена *CYP17A1*, обозначен серым)
 Fig. 2. Analysis of the results of human DNA testing by real-time PCR for allele-specific amplification of *HLA-B27*: а — an allelic variant of *HLA-B27* was detected (graphs of the growth of fluorescence of allele-specific hydrolyzable samples are shown in blue and dark blue); б — the allelic variant of *HLA-B27* was not detected (only the graph of the growth of fluorescence of the control reaction of the *CYP17A1* gene, marked in gray)

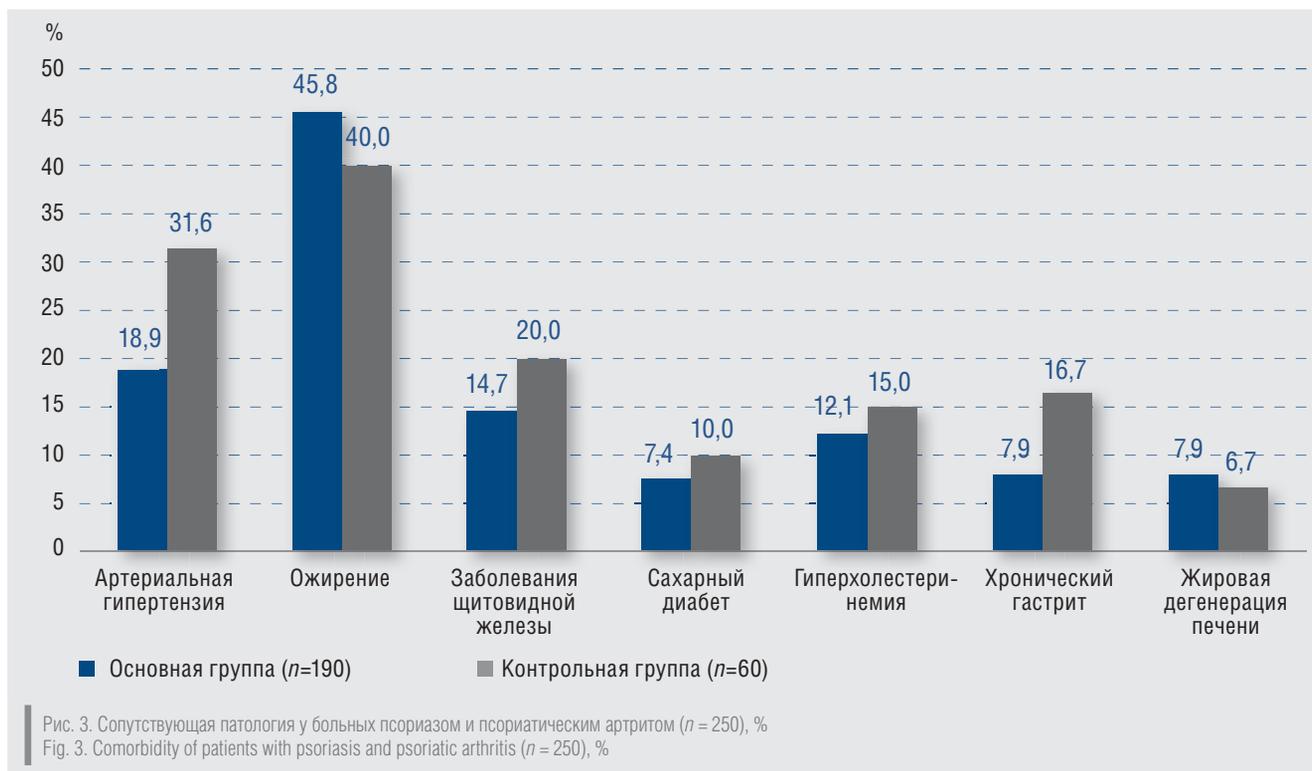
Основные результаты исследования

Анализ прогностической значимости клинико-анамнестических и генетических маркеров в развитии поражения суставов у больных псориазом проводился на выборке из 250 больных. Основную группу составили больные с установленным диагнозом псориаза обыкновенного ($n = 190$), контрольную группу — больные псориазом артропатическим ($n = 60$).

Проведена сравнительная оценка частоты сопутствующих заболеваний у больных псориазом и псоритическим артритом. Чаще всего регистрировались

заболевания сердечно-сосудистой системы и эндокринная патология (рис. 3). Сопутствующая патология отсутствовала у 78 (41,1%) больных в основной группе и у 25 (41,6%) больных в контрольной группе.

Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 45 (23,7%) больных основной группы и у 19 (31,6%) больных контрольной группы. При этом в основной группе среди больных псориазом легкой степени тяжести артериальная гипертензия отмечалась в 7 (3,7%) случаях, при псориазе средней и тяжелой степени — в 24 (12,6%) и 14 (7,4%) случаях соответ-



ственно. В контрольной группе эти показатели были равны 9 (15%) у больных с псориазом средней степени тяжести и 10 (16,7%) у больных тяжелой степени. Заболевания щитовидной железы регистрировались у 28 (14,7%) больных основной группы и у 12 (20%) контрольной.

Анамнестические, клинические и генетические показатели представлены в табл. 2–4 соответственно. Выявлены статистически значимые различия между частотой встречаемости в группах больных псориазом с поражением суставов и без для ряда клинических и анамнестических показателей: псориатическая ониходистрофия, тяжелая степень тяжести псориаза (PASI ≥ 20), артериальная гипертензия и длительность псориаза более 25 лет ($p < 0,05$ при сравнении каждого показателя).

По результатам исследования к прогностическим клиническим маркерам риска развития псориатического артрита у больных псориазом можно отнести: псориатическую ониходистрофию (ОШ = 2,244 [95%-й ДИ: 1,245–4,045]); тяжелую степень тяжести псориаза (PASI ≥ 20) (ОШ = 2,148 [95%-й ДИ: 1,161–3,975]); наличие артериальной гипертензии (ОШ = 1,982 [95%-й ДИ: 1,031–3,812]). К прогностическим анамнестическим маркерам можно отнести длительность псориаза более 25 лет (ОШ = 3,365 [95%-й ДИ: 1,676–6,756]).

Не обнаружено ассоциации с риском развития псориатического артрита для ряда анамнестических (пол, отягощенная наследственность по псориазу, курение) и клинических (избыточная масса тела, средняя и легкая степени тяжести псориаза, дебют псориаза с волосистой части головы, ряд сопутствующих заболе-

Таблица 2. Анамнестические параметры больных псориазом и псориатическим артритом
Table 2. Medical history characteristics of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Показатель, n (%)	Группа больных		p	ОШ [95%-й ДИ]
	псориазом, n = 190	псориатическим артритом, n = 60		
Женщины	62 (32,6)	21 (35)	0,855	1,112 [0,603; 2,048]
Мужчины	128 (67,4)	39 (65)	0,855	0,900 [0,488; 1,657]
Наследственность по псориазу	60 (31,6)	19 (31,6)	0,884	1,004 [0,538; 1,874]
Курение	45 (23,7)	15 (25)	0,511	0,759 [0,392; 1,469]
Длительность предшествующего псориаза (> 25 лет)	23 (12,1)	19 (31,7)	0,001*	3,365 [1,676; 6,756]

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Клинические параметры больных псориазом и псориатическим артритом
Table 3. Clinical characteristics of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Показатель, n (%)	Группа больных		p	ОШ [95%-й ДИ]
	псориазом, n=190	псориатическим артритом, n=60		
Дебют на волосистой части головы	89 (46,8)	34 (56,7)	0,236	1,484 [0,827; 2,663]
Псориаз ногтей	67 (35,3)	33 (55)	0,010*	2,244 [1,245; 4,045]
Избыточная масса тела	87 (45,8)	24 (40)	0,524	0,789 [0,437; 1,424]
Заболевания щитовидной железы	28 (14,7)	12 (20)	0,443	1,446 [0,684; 3,059]
Гиперхолестеринемия	23 (12,1)	9 (15)	0,716	1,281 [0,558; 2,944]
Артериальная гипертензия	36 (18,9)	19 (31,6)	0,039*	1,982 [1,031; 3,812]
Сахарный диабет 2 типа	14 (7,4)	8 (10)	0,246	1,934 [0,769; 4,863]
Жировая дегенерация печени	15 (7,9)	4 (6,7)	0,973	0,833 [0,266; 2,614]
Хронический гастрит	15 (7,9)	10 (16,7)	0,084	2,333 [0,988; 5,512]
Тяжелая степень тяжести псориаза	45 (23,7)	24 (40)	0,022*	2,148 [1,161; 3,975]
Средняя степень тяжести псориаза	102 (53,7)	29 (48)	0,827	0,897 [0,502; 1,603]
Легкая степень тяжести псориаза	43 (22,6)	7 (12)	0,096	0,452 [0,191; 1,065]

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. * — $p < 0,05$.

Таблица 4. Генетические параметры больных псориазом и псориатическим артритом
Table 4. Genetic characteristics of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Показатель, n (%)	Группа больных		p	ОШ [95%-й ДИ]
	псориазом	псориатическим артритом		
Носительство <i>HLA-B27</i>	18 (9,5)	9 (15)	0,335	1,686 [0,714; 3,981]

ваний — заболевания щитовидной железы, гиперхолестеринемия) параметров.

В результате проведенных молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление у групп больных псориазом и псориатическим артритом аллельного варианта *HLA-B27*, получены данные, указывающие на отсутствие взаимосвязи носительства этого аллельного варианта с развитием поражения суставов (ОШ = 1,686 [95%-й ДИ: 0,714; 3,981]). На основе полученных данных принято решение следующим этапом исследования провести расширенное HLA-гентипирование данных групп больных с применением метода NGS на платформе MiSeq Illumina.

Обсуждение

Изучение вопросов риска развития псориатического артрита у больных псориазом и определение прогностических критериев — приоритетные направления исследований в дерматологии и ревматологии, имеющие важное значение для понимания патогенеза данных состояний, ранней диагностики псориатического артри-

та и разработки новых методов персонализированной терапии, что позволит повысить эффективность лечения и качество оказания медицинской помощи, снизить тяжесть последствий псориатического артрита [8].

Резюме основного результата исследования

Нами было проведено проспективное исследование на выборке из 250 больных псориазом и псориатическим артритом. Проспективный дизайн исследования позволил исключить больных с недиагностированным псориатическим артритом, которые могли повлиять на результаты. Распространенность псориатического артрита среди больных псориазом составила 24%, из них 2,8% — больные псориазом легкой степени тяжести, 11,6 и 9,6% — средней и тяжелой степеней соответственно. Полученные результаты согласуются с данными метаанализа F. Alinaghi и соавт. (2019), где распространенность псориатического артрита составила 19,7%, а среди больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести — 24,6% [2], а также с опубликованными данными российского регистра пациен-

тов с псориазом РОДВК, где диагноз псориазического артрита на момент включения в регистр установлен у 28,9% пациентов [4].

Обсуждение основного результата исследования

Определены клинико-анамнестические маркеры, ассоциированные с риском развития псориазического артрита у больных псориазом. Статистически значимые различия между частотой встречаемости в группах больных псориазом с поражением суставов и без были установлены для ряда клинических и анамнестических показателей: псориазическая ониходистрофия (ОШ = 2,244 [95%-й ДИ: 1,245–4,045]); тяжелая степень тяжести псориаза (PASI \geq 20) (ОШ = 2,148 [95%-й ДИ: 1,161–3,975]); артериальная гипертензия (ОШ = 1,982 [95%-й ДИ: 1,031–3,812]); длительность псориаза более 25 лет (ОШ = 3,365 [95%-й ДИ: 1,676–6,756]), что согласуется с результатами ряда проспективных и ретроспективных исследований.

Псориазическая ониходистрофия наблюдается у 41–93% больных псориазическим артритом (в нашем исследовании — 55%), превышая распространенность дистрофии ногтей у больных псориазом без поражения суставов — от 15 до 50% (в нашей выборке — 35,3%). В ретроспективном исследовании F.C. Wilson и соавт. (2009) на выборке из 1593 больных псориазом была показана ассоциация с высоким риском развития псориазического артрита для псориазической ониходистрофии (ОШ = 2,93 [95%-й ДИ: 1,68–5,12]) [17]. Сразу несколько проспективных исследований указывают на статистически значимую взаимосвязь псориазической ониходистрофии и псориазического артрита: ОР (относительный риск) = 2,21 [95%-й ДИ: 1,24–3,92] [18, 19] и ОШ = 1,76 [95%-й ДИ: 1,25–2,47] [20]. В ряде исследований опубликованы данные о высокой распространенности псориазического артрита среди больных псориазом тяжелой степени тяжести: ОР = 5,39 [95%-й ДИ: 1,64–17,7] [18] и ОШ = 2,52 [95%-й ДИ: 1,33–4,75] [21], а также среди больных с длительностью псориаза более 25 лет: ОР = 3,12 [95%-й ДИ: 1,96–4,97] [22]. Результаты анализа данных больных псориазом и псориазическим артритом, включенных в регистр РОДВК (Богданова Е.В. и соавт., 2023), показал более высокую частоту ряда кардиометаболических заболеваний (артериальная гипертензия) у российских пациентов с псориазическим артритом, чем у пациентов с псориазом без поражения суставов: ОШ = 2,190 [95%-й ДИ: 1,689–2,838] [23].

Дополнительно осуществлялся первый этап молекулярно-генетического исследования, направленный на поиск генетических предикторов псориазического артрита. Носительство *HLA-B27* среди больных псориазом без поражения артрита составило 9,5% ($n = 190$), среди больных с псориазическим артритом — 15% ($n = 60$), однако полученные данные указывали на отсутствие взаимосвязи носительства этого аллельного варианта с развитием псориазического артрита в сравнении с группой больных псориазом без поражения суставов (*HLA-B27* (ОШ = 1,686 [0,714; 3,981], $p = 0,335$). Полученные нами результаты по распространенности *HLA-B27* несколько ниже данных, описанных в литературе. Так, по данным L. Williamson и соавт. (2004) в Великобритании у больных псориазическим артритом *HLA-B27* регистрировался в 20% случаев [24], а у жителей Тайваня этот показатель составил 25,27% [25].

По данным G.M. Alenius и соавт. (2002) в Швейцарии среди 88 больных псориазическим артритом 25,7% пациентов были *HLA-B27*-положительными. Авторы указывают на более высокий риск развития псориазического артрита ($p = 0,017$) у носителей *HLA-B27* [26]. Результаты канадского исследования V. Chandran и соавт. (2013) показали, что *HLA-B27* присутствовал у 20% больных псориазическим артритом (ОШ = 3,39 [95%-й ДИ 2,35–4,89], $p < 0,0001$) [27]. На территории Российской Федерации частота встречаемости *HLA-B27* у больных псориазическим артритом составляет 20,2% [28].

Анализ семейных ассоциаций подтверждает более высокое распространение определенных аллельных вариантов *HLA* среди больных псориазическим артритом в сравнении с больными псориазом без поражения суставов [29]. Кроме того, с главным комплексом гистосовместимости связывают наиболее надежные оценки риска возникновения псориазического артрита [30]. Высоковероятно, что анализ полного гаплотипа *HLA* позволит выявить у пациентов с обычным псориазом предрасположенность к развитию псориазического артрита.

Продемонстрировано, что промоторная область гена *HLA-B* является уникальной по последовательности, и ее исследование позволяет выявить особенности популяционных взаимосвязей, а также обнаружить ассоциации с возникновением патологических состояний [15]. Таким образом, продолжение исследований взаимосвязи полного гаплотипа *HLA* и последовательности промоторной области гена *HLA-B* как генетических маркеров прогнозирования развития псориазического артрита у пациентов с псориазом является перспективным направлением.

Полученные данные подтвердили актуальность основной задачи настоящего исследования, направленного на поиск предикторов прогностических маркеров развития псориазического артрита у больных псориазом.

Представленные результаты являются первым шагом на пути построения прогностической модели для расчета риска развития псориазического артрита у больных псориазом, что позволит предупредить развитие поражения суставов, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориазического артрита. Наиболее перспективным направлением дальнейшего совершенствования разрабатываемой модели является поиск информативных генетических предикторов [9–11], призванных стратифицировать больных псориазом на группы риска развития псориазического артрита.

Ограничения исследования

В исследование были включены больные с длительностью псориаза менее 10 лет. Отсутствует группа сравнения на носительство *HLA-B27* среди здоровых добровольцев.

Заключение

Полученные данные описывают клинико-анамнестические маркеры, ассоциированные с риском развития псориазического артрита у больных псориазом в российской популяции: псориазическая ониходистрофия, наличие артериальной гипертензии, тяжелая степень тяжести псориаза (PASI \leq 20) и длительность псориаза более 25 лет. Клиническое значение обнару-

жения *HLA-B27* в контексте прогнозирования риска развития псориатического артрита при псориазе требует дальнейшего изучения.

Совместный учет информативных прогностических маркеров (анамнестических, клинических, генетических) позволит разработать оригинальную многопа-

раметрическую математическую модель для расчета риска развития псориатического артрита у больных псориазом, что даст возможность предупредить развитие поражения суставов, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориатического артрита. ■

Литература/References

1. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
2. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
3. Tillett 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
4. 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
5. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard M-A, 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
6. Псориаз артропатический. Псориатический артрит: клинические рекомендации. Одобрены Научно-практическим Советом Минздрава России, 2023. [Psoriatic arthritis. Approved by the Scientific and Practical: Klinicheskiye rekomendatsii. Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023.] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2 (дата обращения: 29.08.2023).
7. 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
8. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М., Кубанов А.А. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250–254. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
9. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153–166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г. Генетические маркеры развития псориатического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):33–47. [Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Verbenko DA, Znamenskaya LF, Artamonova OG. Genetic markers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Part I: non-HLA genes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):33–47. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1260
11. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г., Вербенко Д.А. Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):06–17. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Znamenskaya LF, Artamonova OG, Verbenko DA. Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Part II: HLA genes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(5):6–17. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1269
12. Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Чикин В.В., Кубанов А.А. Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):34–44. [Artamonova OG, Karamova AE, Chikin VV, Kubanov AA. HLA-B27 and its role in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):34–44. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1362
13. Geiger K, Zach C, Leiherer A, Fraunberger P, Drexel H, Muendlein A. Real-time PCR based HLA-B*27 screening directly in whole blood. *HLA*. 2020;95(3):189–195. doi: 10.1111/tan.13767
14. Skalska U, Kozakiewicz A, Maśliński W, Jurkowska M. HLA-B27 detection — comparison of genetic sequence-based method and flow cytometry assay. *Reumatologia*. 2015;53(2):74–78. doi: 10.5114/reum.2015.51506
15. Silva NDSB, Souza AS, Andrade HS, Pereira RN, Castro CFB, Vince N, et al. Immunogenetics of HLA-B: SNP, allele, and haplotype diversity in populations from different continents and ancestry backgrounds. *HLA*. 2023;101(6):634–646. doi: 10.1111/tan.15043
16. Allele Report for B*27:01. EMBL-EBI Unleashing the potential of big data in biology. URL: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/alleles/allele/?accession=HLA00220> (accessed: 29.08.2023).
17. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233–239. doi: 10.1002/art.24172
18. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, et al. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):619–622. doi: 10.1002/acr.20401
19. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):915–923. doi: 10.1002/art.39494
20. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):721–726. doi: 10.1001/archdermatol.2010.141
21. Tey HL, Ee HL, Tan AS, Theng TS, Wong SN, Khoo SW. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol*. 2010;37(5):426–430. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00745.x
22. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1267–1272. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201273
23. Богданова Е.В., Кубанов А.А. Связь распространенности кардиометаболических заболеваний с наличием псориатического артри-

та у российских пациентов с псориазом. Современная ревматология. 2023;17(2):37–43. [Bogdanova EV, Kubanov AA. Relationship between the prevalence of cardiometabolic diseases and the presence of psoriatic arthritis in Russian patients with psoriasis. Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):37–43. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-37-43

24. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(1):85–88. doi: 10.1093/rheumatology/keg475

25. Liao HT, Lin KC, Chang YT, Chen CH, Liang TH, Chen WS, et al. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. J Rheumatol. 2008;35(5):891–895.

26. Alenius G-M, Jidell E, Nordmark L, Rantapää Dahlqvist S. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis

in northern Sweden. Clin Rheumatol. 2002;21(5):357–362. doi: 10.1007/s100670200097

27. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayeart R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. Hum Immunol. 2013;74(10):1333–1338. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.014

28. Бадокин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А. Значение генетической компоненты в клинической презентации псориазического артрита. Доктор.Ру. 2012;2(70):44–49. [Badokin VV, Troshkina IA, Guseva IA. Psoriatic arthritis: Role of genetic component in disease's clinical manifestation. Doktor.ru. 2012;2(70):44–49. (In Russ.)]

29. Gao J, Shen X, Ko R, Huang C, Shen C. Cognitive process of psoriasis and its comorbidities: from epidemiology to genetics. Front Genet. 2021;12:735124. doi: 10.3389/fgene.2021.735124

30. Rahmati S, Tsoi L, O'Rielly D, Chandran V, Rahman P. Complexities in genetics of psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(4):10. doi: 10.1007/s11926-020-0886-x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, формирование групп пациентов с псориазом и псориазическим артритом, проведение исследования, отбор биологических образцов, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова; концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; проведение исследования, одобрение окончательной версии статьи — Д.А. Вербенко; проведение исследования, одобрение окончательной версии статьи — И.В. Козлова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, formation of groups of patients with psoriasis and psoriatic arthritis, research, selection of biological samples, text writing — Olga G. Artamonova; concept and design of the article, editing, approval of the final version of the article — Arfenya E. Karamova; concept and design of the study, approval of the final version of the article — Alexey A. Kubanov; conducting genetic studies, approval of the final version of the article — Dmitry A. Verbenko; conducting genetic studies, approval of the final version of the article — Irina V. Kozlova.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@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

Вербенко Дмитрий Анатольевич — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Козлова Ирина Вячеславовна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.ru

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bld. 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@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

Dmitry A. Verbenko — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Irina V. Kozlova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 31.08.2023

Принята к публикации: 17.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 31.08.2023

Accepted: 17.10.2023

Published online: 16.11.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv15828>

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих на выраженность терапевтического эффекта

© Чикин В.В.^{1*}, Карамова А.Э.¹, Кубанов А.А.¹, Жилова М.Б.¹, Городничев П.В.², Аулова К.М.¹

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Россия

Обоснование. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия характеризуется вариабельностью выраженности терапевтического эффекта при использовании в лечении больных атопическим дерматитом. Условием достижения оптимального терапевтического эффекта является определение факторов, способных повлиять на эффективность лечения, и учет их влияния при назначении терапии.

Цель. Определить факторы, влияющие на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом.

Методы. Проведено открытое, проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Курс узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии проводили в режиме: 4 процедуры в неделю в течение 5 недель. Эффективность терапии оценивали с помощью индексов EASI и SCORAD. Оценивали распределение пациентов по степени выраженности терапевтического эффекта. Разделяли пациентов на подгруппы для сравнения эффективности лечения в зависимости от исходной тяжести атопического дерматита, фототипа кожи, величин начальной и кумулятивной доз облучения, курения пациентами табака.

Результаты. Курс узкополосной фототерапии проведен 40 пациентам с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Индексы EASI и SCORAD уменьшились в процессе лечения соответственно с $14,4 \pm 7,2$ до $4,1 \pm 3,9$ балла ($p < 0,05$) и с $45,6 \pm 11,4$ до $22,6 \pm 12,4$ балла ($p < 0,05$), что показало эффективность лечения пациентов с атопическим дерматитом методом узкополосной фототерапии. Обнаружено, что выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии меньше у пациентов, курящих табак, по сравнению с некурящими пациентами. Эффективность узкополосной фототерапии была более высокой при назначении ее по результатам определения МЭД в дозе 0,2–0,3 Дж/см² по сравнению с начальной дозой в соответствии с фототипом кожи в дозе 0,05–0,15 Дж/см².

Заключение. Идентифицированы факторы, влияющие на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом. Установлено, что применение более высокой начальной дозы облучения ассоциировано с более высокой эффективностью терапии. Полученные данные указывают также на возможность уменьшения выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом под влиянием курения табака.

Ключевые слова: атопический дерматит; узкополосная фототерапия; эффективность; доза облучения

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения Государственного задания № № 056-00116-21-00-7 на 2021 год и плановый период 2022–2023 гг.

Для цитирования: Чикин В.В., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Жилова М.Б., Городничев П.В., Аулова К.М. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих на выраженность терапевтического эффекта. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):52–63. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15828>



<https://doi.org/10.25208/vdv15828>

Narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis: analysis of the factors determining treatment efficacy

© Vadim V. Chikin^{1*}, Arfenya E. Karamova¹, Alexey A. Kubanov¹, Maryanna B. Zhilova¹, Pavel V. Gorodnichev², Kseniya M. Aulova¹

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

² Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

Background. Efficacy the narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis varies greatly. An important condition for achieving optimal therapeutic effect is the identification of factors that can impact on the efficacy of therapy and considering their influence when prescribing treatment.

Aims. The present study aimed to identify the factors which affect the efficacy of narrow-band phototherapy in patients with atopic dermatitis

Methods. A prospective, open-label trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of narrow-band UVB phototherapy for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. All patients were treated with narrow-band UVB phototherapy four times weekly for 5 weeks. Disease severity was evaluated by SCORing of the Atopic Dermatitis Index (SCORAD) and Eczema Area and Severity Index (EASI). Distribution of patients by the severity of therapeutic effect was evaluated. To compare the efficacy of therapy depending on initial atopic dermatitis severity, initial and cumulative irradiation doses, skin phototype, and smoking status patients were divided into subgroups.

Results. 40 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis received course of narrow-band UVB phototherapy. After NB-UVB therapy SCORAD and EASI scores reduced from 45.6 ± 11.4 at baseline to 22.6 ± 12.4 ($p < 0,05$) and from 14.4 ± 7.2 at baseline to 4.1 ± 3.9 ($p < 0,05$) respectively demonstrating the efficacy of narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis. Our investigation showed that tobacco smokers had definitely lower efficacy of NB-UVB phototherapy in comparison with non-smokers. Narrow-band UVB phototherapy had definitely higher efficacy when it is started with an initial dose 0.2–0.3 J/cm² chosen in compliance with results of MED determining in comparison with an initial dose 0.05–0.15 J/cm² selected according to skin phototype.

Conclusions. Factors that impact on the efficacy of narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis were identified. It was determined that using higher initial dose is associated with higher efficacy of therapy. The obtained data suggest the opportunity of decrease in efficacy of therapy in smokers with atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis; narrow-band phototherapy; efficacy; ultraviolet dose

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 of the implementation of State assignment No. No. 056-00116-21-00-7 for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023.

For citation: Chikin VV, Karamova AE, Kubanov AA, Zhilova MB, Gorodnichev PV, Aulova KM. Narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis: analysis of the factors determining treatment efficacy.

Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):52–63. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15828>



Обоснование

Общая узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм (узкополосная фототерапия) является широко применяемым методом лечения больных атопическим дерматитом, основанным на подавлении воспалительной реакции в коже [1–4]. Тем не менее результаты исследований демонстрируют, что выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии у разных больных может варьировать в широких пределах — от незначительного улучшения до полного регресса высыпаний [5–8]. У некоторых пациентов возможно отсутствие эффекта или ухудшение состояния [9–11].

К настоящему времени данных о факторах, способных влиять на выраженность терапевтического эффекта различных методов фототерапии, недостаточно. Предполагается, что узкополосная фототерапия более эффективна у больных атопическим дерматитом средней тяжести по сравнению с больными тяжелым атопическим дерматитом [9]. Получены данные о большей вероятности достижения регресса высыпаний у пациентов с большей величиной минимальной эритемной дозы [12]. Минимальная эритемная доза определяет величину начальной дозы облучения узкополосной фототерапии, кроме того, она зависит от фототипа кожи [13]. Возможно негативное влияние на терапевтическую эффективность ультрафиолетового облучения кожи курения табака [14, 15].

Цель исследования — определить факторы, влияющие на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое, проспективное клиническое исследование эффективности узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом факторов, способных влиять на выраженность терапевтического эффекта, — величин начальной и кумулятивной доз облучения, фототипа кожи, исходной тяжести атопического дерматита и статуса курения табака пациентами.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом «атопический дерматит» средней и тяжелой степени тяжести, выразивших готовность соблюдать план лечения, предусмотренный исследованием, и подписавших добровольное информированное согласие на участие в нем.

Степень тяжести поражения кожи у больных атопическим дерматитом определяли в соответствии с индексом SCORAD (Score of Atopic Dermatitis). Считали, что атопическому дерматиту средней тяжести соответствует значение SCORAD в пределах 25–50 баллов, тяжелому атопическому дерматиту — более 50 баллов [16].

Критериями не включения в исследование были наличие у пациента активных форм других воспалительных заболеваний кожи (например, псориаза, себорейного дерматита, волчанки), которые могут оказать влияние на оценку атопического дерматита или ответ на лечение, наличие тяжелого соматического забо-

левания в стадии декомпенсации, противопоказаний к проведению ультрафиолетового облучения кожи, получение пациентом другой терапии по показанию «атопический дерматит»: циклоспорином в течение 4 недель до первой процедуры фототерапии, дупилумабом или блокаторами янус-киназ в течение 6 недель до первой процедуры фототерапии.

Продолжительность исследования

Период включения пациентов в исследование продолжался с февраля 2021 по декабрь 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Процедуры узкополосной фототерапии проводили с использованием ультрафиолетовой кабины Waldmann UV-7002K (Herbert Waldmann GmbH & Co. KG, Германия), оснащенной лампами TL120W/01 (длина волны — 310–315 нм с максимальной эмиссией 311 нм). Начальную дозу облучения у пациентов устанавливали с учетом фототипа кожи или на основании результатов определения минимальной эритемной дозы облучения, причем начальная доза облучения составляла 50% от минимальной эритемной. Величина начальной дозы облучения у находившихся под наблюдением пациентов варьировала от 0,05 до 0,3 Дж/см². При назначении начальной дозы в зависимости от фототипа кожи ее величина варьировала в пределах 0,05–0,15 Дж/см². При назначении начальной дозы, согласно результатам определения минимальной эритемной дозы, ее величина составляла 0,2–0,3 Дж/см². Процедуры проводили 4 раза в неделю в течение 5 недель. Повышение дозы облучения пациентам, которым определяли минимальную эритемную дозу, осуществляли из расчета 10–20% от предыдущей. Пациентам, которым начальную дозу облучения назначали в соответствии с фототипом кожи, при II фототипе дозу повышали на 0,03–0,05 Дж/см² каждые 1–2 процедуры, при III фототипе — на 0,05–0,1 Дж/см² каждые 1–2 процедуры. В случае если у пациента развивалась эритема, уменьшали дозу облучения на 10–75% в зависимости от степени выраженности эритемы либо делали перерывы 24–48 ч до регресса эритемы.

Пациентам, включенным в исследование, одновременно проводилась терапия антигистаминными средствами системного действия в течение 5 недель, для наружной терапии использовали топические глюкокортикостероиды 7–14 дней, эмоленты.

Исходы исследования

Для оценки эффективности узкополосной фототерапии перед началом курса лечения и затем с периодичностью 1 раз в неделю рассчитывали значение индексов EASI (Eczema Area and Severity Index) и SCORAD. Выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии оценивали в процессе курса лечения и в конце его на 5-й неделе терапии, рассчитывая в процентах выраженность изменения значения индексов EASI и SCORAD в сравнении с исходным значением. Эффективность терапии определяли также по распределению больных по степени выраженности достигнутого эффекта, рассчитывая долю больных, у которых значение EASI и SCORAD уменьшалось на 90–100% (EASI90, SCORAD90), на 75–<90% (EASI75–<90, SCORAD75–<90), на 50–<75% (EASI50–<75, SCORAD50–<75) и на 25–<50% (EASI25–<50, SCORAD25–<50). Терапию считали неэф-

фективной у пациентов, у которых не наблюдалось уменьшение значений EASI и SCORAD на 25% и более (EASI < 25 и SCORAD < 25).

Во время курса узкополосной фототерапии регистрировались возникающие нежелательные явления. На основании этих данных проводили оценку частоты развития у пациентов нежелательных явлений узкополосной фототерапии.

Анализ в подгруппах

В качестве потенциальных факторов, влияющих на эффективность узкополосной фототерапии, были исследованы следующие параметры: исходная тяжесть атопического дерматита, фототип кожи, значения суммарной и начальной доз облучения, статус курения пациентами табака. Распределяли находившихся под наблюдением пациентов на соответствующие подгруппы. В сформированных подгруппах пациентов сравнивали динамику значений индексов EASI и SCORAD в процессе узкополосной фототерапии и распределение пациентов по выраженности достигнутого эффекта.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено этическим комитетом при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (протокол заседания № 1 от 29 января 2021 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты ознакомились и подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica10 (BioSoft, США). Для сравнения данных в независимых выборках использовали критерий Манна–Уитни. Результаты, полученные в связанных выборках, сравнивали с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с применением критерия Спирмена.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 40 пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Среди них — 21 женщина и 19 мужчин в возрасте от 18 до 49 лет, средний возраст — $28,6 \pm 8,4$ года.

Диагноз «атопический дерматит средней тяжести» был установлен 25 пациентам, «тяжелый атопический дерматит» — 15 пациентам. Значение индекса EASI перед началом терапии находившихся под нашим наблюдением пациентов составляло от 6,2 до 38,6 балла, в среднем — $14,4 \pm 7,2$ балла. Значение индекса SCORAD варьировало в пределах от 25,3 до 67,5 балла, составляя в среднем $45,6 \pm 11,4$ балла. Был определен фототип кожи пациентов. У 25 (62,5%) пациентов был II фототип кожи, у 15 (37,5%) пациентов — III фототип. Курильщиками табака были 6 (15,0%) пациентов с атопическим дерматитом. О том, что не курят, сообщили 34 (85,0%) пациента.

Всем пациентам было проведено 20 процедур узкополосной фототерапии. Кумулятивная доза облучения, полученная пациентами, варьировала от 5,8 до 18,4 Дж/см², в среднем — $10,9 \pm 2,6$ Дж/см².

Основные результаты исследования

Терапевтический эффект узкополосной фототерапии наблюдался уже после 1-й недели лечения, когда было отмечено, что у больных атопическим дерматитом значимо уменьшились значения индексов EASI и SCORAD по сравнению с исходными (табл. 1). К 5-й неделе терапии значение индекса EASI уменьшилось в среднем на $68,8 \pm 30,8\%$ и находилось в пределах от 0 до 14,80 балла, значение индекса SCORAD — на $47,9 \pm 29,6\%$, составляя от 1,0 до 44,8 балла.

У большинства пациентов наблюдался выраженный эффект от проведенной терапии. Значение EASI50 было достигнуто у 82,5% пациентов, SCORAD50 — у 52,5%.

Анализ динамики EASI обнаружил преобладание пациентов, достигших значения EASI90 (35,0%). Вместе с тем значения SCORAD90 достигли лишь 2,5% пациентов. Оценка динамики индекса SCORAD показала, что преобладали пациенты, у которых значение SCORAD уменьшилось на 50- <75% (35,0%). Терапия была неэффективной у незначительной части пациентов: не наблюдалось уменьшение значений EASI на 25% и более у 12,5% пациентов, индекса SCORAD — у 22,5% пациентов (рис. 1).

Во всех подгруппах больных атопическим дерматитом, сформированных с учетом степени тяжести заболевания, фототипа кожи, величины начальной и кумулятивной доз, статуса курения табака, узкополосная фототерапия была эффективной. К 5-й неделе терапии во всех подгруппах пациентов отмечено статистически значимое уменьшение ($p < 0,05$) значения индекса EASI (табл. 2). Значение индекса SCORAD на 5-й неделе лечения во всех подгруппах также было значимо меньше

Таблица 1. Индексы EASI и SCORAD у больных атопическим дерматитом в процессе лечения (n = 40)
Table 1. EASI and SCORAD in patients with atopic dermatitis during the course of therapy (n = 40)

Индекс	Неделя лечения					
	0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
EASI	14,4 ± 7,2	8,8 ± 5,3*	6,0 ± 4,5*	5,0 ± 4,0*	4,6 ± 3,6*	4,1 ± 3,9*
SCORAD	45,6 ± 11,4	32,5 ± 11,3*	28,8 ± 10,7*	26,0 ± 11,1*	25,2 ± 10,6*	22,6 ± 12,4*

Примечание. * — достоверные отличия от значения индекса на 0-й неделе при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Note. * — significant differences from the index value at week 0 at the level of statistical significance $p < 0.05$.

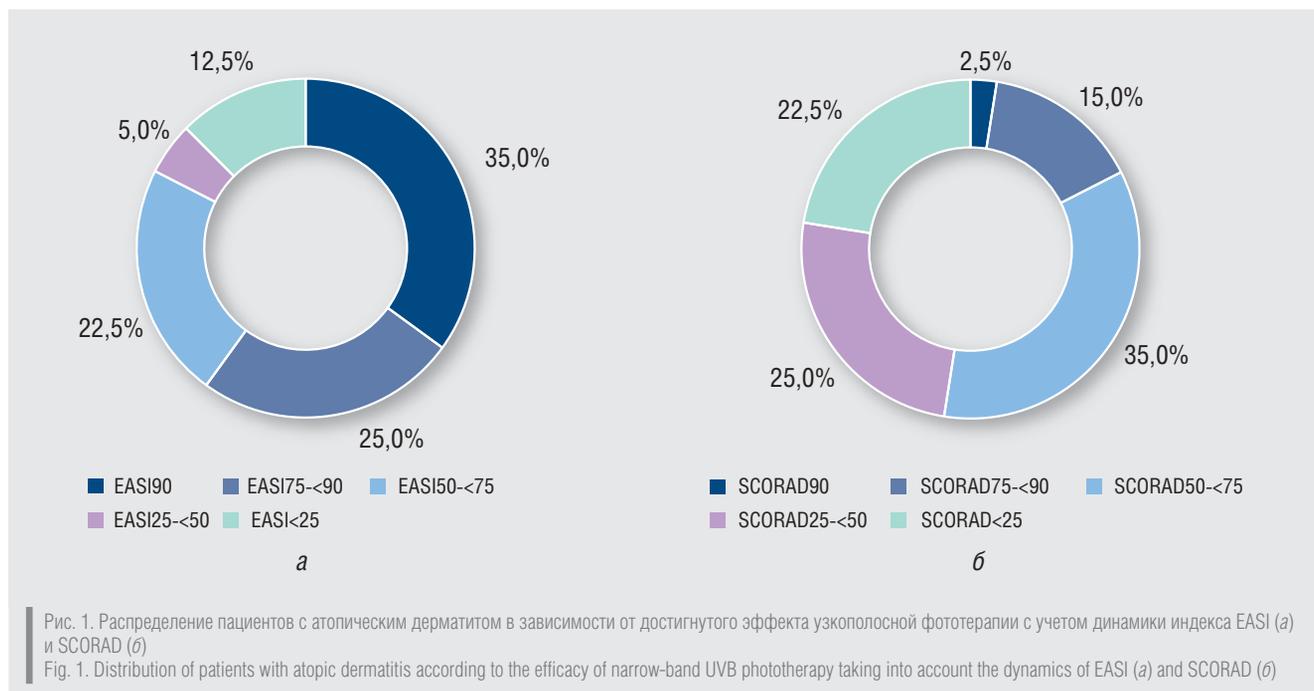


Таблица 2. Индекс EASI в подгруппах больных atopическим дерматитом в процессе лечения
 Table 2. EASI index in subgroups of patients with atopic dermatitis during the course of therapy

Подгруппа	n	Неделя лечения					
		0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Статус курения:							
курящие	6	16,6±2,5	11,2±1,9*	12,5±5,3*	10,3±4,6*	8,0±4,1*	9,1±3,6*
некурящие	34	14,0±7,6	8,4±5,6*	4,9±3,3**,**	4,0±3,1**,**	4,0±3,2**,**	3,2±3,3**,**
Величина начальной дозы облучения, Дж/см²:							
0,05–0,15	16	12,6±4,9	7,5±3,7*	7,7±5,6*	5,8±4,8*	5,2±4,8*	5,3±4,3*
0,2–0,3	24	15,6±8,2	9,6±6,1*	4,9±3,3*	4,4±3,4*	4,1±3,6*	3,3±3,6*
Величина кумулятивной дозы облучения:							
меньшая	20	13,6±7,6	7,6±5,7*	5,7±5,0*	5,1±4,6*	4,6±3,8*	3,9±3,9*
большая	20	15,1±6,7	10,0±4,8*	6,3±4,0*	4,8±3,5*	4,5±3,6*	4,4±4,0*
Фототип кожи:							
II	25	13,8±4,9	8,3±4,8*	5,7±4,3*	5,0±3,8*	4,1±3,7*	4,2±4,5*
III	15	15,4±10,0	9,6±6,1*	6,6±4,9*	5,7±4,3*	5,4±3,4*	3,9±3,0*
Тяжесть atopического дерматита:							
тяжелый	15	20,2±7,8**	13,1±5,3**,**	8,5±3,9**,**	6,7±4,3**,**	5,7±3,5*	5,7±4,2*
средней тяжести	25	10,9±3,7	6,2±3,2*	4,5±4,2*	3,9±3,5*	3,9±3,6*	3,2±3,6*

Примечание. * — статистически значимые различия от исходного значения EASI на 0-й неделе при уровне статистической значимости $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия от значения EASI в подгруппе некурящих пациентов от пациентов-курильщиков, а также в подгруппе пациентов с тяжелым atopическим дерматитом от пациентов с atopическим дерматитом средней тяжести при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Note. * — statistically significant differences from the initial EASI value at week 0 at the level of statistical significance $p < 0,05$; ** — statistically significant differences from the EASI value in the subgroup of non-smoking patients from smokers, as well as in the subgroup of patients with severe atopical dermatitis from patients with moderate atopical dermatitis at the level of statistical significance $p < 0,05$.

Таблица 3. Индекс SCORAD в подгруппах больных atopическим дерматитом в процессе лечения
Table 3. SCORAD index in subgroups of patients with atopic dermatitis during the course of therapy

Подгруппа	n	Неделя лечения					
		0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Статус курения:							
курящие	6	50,6 ± 5,0	41,8 ± 3,5*	42,5 ± 9,7*	39,7 ± 11,7*	36,6 ± 10,6*	38,7 ± 4,8*
некурящие	34	44,7 ± 12,0	30,9 ± 11,4***	26,4 ± 9,1***	23,6 ± 9,2***	23,1 ± 9,3***	19,8 ± 11,1***
Величина начальной дозы облучения, Дж/см ² :							
0,05–0,15	16	44,3 ± 10,6	32,4 ± 12,6*	34,3 ± 13,4*	30,1 ± 14,4*	29,9 ± 12,5*	28,3 ± 12,2*
0,2–0,3	24	46,4 ± 12,0	32,6 ± 10,6*	25,2 ± 6,7*	23,2 ± 7,2*	22,0 ± 7,8***	18,8 ± 11,2***
Величина кумулятивной дозы облучения:							
меньшая	20	42,2 ± 10,9	29,2 ± 9,6*	28,5 ± 10,6*	25,2 ± 10,8*	25,3 ± 11,3*	21,6 ± 11,8*
большая	20	49,0 ± 11,1	35,8 ± 12,1*	29,2 ± 11,1*	26,8 ± 11,5*	25,1 ± 10,1*	23,6 ± 13,1*
Фототип кожи:							
II	25	44,6 ± 11,6	30,7 ± 11,6*	27,7 ± 9,8*	24,4 ± 10,8*	23,8 ± 10,5*	22,9 ± 12,5*
III	15	47,1 ± 11,3	35,5 ± 10,3*	30,8 ± 12,3*	28,7 ± 11,4*	27,4 ± 10,6*	22,2 ± 12,5*
Тяжесть atopического дерматита:							
тяжелый	15	57,4 ± 5,0**	42,7 ± 7,7***	33,9 ± 10,7***	30,4 ± 12,4***	27,6 ± 10,0*	25,4 ± 14,4*
средней тяжести	25	38,4 ± 7,4	26,4 ± 8,2*	25,8 ± 9,8*	23,4 ± 9,5*	23,7 ± 10,8*	21,0 ± 11,0*

Примечание. * — статистически значимые различия от исходного значения SCORAD на 0-й неделе при уровне статистической значимости $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия от значения SCORAD в подгруппе некурящих пациентов от пациентов-курильщиков, в подгруппе пациентов с начальной дозой облучения 0,2–0,3 Дж/см² от подгруппы с начальной дозой 0,05–0,15 Дж/см², а также в подгруппе пациентов с тяжелым atopическим дерматитом от пациентов с atopическим дерматитом средней тяжести при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Note. * — statistically significant differences from the initial SCORAD value at week 0 at the level of statistical significance $p < 0,05$; ** — statistically significant differences from the SCORAD value in the subgroup of non-smoking patients from smokers, in the subgroup of patients with an initial radiation dose of 0,2–0,3 J/cm² from the subgroup with an initial dose of 0,05–0,15 J/cm², as well as in a subgroup of patients with severe atopic dermatitis from patients with moderate atopic dermatitis at a statistical significance level of $p < 0,05$.

соответствующего исходного значения на 0-й неделе (табл. 3).

Выявлены статистически значимые различия в выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии в зависимости от статуса курения табака и от величины начальной дозы облучения.

Терапевтический эффект узкополосной фототерапии был более выражен у пациентов, сообщивших, что они не курят, при сравнении с эффектом у пациентов-курильщиков. Если исходные значения EASI в этих подгруппах были сопоставимы и статистически значимо не различались, составив соответственно 14,0 ± 7,6 и 16,6 ± 2,5 балла ($p > 0,05$), то уже через 2 недели терапии значение EASI в подгруппе некурящих пациентов — 4,9 ± 3,3 балла — было статистически значимо меньше, чем подгруппе курильщиков, — 12,5 ± 5,3 балла ($p < 0,05$). К 5-й неделе терапии значение EASI у некурящих пациентов — 3,2 ± 3,3 балла — оставалось значительно меньшим, чем у пациентов-курильщиков, — 9,1 ± 3,6 балла ($p < 0,05$) (рис. 2). Уменьшение значения EASI у некурящих пациентов, составившее в среднем 73,0 ± 30,7%, также было более выраженным, чем у курильщиков, у которых этот индекс уменьшился в среднем на 45,4 ± 19,6% ($p < 0,05$).

Исходные значения SCORAD в подгруппах некурящих и курящих пациентов с atopическим дерматитом также были сопоставимы по величине — соответствен-

но 44,7 ± 12,0 и 50,6 ± 5,0 балла ($p > 0,05$). При оценке динамики значения SCORAD в процессе лечения уже через 1 неделю в обеих подгруппах был отмечен выраженный терапевтический эффект, однако у некурящих пациентов значение SCORAD после 1-й недели лечения — 30,9 ± 11,4 балла — стало значительно меньше, чем у пациентов-курильщиков, — 41,8 ± 3,5 балла ($p < 0,05$). В последующем на протяжении всего курса лечения значение SCORAD у некурящих пациентов с atopическим дерматитом оставалось значимо меньшим, чем у пациентов-курильщиков, составив на 5-й неделе терапии 19,8 ± 11,1 балла у некурящих пациентов и 38,7 ± 4,8 балла у пациентов-курильщиков ($p < 0,05$).

Значения EASI50 к 5-й неделе терапии достигли 88,2% некурящих пациентов и 50,0% пациентов-курильщиков, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,091$) (рис. 3). Уменьшение значения EASI на 75% и более было отмечено у 70,6% некурящих пациентов и ни у одного из пациентов-курильщиков. Ни один из курящих пациентов с atopическим дерматитом не достиг значения SCORAD75, тогда как достижение SCORAD75 было отмечено у 58,8% некурящих пациентов.

Выявлены различия в эффективности узкополосной фототерапии в зависимости от величины начальной дозы облучения. Статистически значимое уменьшение значения индекса EASI (в среднем

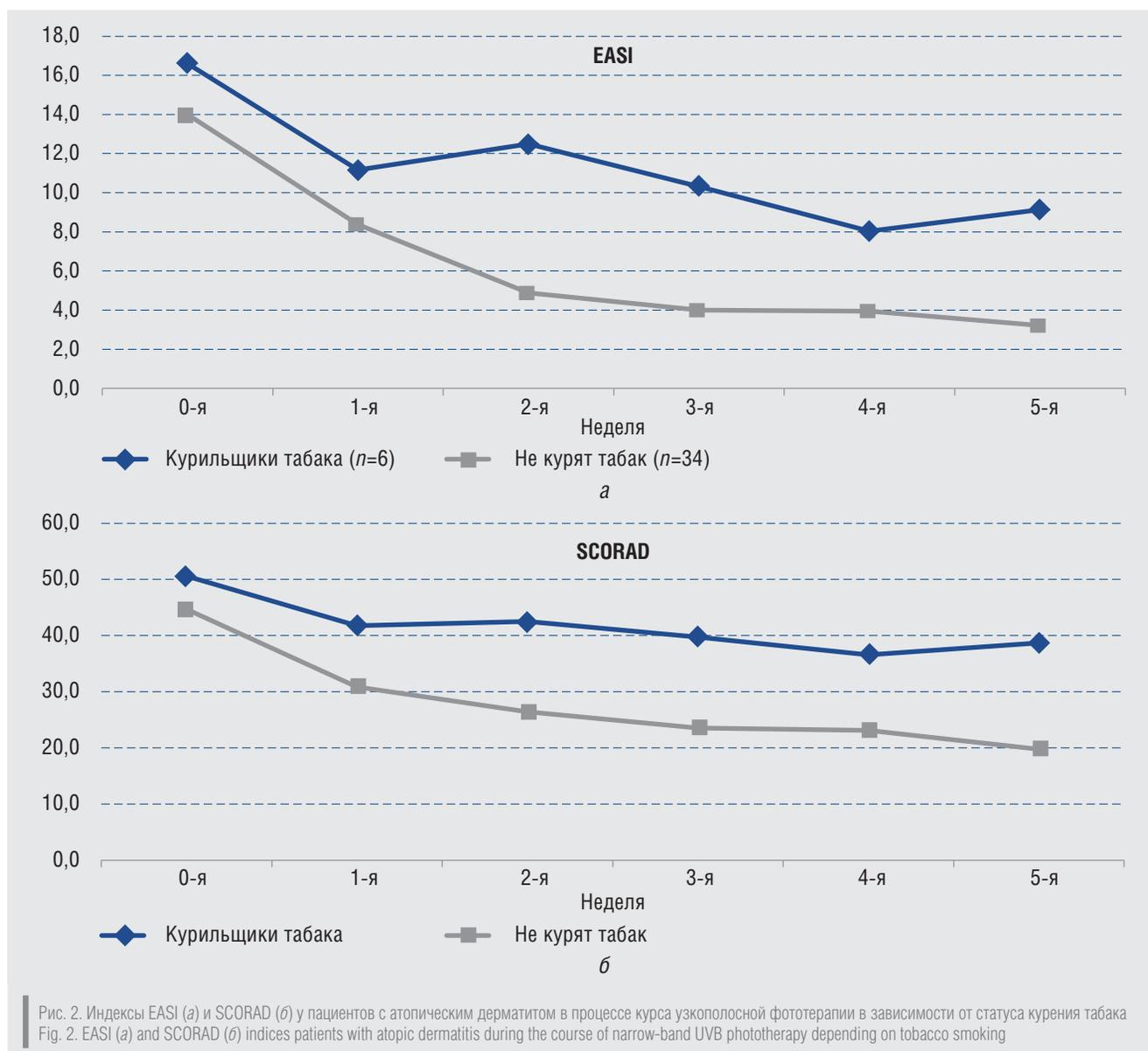


Рис. 2. Индексы EASI (а) и SCORAD (б) у пациентов с atopическим дерматитом в процессе курса узкополосной фототерапии в зависимости от статуса курения табака
Fig. 2. EASI (а) and SCORAD (б) indices patients with atopic dermatitis during the course of narrow-band UVB phototherapy depending on tobacco smoking

на $75,6 \pm 31,1\%$) и SCORAD (на $56,1 \pm 28,6\%$) выявлено в подгруппе пациентов с начальной дозой облучения $0,2-0,3$ Дж/см² по сравнению подгруппой с меньшими начальными дозами, составлявшими $0,05-0,15$ Дж/см², в которой значение EASI уменьшилось в среднем на $58,7 \pm 28,1\%$ ($p < 0,05$), SCORAD — на $35,6 \pm 27,4\%$ ($p < 0,05$) (рис. 4). При этом на 4-й и 5-й неделях терапии были отмечены значительно меньшие значения SCORAD у пациентов, которым начинали лечение в дозе $0,2-0,3$ Дж/см², — соответственно $22,0 \pm 7,8$ и $18,8 \pm 11,2$ балла, по сравнению с пациентами, у которых начальная доза составляла $0,05-0,15$ Дж/см², а значение SCORAD — соответственно $29,9 \pm 12,5$ и $28,3 \pm 12,1$ балла ($p < 0,05$).

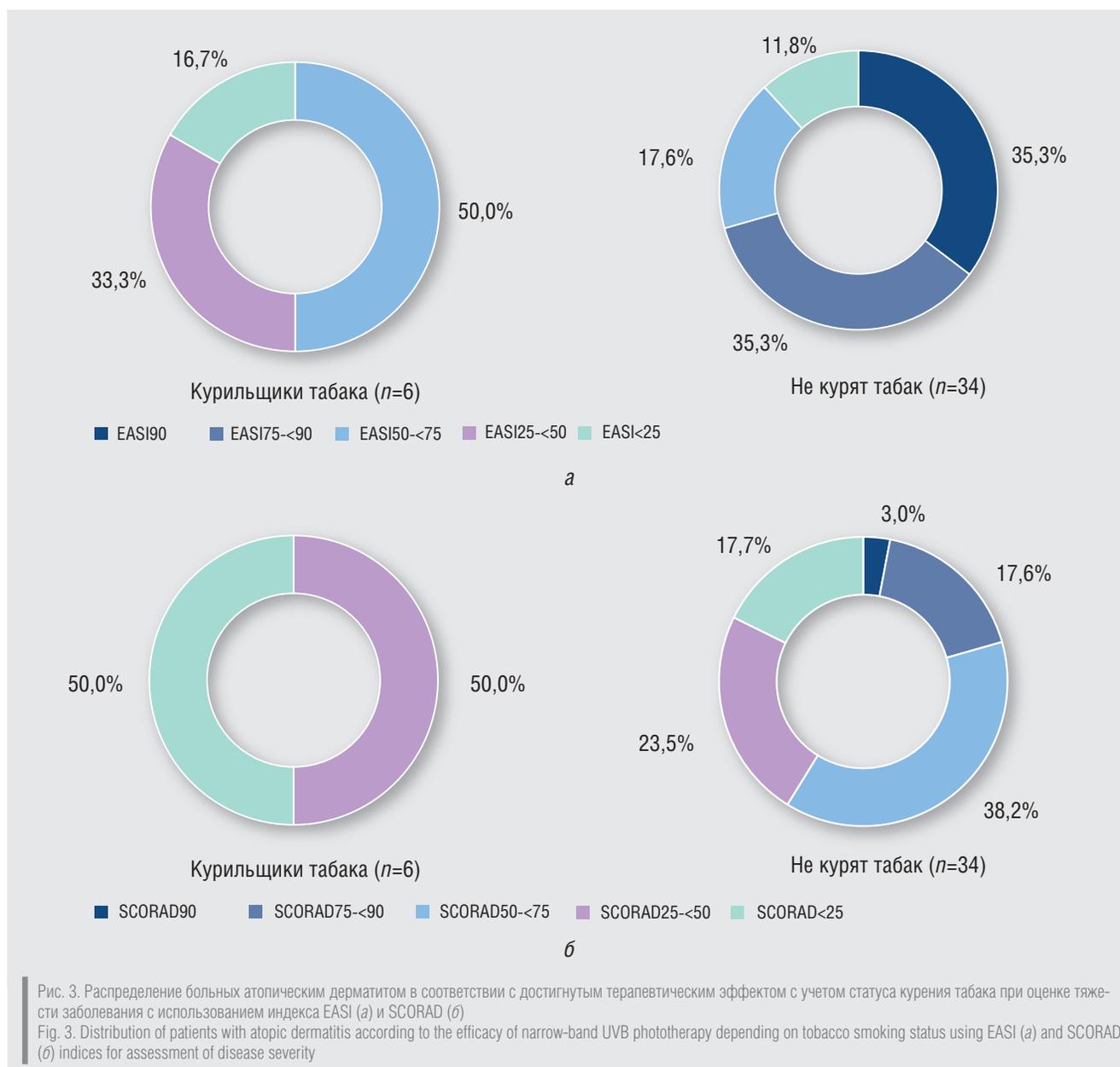
В подгруппе пациентов с начальной дозой облучения $0,2-0,3$ Дж/см² доля пациентов, достигших значения EASI75 (75,0%), была значительно больше, чем в подгруппе пациентов с начальной дозой $0,05-0,15$ Дж/см² (37,5%) ($p < 0,05$) (рис. 5). При этом различия в доле пациентов, достигших значения SCORAD75, в подгруппах с начальными дозами облучения $0,2-0,3$ Дж/см² (25,0%)

и $0,05-0,15$ Дж/см² (6,25%) не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Для оценки влияния кумулятивной дозы облучения на эффективность терапии сравнение проводили в двух подгруппах: с меньшей средней кумулятивной дозой $9,02 \pm 1,49$ Дж/см² (доза варьировала от 5,79 до 10,50 Дж/см²) и с большей средней дозой $12,83 \pm 1,92$ Дж/см² (от 10,55 до 18,42 Дж/см²).

Кумулятивная доза облучения не повлияла на результаты узкополосной терапии больных atopическим дерматитом. Значение EASI у больных с большей кумулятивной дозой облучения за 5 недель лечения уменьшилось в среднем на $68,6 \pm 28,6\%$, у пациентов с меньшей кумулятивной дозой — на $69,1 \pm 33,5\%$ ($p > 0,05$); значение SCORAD — соответственно на $49,3 \pm 29,0\%$ у пациентов с большей кумулятивной дозой и на $46,5 \pm 30,8\%$ у пациентов с меньшей кумулятивной дозой облучения ($p > 0,05$).

Выявлена ассоциация начальной, но не кумулятивной дозы облучения с выраженностью терапевтического эффекта. Была выявлена отрицательная корреляцион-

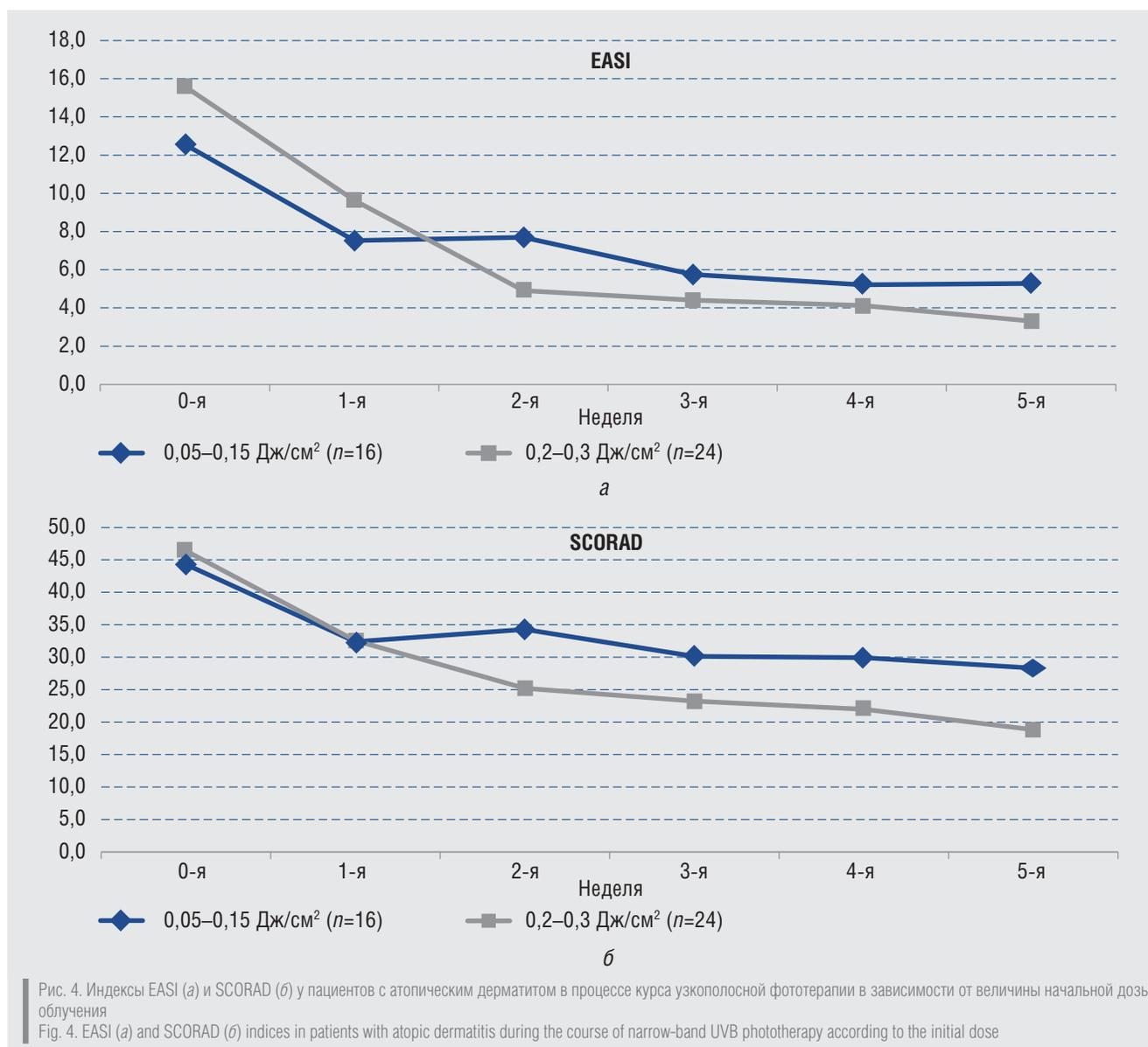


ная связь между величиной начальной дозы облучения и значением EASI на 5-й неделе курса узкополосной фототерапии ($R = -0,348$; $p = 0,028$) и положительная корреляционная связь между величиной начальной дозы облучения и выраженностью уменьшения значения EASI на 5-й неделе терапии ($R = 0,350$; $p = 0,027$). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляционная связь между величиной начальной дозы облучения и значением SCORAD на 5-й неделе курса узкополосной фототерапии ($R = -0,405$; $p = 0,01$) и положительная корреляционная связь между величиной начальной дозы облучения и выраженностью уменьшения значения SCORAD на 5-й неделе лечения ($R = 0,346$; $p = 0,029$). Между величиной кумулятивной дозы облучения, полученной пациентами, и данными показателями эффективности лечения корреляционные связи выявлены не были.

Сравнение эффективности узкополосной фототерапии между подгруппами пациентов с atopическим дерматитом, сформированными в зависимости от исходной тяжести заболевания, значимых различий не выявило. У пациентов с тяжелым atopическим дерматитом

значение EASI на 5-й неделе курса лечения уменьшилось в среднем на $70,1 \pm 31,7\%$, а у больных atopическим дерматитом средней тяжести — на $66,7 \pm 30,7\%$ ($p > 0,05$). Уменьшение значения SCORAD на 5-й неделе у пациентов с тяжелым atopическим дерматитом составило $54,5 \pm 27,2\%$, у пациентов с atopическим дерматитом средней тяжести — $43,9 \pm 30,8\%$ ($p > 0,05$). Не было выявлено значимых различий в подгруппах пациентов со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом по числу достигнувших полной или почти полной ремиссии и улучшению различной степени выраженности.

Не различалась выраженность терапевтического эффекта у пациентов со II и III фототипами кожи, у которых значение EASI уменьшилось к 5-й неделе лечения соответственно на $68,5 \pm 34,4$ и $69,4 \pm 24,4\%$ ($p > 0,05$). Значения SCORAD у пациентов со II и III фототипами кожи к 5-й неделе терапии уменьшились соответственно на $46,1 \pm 32,9$ и $50,8 \pm 25,8\%$ ($p > 0,05$). Распределение пациентов со II и III фототипами кожи по выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии также не различалось.



Нежелательные явления

Во время курса узкополосной фототерапии у 17 (42,5%) пациентов было отмечено развитие кратковременной эритемы, разрешившейся через 24–48 ч и не потребовавшей отмены терапии. У 8 (20,0%) пациентов в процессе лечения было зарегистрировано обострение атопического дерматита, причинами развития которого были нарушение диеты, стресс и контакт с лакокрасочными материалами.

Обсуждение

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты подтверждают имеющиеся литературные данные о вариабельности выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом [3]. Нами получены данные о негативном влиянии курения табака на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом и об ассоциации более высоких начальных доз облучения вне зависимости от того, получены ли они в результате опреде-

ления МЭД либо в соответствии с фототипом, с более высокой эффективностью терапии. Применение более высоких начальных доз облучения не было ассоциировано с повышенной частотой развития побочных явлений, в частности эритемы.

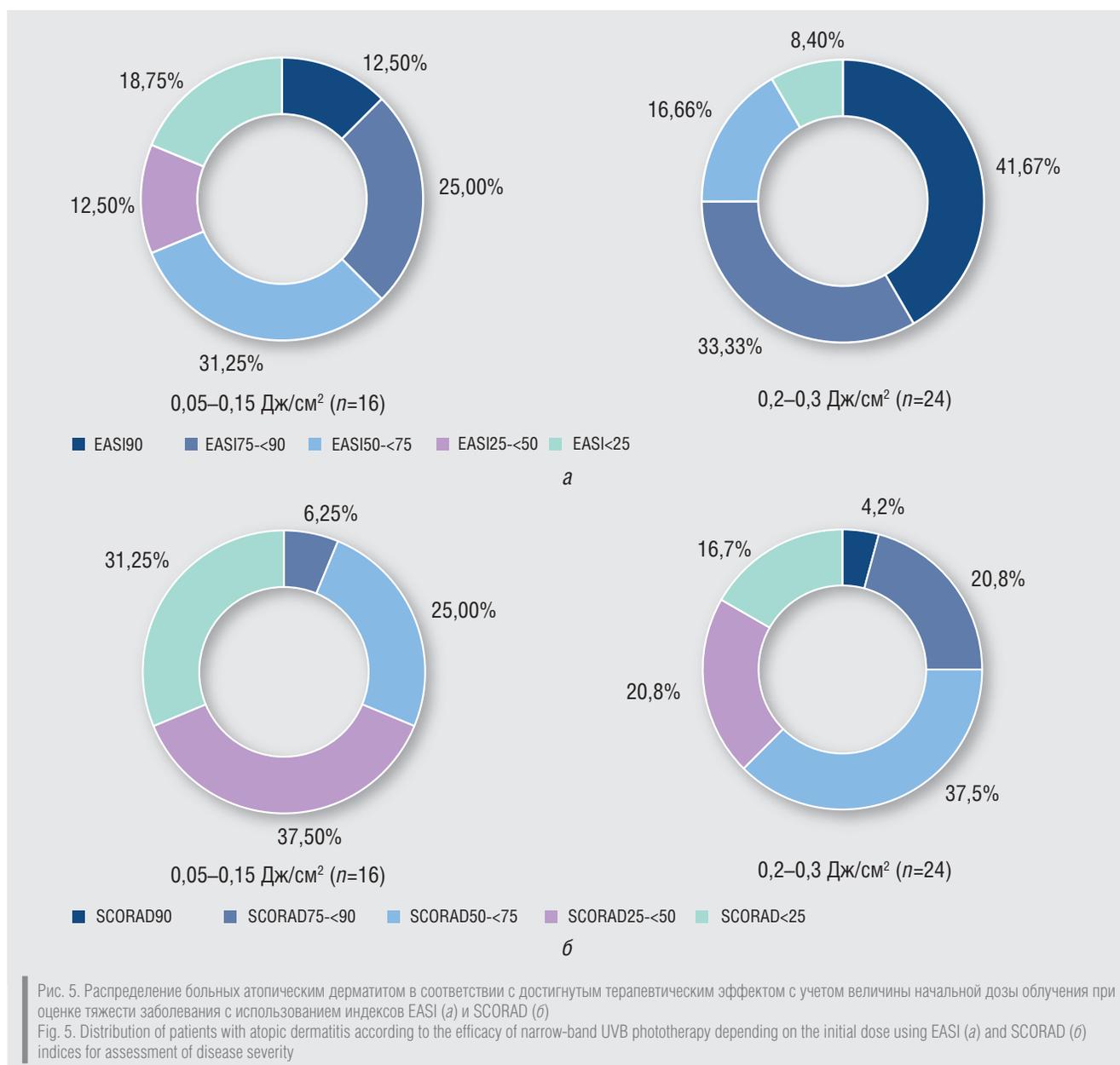
Результаты настоящего исследования соответствуют ранее полученным данным, продемонстрировавшим ухудшение результатов фототерапии у курильщиков табака. Так, с курением табака ассоциировалось уменьшение эффективности узкополосной фототерапии больных псориазом и ПУВА-ванн больных экземой кистей и стоп [14, 15].

Учитывая, что начальная доза облучения может рассчитываться по результатам определения минимальной эритемной дозы, с полученными нами данными согласуются результаты исследования T. Clayton и соавт. (2007), которые оценили влияние величины минимальной эритемной дозы на эффективность узкополосной фототерапии [12]. Было обнаружено, что у детей, больных атопическим дерматитом, у которых минимальная эритемная доза составляла 0,39–0,77 Дж/см²,

с большей вероятностью достигался полный регресс высыпаний, чем у детей, у которых минимальная эритемная доза составляла 0,1–0,28 Дж/см² [12]. Можно предположить, что выявленная в проведенном исследовании большая эффективность узкополосной фототерапии в начальной дозе 0,2–0,3 Дж/см² обусловлена более выраженным влиянием данной дозы облучения на патологические процессы в коже, в том числе на клетки Лангерганса, что подтверждают данные экспериментальных исследований [17].

М. Velti и соавт. (2020), основываясь на полученных ими данных, что минимальная эритемная доза ультрафиолетового излучения области В увеличивает для более темных фототипов, сделали заключение, что ее величина коррелирует с фототипом кожи [13]. Нами не было выявлено влияния фототипа кожи на эффективность узкополосной фототерапии, что может быть объяснено включением в исследование пациентов только со II и III фототипами.

В отличие от начальной дозы облучения не было обнаружено влияния кумулятивной дозы облучения на выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии пациентов с atopическим дерматитом. Результаты других исследований это подтверждают. Так, К.Н. Монахов и соавт. (2012), проведя курс узкополосной фототерапии пациентам с atopическим дерматитом, обнаружили, что у пациентов, достигших полного регресса высыпаний, кумулятивная доза составляла 26,4 ± 11,7 Дж/см², а у пациентов, достигших улучшения состояния, — 35,2 ± 10,1 Дж/см² [8]. Это также подтверждается при сопоставлении результатов исследований эффективности узкополосной фототерапии, в которых для оценки степени тяжести atopического дерматита использовался индекс SCORAD. Если А.А. Кубанова и соавт. (2015) показали, что для уменьшения значения индекса SCORAD на 70,6% с 52,4 ± 12,5 до 15,4 ± 8,2 балла было достаточно кумулятивной дозы облучения 7,9 ± 3,6 Дж/см², то по данным J. Heinlin и соавт. (2011) при куму-



лятивной дозе 34,6 Дж/см² значение SCORAD уменьшилось лишь на 43,8% — с 61,5 ± 12,4 до 34,6 ± 22,3 [18, 19]. Вместе с тем отсутствие данных о влиянии кумулятивной дозы облучения на эффективность узкополосной фототерапии может быть обусловлено влиянием других факторов, способных определять выраженность терапевтического эффекта этого метода ультрафиолетового облучения кожи. В их число могут входить не только курение табака или величина начальной дозы облучения, но и генетические факторы, определяющие реакцию пациентов на ультрафиолетовое излучение.

В отличие от P. Collins и J. Ferguson (1985), которые после курса узкополосной фототерапии отметили более частое достижение полного регресса высыпаний у больных с atopическим дерматитом средней тяжести по сравнению с тяжелым atopическим дерматитом [9], наши результаты показали сопоставимую по выраженности эффективность лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.

Зарегистрированные во время проведенного курса узкополосной фототерапии нежелательные явления были легкими и не требовали прекращения лечения. Это указывает на безопасность этого метода лечения больных atopическим дерматитом.

Ограничения исследования

Ограничение исследования — отсутствие группы сравнения при оценке эффективности узкополосной фототерапии у больных atopическим дерматитом. Не-

большим был размер сформированных подгрупп в зависимости от фактора, способного влиять на эффективность лечения при распределении пациентов. Нельзя исключить участие в формировании терапевтического ответа на узкополосную фототерапию факторов, влияние которых не анализировалось в проведенном исследовании, например различных факторов генетической природы. Нельзя также исключить, что влияние величины кумулятивной дозы облучения на эффективность узкополосной фототерапии могло быть обнаружено при увеличении объема выборки и/или продолжительности курса терапии.

Заключение

Таким образом, узкополосная фототерапия является эффективным методом лечения больных atopическим дерматитом, но характеризуется вариабельностью выраженности терапевтического эффекта. Выявлены факторы, способные влиять на терапевтическую эффективность узкополосной фототерапии, — величина начальной дозы облучения и курение табака. Более выраженный терапевтический эффект достигался при назначении облучения в большей начальной дозе 0,2–0,3 Дж/см² по сравнению с начальной дозой 0,05–0,15 Дж/см². Полученные данные указывают на возможность уменьшения выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии больных atopическим дерматитом под влиянием курения табака, однако для подтверждения этого требуются исследования с большим объемом выборки пациентов. ■

Литература/References

- Rodenbeck DL, Silverberg JL, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):607–613. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011
- Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther*. 2021;222:107784. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107784
- Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных atopическим дерматитом: эффективность и безопасность. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(6):79–88. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Narrow-band medium-wave ultraviolet therapy in patients with atopic dermatitis: efficacy and safety. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2022;99(6):79–88. (In Russ.)] doi: 10.17116/kurort20229906179
- Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):583–593.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
- Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):727–729. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03832.x
- Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):801–806. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175958
- Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Sen T, Celik E, Dogramaci AC. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in childhood. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):189–191. doi: 10.3109/15569527.2013.832281
- Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. Узкополосная фототерапия 311 нм в лечении больных atopическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;3:25–27. [Monakhov SA, Korchazhkina NB, Olishova OYu. Narrow-band 311 nm phototherapy of patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;3:25–27. (In Russ.)].
- Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol*. 1995;133(4):653–655. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02725.x
- Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1996;135(2):332. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb01179.x
- Seccombe E, Wynne MD, Clancy C, Godfrey KM, Fityan A. A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(1):34–38. doi: 10.1111/phpp.12604
- Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):28–33. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02292.x
- Welti M, Ramelyte E, Dummer R, Imhof L. Evaluation of the minimal erythema dose for UVB and UVA in context of skin phototype and nature of photodermatosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(3):200–207. doi: 10.1111/phpp.12537

14. Douwes KE, Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Does smoking influence the efficacy of bath-PUVA therapy in chronic palmoplantar eczema? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16(1):25–29. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160107.x

15. Serwin AB, Sokolowska M, Chodynicka B. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme as a potential mediator of the influence of smoking on the response to treatment with narrowband ultraviolet B in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(1):36–40. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00485.x

16. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891

17. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C. The role of epidermal Langerhans cells in NB-UVB-induced immunosuppression. *Kobe J Med Sci*. 2013;59(1):E1–9.

18. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Чикин В.В., Волнухин В.А., Смольяникова В.А., Нефедова М.А. Динамика интенсивности зуда и экспрессии белков факторов роста в коже больных atopическим дерматитом под действием ультрафиолетовой фототерапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;5:59–65. [Kubanova AA, Kubanov AA, Chikin VV, Volnukhin VA, Smolyannikova VA, Nefedova MA. Progression of itching intensity and expression of growth factor proteins in skin of people suffering from atopic dermatitis under the influence of ultraviolet phototherapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;5:59–65. (In Russ.)]

19. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Krämer B, Landthaler M, Klein A, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(7):765–773. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03857.x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция и дизайн исследования, написание текста и редактирование — А.Э. Карамова; окончательное редактирование и одобрение рукописи — А.А. Кубанов; написание текста и редактирование — М.Б. Жилова; сбор и обработка материала — П.В. Городничев; сбор и обработка материала — К.М. Аулова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Collection and processing of material, text writing — Vadim V. Chikin; concept and design of the study, text writing and editing — Arfenya E. Karamova; final editing and improvement of manuscript — Alexey A. Kubanov; text writing and editing — Maryanna B. Zhilova; collecting and processing of material — Pavel V. Gorodnichev; collecting and processing of material — Kseniya M. Aulova.

Информация об авторах

***Чикин Вадим Викторович** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@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

Жилова Марьянна Борисовна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@cnikvi.ru

Городничев Павел Викторович — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Аулова Ксения Максимовна — ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Information about the authors

***Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@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

Maryanna B. Zhilova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@cnikvi.ru

Pavel V. Gorodnichev — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Kseniya M. Aulova — ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 27.09.2023

Принята к публикации: 17.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 27.09.2023

Accepted: 17.10.2023

Published online: 16.11.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv14869>

Изменение профиля экспрессии генов неоангиогенеза в процессе терапии базальноклеточного рака кожи с применением импульсного лазерного излучения

© Сайтбурханов Р.Р.^{1*}, Вербенко Д.А.¹, Плахова К.И.¹, Кондрахина И.Н.¹, Лагун К.М.¹, Филоненко Е.В.², Кубанов А.А.¹

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

Обоснование. Базальноклеточный рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи, в последние десятилетия отмечается быстрый рост заболеваемости во всем мире. Ключевая роль в развитии злокачественных опухолей отводится ангиогенезу. Понимание механизмов изменения экспрессии проангиогенных цитокинов в очагах возникновения базальноклеточного рака станет важнейшим компонентом в разработке эффективных методов прогнозирования течения заболевания и эффективного лечения, позволяющего избежать рецидивов.

Цель исследования. Изучить изменение уровней представленности транскриптов генов белков ангиогенеза и связанных с ним факторов: ангиопоэтина 2 *ANGPT2*, родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA*, рецептора ростового фактора эпидермиса *EGFR*, фактора роста фибробластов *FGF2*, молекулы внутриклеточной адгезии *ICAM1*, фактора роста васкулярного эндотелия *VEGFA* и его рецептора 2-го типа *VEGFR2*, матриксной металлопротеиназы *MMP9*, белка-гомолога фосфатазы и тензина *PTEN*, рецептора тахикинина *TAC1*, а также генов белка фактора некроза опухоли *TNF* в очагах базальноклеточного рака кожи в ходе проведения терапии с применением импульсного лазера.

Методы. В исследование включен 31 пациент с гистологически подтвержденным базальноклеточным раком кожи, получавших лечение в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2020 по 2021 г., с применением импульсного лазера на красителе (длина волны — 585 нм) и длинноимпульсным неодимовым лазером (длина волны — 1064 нм). Исследование изменения уровня представленности транскриптов генов белков ангиогенеза и связанных с ними факторов проведено в биоптатах кожи до и после проведения терапии методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией.

Результаты. В образцах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи в процессе лазерной импульсной терапии выявлено увеличение экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и предшественника тахикинина *TAC1*. Экспрессия генов фактора некроза опухолей *TNF*, рецептора эпидермального фактора роста *EGFR*, фактора роста фибробластов *FGF2* увеличивается в меньшей степени. В образцах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи также выявлено увеличение экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и рецептора тахикинина *TAC1*. Показано, что экспрессия гена родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA* в коже пациентов находится на минимальном уровне, что позволяет исключить влияние этого нейропептида на патогенез базальноклеточного рака кожи. Несмотря на разнонаправленность изменений экспрессии, индивидуальной для каждого конкретного пациента, средние значения позволяют сделать вывод об увеличении экспрессии всех исследованных генов. Этот факт может быть интерпретирован как продолжение процессов неоангиогенеза даже после проведения лазерной импульсной терапии базальноклеточного рака кожи, обусловленных наличием микроокружения пораженного участка кожи.

Заключение. Среди факторов неоангиогенеза показаны наибольшие изменения экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и белка-предшественника тахикинина *TAC1* после проведения лазерной коагуляции сосудистой сети участков базальноклеточного рака кожи. Одновременное изменение уровня этих белков может быть обусловлено нейроиммунными взаимодействиями в эпидермисе. Отмечается также выраженное повышение экспрессии других исследованных факторов неоангиогенеза, что свидетельствует о продолжении процесса неоангиогенеза после проведения лазерной терапии базальноклеточного рака кожи.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи; ангиогенез; нейропептиды; субстанция P; тахикинин; *TAC1*; *MMP9*

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

Источник финансирования: исследования выполнены при финансовой поддержке Минздрава России (Государственное задание ГНЦДК № 056-00116-21-00-6 на период 2021–2023 гг.).

Для цитирования: Сайтбурханов Р.Р., Вербенко Д.А., Плахова К.И., Кондрахина И.Н., Лагун К.М., Филоненко Е.В., Кубанов А.А. Изменение профиля экспрессии генов неоангиогенеза в процессе терапии базальноклеточного рака кожи с применением импульсного лазерного излучения. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):64–74.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14869>



<https://doi.org/10.25208/vdv14869>

Gene expression changes of angiogenesis factors during basal skin cancer laser destruction

© Rifat R. Saytburkhanov^{1*}, Dmitry A. Verbenko¹, Xenia I. Plakhova¹, Irina N. Kondrakhina¹, Ksenia M. Lagun¹, Elena V. Filonenko², Alexey A. Kubanov¹

¹ State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia

² P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Background. Basal cell carcinoma is the most widespread malignant skin neoplasm. Angiogenesis is critical for the growth and metastasis of malignant tumors.

Aims. To study the levels of representation of transcripts in the foci of basal cell skin cancer before and after the therapy of genes for angiogenesis proteins and their receptors: angiotensin 2 *ANGPT2*, calcitonin-related polypeptide alpha *CALCA*, epidermal growth factor receptor *EGFR*, fibroblast growth factor *FGF2*, intracellular adhesion molecule *ICAM1*, vascular endothelial growth factor *VEGFA* and its type 2 receptor *VEGFR2*, matrix metalloproteinase *MMP9*, homologue protein of phosphatase and tensin *PTEN*, tachykinin receptor *TAC1*, and tumor necrosis factor protein genes *TNF*.

Methods. The study included 31 patients with histologically confirmed basal cell skin cancer who received treatment at the consultative and diagnostic center of the State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology of Russian Ministry of Health, Moscow in the period from 2020 to 2021, using a pulsed dye laser (wavelength — 585 nm) and long-pulsed neodymium laser (wavelength — 1064 nm). The patients provided skin punch biopsies from BCC lesions and after therapy from the same localization. The gene expression was analyzed with real-time reverse transcription PCR using endogenous control, and the gene expression ratio changes during the therapy were calculated according to Livak's double delta formulae.

Results. An increased expression of the matrix metalloproteinase *MMP9* and the tachykinin precursor *TAC1* genes were revealed in skin biopsy samples of the superficial form of basal cell skin cancer during laser pulsed therapy. The expression of tumor necrosis factor *TNF*, epidermal growth factor receptor *EGFR*, fibroblast growth factor *FGF2* genes increases to a lesser extent. The increasing expression of *MMP9* and *TAC1* genes also established in skin biopsy samples of the nodular form of basal cell skin cancer. It was shown that the expression of the calcitonin-related polypeptide alpha *CALCA* gene in the skin of patients is at basal level, which makes it possible to exclude the influence of the neuropeptide on the basal cell skin cancer pathogenesis. Despite the bidirectional changes in expression due to individuality of patients, the average values allow to conclude the expression of all the studied genes is increased after pulse laser destruction therapy. This means neoangiogenesis is continued at the skin even after the destruction of basal cell skin cancer lesions. This could be due to the presence of the basal cell carcinoma microenvironment, likely mast cells, at the affected skin area.

Conclusions. Among the factors of neoangiogenesis potentially influencing the development of basal cell skin cancer, the leading role of expression of the *MMP9* matrix metalloproteinase and *TAC1* precursor protein of tachykinin has been shown. Simultaneous changes in the level of these proteins may be due to neuroimmune interactions in the epidermis, which is probably realized by mast cells as the microenvironment of the basal cell carcinoma. In the process of laser destruction, there is also a slightly pronounced increased expression of additional factors of neoangiogenesis.

Keywords: basal cell skin cancer; angiogenesis; neuropeptides; substance P; tachykinin; *TAC1*; *MMP9*

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that they have no conflicts of interest to disclose.

Source of funding: the research was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (State task of the National Research Center No. 056-00116-21-00-6 for the period 2021–2023).

For citation: Saytburkhanov RR, Verbenko DA, Plakhova XI, Kondrakhina IN, Lagun KM, Filonenko EV, Kubanov AA. Gene expression changes of angiogenesis factors during basal skin cancer laser destruction. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):64–74. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14869>



Обоснование

Базальноклеточный рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи, и в последние десятилетия заболеваемость им быстро растет во всем мире.

В Российской Федерации в структуре онкологических заболеваний доля немеланомных опухолей кожи в 2019 г. составила 10,6% у мужчин и 15,2% — у женщин, а прирост заболеваемости в этот же период составил 7,9% у мужчин и 17,9% — у женщин. Средний возраст заболевших — 69,7 года [1]. Это злокачественное новообразование является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая может приводить к инвалидности и серьезной психологической дезадаптации больных вследствие косметических изменений [2].

Очаги базальноклеточного рака кожи имеют отличающуюся от нормальной кожи поддерживающую сосудистую сеть, обусловленную опухолевым ангиогенезом. Ангиогенез — это физиологический процесс неоваскуляризации из уже существующих кровеносных сосудов, который может происходить во время эмбриогенеза, гомеостаза зрелых тканей и канцерогенеза [3]. Неоваскуляризация опухоли характеризуется двумя важнейшими аспектами, способствующими росту опухоли: обеспечение питательными веществами, кислородом, факторами роста и условия для накопления опухолевых клеток с возможностью дальнейшего метастазирования. В отсутствие сосудистой сети, регулируемой звеньями ангиогенеза, предельный размер опухоли составляет не более ~1–2 мм³, кроме того, опухоль теряет способность к метастазированию [4]. Другими словами, ограничение снабжения опухоли питательными веществами, кислородом и факторами роста ингибирует канцерогенез — исследования демонстрируют наличие положительной связи между скоростью роста опухоли, метастазирования и степенью васкуляризации [5, 6].

В сочетании с лимфангиогенезом неоваскуляризация способствует предварительному накоплению опухолевых клеток для последующего метастазирования, создается доступ в кровоток, позволяя оторвавшимся опухолевым клеткам перемещаться по кровотоку и достигать отдаленных органов [7]. Высокая плотность микрососудов, измеренная в гистологических образцах опухолей и в областях, прилегающих к границе опухоль–строма, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при базальноклеточном и плоскоклеточном раке кожи, раке молочной и предстательной железы [8].

Для обозначения процесса неоваскуляризации в литературе используется термин «ангиогенный переключатель», или «ангиогенное переключение», который предполагает преобладание проангиогенных факторов, что приводит к образованию новых кровеносных сосудов [6, 7]. К проангиогенным относят ряд белковых молекул, таких как фактор роста ангиопоэтин-2 (Ang2), эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецептор, факторы роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы, молекулу межклеточной адгезии (ICAM-1), матриксные металлопротеиназы (MMP).

При базальноклеточном раке кожи выявлены изменения экспрессии некоторых проангиогенных цитокинов. Например, экспрессия VEGF — гликопротеина, представляющего собой гепарин-связывающий фактор роста, действующего непосредственно на эндоте-

лиальные клетки сосудов и индуцирующего ангиогенез посредством паракринного действия, повышена в очагах базальноклеточного рака кожи по сравнению с нормальной кожей, но при этом ее значение ниже, чем в очагах плоскоклеточного рака кожи [9]. Кроме того, показано, что экспрессия VEGF в очагах базалиомы коррелирует с плотностью микрососудов [10]. В то время как некоторые авторы связывают развитие внутриопухолевых сосудов с метастатической способностью [11], применительно к базальноклеточному раку кожи перитуморальная плотность сосудов рассматривается как признак местной агрессивности [12, 13].

Матриксные металлопротеиназы (MMP) представляют разнообразную группу цинк-зависимых протеолитических ферментов с широкой субстратной специфичностью и множественными физиологическими функциями. Участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. В частности, установлено, что матриксная металлопротеиназа *MMP9* связана с канцерогенезом и опосредует опухолевую инвазию, метастазирование и ангиогенез опухоли [14].

Фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF) является важным многофункциональным провоспалительным цитокином, который тесно связан с возникновением, прогрессированием, метастазированием, профилактикой и терапией многих видов рака человека [15]. Изменения экспрессии гена *TNF* или высвобождения цитокина TNF наблюдаются при различных видах онкологии [16].

Белок — гомолог фосфатазы и тензина *PTEN* — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью действует как высокоэффективный онкосупрессор в самых разных опухолевых тканях, отрицательно регулируя сигнальный путь PI3K/AKT [17]. Потеря функциональной активности *PTEN* может иметь решающее значение для формирования базальноклеточного рака кожи посредством активации сигнального пути Sonic Hedgehog [1]. Сверхэкспрессия *PTEN* дикого типа в клетках рака предстательной железы ингибирует ангиогенез и рост опухоли [18], подобное ингибирование ангиогенеза обнаружено также в очагах гепатоцеллюлярной карциномы [19].

Существенным аспектом ангиогенеза считается нейрогенное воспаление, контролируемое системой эндогенных нейропептидов, таких как субстанция P, вазорегуляторный нейропептид (VIP), родственный кальцитонину полипептид альфа (CGPR), фактор роста нервной ткани NGF [20]. Например, субстанция P, выделяемая окончаниями сенсорных нейронов, индуцирует дегрануляцию тучных клеток с последующим высвобождением медиаторов воспаления (гистамин), а также пролиферации эндотелиальных клеток и васкуляризации (фактор роста эндотелия сосудов). Высвобождение субстанции P увеличивает проницаемость сосудов и концентрацию молекул клеточной адгезии VCAM и ICAM. Субстанция P образуется наряду с субстанцией A как метаболит эндогенного белка тахикинина, кодируемого геном белка-предшественника тахикинина *TAC1*.

Белок, родственник кальцитонину, полипептид альфа CALCA участвует в регуляции кальциевого

и фосфорного обмена и обладает сосудорасширяющим действием. Он является самым сильным из известных пептидергических вазодилаторов. Его действие в 10 раз сильнее, чем у простагландинов, и на 2–3 порядка больше, чем у других классических вазодилаторов, включая ацетилхолин, аденозин и субстанцию P [21]. Сообщалось, что *CGRP* регулирует экспрессию *VEGF* в кератиноцитах человека линии HaCaT путем активации сигнального пути ERK1/2 MAPK [22], а экспрессия *CGRP* и неоангиогенез усиливаются при раке молочной железы, что позволяет сделать предположение о том, что *CGRP* может регулировать связанный с опухолью ангиогенез [23]. В исследовании L.A. McIlvried и соавт. сообщается, что нейротрансмиссия с помощью белка *CGRP* стимулирует рост опухоли и модулирует связанный с опухолью иммунный ответ при плоскоклеточной карциноме головы и шеи [24].

Таким образом, данные исследований показывают, что ангиогенез имеет решающее значение для роста и метастазирования злокачественных опухолей. Ускоренный рост и недостаточная сформированность новых микрососудов способствуют локальному попаданию опухолевых клеток в просвет опухолевых сосудов [25], что приводит к распространению метастатических колоний [26].

Базальноклеточный рак кожи представляется удобным для изучения примером опухолей эпидермального происхождения, которые имеют потенциал для локальной инвазии, но при которых метастатическое распространение происходит редко, с частотой от 0,0028 до 0,55% [27].

Цель исследования — изучить изменение экспрессии генов регуляторных белков ангиогенеза: ангиопоэтина 2 *ANGPT2*, рецептора ростового фактора эпидермиса *EGRF*, фактора роста фибробластов *FGF2*, молекулы внутриклеточной адгезии *ICAM1*, фактора роста васкулярного эндотелия *VEGFA* и его рецептора 2-го типа *VEGFR2*; генов эндогенных нейропептидов, вовлеченных в нейрогенную вазодилатацию: белка, родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA*, белка-предшественника тахикинина *TAC1*; белков, задействованных в онкогенезе: гомолога фосфатазы и тензина *PTEN*, матриксной металлопротеиназы *MMP9*, фактора некроза опухоли *TNF*, регуляторного фактора интерферона *IRF4* в очагах разных форм базальноклеточного рака кожи в процессе проведения терапии.

Методы

Пациентам с подозрением на базальноклеточный рак кожи проводилась клиническая оценка симптомов, дерматоскопическая диагностика и биопсия с последующим патологоанатомическим исследованием.

Клинические методы. У пациентов с подозрением на базальноклеточный рак кожи был собран анамнез заболевания, выявлены факторы риска развития рака кожи, выяснено наличие сопутствующей патологии и получаемой медикаментозной терапии. Пациентам определен фототип по шкале фототипов кожи Фитцпатрика.

При осмотре оценивали следующие клинические признаки: наличие эритематозного пятна с четкими границами неправильной формы, с серозными и/или геморрагическими корочками на поверхности, не отвечающего на топическую противовоспалитель-

ную терапию; наличие полушаровидного узла с гладкой поверхностью серо-розового цвета с перламутровым оттенком, с возможным нахождением на поверхности элемента эрозии или язвы, покрытой геморрагической корочкой.

Пациентам проведена дерматоскопическая диагностика очагов поражения.

Дерматоскопическими признаками поверхностного типа базальноклеточного рака кожи считали наличие тонких анастомозирующих телеангиоэктазий, пигментации по типу «кленового листа», множественных мелких эрозий и отсутствие пигментной сети, признаков изъязвления, сине-серых овоидных структур, древовидно-ветвящихся кровеносных сосудов.

Дерматоскопическими признаками нодулярного типа базальноклеточного рака кожи являлись наличие признаков изъязвления, сине-серых овоидных структур, древовидно-ветвящихся кровеносных сосудов.

Всем пациентам с подозрением на базальноклеточный рак кожи была проведена биопсия с последующим прижизненным патологоанатомическим исследованием. Взятие биопсийного материала осуществляли методом панч-биопсии (диаметр перфоратора Dermapunch (STERYLAB S.r.l., Italy) — от 2 до 4 мм в зависимости от размеров опухоли) из наиболее выраженных очагов поражения, включая часть края и центр новообразования.

Лабораторные методы. Кратность изменения экспрессии мРНК в ходе терапии определяли для генов *ANGPT2*, *CALCA*, *EGRF*, *FGF2*, *ICAM1*, *VEGFA*, *VEGFR2*, *MMP9*, *PTEN*, *TAC1*, а также *TNF* относительно эндогенного контроля *GAPDH* с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени. Выделение общей РНК из кожных биоптатов, обработанных консервирующим буфером для нуклеиновых кислот AllProtectTissue (Qiagen, Германия), проводили после гомогенизации на приборе Tissue Lyser II (Qiagen, Германия) с использованием набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР проводили одновременно с обратной транскрипцией с использованием реакционной смеси ОТ-ПЦР-ПВ (ООО «Биолабмикс», Россия), а также наборов для анализа экспрессии генов, содержащих гидролизующую пробу с красителем FAM и гасителем флуоресценции BHQ1, разработанных ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Реакции проводили в объеме 25 мкл в стандартных 96-луночных планшетах (Applied Biosystems, США) в амплификаторе Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США). Температурный профиль реакции: 45 °C — 20 мин, 95 °C — 5 мин, затем 40 циклов 95 °C — 15 с, 60 °C — 1 мин с фотодетекцией.

Учет и анализ результатов осуществлялся при помощи программного обеспечения к амплификатору Quant Studio Design & Analysis Software v. 5.0 (Thermo Fisher Scientific, USA) согласно инструкциям производителя. Расчет относительной экспрессии проангиогенных цитокинов проводили с помощью программного обеспечения Step One Software методом $\Delta\Delta Ct$. Эта методика позволяет сравнить относительные количества целевой последовательности ДНК и контрольного гена в опухолевой ткани и в области проведенного лечения. В результате мы получаем значения изменения экспрессии в опухолевой ткани относительно биоптата, полученного после лечения (*RQ*). Уровень снижения мРНК равен

1/RQ и показывает, во сколько раз содержание мРНК гена снижено в опухоли по сравнению с материалом, полученным после лечения, уровень повышения мРНК равен RQ и показывает, во сколько раз содержание мРНК гена повышено в опухоли по сравнению с материалом, полученным после лечения.

Статистические методы. Статистическая обработка проводилась с помощью StatSoft, Inc. (2011) Statistica (data analysis software system), ver. 10, с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon signed-rank test) и теста ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank-order correlation).

Характеристика пациентов, включенных в исследование. После подтверждения диагноза пациентам была предоставлена информация о планируемом методе лечения и запрошено их согласие.

Критерии исключения: очаги диаметром более 2 см, инфильтративный тип роста опухоли, рецидивный характер поражения.

В зависимости от выявленного гистологического подтипа базальноклеточного рака кожи (поверхностная или нодулярная форма) пациенты были разделены на две группы. Включенным в исследование пациентам с поверхностной формой базальноклеточного рака кожи предусматривалось проведение лечения методом высокоинтенсивной селективной лазерной коагуляции с использованием лазерного излучения с длиной волны 585 нм, пациентам с нодулярной формой — с использованием лазерного излучения с длиной волны 1064 нм.

Лечение пациентов проводилось согласно описанной ранее методике [28].

В исследование включен 31 пациент с гистологически подтвержденным базальноклеточным раком кожи, получавших лечение в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2020 по 2021 г. Всем пациентам

до лечения и в срок не более 6 месяцев после окончания терапии было проведено взятие биоптата кожи из очага поражения и области проведенного лечения для определения экспрессии генов ангиогенеза методом ПЦР в реальном времени. Пациенты находились под наблюдением от 12 до 24 месяцев (в среднем — 20,2 месяца).

Распределение по полу и возрасту составляло 8 мужчин (26%) в возрасте от 52 до 88 лет (средний — 62) и 23 женщины (74%) в возрасте от 38 до 67 лет (средний — 54,2). Наибольшее число пациентов исследованной группы — пациенты в возрасте 51–60 лет и в возрасте старше 71 года (по 10 (32%) пациентов, что вместе составляет 64% исследованной выборки). Меньше всего пациентов до 50 лет — 5 (16%), а также в возрасте 51–60 лет — 6 (20%). Распределение пациентов по фототипу кожи следующее: I фототип — 10 (32%) пациентов, II фототип — 14 (45%), III фототип — 7 (23%) пациентов.

По результатам клинической, дерматоскопической и патоморфологической характеристики очагов получено следующее распределение в зависимости от клинической формы базальноклеточного рака кожи: 18 (58%) поражений — поверхностные (наиболее частая форма) и 13 (42%) — нодулярные. Диаметр поражения варьировал от 3 до 18 мм (среднее значение — 7,75 мм), чаще всего диаметр составлял до 10 мм — 13 (42%) случаев, наиболее редко встречался диаметр более 15 мм — 4 (13%) или до 5 мм — 4 (13%) случая.

Наиболее частой локализацией очагов являлась кожа области груди — 10 (32%) случаев и области спины — 9 (29%) случаев, а также патологический процесс был локализован на коже области лица — 1 (3%) случай, области шеи — 3 (10%), области живота — 3 (10%), области верхней конечности — 3 (10%), области нижней конечности — 2 (6%) случая (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика патологических очагов обследованных пациентов (n = 31)
Table 1. Characteristics of pathological foci of the examined patients (n = 31)

	Характеристика	Показатель	
		абс.	%
Локализация	Лицо	1	3
	Шея	3	10
	Грудь	10	32
	Живот	3	10
	Спина	9	29
	Верхняя конечность	3	10
	Нижняя конечность	2	6
Размер	До 5 мм	4	13
	До 10 мм	13	42
	До 15 мм	10	32
	Более 15 мм	4	13
Гистологический тип	Нодулярный	13	42
	Поверхностный	18	58

Результаты

Исследование уровней экспрессии генов проангиогенных цитокинов проведено в образцах нодулярной и поверхностной форм базальноклеточного рака кожи перед началом терапии и после нее. В образцах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи (рис. 1) выявлена гетерогенность изменения уровней экспрессии генов: наибольшая величина показана для генов матричной металлопротеиназы *MMP9*, а также предшественника тахикинина *TAC1* (табл. 2). Высокое значение дисперсии показано также для генов фактора некроза опухолей *TNF*, рецептора эпидермального фактора роста *EGFR*, фактора роста фибробластов *FGF2*. Для других изученных генов дисперсия изменения экспрессии генов в выборке оказалась невелика. Хотя индивидуальная экспрессия генов у пациентов изменялась разнонаправленно, средние значения изменения экспрессии генов до и после терапии, рассчитанные с учетом выбросов, позволяют сделать вывод об увеличении экспрессии всех исследованных генов, за исключением гена регуляторного фактора интерферона *IRF4*, экспрессия которого изменилась незначительно. Наибольшее увеличение экспрессии — в 6,83 раза — оказалось характерно для гена рецептора тахикинина *TAC1*. Двукратное увеличение среднего значения показано для экспрессии генов матричной металлопротеиназы *MMP9*, фактора некроза опухолей *TNF*, ангиопоетина *ANGPT2*, рецептора ростового фактора эпидермиса *EGRF*, фактора роста фибробластов *FGF2*.

В образцах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи также выявлена гетерогенность изменения уровней экспрессии генов, варьирующая в случае матричной металлопротеиназы *MMP9* от 40-кратной репрессии до 25-кратного увеличения экспрессии гена (табл. 3). Значительная дисперсия оказалась характерной и для гена рецептора тахикинина *TAC1* (рис. 2). Экспрессия остальных исследованных генов тоже изменялась разнонаправленно, но с меньшей гетерогенностью. Изменения средних значений экспрессии генов до и после терапии подобны тенденции при поверхностном типе БКР и позволяют сделать вывод о повышенном уровне экспрессии всех исследованных генов. Наибольшее увеличение экспрессии — в 4 раза — наблюдается для гена рецептора тахикинина *TAC1*, трехкратное увеличение выявлено для гена фактора роста фибробластов *FGF2*.

Для генов рецептора ростового фактора эпидермиса *EGRF*, регуляторного фактора интерферона *IRF4*, фактора роста васкулярного эндотелия *VEGFA* и его рецептора 2-го типа *VEGFR2*, а также матричной металлопротеиназы *MMP9* показано двукратное увеличение среднего значения экспрессии генов.

Результаты оценки уровня представленности транскриптов гена, родственного кальцитонину полипептида альфа *CALCA*, показали ничтожно малые величины, сопоставимые с уровнем погрешности определения, что говорит о незначительном уровне экспрессии этого гена в пораженных участках кожи и позволяет исключить влияние этого нейропептида на ангиогенез при базальноклеточном раке кожи.

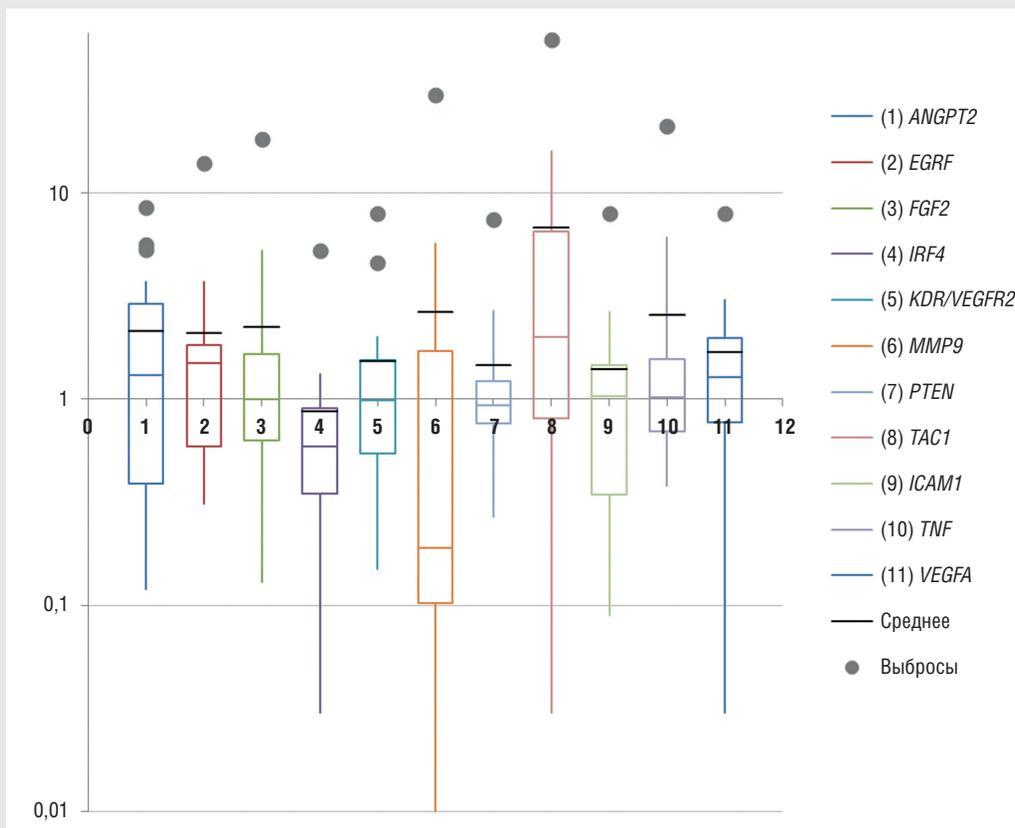


Рис. 1. Гетерогенность изменения экспрессии целевых генов в очагах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения (n = 18)
Fig. 1. Heterogeneity of changes in the expression of target genes in the foci of the superficial form of basal cell skin cancer before and after treatment (n = 18)

Таблица 2. Кратность изменения экспрессии целевых генов в очагах поверхностной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения ($n = 18$)
 Table 2. The expression ratio of target genes change in the foci of the superficial form of basal cell skin cancer before and after treatment ($n = 18$)

	<i>ANGPT2</i>	<i>EGRF</i>	<i>FGF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>KDR/VEGFR2</i>	<i>MMP9</i>	<i>PTEN</i>	<i>TAC1</i>	<i>ICAM1</i>	<i>TNF</i>	<i>VEGFA</i>
1	0,35	0,51	2,05	0,55	0,56	0,10	1,06	2,83	0,29	0,48	1,32
2	5,31	1,65	18,38	0,61	0,50	0,08	1,20	Н/д	0,62	0,92	0,64
3	0,12	2,51	0,22	0,26	0,15	0,11	0,28	1,28	0,10	0,58	2,09
4	2,47	1,02	0,66	0,50	0,97	5,67	1,17	0,03	0,09	4,86	0,80
5	3,03	0,33	1,74	1,15	1,62	29,86	0,66	0,08	1,62	1,07	0,76
6	2,12	1,49	1,44	0,57	1,23	2,08	2,67	4,53	0,18	0,97	0,64
7	0,76	1,87	1,41	0,31	1,74	0,18	1,23	9,19	1,32	1,62	2,14
8	0,23	0,66	0,13	0,03	0,47	0,04	0,27	0,81	0,33	0,62	0,66
9	0,19	1,62	0,71	0,76	0,35	0,01	0,71	2,00	1,52	0,38	0,03
10	5,66	3,73	2,83	0,66	2,00	0,16	2,30	6,50	2,64	1,41	2,64
11	0,93	1,32	1,07	0,93	0,71	0,62	0,81	1,07	1,00	1,07	1,23
12	1,87	1,52	0,62	0,31	1,00	0,13	1,52	0,76	0,76	0,81	1,62
13	0,27	0,31	0,31	1,32	0,54	0,54	0,76	9,19	1,32	1,74	1,41
14	3,73	0,48	0,66	0,93	4,59	2,83	0,93	1,15	2,55	6,06	1,41
15	0,50	2,46	0,57	0,33	0,73	0,20	0,93	55,72	1,07	0,87	3,03
16	1,68	0,57	0,93	0,41	1,32	0,35	н/д	0,76	1,32	1,15	0,93
17	8,57	13,93	5,28	5,28	8,00	4,92	7,46	16,00	8,00	21,11	8,00
18	0,66	1,74	1,23	0,81	1,00	0,09	0,87	4,29	0,38	0,66	1,15
Среднее	2,14	2,10	2,24	0,87	1,53	2,67	1,46	6,83	1,39	2,58	1,70

Таблица 3. Кратность изменения экспрессии целевых генов в очагах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения ($n = 13$)
 Table 3. The expression ration of target genes change in the foci of the nodular form of basal cell skin cancer before and after treatment ($n = 13$)

	<i>ANGPT2</i>	<i>EGRF</i>	<i>FGF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>KDR/VEGFR2</i>	<i>MMP9</i>	<i>PTEN</i>	<i>TAC1</i>	<i>ICAM1</i>	<i>TNF</i>	<i>VEGFA</i>
1	2,64	1,41	2,00	5,28	3,03	0,10	2,14	4,59	1,74	0,47	1,07
2	3,03	1,74	3,48	1,87	5,28	0,54	1,23	6,06	1,87	0,93	0,76
3	2,14	1,41	4,00	2,46	4,29	0,02	1,00	4,59	0,50	0,38	0,81
4	3,48	0,81	3,48	2,83	6,50	0,13	1,62	4,92	0,71	3,03	0,87
5	0,36	0,49	2,46	0,58	0,39	0,29	0,29	4,29	0,63	0,74	1,12
6	2,00	1,15	0,50	5,66	1,87	0,54	2,46	12,13	2,83	3,48	9,19
7	0,38	0,76	0,41	0,87	0,81	0,31	0,62	1,15	0,66	1,00	1,87
8	0,99	1,99	3,71	0,53	1,51	0,22	0,81	4,56	1,61	0,40	2,28
9	0,25	1,00	1,15	0,62	0,31	0,62	0,66	1,74	0,66	0,57	0,81
10	0,38	1,57	1,23	0,29	0,57	0,66	0,66	4,59	0,71	1,87	2,46
11	1,20	1,04	1,58	0,79	1,38	0,11	0,85	1,20	5,13	0,56	1,38
12	2,03	8,11	7,57	3,53	3,78	3,07	7,06	2,03	0,62	4,66	0,93
13	2,55	4,23	7,36	0,35	2,79	25,63	4,23	0,16	1,21	3,43	2,60
Среднее	1,65	1,98	2,99	1,97	2,50	2,48	1,82	4,00	1,45	1,66	2,01

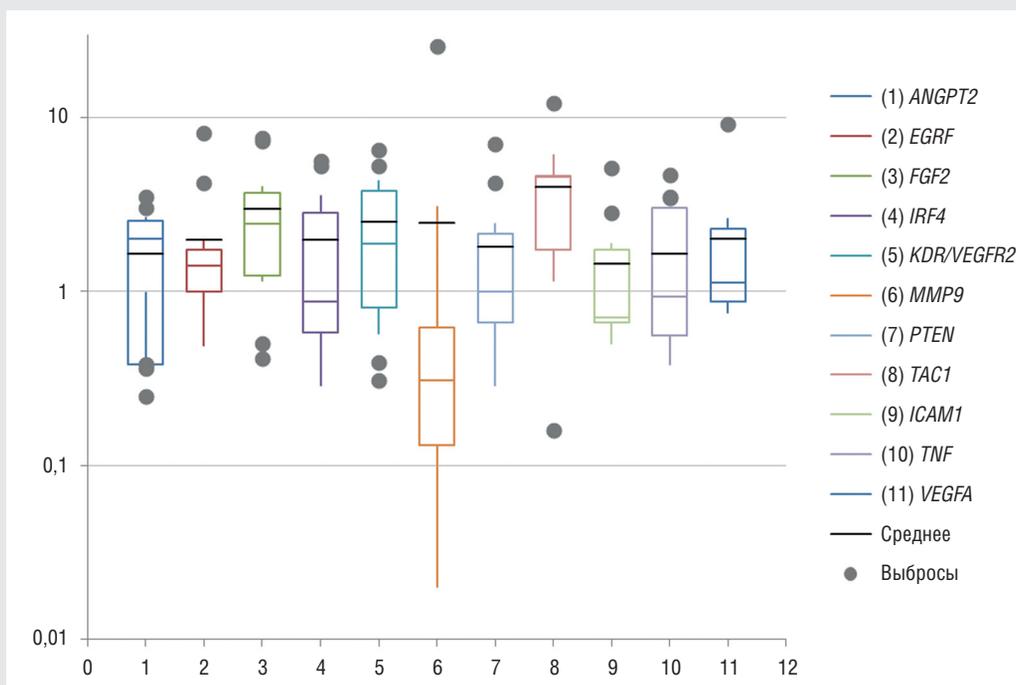


Рис. 2. Гетерогенность изменения экспрессии целевых генов в очагах нодулярной формы базальноклеточного рака кожи до и после лечения (n = 13)
 Fig. 2. Heterogeneity of changes in the expression of target genes in the foci of the nodular form of basal cell skin cancer before and after treatment (n = 13)

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало неоднородность изменения уровней экспрессии исследуемых генов у пациентов с различной формой базальноклеточного рака кожи в процессе терапии. Такой результат закономерно связан со сложно регулируемым многопараметрическим характером ангиогенеза при онкологических состояниях, в том числе при базальноклеточном раке кожи.

Несмотря на разнонаправленность изменений экспрессии, индивидуальной для каждого конкретного пациента, оценка изменений позволяют сделать вывод об увеличении экспрессии всех исследованных генов. Этот факт может быть интерпретирован как продолжение процессов неоангиогенеза в коже пациентов даже после проведения лазерной импульсной терапии базальноклеточного рака кожи.

Наибольшие изменения экспрессии в очагах базальноклеточного рака кожи как нодулярной, так и поверхностной форм в процессе терапии продемонстрировали гены матричной металлопротеиназы *MMP9* и белка-предшественника тахикинина *TAC1*. Полученные данные согласуются с мнением, что гены с наибольшей гетерогенностью изменения экспрессии, как правило, оказывают наиболее сильное влияние на процесс онкогенеза [29].

Значительные изменения экспрессии гена матричной металлопротеиназы (*MMP9*), выявленные в процессе терапии базальноклеточного рака кожи, согласуются с литературными данными о взаимосвязи этой протеазы с канцерогенезом и наличием в высокой концентрации у пациентов с базальноклеточным раком кожи. Экспрессия *MMP9* обнаружена в стромальных фибробластах в инвазивной области инфильтрирующего базальноклеточного рака кожи [30], а уровень экс-

прессии белка *MMP9* повышен в очагах базальноклеточного рака по сравнению с неповрежденной тканью [31]. На модели клеточной культуры базальноклеточного рака кожи показано, что именно эпителиальные клетки в основном ответственны за экспрессию *MMP9* [32].

Строма базалиомы насыщена не только большим количеством сосудов: в ней присутствует большое количество лимфатического инфильтрата и тучных клеток. Показано, что эти тучные клетки секретируют белок VEGF, который в активированном состоянии активирует ангиогенез [14]. Кроме того, такие тучные клетки окружены CD4+/CD45RO+ Т-лимфоцитами резидентной памяти, что предполагает Т-клеточно опосредованную активацию и пролиферацию тучных клеток и вносит вклад в защитные механизмы организма. При этом известно, что прямое взаимодействие тучных клеток с активированными Т-лимфоцитами индуцирует высвобождение из тучных клеток матричной металлопротеиназы *MMP9* [33]. Также показано, что под воздействием субстанции Р в тучных клетках значительно возрастает экспрессия протеаз, в том числе *MMP9* и фактора некроза опухолей *TNF* [34].

В нашей работе показано увеличение экспрессии матричной металлопротеиназы *MMP9* в сочетании с увеличением экспрессии белка-предшественника тахикинина *TAC1*, что может говорить о взаимосвязи изменений экспрессии эндогенного нейропептида субстанции Р и матричной металлопротеиназы как примера нейроиммунного взаимодействия в эпидермисе [35, 36].

Роль экспрессии белка-предшественника тахикинина в очагах базальноклеточного рака кожи к настоящему времени изучена недостаточно, однако имеются сведения, что увеличение экспрессии этого белка после проведенного лечения коррелирует с увеличением

риска рецидива при неопластических процессах других локализаций (рак легких, головы, шеи и др.). Дальнейшее наблюдение пациентов, участвовавших в исследовании, позволит изучить взаимосвязь экспрессии белка-предшественника тахикинина с рецидивированием базальноклеточного рака кожи.

При поверхностной форме базальноклеточного рака кожи помимо значительных изменений экспрессии генов *MMP9* и *TAC1* показана также высокая гетерогенность экспрессии фактора некроза опухолей *TNF*, рецептора эпидермального фактора роста *EGFR* и фактора роста фибробластов *FGF2*, что еще раз подтверждает вовлеченность тучных клеток в патогенез базальноклеточного рака кожи.

Это ключевые, хорошо известные факторы канцерогенеза и ангиогенеза, включенные в процесс формирования опухоли и ее дальнейшего распространения вне зависимости от происхождения или локализации. Так, фактор роста фибробластов (*FGF2*), по данным литературы, сверхэкспрессируется при базальноклеточном раке кожи и индуцирует ангиогенез через сигнальные пути STAT3 и PI3K/AKT [36, 37].

Показано, что экспрессия гена *EGFR* значительно повышена у пациентов с базальноклеточным раком кожи в сравнении с контрольной группой условно здоровых людей. При этом уровень экспрессии этого гена положительно коррелирует с частотой рецидивов. Также установлено, что экспрессия гена *EGFR* статистически достоверно отличается у пациентов с разными формами базальноклеточного рака кожи [38].

Большое количество данных указывает на то, что *TNF* является важным цитокином в иммуносупрессии, индуци-

рованной УФ-излучением, *TNF* высвобождается в коже человека после облучения UVB — одним из ключевых факторов, инициирующих развитие базальноклеточного рака кожи. Согласно литературным данным, наличие у пациента гаплотипов, связанных с повышенным уровнем *TNF*, повышает риск развития базальноклеточного рака кожи, в том числе множественных форм [12, 13].

Необходимо отметить, что полученные результаты носят предварительный характер ввиду малого объема выборки: увеличение выборки позволит получить более точные данные об уровнях проангиогенных цитокинов в образцах различных форм базальноклеточного рака, установить корреляционные связи между меняющимися показателями экспрессии генов в сравнении с клинической картиной и данными о рецидивировании заболевания.

Заключение

Среди исследованных факторов неангиогенеза показано наибольшее изменение экспрессии генов матриксной металлопротеиназы *MMP9* и белка-предшественника тахикинина *TAC1* после проведения терапии базальноклеточного рака кожи. Одновременное изменение уровня этих белков может быть обусловлено нейроиммунными взаимодействиями в эпидермисе, предположительно реализуемыми микроокружением базалиомы в виде тучных клеток. Наблюдаемое повышение экспрессии других факторов неангиогенеза в процессе терапии оказалось выражено в меньшей степени, что, в свою очередь, может объяснять неагрессивный характер течения базальноклеточного рака кожи. ■

Литература/References

1. Сайтбурханов Р.П., Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И. Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):38–51. [Saitburkhanov RR, Kubanov AA, Kondrakhina IN, Plakhova KI. Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer. Vestnik Dermatology i Venereology. 2021;97(5):38–51. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1277
2. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(5):574–597. doi: 10.6004/jnccn.2016.0065
3. Richarz NA, Boada A, Carrascosa JM. Angiogenesis in dermatology — insights of molecular mechanisms and latest developments. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(6):515–523. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.001
4. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. Cancer Res. 2000;60(2):203–212.
5. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature. 1989;339(6219):58–61. doi: 10.1038/339058a0
6. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76–4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. Am J Pathol. 1988;133(2):419–423.
7. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. Semin Cancer Biol. 2015;(Suppl35):S224–S243. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
8. Winter J, Kneitz H, Bröcker EB. Blood vessel density in Basal cell carcinomas and benign trichogenic tumors as a marker for differential diagnosis in dermatopathology. J Skin Cancer. 2011;2011:241382. doi: 10.1155/2011/241382
9. Hajeer AH, Lear JT, Ollier WE, Naves M, Worthington J, Bell DA, et al. Preliminary evidence of an association of tumour necrosis factor microsatellites with increased risk of multiple basal cell carcinomas. Br J Dermatol. 2000;142(3):441–445. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03353.x
10. Liu N, Liu GJ, Liu J. Genetic association between *TNF-α* promoter polymorphism and susceptibility to squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and melanoma: A meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(32):53873–53885. doi: 10.18632/oncotarget.17179
11. Bowden J, Brennan PA, Umar T, Cronin A. Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. J Cutan Pathol. 2002;29(10):585–589. doi: 10.1034/j.1600-0560.2002.291003.x
12. Aoki M, Pawankar R, Niimi Y, Kawana S. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. Int Arch Allergy Immunol. 2003;130(3):216–223. doi: 10.1159/000069515
13. Loggini B, Boldrini L, Gisfredi S, Ursino S, Camacci T, De Jeso K, et al. CD34 microvessel density and VEGF expression in basal and squamous cell carcinoma. Pathol Res Pract. 2003;199(11):705–712. doi: 10.1078/0344-0338-00486

14. Baron E.D. The Immune System and Nonmelanoma Skin Cancers. In: *Molecular Mechanisms of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas*. Boston, MA: Medical Intelligence Unit. Springer; 2006. P. 43–48. URL: https://doi.org/10.1007/0-387-35098-5_5
15. Glaser R, Andridge R, Yang EV, Shana'ah AY, Di Gregorio M, Chen M, et al. Tumor site immune markers associated with risk for subsequent basal cell carcinomas. *PLoS One*. 2011;6(9):e25160. doi: 10.1371/journal.pone.0025160
16. Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(11):1275–2188. doi: 10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x
17. Suzuki A, Nakano T, Mak TW, Sasaki T. Portrait of PTEN: messages from mutant mice. *Cancer Sci*. 2008;99(2):209–213. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00670.x
18. Fang J, Ding M, Yang L, Liu LZ, Jiang BH. PI3K/PTEN/AKT signaling regulates prostate tumor angiogenesis. *Cell Signal*. 2007;19(12):2487–2497. doi: 10.1016/j.cellsig.2007.07.025
19. Tian T, Nan KJ, Wang SH, Liang X, Lu CX, Guo H, et al. PTEN regulates angiogenesis and VEGF expression through phosphatase-dependent and -independent mechanisms in HepG2 cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(7):1211–1219. doi: 10.1093/carcin/bgq085
20. Zhu Y, Duan S, Wang M, Deng Z, Li J. Neuroimmune Interaction: A Widespread Mutual Regulation and the Weapons for Barrier Organs. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:906755. doi: 10.3389/fcell.2022.906755
21. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099–1142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013
22. Yu XJ, Li CY, Wang KY, Dai HY. Calcitonin gene-related peptide regulates the expression of vascular endothelial growth factor in human HaCaT keratinocytes by activation of ERK1/2 MAPK. *Regul Pept*. 2006;137(3):134–139. doi: 10.1016/j.regpep.2006.07.001
23. Toda M, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Hashiba S, Onuma Y, et al. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13550–13555. doi: 10.1073/pnas.0800767105
24. McIvried LA, Atherton MA, Horan NL, Goch TN, Scheff NN. Sensory Neurotransmitter Calcitonin Gene-Related Peptide Modulates Tumor Growth and Lymphocyte Infiltration in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Adv Biol (Weinh)*. 2022;6(9):e2200019. doi: 10.1002/adbi.202200019
25. Staibano S, Boscaino A, Salvatore G, Orabona P, Palombini L, De Rosa G. The prognostic significance of tumor angiogenesis in nonaggressive and aggressive basal cell carcinoma of the human skin. *Hum Pathol*. 1996;27(7):695–700. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90400-1
26. Cernea CR, Ferraz AR, de Castro IV, Sotto MN, Logullo AF, Bacchi CE, et al. Angiogenesis and skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study. *Head Neck*. 2004;26(5):396–400. doi: 10.1002/hed.10399
27. Bosari S, Lee AK, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol*. 1992;23(7):755–761. doi: 10.1016/0046-8177(92)90344-3
28. Сайтбурханов Р.Р., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Кубанов А.А. Использование лазерного излучения с длиной волны 585 и 1064 нм для лечения базальноклеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(6):89–100. [Saytburkhanov RR, Kondrakhina IN, Plakhova KI, Kubanov AA. The use of laser radiation with a wavelength of 585 and 1064 nm for the treatment of basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatology i Venereology*. 2022;98(6):89–100. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1390>
29. Litvinov IV, Xie P, Gunn S, Sasseville D, Lefrançois P. Transcriptional landscape of BCC. *Life Science Alliance*. 2021;4(7):e202000651. doi: 10.26508/lsa.202000651
30. Riihilä P, Nissinen L, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in keratinocyte carcinomas. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):50–61. doi: 10.1111/exd.14183
31. Ciążyńska M, Bednarski IA, Wódz K, Kolano P, Narbutt J, Sobjanek M, et al. Proteins involved in cutaneous basal cell carcinoma development. *Oncol Lett*. 2018;16(3):4064–4072. doi: 10.3892/ol.2018.9126
32. Monhian N, Jewett BS, Baker SR, Varani J. Matrix metalloproteinase expression in normal skin associated with basal cell carcinoma and in distal skin from the same patients. *Arch Facial Plast Surg*. 2005;7(4):238–243. doi: 10.1001/archfaci.7.4.238
33. Elieh Ali Komi D, Jailli A. The emerging role of mast cells in skin cancers: involved cellular and molecular mechanisms. *Int J Dermatol*. 2022;61(7):792–803. doi: 10.1111/ijd.15895
34. Wang L, Wang Y-J, Hao D, Wen X, Du D, He G, et al. The theranostics role of mast cells in the pathophysiology of rosacea. *Front Med (Lausanne)*. 2020;6:324. doi: 10.3389/fmed.2019.00324
35. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):249–259. doi: 10.1007/s00281-018-0675-z
36. Hodo TW, de Aquino MTP, Shimamoto A, Shanker A. Critical Neurotransmitters in the Neuroimmune Network. *Front Immunol*. 2020;11:1869. doi: 10.3389/fimmu.2020.01869
37. Arbiser JL, Byers HR, Cohen C, Arbeit J. Altered basic fibroblast growth factor expression in common epidermal neoplasms: examination with in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):973–977.
38. Jee SH, Chu CY, Chiu HC, Huang YL, Tsai WL, Liao YH, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways. *J Invest Dermatol*. 2004;123(6):1169–1175. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23497.x
39. Biray Avci C, Kaya I, Ozturk A, Ozates Ay NP, Sezgin B, Kurt CC, et al. The role of EGFR overexpression on the recurrence of basal cell carcinomas with positive surgical margins. *Gene*. 2019;687:35–38. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.024

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор, анализ, интерпретация клинических данных, лечение пациентов — Р.Р. Сайтбурханов; дизайн концепции исследования, анализ литературы, проведение экспериментов по определению экспрессии генов, подготовка разделов «Методы», «Результаты», «Обсуждение» — Д.А. Вербенко; выделение РНК из образцов биоптата кожи — К.М. Лагун; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; отбор литературных данных, подготовка к публикации — К.И. Плахова; редактирование статьи — А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection, analysis, interpretation of clinical data, treatment of patients — Rifat R. Saytburkhanov; research concept design, literature analysis, conducting experiments to determine gene expression, preparation of sections “Methods”, “Results”, “Discussion” — Dmitriy A. Verbenko; mRNA isolation from the skin punch biopsies — Xenia M. Lagun; analysis of literature data, design of the article — Irina N. Kondrakhina; selection of literature data, preparation for publication — Xenia I. Plakhova; article editing — Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Сайтбурханов Рифат Рафаилович** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

Вербенко Дмитрий Анатольевич — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Плахова Ксения Ильинична — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Лагун Ксения Михайловна — врач-ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Филоненко Елена Вячеславовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-7455>; eLibrary SPIN: 6868-9605; e-mail: elena.filonenko@list.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

Information about the authors

***Rifat R. Saytburkhanov** — Dermatovenerologist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

Dmitry A. Verbenko — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Irina N. Kondrakhina — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Ksenia M. Lagun — Resident; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Elena V. Filonenko — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-7455>; eLibrary SPIN: 6868-9605; e-mail: elena.filonenko@list.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

Статья поступила в редакцию: 25.08.2023

Принята к публикации: 30.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 25.08.2023

Accepted: 30.10.2023

Published online: 16.11.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv11877>

Эффективность и безопасность терапии миноциклином у пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования

© Рахматулина М.Р.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Урогенитальный хламидиоз является широко распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, ежегодно 131 млн человек инфицируется *Chlamydia trachomatis*. Несмотря на отсутствие достоверной корреляционной связи в отношении антимикробной резистентности штаммов хламидий к тетрациклинам, макролидам и фторхинолонам *in vitro* и *in vivo*, учеными решается вопрос снижения чувствительности возбудителя к традиционно применяемым лекарственным средствам и ведутся исследования эффективности антибактериальных препаратов, активных в отношении *C. trachomatis*. Одним из препаратов с высокой противохламидийной активностью является миноциклин.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность препарата Минолексин® (МНН миноциклин) в терапии урогенитальной хламидийной инфекции в сравнении с препаратом Юнидокс Солютаб® (МНН доксициклин).

Методы. В открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование было включено 100 пациентов с неосложненными инфекциями нижнего отдела мочеполовой системы, вызванными *C. trachomatis*: 1 группа — 50 пациентов, которые получали терапию миноциклином 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; 2 группа — 50 пациентов, которые получали терапию доксициклином 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Диагноз урогенитальной хламидийной инфекции подтверждался выявлением ДНК *C. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основными параметрами эффективности терапии являлись эрадикация *C. trachomatis* и отсутствие клинических симптомов урогенитальной хламидийной инфекции через 4 недели после завершения терапии.

Результаты. Через 1 неделю после окончания терапии субъективные и/или объективные проявления заболевания регистрировались у 20 (40,8%) пациентов 1 группы и 28 (57,1%) пациентов 2 группы ($p = 0,106$), через 4 недели — у 4 (8,2%) пациенток 1 группы и 7 (18,4%) пациенток 2 группы ($p = 0,524$). В 1 группе отсутствие большинства субъективных клинических симптомов регистрировалось в более короткие сроки, чем в группе сравнения. На момент завершения исследования у 100% пациентов была достигнута эрадикация *C. trachomatis*, лабораторные признаки воспалительной реакции регистрировались только у 2 (5,0%) пациентов 1 группы и 3 (7,3%) пациентов 2 группы, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 1,000$). По частоте развития нежелательных лекарственных явлений также установлено отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами, однако у пациентов 2 группы нежелательные лекарственные явления, имевшие высокую вероятную связь с приемом препарата, регистрировались чаще, чем в группе пациентов, получавших терапию миноциклином.

Заключение. Результаты исследования позволяют констатировать сопоставимую эффективность миноциклина и доксициклина в терапии урогенитальной хламидийной инфекции и аналогичный профиль безопасности данных препаратов.

Ключевые слова: *C. trachomatis*; урогенитальная хламидийная инфекция; миноциклин

Источник финансирования: спонсором клинического исследования является АО «АВВА РУС», Российская Федерация.

Для цитирования: Рахматулина М.Р. Эффективность и безопасность терапии миноциклином у пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):75–83.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11877>



<https://doi.org/10.25208/vdv11877>

Efficacy and safety profile of minocycline in patients with urogenital chlamydia infection: results of an open randomized comparative clinical trial

© Margarita R. Rakhmatulina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. Urogenital chlamydia infections is a widespread STI, 131 million people are infected every year. Despite the absence of a reliable correlation with respect to antimicrobial resistance of chlamydia strains to tetracyclines, macrolides and fluoroquinolones *in vitro* and *in vivo*, scientists are studying the issue of reducing the sensitivity of the pathogen to traditionally used drugs and are investigating the effectiveness of antibacterial drugs active against *Chlamydia trachomatis*. One of the drugs with high anti-chlamydia activity is minocycline.

Aims. To study the efficacy and safety of the minocycline (Minolexin®) in the treatment of urogenital chlamydia infection in comparison with the doxycycline (Unidox Solutab®).

Methods. An open randomized comparative clinical trial included 100 patients: group 1 — 50 patients who received minocycline 100 mg 2 times a day for 7 days, group 2 — 50 patients who received doxycycline 100 mg 2 times a day in within 7 days. The diagnosis was confirmed by the detection of *C. trachomatis* by PCR. The parameter of the effectiveness of therapy was the eradication of *C. trachomatis* and the absence of clinical symptoms 4 weeks after therapy.

Results. 1 week after therapy, clinical symptoms were registered in 20; 40.8% patients of group 1 and 28 (57.1%) patients of group 2 ($p = 0.106$), 4 weeks later — in 4; 8.2% patients of group 1 and 7 (18.4%) patients of group 2 ($p = 0.524$). In group 1, the absence of most subjective clinical symptoms was recorded in a shorter time than in the comparison group. 100% of patients had achieved eradication *C. trachomatis*, laboratory signs of an inflammatory reaction were recorded in 2 (5.0%) patients of group 1 and 3 (7.3%) patients of group 2 ($p = 1,000$). According to the frequency of adverse drug events, there were also no significant differences between the compared groups, however, in group 2 patients, adverse drug events that had a high probability of being associated with taking the drug were recorded more often than in the group of patients receiving minocycline.

Conclusions. The results of the study demonstrated the comparable effectiveness of minocycline and doxycycline in the treatment of urogenital chlamydia infection and a similar safety profile of these drugs.

Keywords: *C. trachomatis*; urogenital chlamydial infection; minocycline

Source of funding: the sponsor of the clinical trial is AVVA RUS, Russian Federation.

For citation: Rakhmatulina MR. Efficacy and safety profile of minocycline in patients with urogenital chlamydia infection: results of an open randomized comparative clinical trial. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):75–83.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11877>



Обоснование

Урогенитальный хламидиоз — широко распространенная инфекция, передаваемая половым путем. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 131 млн человек инфицируются *Chlamydia trachomatis*. Согласно Глобальной стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), на 2022–2030 гг. урогенитальный хламидиоз является одной из четырех передаваемых половым путем излечимых инфекций, оказывающих неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье населения [1]. Кроме поражения нижних отделов урогенитального тракта *C. trachomatis* способны вызывать воспалительные заболевания органов малого таза, трубнотероперитонеальное бесплодие, вызванное окклюзией фаллопиевых труб, плазмоцитарный эндометрит. Выявлена достоверная связь между инфицированием *C. trachomatis* и такими неблагоприятными исходами беременности, как спонтанный аборт, преждевременные роды, замедление внутриутробного роста, мертворождение [2, 3]. Также хламидии повышают риск развития рака шейки матки как в коинфекции с вирусом папилломы человека, так и без него: микроорганизмы подавляют способность клетки исправлять полученные в процессе жизнедеятельности дефекты и инициируют преждевременный выход клетки из митоза, индуцируя метаплазию шейки матки, что формирует клетки-мишени для коинфекции и персистенции вируса папилломы человека [4, 5].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, основными группами препаратов, применяемых в терапии урогенитальной хламидийной инфекции, являются тетрациклины (доксциклин), макролиды (азитромицин, джозамицин) и фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) [6–8]. Несмотря на отсутствие достоверной корреляционной связи в отношении антимикробной резистентности штаммов хламидий *in vitro* и *in vivo*, исследователями изучается вопрос снижения чувствительности возбудителя к традиционно применяемым лекарственным средствам [9, 10]. Первые данные о резистентности *C. trachomatis* к антибиотикам *in vitro* (тетрациклину, доксициклину, эритромицину, клиндамицину) появились в 1980–1990-х годах [11], позднее ученые установили, что устойчивые *in vitro* к макролидам изоляты имеют мутации в гене *23SpPHK*, а резистентность микроорганизма к фторхинолонам может быть связана с заменами отдельных нуклеотидов в генах *gyrA* и *parC* [12–14]. В последние годы исследователи также обращают внимание на случаи неудач терапии хламидийной инфекции у пациентов, получавших азитромицин в дозе 1 г однократно перорально [15–18]. В связи с этим в настоящее время ведется изучение терапевтической эффективности других лекарственных средств, активных в отношении *C. trachomatis*.

Одним из препаратов с высокой противохламидийной активностью является миноциклин — представитель группы тетрациклинов, оказывающий бактериостатическое действие путем обратимого ингибирования синтеза белка на уровне 30S-субъединиц рибосом. Миноциклин представляет собой самый жирорастворимый антибиотик среди всех препаратов указанной группы, благодаря чему он легко преодолевает один из основных механизмов антибиотикорезистентности бактерий — увеличен-

ный липидный слой мембраны бактериальной клетки [19–21]. В проведенных зарубежных исследованиях препарат продемонстрировал высокую эффективность в эрадикации хламидий, аналогичную таковой для доксициклина, но имея преимущество в отношении частоты и скорости разрешения клинических симптомов, связанных с хламидийной инфекцией [22–24].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность миноциклина (Минолексин, АО «АВВА РУС») в терапии урогенитальной хламидийной инфекции в сравнении с доксициклином (Юнидокс Солютаб, ООО «Астеллас Фарма Продакшен»).

Методы

Дизайн исследования

В открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование было включено 100 пациентов с неосложненными инфекциями нижнего отдела мочеполовой системы (уретрит, цервицит), вызванными *C. trachomatis*: 1 группу (основную) составили 50 пациентов, которые получали терапию миноциклином, 2 группу (группу сравнения) — 50 пациентов, которые получали терапию доксициклином.

Диагноз урогенитальной хламидийной инфекции подтверждался выявлением ДНК *C. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (АмплиСенс — МУЛЬТИПРАЙМ, ФГБУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Дополнительно этим же методом осуществляли идентификацию *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *T. vaginalis*, *Herpes simplex virus I, II* с целью исключения сопутствующих урогенитальных инфекций. Для оценки воспалительной реакции применяли микроскопическое исследование образцов, полученных из уретры и цервикального канала.

Исследование включало четыре визита пациентов с общей его продолжительностью 50 ± 5 дня. Перед началом исследования пациентам были разъяснены цели, методы, возможные риски и все иные аспекты исследования и получено добровольное подписанное и датированное информированное согласие. В процессе рандомизации пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, описанных ниже, случайным образом распределялись на две равные группы (1:1).

Оценку субъективных и объективных симптомов заболевания проводили через 1 и 4 недели после завершения терапии, оценку излеченности на основании эрадикации возбудителя методом ПЦР и оценку воспалительной реакции на основании микроскопического исследования — через 4 недели после завершения терапии.

В рамках исследования изучалась гипотеза не меньшей эффективности миноциклина в сравнении с доксициклином, при этом была выполнена проверка следующих статистических гипотез:

$$H_0: p_A - p_B \leq \delta,$$

$$H_A: p_A - p_B > \delta,$$

где p_A, p_B — доли пациентов с эрадикацией *C. trachomatis* по результатам ПЦР через 4 недели после завершения терапии в группах соответственно исследуемого препарата и препарата сравнения; δ — граница не меньшей эффективности. Эффективность исследуемого препарата считалась не меньшей по сравнению с эффективностью препарата сравнения, если нижняя граница

95%-го доверительного интервала для разности значений частот p_A и p_B имела значение больше $-10,0\%$.

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты в возрасте 18–65 лет с подтвержденной по результатам ПЦР урогенитальной хламидийной инфекцией.

Критериями невключения в исследование являлись: наличие воспалительных заболеваний органов малого таза; выявление методом ПЦР *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *M. genitalium*, *M. hominis*; наличие в анамнезе нежелательных реакций на антибактериальные препараты группы тетрациклинов и/или наличие заболеваний и/или состояний, являющихся противопоказанием к назначению тетрациклинов; получение терапии антибактериальными препаратами в течение последнего месяца; беременность и период лактации.

Из исследования исключались пациенты: применявшие в его ходе любые антимикробные препараты местного и системного действия, кроме миноциклина или доксициклина, антисептические и иммуномодулирующие препараты; с осложнениями инфекционного процесса, возникшими в ходе терапии.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов и лабораторные исследования проводились на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (г. Москва) и ГБУ Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Рязань).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в один этап с октября 2021 года по май 2022 года, запланированная продолжительность исследования составила в среднем 50 дней: скрининг пациентов, рандомизация, оценка клинических симптомов хламидийной инфекции и регистрация нежелательных лекарственных явлений (через 1 неделю после завершения терапии), оценка эффективности проведенной терапии и регистрация нежелательных лекарственных явлений (через 4 недели после завершения терапии). В ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам основной группы с целью терапии урогенитальной хламидийной инфекции назначался миноциклин (Минолексин, АО «АВВА РУС»), капсулы 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, пациентам группы сравнения — доксициклин (Юнидокс Солютаб, ООО «Астеллас Фарма Продакшен»), таблетки диспергируемые 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Исходы исследования

Основными параметрами эффективности терапии являлись эрадикация *S. trachomatis* и отсутствие клинических симптомов урогенитальной хламидийной инфекции через 4 недели после завершения терапии, дополнительные параметры — доля пациентов с исчезновением клинических симптомов урогенитального хламидиоза через 1 неделю после завершения терапии, время наступления терапевтического эффекта, доля пациентов с нормализацией показателей микроскопического

исследования и доля пациентов, преждевременно прекративших участие в исследовании по причине неэффективности терапии.

Анализ в подгруппах

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполовой системы, группы формировались без учета гендерных и возрастных характеристик пациентов. Оценка динамики клинических симптомов заболевания проводилась отдельно для женщин и мужчин.

Методы регистрации исходов

На всех временных точках исследования оценивались субъективные и объективные симптомы заболевания. Эффективность проведенной терапии подтверждалась отсутствием ДНК *S. trachomatis* при исследовании методом ПЦР. Наличие или отсутствие признаков воспалительной реакции со стороны мочеполовой системы определялось при микроскопическом исследовании образцов из уретры и цервикального канала.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания № 8 от 31 августа 2021 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с Microsoft Windows 10 в программе Statistica-8 и Microsoft Excel 365. Качественные показатели сравнивались между группами на основе критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Анализ изменения распределений показателей в ходе терапии проводился с помощью непараметрических аналогов — критерия Фридмана и критерия знаковых рангов Уилкоксона, а межгрупповые сравнения изменений — с помощью критерия Уилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В основную группу исследования были включены 34 (68,0%) пациентки женского и 16 (32,0%) пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 52 лет, в группу сравнения — 38 (76,0%) пациенток женского и 12 (24,0%) пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 53 лет. Различия между группами по распределению пациентов по половому признаку ($p = 0,373$) и по возрасту пациентов ($p = 0,108$) являлись статистически незначимыми.

Также не было установлено статистически значимых различий по частоте выявления симптомов урогенитальной хламидийной инфекции у пациентов исследуемых групп до назначения терапии: у 49 (98,0%) пациентов 1 группы и 49 (98,0%) пациентов 2 группы выявлялся хотя бы один из субъективных признаков урогенитальной хламидийной инфекции ($p = 1,000$). Клиническими проявлениями инфекционного процесса у женщин 1 и 2 групп являлись: слизисто-гнойные выделения из половых путей и дискомфорт в области половых органов (у 34 (100%) и 38 (100%) пациенток соответственно, $p = 1,000$); зуд/жжение в области половых органов (у 26 (76,5%) и 23 (60,5%) соответственно, $p = 0,268$); боль в нижней части живота (у 18 (52,9%) и 14 (36,8%) соответственно, $p = 0,459$); болезненность во время половых контактов (у 22 (64,7%) и 30 (79,0%)

соответственно, $p = 0,395$) и/или при мочеиспускании (у 17 (50,0%) и 19 (50,0%) соответственно, $p = 0,967$); учащенное мочеиспускание (у 9 (26,5%) и 14 (36,8%) пациенток соответственно, $p = 0,441$). Мужчины 1 и 2 групп предъявляли жалобы: на слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры (10 (62,5%) и 7 (58,3%) пациентов соответственно, $p = 0,250$); учащенное мочеиспускание (4 (25,0%) и 3 (25,0%) соответственно, $p = 1,000$); urgentные позывы на мочеиспускание (5 (31,3%) и 4 (33,3%) соответственно, $p = 1,000$); болезненность во время половых контактов (3 (31,3%) и 3 (25,0%) соответственно, $p = 1,000$); дискомфорт в области уретры (4 (25,0%) и 3 (25,0%) соответственно, $p = 1,000$); зуд и/или жжение в области уретры и болезненность при мочеиспускании (9 (56,3%) и 8 (66,7%) соответственно, $p = 0,453$); боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку (2 (12,5%) и 2 (16,7%) пациентов соответственно, $p = 1,000$).

При физикальном обследовании у пациентов, включенных в исследование, выявлялись симптомы уретрита: гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия уретры, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные выделения из уретры; у женщин 1 и 2 групп — симптомы цервицита: гиперемия и отечность слизистой оболочки шейки матки и слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, эрозии слизистой оболочки шейки матки (см. табл. 1, 2).

При исследовании методом ПЦР ДНК *S. trachomatis* была выявлена у всех пациентов, включенных в исследование. При микроскопическом исследовании клинического материала, полученного из уретры и церви-

кального канала, признаки воспалительного процесса (лейкоцитоз, повышение количества слизи и эпителиальных клеток) было выявлено у 40 (81,6%) пациентов 1 группы и 41 (82,0%) пациента 2 группы ($p = 1,000$).

Основные результаты исследования

В рамках исследования была проведена оценка динамики клинических симптомов урогенитального хламидиоза. Через 1 неделю после окончания терапии субъективные и/или объективные проявления заболевания регистрировались у 20 (40,8%) пациентов 1 группы (у 12 (35,3%) женщин и 8 (53,3%) мужчин) и 28 (57,1%) пациентов 2 группы (у 21 (55,3%) женщин и 7 (63,6%) мужчин) ($p = 0,106$). Среди пациенток 1 группы 1 (2,9%) женщина предъявляла жалобы на болезненность при половых контактах ($p = 0,472$), среди пациенток 2 группы у 2 (5,3%) пациенток отмечался дискомфорт ($p = 0,495$) и у 1 (2,6%) — зуд в области половых органов ($p = 1,000$). У 4 (25%) мужчин 1 группы и 3 (25%) мужчин 2 группы сохранялся дискомфорт в области уретры ($p = 1,000$), у 1 (6,3%) мужчины 1 группы — зуд в области уретры ($p = 1,000$). При физикальном осмотре у 10 (29,4%) основной группы и 16 (46,1%) пациенток группы сравнения наблюдалась гиперемия слизистой оболочки шейки матки, у 3 (8,8%) и 7 (18,4%) пациенток соответственно — отечность слизистой оболочки шейки матки, также у 2 (5,3%) пациенток 2 группы регистрировалась гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия уретры и у 1 (2,6%) пациентки — слизисто-гнойные выделения из цервикального канала (табл. 1). Клинические признаки уретрита через 1 неделю после

Таблица 1. Динамика объективных симптомов урогенитальной хламидийной инфекции у женщин через 1 и 4 недели после окончания терапии
Table 1. Dynamics of objective symptoms of urogenital chlamydia infection in women 1 and 4 weeks after therapy

Показатель	До терапии		Через 1 неделю после терапии		Через 4 недели после терапии	
	1 группа (n = 34)	2 группа (n = 38)	1 группа (n = 34)	2 группа (n = 38)	1 группа (n = 34)	2 группа (n = 38)
Гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала						
абс. (%)	30 (88,2)	32 (84,2)	—	2 (5,3)	—	1 (2,6)
	$p = 0,132$		$p = 0,495$		$p = 1,000$	
Отечность и/или инфильтрация стенок уретры						
абс. (%)	12 (35,3)	15 (39,5)	—	—	—	—
	$p = 0,942$		—		—	
Гиперемия слизистой оболочки шейки матки						
абс. (%)	31 (91,2)	35 (92,1)	10 (29,4)	16 (42,1)	1 (2,9)	2 (5,3)
	$p = 0,593$		$p = 0,217$		$p = 0,353$	
Отечность слизистой оболочки шейки матки						
абс. (%)	28 (82,3)	29 (76,3)	3 (8,8)	7 (18,4)	1 (2,9)	1 (2,6)
	$p = 0,402$		$p = 0,158$		$p = 0,725$	
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала						
абс. (%)	31 (91,2)	31 (81,6)	—	1 (2,6)	—	—
	$p = 0,366$		$p = 1,000$		—	
Эрозии слизистой оболочки шейки матки						
абс. (%)	9 (26,5)	12 (31,6)	8 (23,5)	12 (31,6)	4 (11,8)	4 (10,5)
	$p = 0,620$		$p = 0,355$		$p = 0,843$	

Таблица 2. Динамика объективных симптомов урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин через 1 и 4 недели после окончания терапии
Table 2. Dynamics of objective symptoms of urogenital chlamydia infection in men 1 and 4 weeks after therapy

Показатель	До терапии		Через 1 неделю после терапии		Через 4 недели после терапии	
	1 группа (n=16)	2 группа (n=12)	1 группа (n=16)	2 группа (n=12)	1 группа (n=16)	2 группа (n=12)
Гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала						
абс. (%)	13 (81,3)	11 (91,7)	7 (43,75)	7 (58,3)	—	—
	$p = 0,658$		$p = 0,704$		—	
Отечность стенок уретры						
абс. (%)	12 (75,0)	10 (83,3)	—	3 (25,0)	—	—
	$p = 0,529$		—		—	
Инфильтрация стенок уретры						
абс. (%)	10 (62,5)	8 (66,7)	—	1 (8,7)	—	—
	$p = 0,513$		$p = 0,429$		—	
Слизисто-гнойные выделения из уретры						
абс. (%)	10 (62,5)	7 (58,3)	—	—	—	—
	$p = 1,000$		—		—	

окончания терапии были установлены у мужчин как 1, так и 2 группы: гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала у 7 (43,75%) и 7 (58,3%) пациентов соответственно, а отечность наружного отверстия мочеиспускательного канала и инфильтрация стенок уретры — только у пациентов 2 группы (табл. 2).

Через 4 недели после окончания терапии субъективные и/или объективные проявления урогенитального хламидиоза регистрировались у 4 (8,2%) пациенток 1 группы и 7 (18,4%) пациенток 2 группы ($p = 0,524$). Жалобы на болезненность во время половых контактов (1 (2,6%)) и при мочеиспускании (1 (2,6%)), жжение (1 (2,6%)) и дискомфорт в области половых органов (2 (5,3%)) предъявляли только пациентки 2 группы; о зуде в области половых органов свидетельствовали 1 (2,9%) пациентка 1 группы и 2 (5,3%) пациентки 2 группы ($p = 1,000$). При объективном осмотре гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала была выявлена у 1 (2,6%) пациентки 2 группы, гиперемия слизистой оболочки шейки матки — у 1 (2,9%) и 2 (5,3%) пациенток 1 и 2 групп соответственно, отечность слизистой оболочки шейки матки — у 1 (2,9%) и 1 (2,9%) пациенток, эрозии слизистой оболочки шейки матки — у 4 (11,8%) и 4 (10,5%) пациенток соответственно (см. табл. 1). У мужчин, включенных в исследование, через 4 недели после окончания терапии клинические признаки инфекционно-воспалительного процесса мочеполовой системы отсутствовали.

Исследование методом ПЦР с целью идентификации возбудителя урогенитального хламидиоза было проведено через 4 недели после окончания терапии всем пациентам, включенным в исследование. По результатам исследования было установлено, что у всех пациентов была достигнута эрадикация *C. trachomatis*, соответственно, нижняя граница 95%-го доверительного интервала для разности значений частот p_A и p_B равна нулю (точный критерий Фишера: $p = 1,000$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ вторичных показателей эффективности также выявил сопоставимую эффективность в исследуемых группах.

В качестве вторичных параметров эффективности изучалась доля пациентов с исчезновением клинических симптомов урогенитального хламидиоза через 1 неделю после завершения терапии, а также время наступления терапевтического эффекта. Как было указано ранее, через 1 неделю после окончания терапии клинические проявления заболевания регистрировались у 20 (40,8%) пациентов 1 группы и 28 (57,1%) пациентов 2 группы ($p = 0,106$). Ни по одному из клинических симптомов статистически значимых различий между группами выявлено не было, за исключением показателя дискомфорта в области половых органов у женщин с тенденцией к превосходству миноциклина над доксициклином (медиана времени до исчезновения симптома составила 4 дня в 1 группе и 5 дней — во 2 группе, нижняя граница 95%-го доверительного интервала для отношения рисков составила 1,14) (табл. 3, 4).

При оценке динамики показателей микроскопического исследования клинического материала, полученного из уретры и цервикального канала, лабораторные признаки воспалительной реакции были установлены только у 2 (5,0%) пациентов 1 группы и 3 (7,3%) пациентов 2 группы, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 1,000$).

В исследовании не было пациентов, прекративших участие досрочно. Ни один из пациентов не сообщал о перерывах в терапии, все пациенты применяли назначенное лечение в соответствии с протоколом. В целом приверженность к лечению была достаточно высокой, что свидетельствует об удобстве приема лекарственных средств и их оптимальной переносимости.

Нежелательные явления

В настоящем исследовании было зарегистрировано 8 случаев нежелательных явлений легкой степени

Таблица 3. Динамика симптомов урогенитальной хламидийной инфекции у женщин 1 и 2 групп в течение недели после окончания терапии, %
 Table 3. Dynamics of symptoms of urogenital chlamydia infection in women of groups 1 and 2 during the week after therapy, %

Показатель	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6		День 7		День 8	
	1 группа	2 группа														
Диспареуния	64,7	76,3	64,7	76,3	64,7	73,7	41,2	60,5	38,2	44,7	14,7	21,1	2,9	5,3	2,9	—
	$p = 0,534$		$p = 0,519$		$p = 0,483$		$p = 0,211$		$p = 0,576$		$p = 0,551$		$p = 1,000$		$p = 0,472$	
Дискомфорт в области половых органов	100	97,4	100	97,4	94,1	92,1	52,9	63,2	26,5	52,6	—	31,6	—	5,3	—	2,6
	$p = 0,648$		$p = 0,716$		$p = 0,153$		$p = 0,302$		$p = 0,039$		$p < 0,001$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	
Боль в нижней части живота	52,9	44,2	50,0	44,2	35,3	23,7	23,5	13,2	23,5	10,5	2,9	5,3	2,9	—	—	—
	$p = 0,304$		$p = 0,214$		$p = 0,326$		$p = 0,520$		$p = 0,239$		$p = 0,550$		$p = 0,472$		$p = 1,000$	
Зуд	67,7	44,7	64,7	44,7	35,3	31,6	11,8	10,5	5,9	7,9	—	2,6	—	2,6	—	2,6
	$p = 0,092$		$p = 0,017$		$p = 0,894$		$p = 0,843$		$p = 1,000$							
Дизурия	50,0	47,4	47,1	47,4	35,3	36,8	26,5	21,1	14,7	21,1	—	—	—	—	—	—
	$p = 0,965$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 0,571$		$p = 0,551$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	

Таблица 4. Динамика симптомов урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин 1 и 2 групп в течение недели после окончания терапии, %
 Table 4. Dynamics of symptoms of urogenital chlamydia infection in men of groups 1 and 2 during the week after therapy, %

Показатель	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6		День 7		День 8	
	1 группа	2 группа														
Выделения из уретры	68,8	58,2	68,8	58,2	68,8	58,2	62,5	50,0	31,3	41,7	6,3	16,7	—	—	—	—
	$p = 0,686$		$p = 0,686$		$p = 0,876$		$p = 0,341$		$p = 0,685$		$p = 0,560$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	
Учащение мочеиспускания	25,0	33,3	25,0	33,3	25,0	25,0	25,0	16,7	6,3	8,3	—	8,3	—	8,3	—	—
	$p = 0,691$		$p = 0,691$		$p = 1,000$		$p = 0,673$		$p = 1,000$		$p = 0,429$		$p = 0,429$		$p = 1,000$	
Ургентные позывы на мочеиспускание	31,3	25,0	31,3	25,0	31,3	25,0	31,3	25,0	18,8	6,7	12,5	—	—	—	—	—
	$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 0,492$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	
Диспареуния	37,5	25,0	37,5	25,0	37,5	25,0	37,5	25,0	18,8	9,2	6,3	—	—	—	—	—
	$p = 0,826$		$p = 0,826$		$p = 0,826$		$p = 0,826$		$p = 0,613$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	
Дискомфорт в области уретры	87,5	83,3	87,5	83,3	87,5	81,7	87,5	83,3	81,3	83,3	62,5	83,3	37,5	41,7	37,5	33,3
	$p = 1,000$		$p = 0,807$		$p = 1,000$		$p = 0,871$		$p = 1,000$		$p = 0,470$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	
Зуд в области уретры	72,5	83,3	62,5	91,7	62,5	91,7	62,5	83,3	50,0	58,3	31,3	50,0	12,5	8,3	6,3	—
	$p = 0,018$		$p = 0,004$		$p = 0,045$		$p = 0,114$		$p = 0,312$		$p = 0,191$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	
Жжение в области уретры	75,0	83,3	81,3	91,7	81,3	91,7	75,0	75,0	56,3	66,7	31,3	58,3	—	16,7	—	—
	$p = 0,890$		$p = 0,876$		$p = 0,677$		$p = 0,566$		$p = 0,544$		$p = 0,163$		$p = 0,175$		$p = 1,000$	
Дизурия	62,5	66,7	62,5	75,0	62,5	75,0	62,5	58,3	56,3	33,3	25,0	25,0	—	16,7	—	—
	$p = 0,221$		$p = 0,133$		$p = 0,133$		$p = 0,566$		$p = 0,329$		$p = 0,639$		$p = 0,175$		$p = 1,000$	
Боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку	6,3	8,3	6,3	8,3	6,3	8,3	6,3	8,3	—	—	—	—	—	—	—	—
	$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$		$p = 1,000$	

тяжести: у 3 (6,0%) пациентов в 1 группе и у 5 (10,0%) пациентов во 2 группе. Различия между препаратами по частоте выявления нежелательных явлений являлись статистически незначимыми ($p = 0,715$). Среди нежелательных явлений 1 случай в 1 группе (тошнота) и 3 случая во 2 группе (урогенитальный кандидоз и тошнота) имели высоковероятную связь с терапией антибактериальными препаратами, 1 и 1 случай соответственно (кандидоз кожи) — вероятную связь и 1 (диарея) и 1 (бактериальный вагиноз) случаи соответственно — возможную связь с приемом препаратов. Ни одно из нежелательных явлений не потребовало отмены терапии или уменьшения дозы препаратов. Относительный риск возникновения нежелательных явлений в 1 и 2 группах составил 0,60; 95%-й доверительный интервал для относительного риска [0,15; 2,38], что указывает на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами по данному показателю.

Обсуждение

Миноциклин — антибактериальный препарат из группы тетрациклинов — успешно применяется в терапии хламидийной инфекции более 20 лет, что доказывают результаты многочисленных клинических исследований, проведенных зарубежными учеными. К основным преимуществам препарата можно отнести отсутствие перекрестной резистентности с другими препаратами тетрациклинового ряда, что дает возможность его применения и в отношении возбудителей, устойчивых к тетрациклину [25]. В работе J.D. Oriol и соавт. был продемонстрирован оптимальный клинический эффект миноциклина, подтвержденный данными культурального исследования, у мужчин с хламидийным уретритом [24]. По результатам сравнительного исследования клинической эффективности миноциклина и доксициклина учеными был установлен аналогичный профиль эффективности данных препаратов как после окончания лечения, так и через 12 недель после проведенной терапии [22]. В Российской Федерации минолексин (Миноциклин®) зарегистрирован сравнительно недавно, в связи с чем в отечественной литературе имеются единичные результаты исследований его эффективности.

В настоящем сравнительном исследовании мы получили результаты, подтверждающие данные зарубежных авторов: в группах пациентов, проводивших терапию Минолексином® и Юнидоксом Солютабом®, в 100% случаев через 4 недели после лечения была достигнута эрадикация *S. trachomatis*. При оценке нормализации

показателей микроскопического исследования (отсутствия признаков воспалительной реакции) к контрольному визиту также была установлена сопоставимая эффективность исследуемого препарата и препарата сравнения (95,0 и 92,7% соответственно) без статистически значимых различий между группами.

В качестве одного из вторичных параметров эффективности нами изучалось время наступления терапевтического эффекта, при этом не было установлено статистически значимых различий между группами, за исключением показателя дискомфорта в области половых органов у женщин с тенденцией к преобладанию миноциклина над доксициклином. Кроме того, в группе пациентов, получавших терапию миноциклином, отсутствие большинства субъективных клинических симптомов регистрировалось в более короткие сроки, чем в группе сравнения. Полученные нами данные подтверждают результаты исследования G.T. Kovacs и соавт., установивших, что миноциклин имеет преимущество в отношении времени разрешения клинических симптомов, связанных с хламидийной инфекцией, что может быть обосновано фармакокинетическими особенностями препарата: миноциклин имеет большую в 3 раза липофильность, чем доксициклин, и, следовательно, демонстрирует лучшее проникновение в органы и ткани, богатые липидами, и более высокие концентрации в этих тканях. Также препарат лучше проникает через липидный слой мембран микроорганизмов, показывая оптимальную антибактериальную эффективность [22, 25, 26]. В отношении основных показателей безопасности исследуемых препаратов результаты статистического анализа также демонстрируют отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами, однако у пациентов, проводивших терапию доксициклином, нежелательные лекарственные явления, имевшие высокую вероятную связь с приемом препарата, регистрировались чаще, чем в группе пациентов, получавших терапию миноциклином.

Заключение

Результаты исследования позволяют констатировать сопоставимую эффективность препаратов Минолексин® (МНН миноциклин), капсулы 100 мг (АО «АВВА РУС», Россия), и Юнидокс Солютаб® (МНН доксициклин), таблетки диспергируемые 100 мг (ООО «Астеллас Фарма Продакшен», Россия), в терапии уrogenитальной хламидийной инфекции и аналогичный профиль безопасности данных препаратов. ■

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

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Литература/References

1. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. URL: <http://apps.who.int/iris>
2. Rekart ML, Gilbert M, Meza R, Kim PH, Chang M, Money DM, et al. Chlamydia public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. *J Infect Dis.* 2013;207(1):30–38. doi: 10.1093/infdis/jis644
3. Bender N, Herrmann B, Andersen B, Hocking JS, van Bergen J, Morgan J, et al. Chlamydia infection, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and infertility: cross-national study. *Sex Transm Infect.* 2011;87(7):601–608. doi: 10.1136/sextrans-2011-050205
4. Trabert B, Waterboer T, Idahl A, Brenner N, Brinton LA, Butt J, et al. Antibodies against Chlamydia trachomatis and ovarian cancer risk in two independent populations. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(2):129–136. doi: 10.1093/jnci/djy084
5. Arcia Franchini AP, Iskander B, Anwer F, Oliveri F, Fotios K, Panday P, et al. The role of Chlamydia trachomatis in the pathogenesis of cervical cancer. *Cureus.* 2022;14(1):e21331. doi: 10.7759/cureus.21331
6. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации. [Hlamidijnaya infekcija: Klinicheskie rekomendacii. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/194_1
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2010. URL: <http://www.cdc.gov/std/stats11/surv2011.pdf>
8. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS.* 2016;27(5):333–348. doi: 10.1177/0956462415618837
9. Hooton TM, Rogers ME, Medina TG, Kuwamura LE, Ewers C, Roberts PL, et al. Ciprofloxacin compared with doxycycline for nongonococcal urethritis. Ineffectiveness against Chlamydia trachomatis due to relapsing infection. *JAMA.* 1990;264(11):1418–1421.
10. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1421–1427. doi: 10.1086/315372
11. Jones RB, Van der Pol B, Martin DH, Shepard MK. Partial characterization of Chlamydia trachomatis isolates resistant to multiple antibiotics. *J Infect Dis.* 1990;162(6):1309–1315. doi: 10.1093/infdis/162.6.1309
12. Misyurina OY, Chipitsyna EV, Finashutina YP, Lazarev VN, Akopian TA, Savicheva AM, et al. Mutations in a 23S rRNA gene of Chlamydia trachomatis associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(4):1347–1349. doi: 10.1128/aac.48.4.1347-1349.2004
13. Benamri I, Azzouzi M, Sanak K, Moussa A, Radouani F. An overview of genes and mutations associated with Chlamydiae species' resistance to antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):59. doi: 10.1186/s12941-021-00465-4
14. Lefèvre JC, Lépargneur JP. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant Chlamydia trachomatis strain isolated in Toulouse (France). *Sex Transm Dis.* 1998;25(7):350–352. doi: 10.1097/00007435-199808000-00005
15. Horner PJ. Azithromycin antimicrobial resistance and genital Chlamydia trachomatis infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. *Sex Transm Infect.* 2012;88(3):154–156. doi: 10.1136/sextrans-2011-050385
16. Sandoz KM, Rockey DD. Antibiotic resistance in Chlamydiae. *Future Microbiol.* 2010;5(9):1427–1442. doi: 10.2217/fmb.10.96
17. Wang SA, Papp JR, Stamm WE, Peeling RW, Martin DH, Holmes KK. Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for Chlamydia trachomatis: a meeting report. *J Infect Dis.* 2005;191(6):917–923. doi: 10.1086/428290
18. O'Neill CE, Seth-Smith HM, Van Der Pol B, Harris SR, Thomson NR, Cutcliffe LT, et al. Chlamydia trachomatis clinical isolates identified as tetracycline resistant do not exhibit resistance in vitro: whole-genome sequencing reveals a mutation in porB but no evidence for tetracycline resistance genes. *Microbiology (Reading).* 2013;159(Pt4):748–756. doi: 10.1099/mic.0.065391-0
19. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(2):40–47.
20. Torok HM. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(7):19–22.
21. Jung GW, Tse JE, Guha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(2):114–122. doi: 10.2310/7750.2012.12026
22. Kovacs GT, Westcott M, Rusden J, Asche V, King H, Haynes SE, et al. A prospective single-blind trial of minocycline and doxycycline in the treatment of genital Chlamydia trachomatis infection in women. *Med J Aust.* 1989;150(9):483–485. doi: 10.5694/j.1326-5377.1989.tb136591.x
23. Romanowski B, Talbot H, Stadyk M, Kowalchuk P, Bowie WR. Minocycline compared with doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. *Ann Intern Med.* 1993;119(1):16–22. doi: 10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00003
24. Oriel JD, Reeve P, Nicol CS. Minocycline in the treatment of nongonococcal urethritis: its effect on Chlamydia trachomatis. *J Am Vener Dis Assoc.* 1975;2(1):17–22.
25. Donati M, Rodriguez Fermepin M, Olmo A, D'Apote L, Cevenini R. Comparative in-vitro activity of moxifloxacin, minocycline and azithromycin against Chlamydia spp. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(6):825–827. doi: 10.1093/jac/43.6.825
26. Barza M, Brown RB, Shanks C, Gamble C, Weinstein L. Relation between lipophilicity and pharmacological behavior of minocycline, doxycycline, tetracycline, and oxytetracycline in dogs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8(6):713–720. doi: 10.1128/AAC.8.6.713

Информация об авторе

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

Information about the author

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

Статья поступила в редакцию: 05.06.2023
 Принята к публикации: 06.09.2023
 Опубликована онлайн: 13.09.2023

Submitted: 05.06.2023
 Accepted: 06.09.2023
 Published online: 13.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv14864>

Эффективность и безопасность терапии наталимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике

© Бакулев А.Л.^{1*}, Притуло О.А.², Кунцевич Ж.С.³, Хотко А.А.⁴, Юновидова А.А.⁵, Городничев П.В.⁶, Зиганшин О.Р.⁷, Руднева Н.С.⁸, Бильдюк Е.В.⁹, Репина Т.В.¹⁰, Дудко В.Ю.¹¹, Максимова М.Д.¹¹

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

² Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

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

⁴ Краевой клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Россия

⁵ Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Россия

⁷ Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Челябинск, Россия

⁸ Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула, Россия

⁹ Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер, Казань, Россия

¹⁰ Клинический кожно-венерологический диспансер, Омск, Россия

¹¹ Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Данные рандомизированных клинических исследований могут отличаться от результатов эффективности и безопасности лекарственных средств в условиях повседневной работы.

Цель исследования. Получить данные о долгосрочной эффективности и безопасности применения генно-инженерного биологического препарата наталимаб в условиях реальной клинической практики.

Методы. В условиях повседневной клинической практики проведено многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование BCD-085-NIS-01 (ORION), в котором приняли участие 260 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Результаты. Установлено, что выживаемость генно-инженерной биологической терапии наталимаба при анализе данных 104 недель наблюдения остается высокой как у бионаивных пациентов, так и у лиц, ранее получавших лечение данного дерматоза с использованием препаратов моноклональных антител. Долгосрочный профиль безопасности наталимаба в условиях реальной клинической практики сопоставим с данными, ранее полученными в рандомизированных клинических исследованиях, и остается благоприятным при наблюдениях длительностью до 2 лет.

Заключение. Терапия генно-инженерным биологическим препаратом наталимаб с использованием стандартной дозы 120 мг и схемы применения у больных псориазом эффективна и безопасна на протяжении 104 недель.

Ключевые слова: псориаз; лечение; генно-инженерные биологические препараты; эффективность; безопасность

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Биокад».

Для цитирования: Бакулев А.Л., Притуло О.А., Кунцевич Ж.С., Хотко А.А., Юновидова А.А., Городничев П.В., Зиганшин О.Р., Руднева Н.С., Бильдюк Е.В., Репина Т.В., Дудко В.Ю., Максимова М.Д. Эффективность и безопасность терапии наталимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):84–95.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14864>



<https://doi.org/10.25208/vdv14864>

Efficacy and safety of netakimab therapy in patients with moderate to severe psoriasis in real clinical practice

© Andrey L. Bakulev^{1*}, Olga A. Pritulo², Zhanna S. Kuntsevich³, Alkes A. Khotko⁴, Anastasiya A. Yunovidova⁵, Pavel V. Gorodnichev⁶, Oleg R. Ziganshin⁷, Natalya S. Rudneva⁸, Evgeniya V. Bildyuk⁹, Tatiana V. Repina¹⁰, Valentina Yu. Dudko¹¹, Mariya D. Maksimova¹¹

¹ Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

⁴ Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

⁵ Skin Clinic of Pierre Volkenshtein, Saint Petersburg, Russia

⁶ Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

⁷ Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereology Dispensary, Chelyabinsk, Russia

⁸ Tula Regional Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

⁹ Republican Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Kazan, Russia

¹⁰ Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Omsk, Russia

¹¹ City Skin and Venereological Dispensary, Saint Petersburg, Russia

Rationale. Data from randomized clinical trials (RCTs) may differ from the results of the efficacy and safety of medicines in the conditions of daily work.

Purpose. To obtain data on the long-term efficacy and safety of the use of the genetically engineered biological drug netakimab in real clinical practice.

Methods. In everyday clinical practice, a multicenter non-interventional observational study BCD-085-NIS-01 (ORION) was conducted, which involved 260 adult patients with moderate to severe psoriasis.

Results. It was established that the survival rate of genetically engineered biological therapy of netakimab, when analyzing data of 104 weeks of observation, remains high both in bionative patients and in persons who have previously received treatment for this dermatosis using monoclonal antibodies. The long-term safety profile of netakimab in real clinical practice is comparable to data previously obtained in RCTs and remains favorable for follow-ups up to 2 years.

Conclusion. Therapy with GIBA netakimab using a standard dose of 120 mg and regimen in patients with psoriasis is effective and safe for 104 weeks.

Keywords: psoriasis; treatment; genetically engineered biological preparations; efficiency; safety

Source of funding: The study was financed by JSC "BIOCAD".

For citation: Bakulev AL, Pritulo OA, Kuntsevich ZS, Khotko AA, Yunovidova AA, Gorodnichev PV, Ziganshin OR, Rudneva NS, Bildyuk EV, Repina TV, Dudko VYu, Maksimova MD. Efficacy and safety of netakimab therapy in patients with moderate to severe psoriasis in real clinical practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):84–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14864>



Обоснование

Псориаз является широко распространенным, социально значимым хроническим заболеванием. В последнее десятилетие все чаще встречаются тяжелые, резистентные к терапии формы заболевания, что значительно влияет на качество жизни пациентов и в ряде случаев приводит к инвалидизации больного (около 1% пациентов с псориазом). По мнению J.G. Krueger и соавт. (2002), псориаз как фактор снижения качества жизни и медико-социальная проблема разделяет первое место с депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [1].

Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм дерматоза применяют фототерапию, метотрексат, ароматические ретиноиды и циклоспорин А, обладающие широким иммуносупрессивным действием. В последние 15 лет произошло изменение взглядов на патофизиологию псориаза, что позволило внедрить в практику новые фармакологические агенты, обладающие более селективным действием в отношении ключевых факторов иммунопатогенеза псориаза.

Одним из главных достижений в лечении пациентов с псориазом стало появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Их внедрение в практику позволило осуществить прорыв в терапии заболевания и изменило представление о возможных ее результатах. Данные лекарственные средства отличаются более высокой эффективностью в сравнении с традиционными. Благодаря высокой специфичности действия моноклональные антитела малотоксичны, оказывают минимальное количество побочных эффектов [2].

В патогенезе псориаза участвуют как врожденные, так и приобретенные иммунные механизмы, влияющие на кератиноциты и другие клетки кожи, такие как фибробласты, тучные клетки и эндотелиальные клетки [3–5]. Псориазическая бляшка оказывается инфильтрирована активированными Т-лимфоцитами, которые продуцируют ряд цитокинов, в том числе интерферон гамма, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-17 (ИЛ-17) и интерлейкин-22 [6–8]. Ряд веществ вырабатывается дендритными клетками (интерлейкин-23, интерлейкин-20 и ФНО- α) и кератиноцитами (CXCL8, CXCL1, CCL20) [9, 10]. После того как была показана роль цитокинов в патогенезе псориаза, предпринято огромное количество исследований, в которых изучался эффект блокады той или иной молекулы. Результаты данных исследований указывают, что наиболее важную роль в повреждении кожи играет интерлейкин-17, который вырабатывается Т-клетками в ответ на интерлейкин-23 [11].

Интерлейкин-17 проявляет выраженную провоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО- α , интерлейкины 1, 6 и 8 (CXCL8) [12–14], стимулирует кератиноциты к продукции различных хемокинов [12, 15, 16], тем самым способствуя развитию воспаления при псориазе.

Блокада интерлейкина-17 приводит к уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов, секреции хемокинов кератиноцитами и, соответственно, угнетению активности воспалительной реакции. Клинический эффект заключается в уменьшении выраженности патологических процессов в псориазической бляшке и ограничении площади пораженной кожи [17]. Ряд препаратов, блокирующих этот цитокин, в проведенных регистраци-

онных клинических исследованиях показали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, были одобрены для медицинского применения FDA и EMA и в настоящее время широко используются в клинической практике [12–14]. Известные препараты, блокирующие интерлейкин-17, отличаются между собой типом антитела, структурой Fc-фрагмента, а также рядом физико-химических свойств.

В России был разработан оригинальный препарат на основе моноклональных антител против интерлейкина-17 — натакимаб, который обладает рядом конкурентных преимуществ. Модификации Fc-фрагмента и CDR-регионов молекулы препарата позволили увеличить время ее нахождения в организме и снизить иммуногенность. АО «БИОКАД» проведены полный спектр необходимых доклинических исследований, а также исследования I–III фаз, в которых натакимаб продемонстрировал высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность у пациентов с псориазом длительностью от 12 до 110 недель [18–22].

Данные клинических исследований, полученные на тщательно отобранной ограниченной популяции пациентов, не всегда коррелируют с эффективностью, безопасностью, длительностью ответа на терапию препаратом в условиях реальной клинической практики [23]. Для получения данных о безопасности натакимаба при применении в максимально широкой популяции пациентов, в том числе с различными соматическими заболеваниями (ограничиваясь лишь противопоказаниями для применения натакимаба), а также для оценки длительности выживаемости терапии натакимабом в условиях повседневной клинической практики проведено многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование ORION.

Методы

Протокол и процедуры данного исследования BCD-085-NIS-01 были одобрены независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (адрес: 125468, Москва, Ленинградский пр-т, 51) на заседании 12 июля 2019 г.

Цель исследования — оценка длительности выживаемости терапии и профиля безопасности натакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях реальной клинической практики.

Первичная конечная точка: доля пациентов, продолжающих терапию препаратом натакимаб, частота и профиль нежелательных реакций при применении препарата натакимаб к 104-й неделе участия в исследовании. **Вторичные конечные точки:** доля пациентов, продолжающих терапию препаратом натакимаб на 52-й неделе участия в исследовании; доля пациентов, у которых были зафиксированы серьезные нежелательные реакции при применении натакимаба; доля пациентов, прекративших терапию натакимабом из-за развития нежелательных реакций.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет включительно на момент подписания информационного согласия;
- подтвержденный диагноз среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза;
- оценка пациента по индексам BSA, PASI, sPGA, NAPSI, DLQI на момент начала терапии натакимабом;

- прием нетакимаба по зарегистрированному показанию согласно инструкции по медицинскому применению. Пациент получил не менее 1 и не более 3 введений препарата нетакимаб до включения в исследование;
- проведенный согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с псориазом скрининг, включая, но не ограничиваясь скринингом на туберкулез, сифилис, ВИЧ и вирусные гепатиты.

Критерии не включения:

- участие пациента в любом интервенционном исследовании;
- препарат назначен с нарушением требований инструкции по медицинскому применению;
- неспособность, по мнению врача-исследователя, пациента регулярно осуществлять визиты и следовать рекомендациям врача.

Критерии исключения:

- отзыв информированного согласия пациентом;
- пациент включен в исследование с нарушениями критериев включения/невключения;
- перевод пациента на другую системную, таргетную или фототерапию либо необходимость добавления любого системного препарата или фототерапии при недостаточной эффективности нетакимаба (потеря ответа по индексу PASI на 50% или более);
- решение врача-исследователя о выведении пациента из исследования с обязательным указанием причины принятия решения;
- прекращение исследования по решению АО «БИОКАД», этического комитета или регуляторных органов;
- смерть пациента.

В исследование первоначально были скринированы 273 пациента. На этапе скрининга были 13 (4,7%) человек, в том числе: из-за отсутствия оценки по индексу NAPSI — 10 человек (3,66%); вследствие участия в других клинических исследованиях — 2 (0,73%); по другой причине — 1 (0,37%).

Таким образом, в данном протоколе приняли участие 260 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, из них мужчин — 172 (66,15%), женщин — 88 (33,85%). Средний возраст — $42,68 \pm 13,94$ года. Длительность заболевания в среднем — $169,00 (72,0-269,25)$ месяцев. Индекс массы тела — $26,97 (23,80-28,97)$ кг/м².

Величины исходных дерматологических индексов у участников исследования составили: PASI — $21,65 (14,85-31,10)$; BSA — $38,02 (20,00-54,23)$; sPGA — $4,00 (4,00-5,00)$; NAPSI — $9,50 (0,00-24,25)$; DLQI — $15,00 (11,00-22,00)$.

Ранее по поводу данного дерматоза большинство пациентов получали лечение метотрексатом — 169 (65%) человек, циклоспорином А — 5 (1,92%), ароматическим ретиноидом ацитретином — 6 (2,31%), системными глюкокортикостероидами — 13 (5%), селективными ингибиторами сигнальных путей — 11 (4,23%), из них апремиластом — 9 (3,46%), тофацитинибом — 2 (0,77%). Фототерапия проводилась 110 (42,31%) пациентам, в том числе фотохимиотерапия — 51 (19,62%), другие виды — 75 (28,85%).

Опыт предшествующего лечения ГИБП имел 31 (11,92%) участник исследования, ранее получавших 35 различных лекарственных средств. Из них терапия

ингибиторами ФНО- α была проведена 10 (3,85%) пациентам, в том числе адалимумабом — 4 (1,54%), инфликсимабом — 4 (1,54%), этанерцептом — 2 (0,77%). Лечение ингибитором IL12/23 устекинумабом проводилось в 6 (2,31%) случаях. Указания на терапию в анамнезе препаратами на основе моноклональных антител — ингибиторами IL-17 имели 18 (6,92%) пациентов, в том числе секукинумабом — 16 (6,15%), иксекизумабом — 1 (0,38%), нетакимабом — 1 (0,38%). Курс лечения ингибитором IL-23 рисанкизумабом ранее был проведен 1 (0,38%) человеку.

Протоколом исследования было предусмотрено 11 визитов пациентов, которые проводились в следующие сроки: 0-я, 2-я, 12-я, 24-я, 36-я, 48-я, 52-я, 64-я, 76-я, 88-я и 104-я недели. Для оценки эффективности проводимого лечения в запланированные протоколом сроки осуществлялась динамическая оценка распространенности и тяжести псориаза с помощью индексов BSA, PASI, sPGA, NAPSI, а также оценка качества жизни с помощью опросника DLQI.

Для оценки безопасности проводился мониторинг общих расстройств на фоне лечения, включая случаи лихорадки, гриппоподобного синдрома, патологических изменений физикальных показателей (артериального давления, числа сердечных сокращений), инфекционных осложнений, отклонений со стороны отдельных лабораторных показателей (гемограмма — гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, включая изменения формулы, СОЭ; биохимический анализ крови — глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин).

Скрининг на латентный туберкулез, HBV, HCV, ВИЧ, сифилис проводили согласно существующим клиническим рекомендациям, динамический мониторинг осуществляли не реже 1 раза в 6 месяцев.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями введение препарата нетакимаб пациентам проводили на 0-, 1-, 2-й неделе, далее — 1 раз в 4 недели подкожно [24]. Так как данное клиническое исследование носило наблюдательный характер, вопрос о назначении иной терапии не решался заранее в протоколе исследования. Пациенты получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения данного заболевания. Участие пациента в исследовании никак не должно было влиять на характер и объем терапии.

Для анализа полученных результатов применяли стандартные методы статистического анализа данных. Для описания времени от начала до прекращения терапии использовали оценки Каплана–Мейера и соответствующие кривые. Факторы риска для преждевременного прекращения терапии оценивали с помощью регрессионной модели Кокса. Серьезные нежелательные реакции суммировали с помощью количества случаев, количества и процента пациентов.

Результаты

У больных среднетяжелым и тяжелым псориазом на фоне терапии ГИБП нетакимаб в сроки наблюдения до 104 недель констатировали отчетливое, статистически достоверное снижение распространенности патологического процесса на коже (по индексу BSA), тяжести дерматоза (по индексам PASI и sPGA), тяжести и распространенности поражения ногтевых пластин (по индексу NAPSI) и улучшение качества жизни (по индексу DLQI) (табл. 1). При этом у наблюдавшихся лиц не от-

мечалось снижение терапевтической эффективности проводимой терапии ГИБП нетакимаб (рис. 1).

Через 104 недели проводимой генно-инженерной биологической терапии значения PASI75 достигли 198 (91,24%); PASI90 — 156 (71,89%); PASI100 — 106 (48,85%). В процессе терапии ГИБП нетакимаб подавляющее количество пациентов достигли значительного снижения тяжести и распространенности псориатического процесса на коже, что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности данного лекарственного препарата при его долгосрочном применении

длительностью до 104 недель (рис. 2). Интересным представляется тот факт, что в процессе длительно-го лечения нетакимабом доля пациентов, достигших PASI50, прогрессивно увеличивалась — с 193 (78,14%) на визите 4 до 211 (97,24%) на визите 11.

Потеря ответа на терапию ГИБП является одним из факторов, которые могут привести к прекращению лечения пациентов. В связи с этим оценка стойкого снижения эффективности проводимой терапии среди участников исследования представляется особенно важной. У 4 (1,68%) наблюдавшихся лиц констати-

Таблица 1. Абсолютные величины индексов BSA, PASI, sPGA, NAPSI, DLQI у больных псориазом в процессе терапии нетакимабом в условиях реальной клинической практики, $M(Q1-Q3)$
Table 1. Absolute values of BSA, PASI, sPGA, NAPSI, DLQI indices in patients with psoriasis treated with netakimab in real clinical practice, $M(Q1-Q3)$

Индекс	Визит 1 (n = 260)	Визит 4 (n = 244)	Визит 7 (n = 237)	Визит 9 (n = 226)	Визит 11 (n = 217)
BSA	38,02 (20,00–54,23)	16,20 (0,00–26,00), $p < 0,001$	10,93 (0,00–10,80), $p < 0,001$	5,70 (0,00–5,60), $p < 0,001$	5,78 (0,00–6,00), $p < 0,001$
PASI	23,95 (14,85–31,10)	4,36 (0,00–6,78), $p < 0,001$	3,05 (0,00–3,30), $p < 0,001$	2,76 (0,00–2,50), $p < 0,001$	1,59 (0,00–2,00), $p < 0,001$
sPGA	3,52 (3,00–4,00)	1,17 (0,00–2,00), $p < 0,001$	0,97 (0,00–2,00), $p < 0,001$	0,76 (0,00–1,00), $p < 0,001$	0,78 (0,00–1,00), $p < 0,001$
NAPSI	17,28 (0,00–24,25)	6,06 (0,00–4,50), $p < 0,001$	3,42 (0,00–0,50), $p < 0,001$	2,06 (0,00–0,00), $p < 0,001$	2,05 (0,00–0,00), $p < 0,001$
DLQI	15,97 (11,00–22,00)	4,17 (0,00–6,00), $p < 0,001$	2,60 (0,00–4,00), $p < 0,001$	1,80 (0,00–2,00), $p < 0,001$	1,67 (0,00–2,00), $p < 0,001$

Примечание. значение p — в сравнении с величиной показателя на визите 1.

Note. p -value is compared to the value of the indicator at visit 1.

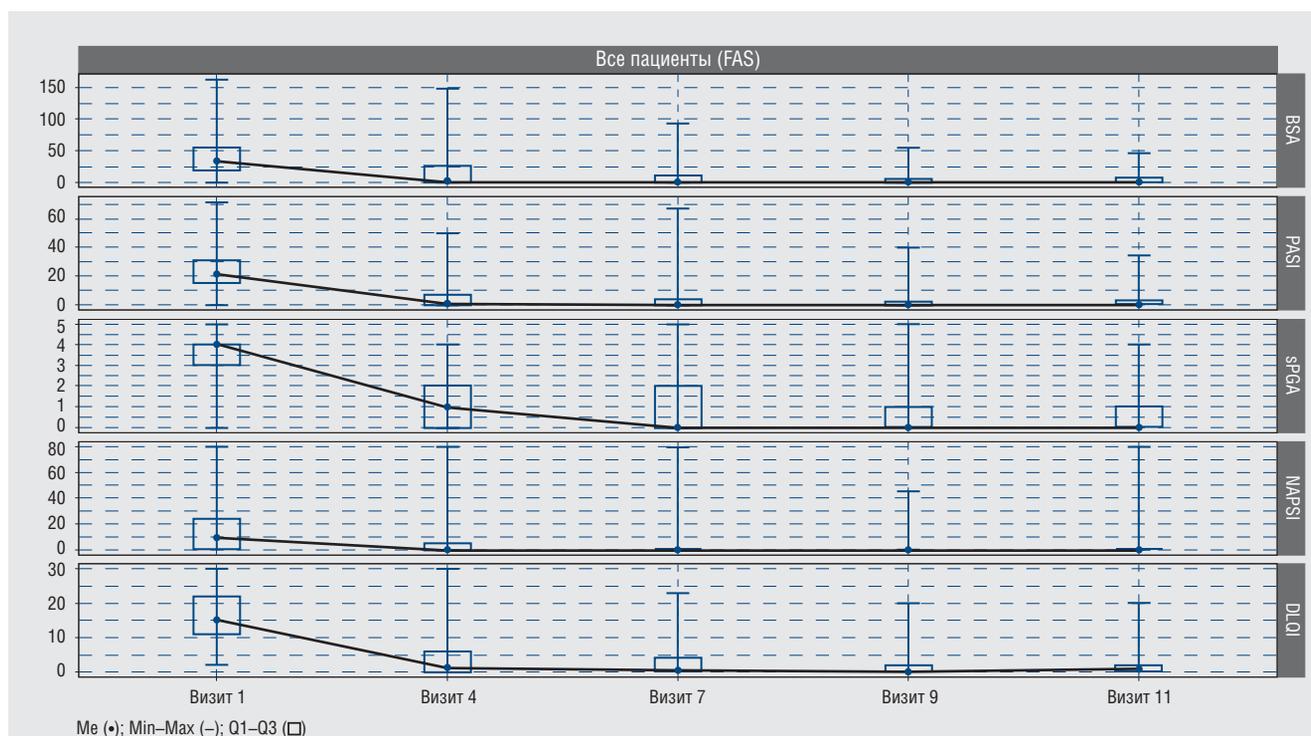
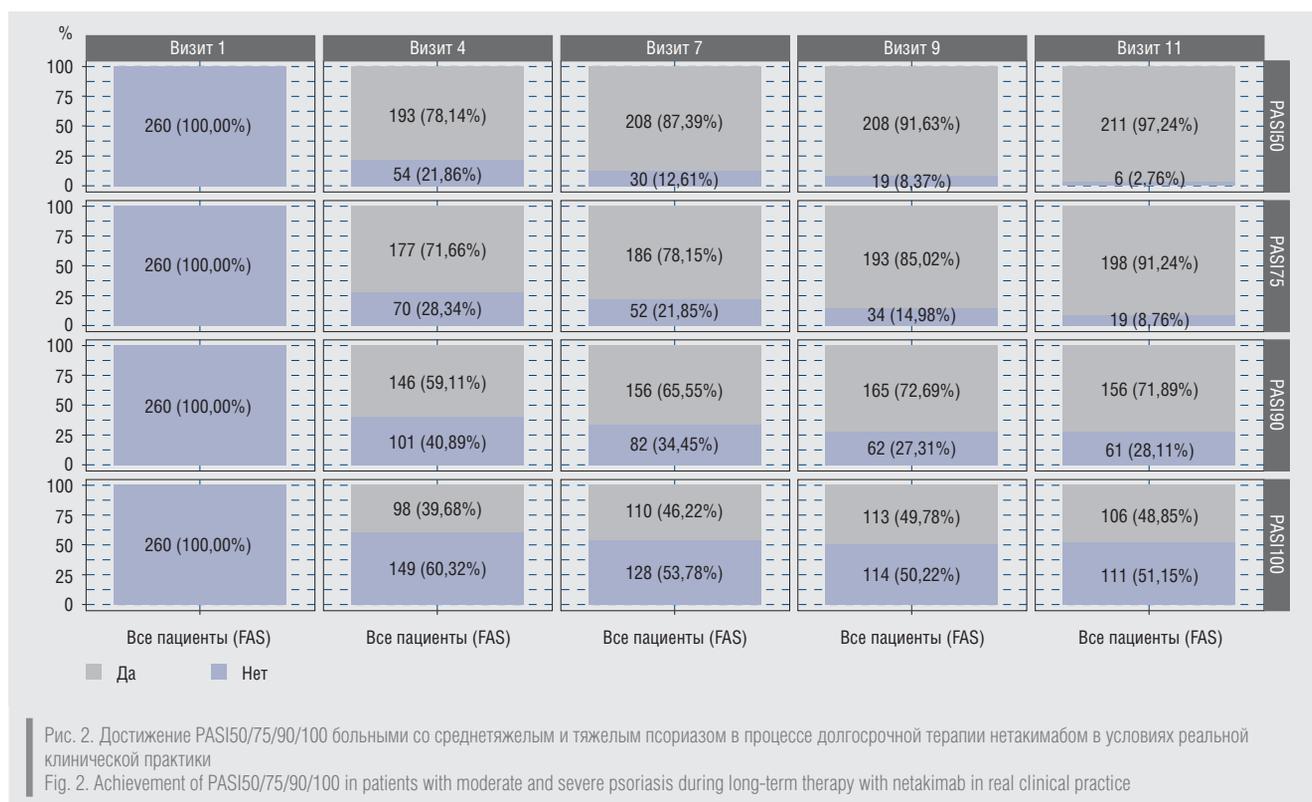


Рис. 1. Динамика значений индексов BSA, PASI, sPGA, NAPSI, DLQI у больных с псориазом на фоне терапии нетакимабом в условиях реальной клинической практики
Fig. 1. Dynamics of BSA, PASI, sPGA, NAPSI, DLQI indices in patients with psoriasis treated with netakimab in real clinical practice



ровали потерю ответа на проводимую долгосрочную терапию нетакимабом на визите 7 (52-я неделя исследования). Через 88 недель непрерывного лечения (визит 9) стойкое снижение терапевтической эффективности данного лекарственного препарата отметили у 10 (4,41%) пациентов. Наконец через 2 года применения нетакимаба (визит 11) потеря терапевтического ответа была отмечена в 8 (3,69%) случаях.

О выживаемости генно-инженерной биологической терапии нетакимабом судили с помощью медианы времени в сутках между началом и окончанием наблюдения за пациентами, применявшими данный лекарственный препарат. Показатель выживаемости терапии у пациентов, участвовавших в исследовании, составил $724,87 \pm 2,23$ дня. Важно подчеркнуть, что протокол исследования не предполагал дальнейший сбор данных об эффективности терапии нетакимабом в сроки больше 104 недель. Кривые выживаемости долгосрочного лечения данным ГИБП у наблюдавшихся пациентов, построенные с помощью метода Каплана–Мейера, представлены на рис. 3.

Проведена оценка связи между исходными потенциальными прогностическими факторами и вероятностью преждевременного прекращения терапии. В качестве предикторов были рассмотрены следующие исходные характеристики: возраст, пол, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии и/или сахарного диабета, значение индекса PASI, длительность заболевания псориазом, факт предшествующей системной терапии. Многофакторная регрессия Кокса была построена для всех факторов, показавших значимость в однофакторных моделях. Результаты представлены отношениями рисков и их 95%-ми доверительными интервалами (табл. 2). Установлено, что наиболее значимым фактором, ассоциированным с преждевременным прекра-

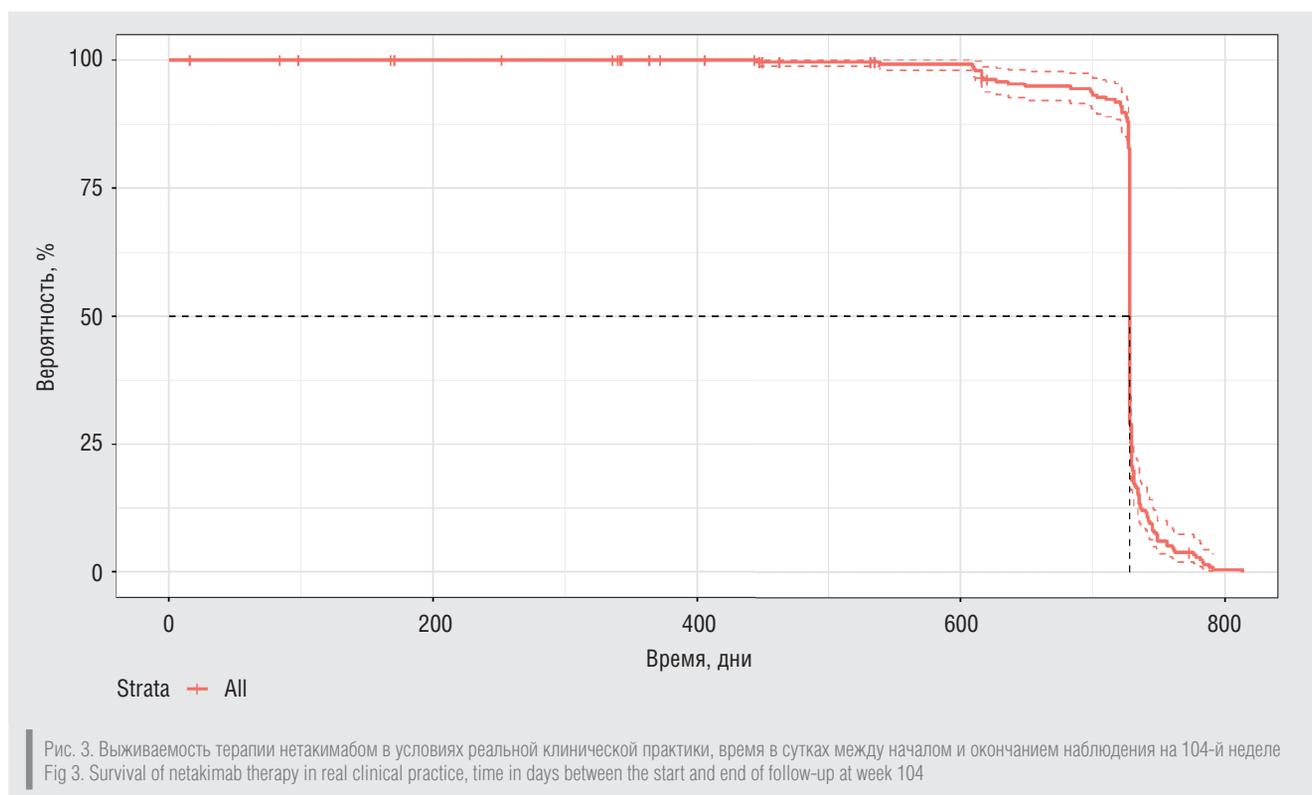
щением долгосрочного лечения ГИБП нетакимабу у наблюдавшихся пациентов, оказалась предшествующая системная иммуносупрессивная терапия дерматоза. Наличие в анамнезе факта предшествующей терапии с использованием ГИБП, наоборот, ассоциировалось с большой длительностью непрерывного лечения нетакимабом (при длительности наблюдений до 2 лет).

Нежелательные явления зарегистрированы у 9 пациентов, из них у 2 человек — серьезные. Всего было зарегистрировано 12 нежелательных явлений, из них: 2 серьезных нежелательных явления (включая одну серьезную нежелательную реакцию) и 2 несерьезные нежелательные реакции. Остальные события не имели достоверной причинно-следственной связи с применением препарата. Количество пациентов, прекративших терапию нетакимабом из-за развития нежелательных реакций, — 3 человека (1,15%).

Структура зарегистрированных нежелательных явлений у участников исследования включала в себя инфекции, изменения со стороны лабораторных показателей, заболевания легких, общие нарушения, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 3). Наибольший удельный вес среди нежелательных явлений имели инфекции — 7 (2,67%).

Обсуждение результатов

Современная стратегия лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза при неэффективности, непереносимости или возникновении нежелательных явлений иммуносупрессивной или фототерапии у пациентов предполагает назначение ГИБП. Нетакимаб представляет собой отечественный оригинальный лекарственный иммуносупрессивный препарат, содержащий моноклональные антитела к IL-17. IL-17 является ключевым провоспалительным цитокином, играющим



важную роль в иммунопатогенезе псориаза. Его блокирование позволяет не только эффективно уменьшить клинические проявления дерматоза, очистить кожный покров от псориазических эфлоресценций, но также осуществлять контроль над течением дерматоза в долгосрочной перспективе. В рандомизированных клинических исследованиях ранее была показана высокая эффективность и безопасность нетакимаба в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Обобщенные данные о применении данного препарата в условиях реальной клинической практики ранее не публиковались. В связи с этим результаты неинтервенционного наблюдательного исследования ORION будут весьма полезны для врачей-дерматовенерологов, занимающихся лечением больных псориазом.

Полученные результаты подтверждают, что применение нетакимаба позволяет эффективно уменьшить

площадь и тяжесть поражения кожи и ногтевых пластин при псориазе. При долгосрочном наблюдении длительностью от 52 до 104 недель абсолютное большинство пациентов достигли величин PASI75 — соответственно 186 (78,15%) и 198 (91,24%) человек. Состояние чистой / почти чистой кожи по индексу PASI90 в указанные сроки констатировали соответственно у 156 (65,55%) и 156 (71,89%) пациентов. Наконец ответ по индексу PASI100 (абсолютно чистая кожа) через год и два года терапии нетакимабом был отмечен соответственно у 110 (46,22%) и 106 (48,85%) участников исследования. Таким образом, в условиях реальной клинической практики нетакимаб продемонстрировал эффективность, сопоставимую с результатами ранее проведенных рандомизированных клинических исследований. Важно отметить, что после инициации терапии данным лекарственным препаратом достижение величин индексов

Таблица 2. Факторы риска преждевременного прекращения терапии (регрессионная модель Кокса)
Table 2. Risk factors for premature discontinuation of therapy (Cox regression model)

Фактор	β	HR (95% CI for HR)	wald. test	<i>p</i>
Возраст	-0,01	0,99 (0,96–1,02)	0,66	0,415
Пол	-0,23	0,80 (0,37–1,69)	0,35	0,553
ИМТ	0,04	1,05 (0,98–1,12)	1,71	0,191
Длительность заболевания	0,00	1,00 (1,00–1,00)	0,00	0,984
Величина индекса PASI	0,01	1,01 (0,99–1,04)	1,42	0,233
Предшествующая системная иммуносупрессивная терапия	-0,41	0,66 (0,29–1,50)	0,98	0,323
Предшествующая терапия ГИБП	0,19	1,21 (0,37–4,00)	0,10	0,756

Таблица 3. Количество зарегистрированных нежелательных явлений по нозологиям ($n = 260$)
Table 3. Number of registered adverse events by nosology ($n = 260$)

Группа	Нежелательные явления	Абс. (%)	Пациенто-лет, среднее (min, max)
Инфекции	Инфекция дыхательных путей	2 (0,77)	4,73 (0,57–17,08)
	Латентный туберкулез	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,14)
	Оральный герпес	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)
	Периодонтит	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)
	Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,14)
	Фурункул	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня печеночных ферментов	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,11)
	Снижение артериального давления в амбулаторных условиях	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,12)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхит, хронический	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,11)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,12)
Нарушения со стороны сердца	Синусовая тахикардия	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)

PASI75/90/100 происходило несколько медленнее, чем ранее было установлено в рандомизированных клинических исследованиях. Этот факт следует учитывать специалистам в своей клинической практике.

Причинами прекращения терапии ГИБП могут быть различные факторы, но наиболее часто это связано со стойким снижением эффективности в долгосрочной перспективе. В основе так называемого ускользания терапевтического ответа могут лежать различные причины (образование антител к препарату, снижение сывороточной концентрации моноклональных антител, инактивация рецепторов к ГИБП). Выявление этих причин в условиях реальной клинической практики далеко не всегда возможно, а терапевтическая стратегия при потере ответа на терапию ГИБП сводится к смене препарата [23]. В таком случае важно ориентироваться на данные об иммуногенности препарата, представленные в инструкции по его медицинскому применению, и четко соблюдать сроки его введения в организм пациента. Производитель нетакимаба декларирует низкую иммуногенность препарата, в ходе клинических исследований связывающих антител выявлено менее 0,5% случаев, что объясняется особенностями самой структуры моноклональных антител. Так, модификации Fc-фрагмента и CDR-регионов молекулы препарата обеспечивают низкий уровень формирования антител к нетакимабу и большую длительность нахождения лекарственного препарата в организме. Результаты исследования ORION позволяют подтвердить, что потеря ответа на терапию через 52 недели была установлена лишь в 4 (1,68%) случаях, а через 104 недели — в 8 (3,69%).

Ранее в эпидемиологическом исследовании ATLAS (2018) было показано, что в России лишь 2% больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом получают си-

стемную терапию ГИБП [25]. Вместе с тем в рамках настоящего исследования ORION доля пациентов, ранее уже имевших опыт лечения ГИБП, составила 11,92%. С одной стороны, данное обстоятельство следует рассматривать как несомненный прогресс в вопросе внедрения современных высокоэффективных и безопасных системных иммуносупрессивных препаратов в терапии псориаза. С другой стороны, возрастание удельного веса лиц, ранее имевших опыт лечения псориаза с помощью ГИБП, могло бы оказать неблагоприятное влияние на показатель выживаемости долгосрочной терапии нетакимабом, так как известно, что биоинвазивные пациенты демонстрируют более высокие показатели выживаемости такого лечения. Тем не менее при длительности наблюдения до 104 недель средний показатель выживаемости лечения псориаза нетакимабом в условиях реальной клинической практики оказался высоким, составив $724,87 \pm 2,23$ дня. Данное обстоятельство позволяет заключить, что ГИБП нетакимаб может быть эффективен при среднетяжелом и тяжелом псориазе у пациентов, как ранее не имевших опыта лечения ГИБП, так и получавших лечение ГИБП в прошлом (в том числе с использованием других лекарственных средств, относящихся к группе ингибиторов IL-17). Построенные по итогам данного исследования кривые выживаемости долгосрочного лечения пациентов нетакимабом наглядно демонстрируют отсутствие феномена «ускользания терапевтического ответа» у подавляющего большинства пациентов.

С помощью регрессионной модели Кокса проанализированы связи между исходными потенциальными прогностическими факторами и вероятностью преждевременного прекращения терапии. Установлено, что факт проведения системной иммуносупрессивной

терапии в прошлом может рассматриваться в качестве предиктора возможного раннего прекращения курса лечения ГИБП нетакимаб из-за развития вторичной неэффективности. Возможно, что такие анамнестические данные при наличии факторов неблагоприятного прогноза заболевания могут помочь специалистам принять решение о раннем назначении терапии ГИБП нетакимаб.

Данные по безопасности нетакимаба, полученные в ходе анализируемого исследования, не выявили каких-либо новых особенностей. В целом профиль безопасности препарата оказался весьма благоприятным. Все установленные у участников исследования нежелательные явления были описаны в ходе ранее проведенных рандомизированных клинических исследований. Среди них доминировали инфекции.

Своеобразие же состояло в том, что проведение исследования совпало с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19 в мире. Тем не менее лишь в 1 случае развития данной инфекции среди наблюдаемых пациентов констатировали пневмонию, которая не привела к летальному исходу. В данной работе не было цели

анализировать влияние ГИБП группы ингибиторов IL-17 на тяжесть и течение COVID-19, однако такие публикации в литературе имеются [26, 27].

Заключение

В условиях реальной практики показано, что терапия ГИБП нетакимаб с использованием стандартной дозы 120 мг и схемы применения у больных псориазом является весьма эффективной у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом на протяжении 104 недель.

Установлено, что выживаемость генно-инженерной биологической терапии нетакимаба при анализе данных 104 недель наблюдения остается высокой как у бионаивных пациентов, так и у лиц, ранее получавших лечение данного дерматоза с использованием препаратов моноклональных антител.

Долгосрочный профиль безопасности нетакимаба в условиях реальной клинической практики сопоставим с данными, ранее полученными в рандомизированных клинических исследованиях, и остается благоприятным при наблюдениях длительностью до 2 лет. ■

Литература/References

1. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):1–23. doi: 10.1067/mjd.2002.120568
2. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol.* 2010;160(4):810–820. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
4. Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):581–588. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.013
5. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(1):1–11. doi: 10.1042/CS20100163
6. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1207–1211. doi: 10.1038/sj.jid.5701213
7. Ortega C, Fernández AS, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol.* 2009;86(2):435–443. doi: 10.1189/JLB.0109046
8. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest.* 2009;119(12):3573–3585. doi: 10.1172/JCI40202
9. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):1–23. doi: 10.1067/mjd.2002.120568
10. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):568–573. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.011
11. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(8):993–1005. doi: 10.1517/13543784.2013.806483
12. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):717–724. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11099.x
13. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
14. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361(9):888–898. doi: 10.1056/NEJMra0707449
15. Ariza ME, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol.* 2013;146(2):131–139. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.004
16. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2175–2183. doi: 10.1038/jid.2009.65
17. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(3):7–26. [Olisova OYu, Anpilogova EM. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(3):7–26. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1162
18. Самцов А.В., Хайрутдинов В.П., Бакулев А.Л., Кубанов А.А., Карамова А.Э., и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 — оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;5:52–63. [Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Kubanov AA, Karamova AE, et al. Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor. Results of phase II clinical trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;5:52–63. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

19. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М., и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):15–28. [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, et al. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019;95(2):15–28. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28

20. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В., и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):54–64. [Bakulev AL, Samtsov AV, Kubanov AA, Khairutdinov VR, Kokhan MM, Artemyeva AV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext. Vestnik dermatologii i venerologii 2019;95(3):54–64. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64

21. Пуч Л., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Морозова М.А., и др. Эффективность и безопасность нового моноклонального антитела к ИЛ-17 нетакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Результаты 54-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования PLANETA. Вестник дерматологии и венерологии 2021;97(4):80–91. [Puig L, Bakulev AL, Kokhan MM, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Morozova MA, et al. Efficacy and safety of netakimab, a novel anti-IL-17 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Results of a 54-week randomized double-blind placebo-controlled PLANETA clinical trial. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):80–91. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1251

22. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Хобейш М.М., Хайрутдинов В.Р., и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):42–52. [Bakulev AL, Samtsov AV, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, Khobeish MM, Khairutdinov VR, et al. Efficacy and safety profile of 2-year netakimab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in terms of the randomized double-blind placebo-controlled BCD-085-7/PLANETA clinical trial. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(2):42–52. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1306

23. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лиля А.М., Переверзина Н.О. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 320 с. [Kruglova LS, Bakulev AL, Korotaeva TV, Lila AM, Pereverzina NO. Psoriasis. M.: GEOTAR-Media; 2022. 320 p. (In Russ.)]

24. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Пritуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., и др. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. М., 2020. [Kubanov AA, Bakulev AL, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinsky MI, Znamenskaya LF, et al. Psoriasis. Federal clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.)]. URL: minzdrav.gov.ru

25. Kubanov A, Bakulev A, Fitileva T, Novoderezhkina E, Gilleteau I, Tian H, et al. Disease Burden and Treatment Patterns of Psoriasis in Russia: A Real-World Patient and Dermatologist Survey. Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8(4):581–592. doi: 10.1007/s13555-018-0262-1

26. Bashyam AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. J Dermatolog Treat. 2020;31(4):317–318. doi: 10.1080/09546634.2020.1742438

27. Yalici-Armagan B, Tabak GH, Dogan-Gunaydin S, Gulseren D, Akdogan N, Atakan N. Treatment of psoriasis with biologics in the early COVID-19 pandemic: A study examining patient attitudes toward the treatment and disease course. J Cosmet Dermatol. 2021;20(10):3098–3102. doi: 10.1111/jocd.14381

Конфликт интересов: финансирование исследования проводилось АО «БИОКАД». А.Л. Бакулев являлся национальным координатором исследования ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pharma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; О.А. Пritуло являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Лео-Фарма», «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» (USB) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; Ж.С. Кунцевич являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Лео-Фарма», «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» (USB), «Пфайзер» (Pfizer) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; А.А. Хотко являлся главным исследователем ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; А.А. Юн-видова являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний АО «БИОКАД», «Янссен» (Janssen), «Лилли» (Eli Lilly), «Новартис» (Novartis) «Санофи» (Sanofi) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; П.В. Городничев являлся главным исследователем ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; О.Р. Зиганшин являлся главным исследователем ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; Н.С. Руднева являлась исследователем ORION: нет конфликта интересов; Е.В. Бильдюк являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; Т.В. Репина являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; В.Ю. Дудко являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «Лилли» (Eli Lilly) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; М.Д. Максимова являлась исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «Лилли» (Eli Lilly) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях.

Conflict of interest: the study was financed by JSC BIOCAD. Andrey L. Bakulev was the national coordinator of the ORION study, received consultant/speaker fees from AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly (Eli Lilly), MSD (MSD), Novartis (Novartis), Pfizer (Pfizer), Sanofi (Sanofi), YUSB and Zeldis Pharma (Zeldis Pharma) and/or participated in research sponsored by them; Olga A. Pritulo was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from Leo-Pharma, AbbVie, Amgen, Janssen, JSC BIOCAD, MSD (MSD), Novartis (Novartis), Sanofi, USB (USB), and/or participated in studies sponsored by them; Zhanna S. Kuntsevich was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from Leo-Pharma, AbbVie, Amgen, Janssen, JSC BIOCAD, Novartis, Sanofi (Sanofi), USB, Pfizer, and/or participated in research sponsored by them; Alkes A. Khotko was the main researcher of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Eli Lilly, MSD (MSD), Novartis, Pfizer, Sanofi and/or participated in their sponsored studies; Anastasiya A. Yunovidova was the principal researcher of ORION, received consultant/speaker fees from JSC BIOCAD, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Sanofi and/or participated in research sponsored by them; Pavel V. Gorodnichev was the principal researcher of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, (Celgene), Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi and/or participated in research sponsored by them; Oleg R. Ziganshin was the principal investigator of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Amgen, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Eli Lilly, MSD (MSD), Novartis, Pfizer, Sanofi and/or participated in their sponsored studies; Natalya S. Rudneva was an ORION researcher: no conflict of interest; Evgeniya V. Bilyduk was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, MSD, Novartis, Sanofi (Sanofi) and/or participated in research sponsored by them; Tatiana V. Repina was the principal researcher of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, MSD, Novartis, Sanofi (Sanofi) and/or participated in research sponsored by them; Valentina Yu. Dudko was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from Janssen, JSC BIOCAD, MSD, Novartis, Sanofi, Eli Lilly and/or participated in research sponsored by them; Marya D. Maksimova was an ORION researcher, received consultant/speaker fees from Janssen, JSC BIOCAD, MSD, Novartis, Sanofi, Eli Lilly and/or participated in research sponsored by them.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Дизайн исследования ORION был утвержден спонсором. Концепция и дизайн статьи — А.Л. Бакулев; сбор материала — О.А. Притуло, А.А. Хотко, Ж.С. Кунцевич, О.Р. Зиганшин, Е.В. Бильдюк, Н.С. Руднева, А.А. Юновидова, П.В. Городничев, Т.В. Репина, В.Ю. Дудко, М.Д. Максимова; написание текста и редактирование — А.Л. Бакулев.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of this article. The ORION study design was approved by the sponsor. The concept and design of the article — Andrey L. Bakulev; collection of material — Olga A. Pritulo, Alkes A. Khotko, Zhanna S. Kuntsevich, Oleg R. Ziganshin, Evgeniya V. Bilyduk, Natalya S. Rudneva, Anastasiya A. Yunovidova, Pavel V. Gorodnichev, Tatiana V. Repina, Valentina Yu. Dudko, Mariya D. Maksimova; text writing and editing — Andrey L. Bakulev.

Информация об авторах

***Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.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

Кунцевич Жанна Сергеевна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7135-9067>; eLibrary SPIN: 5923-4310; e-mail: j_s_k@mail.ru

Хотко Алкес Асланчериевич — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>; eLibrary SPIN: 6929-3790; e-mail: alkes@inbox.ru

Юновидова Анастасия Александровна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN: 6883-3022; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

Городничев Павел Викторович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Зиганшин Олег Раисович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Руднева Наталья Сергеевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>; eLibrary SPIN: 1758-2990; e-mail: Natalya.Rudneva@tularegion.ru

Бильдюк Евгения Владимировна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9069-7718>; eLibrary SPIN: 9541-5160; e-mail: zhenya-kazan@mail.ru

Репина Татьяна Викторовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-9126>; eLibrary SPIN: 3755-8470; e-mail: t.v.repina@mail.ru

Дудко Валентина Юрьевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-1821>; eLibrary SPIN: 8288-4212; e-mail: dudkovalentina@yandex.ru

Максимова Мария Дмитриевна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-0458>; eLibrary SPIN: 7663-8273; e-mail: maryam5129@gmail.ru

Information about the authors

***Andrey L. Bakulev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 19 bldg 1A Marshala Timoshenko street, 121359 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

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

Zhanna S. Kuntsevich — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7135-9067>; eLibrary SPIN: 5923-4310; e-mail: j_s_k@mail.ru

Alkes A. Khotko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>; eLibrary SPIN: 6929-3790; e-mail: alkes@inbox.ru

Anastasiya A. Yunovidova — MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN: 6883-3022; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

Pavel V. Gorodnichev — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Oleg R. Ziganshin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Natalya S. Rudneva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>; eLibrary SPIN: 1758-2990; e-mail: Natalya.Rudneva@tularegion.ru

Evgeniya V. Bilyuk — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9069-7718>; eLibrary SPIN: 9541-5160; e-mail: zhenya-kazan@mail.ru

Tatiana V. Repina — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-9126>; eLibrary SPIN: 3755-8470; e-mail: t.v.repina@mail.ru

Valentina Yu. Dudko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-1821>; eLibrary SPIN: 8288-4212; e-mail: dudkovaletina@yandex.ru

Mariya D. Maksimova — Dermatovenerologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-0458>; eLibrary SPIN: 7663-8273; e-mail: maryam5129@gmail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.08.2023

Принята к публикации: 31.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 01.08.2023

Accepted: 31.10.2023

Published online: 16.11.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv9839>

Опыт применения симультанных операций в дерматологии и косметологии

© Власова А.В.^{1*}, Фатехова Л.Е.², Мартынов А.А.³, Сысоева Т.А.²

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Симультанные (сочетанные, одномоментные) операции — это операции, при которых во время одного оперативного вмешательства одновременно проводится до пяти различных хирургических манипуляций. Согласно статистике ВОЗ, потребность в симультанных операциях есть примерно у трети всех хирургических пациентов. Особенностью медицинских вмешательств в дерматовенерологии и косметологии является неготовность и нежелание пациента испытывать ощутимый болевой дискомфорт во время процедур. Арсенал современной косметологии постоянно пополняется технологиями, не только обеспечивающими убедительные клинические эффекты, но и способными спровоцировать негативное психоэмоциональное состояние у пациента, которому проводят те или иные болезненные манипуляции.

Цель исследования. Отразить опыт частной медицинской организации, которая одна из первых в стране в течение нескольких лет активно внедряет симультанную хирургию в дерматологии.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение, результаты обследования.

Результаты. За 2022 г. в клинике симультанно с врачом-дерматовенерологом было выполнено 32 оперативных вмешательства. Также в клинике регулярно проводятся симультанные операции в следующих комбинациях: гистероскопия (с выскабливанием или без) + удаление доброкачественных меланоцитарных/немеланоцитарных новообразований кожи; оперативное лечение геморроя + удаление папиллом/невусов; оперативное лечение анальной трещины + удаление папиллом/невусов; лазерная вапоризация пилоидального синуса + удаление кондилом; лапароскопическая холецистэктомия + удаление невуусов.

Заключение. Применение симультанных операций в дерматовенерологической практике экономически обосновано и оправдано с учетом современных возможностей анестезиологической помощи, улучшения технического и медикаментозного их обеспечения. Одновременные сочетанные операции исключают психоэмоциональные переживания предстоящего повторного оперативного вмешательства у пациентов и позволяют врачу-хирургу в комфортной обстановке качественно проводить медицинские вмешательства.

Ключевые слова: симультанная хирургия; дерматохирургия; боль; обезболивание; дерматовенерология; косметология

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.

Для цитирования: Власова А.В., Фатехова Л.Е., Мартынов А.А., Сысоева Т.А. Опыт применения симультанных операций в дерматологии и косметологии. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):96–101. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv9839>



<https://doi.org/10.25208/vdv9839>

Experience in the use of simultaneous operations in dermatology and cosmetology

© Anna V. Vlasova^{1*}, Liliya E. Fatehova², Andrey A. Martynov³, Tatyana A. Sysoeva²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. Simultaneous (combined, simultaneous) operations are operations in which up to five different surgical procedures are performed simultaneously during one surgical intervention. According to WHO statistics, about a third of all surgical patients need simultaneous operations. A feature of medical interventions in dermatovenereology and cosmetology is the unwillingness and unwillingness of the patient to experience tangible pain discomfort during the procedures. The arsenal of modern cosmetology is constantly replenished with technologies that not only provide convincing clinical effects, but are also capable of provoking a negative psycho-emotional state in a patient who undergoes certain painful manipulations.

Aims. To reflect the experience of a private medical organization, which is one of the first in the country to actively introduce simultaneous surgery in dermatology for several years.

Materials and methods. Clinical observation, examination results.

Results. In 2022, 32 surgical interventions were performed simultaneously with a dermatovenereologist in this clinic. Also, the clinic regularly performs simultaneous operations in the following combinations: hysteroscopy (with or without curettage) + removal of benign melanocytic/non-melanocytic skin tumors; surgical treatment of hemorrhoids + removal of papillomas/nevi; surgical treatment of anal fissure + removal of papillomas/nevi; laser vaporization of the pilonidal sinus + removal of genital warts; laparoscopic cholecystectomy + removal of nevi.

Conclusion. The use of simultaneous operations in dermatovenerological practice is economically justified and justified, taking into account the modern possibilities of anesthetic care, improving their technical and medical support. Simultaneous combined operations exclude psycho-emotional experiences of the forthcoming repeated surgical intervention in patients and allow the surgeon to conduct high-quality medical interventions in a comfortable environment.

Keywords: simultaneous surgery; dermatosurgery; pain; anesthesia; dermatovenerology; cosmetology

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Vlasova AV, Fatehova LE, Martynov AA, Sysoeva TA. Experience in the use of simultaneous operations in dermatology and cosmetology. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):96–101.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv9839>



■ **Актуальность.** Согласно статистике ВОЗ, потребность в симультанных операциях есть примерно у трети всех хирургических пациентов [1, 7]. Особенностью медицинской вмешательства в дерматовенерологии и косметологии является неготовность и нежелание пациента испытывать ощутимый болевой дискомфорт во время процедур. Арсенал современной дерматокосметологии постоянно пополняется технологиями, не только обеспечивающими убедительные клинические эффекты, но и способными спровоцировать негативное психоэмоциональное состояние у пациента, которому проводят те или иные болезненные манипуляции.

Цель исследования — описание опыта симультанной хирургии в дерматовенерологии и косметологии на примере одной из частных медицинских организаций

Материалы и методы исследования: клиническое наблюдение, результаты обследования.

Международная организация по изучению боли (IASP) определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения. То есть боль — это многогранный феномен с сенсорным, физиологическим, когнитивным, аффективным, поведенческим и духовным компонентами. В XX в. достижения иммуногистохимии, нейрофармакологии и нейрофизиологии позволили совершить величайшие открытия в области анатомии, физиологии и патофизиологии боли. Идентификация рецепторов и процессов, участвующих в формировании и передаче боли, способствовала разработке новых средств и методов, обеспечивающих перспективные и более эффективные подходы к контролю над болью. Широкое внедрение малоинвазивных хирургических, а также инъекционных косметологических методик в практическую деятельность привело к необходимости оптимизации процедуры обезболивания [2, 9].

Попытки различными способами добиться снижения болевой чувствительности области операционной раны имеют многовековую историю. Создание эффективных методов местной анестезии стало возможным благодаря введению в практику шприца (A. Wood и G. Pravaz, 1853), полый иглы (F. Rynd, 1845), а также прежде всего открытию местноанестезирующего действия кокаина, который был подробно изучен русским ученым В.К. Анрепом (1879). В.К. Анреп вводил кокаин при помощи подкожных инъекций и первым применил его для обезболивания. Появление синтезированного в 1905 г. А. Эйнгорном (A. Einhorn) новокаина, препарата значительно менее токсичного, чем кокаин, способствовало разработке различных вариантов инфильтрационной и регионарной анестезии [3].

Анестезия возникает вследствие прекращения проведения импульсов по чувствительным нервным волокнам или блокады рецепторов. Анестезирующие вещества, существенно не меняя потенциал покоя нервных волокон, угнетают процессы генерации и распространения потенциала действия. Раздражение перестает повышать проницаемость для ионов Na^+ и K^+ , и происходит своего рода стабилизация мембраны. Этот эффект связан со способностью местных анестетиков проникать в липидные слои клеточной мембраны [4].

Кожная боль, в основном острая, возникает вследствие физических, химических или термических травм, но может быть и хронической. Боль не так часто встречается при кожных заболеваниях (главным образом

при обширных эрозивно-язвенных и некротических поражениях кожи, в частности при пузырчатках, синдроме Лайелла и др.); боль сопровождает неврологические или нейрокосметические заболевания. Внешние болевые раздражители, а также многочисленные биологически активные вещества, такие как брадикинин, гистамин, серотонин, простагландины, интерлейкин-1 и др., способны модифицировать или индуцировать активацию ноцицептора. Наиболее изученным и важным посредником боли в настоящее время является вещество Р. Описаны также другие медиаторы боли: CGRP, соматостатин, глутамат и др.

Основными «болевыми триггерами» в косметологии выступают все инъекционные методики (мезотерапия, контурная пластика, биоревитализация, нитевые технологии, PRP-терапия и др.), лазерные и IPL-процедуры, РЧ-микротоковый лифтинг, дермабразия, химические пилинги. По сути, любая из перечисленных процедур оказывает выраженное стимулирующее действие на все типы ноцицепторов — химические, механические и термические.

Лазерное высокоэнергетическое воздействие на кожный покров способно вызывать острые болевые ощущения. Соматосенсорная система мгновенно реагирует на трансдукцию ноцицептивного сигнала вследствие интенсивной запредельной стимуляции полимодальных ноцицепторов, в первую очередь термических [5].

Существуют три основных типа местной анестезии: терминальная (поверхностная), инфильтрационная и регионарная. Все они различаются по месту достигаемой блокады нервных проводников и методам ее достижения. Терминальная анестезия является преимущественно анестезией нервных окончаний, возникает при непосредственном контакте с вызывающим анестезию агентом.

Выбор эффективного местного анестетика для инвазивных дерматологических и косметологических процедур — непростая задача для практикующих специалистов. Какой вид анестезии использовать, зависит от ряда факторов, в том числе от особенностей пациента, возраста, наличия беременности, состояния здоровья, аллергического анамнеза, текущего приема лекарственных средств, сопутствующих заболеваний, типа процедуры и ее продолжительности, предпочтений пациента (боязнь иглы), опыта врача и др.

Особенность медицинских услуг в дерматологии и косметологии — неготовность и нежелание пациента испытывать ощутимый болевой дискомфорт во время процедур. Но реалии современной косметологии, в частности, таковы, что все чаще и больше ее арсенал пополняется технологиями, не только обеспечивающими убедительные клинические эффекты, но и способными спровоцировать негативное психоэмоциональное состояние у пациента, которому проводят те или иные болезненные процедуры.

По сути, анестезия в практике врача преследует следующие основные цели:

- снизить болевую чувствительность и устранить негативный эмоциональный фон у пациента во время манипуляции, связанный с болью, тревогой, нахождением в лечебном учреждении;
- создать комфортные условия для работы врача;
- обеспечить безопасность для жизни пациента;
- снизить риск, связанный с проведением процедуры, обусловленный прежде всего произвольным

движением и возможностью повреждения окружающих тканей (что в большей степени характерно для педиатрической практики) либо неправильным выполнением манипуляции.

В связи с этим к лекарственным препаратам, используемым для местной анестезии, предъявляются такие требования, как высокая эффективность и продолжительность анестезирующего эффекта, низкая аллергенность, минимальный риск системных токсических реакций, кратчайшие сроки наступления местно-анестезирующего действия, обратимость данного действия, а также, что немаловажно, удобство применения как для врача, так и для пациента.

Лекарственные препараты, соответствующие указанным критериям, существуют, но в ситуации обширного поражения (большого объема предстоящего инвазивного вмешательства), а также в случаях непереносимости местных анестетиков возникают трудности при организации оказания медицинской помощи.

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) выпустило рекомендацию относительно риска опасных побочных эффектов, связанных с применением местных анестетиков для косметических процедур. В ней указано, что местные анестетики иногда применяют с использованием неутвержденных способов и в дозах, которые могут представлять серьезный риск для здоровья и жизни пациента (российские дерматовенерологи и косметологи тоже регулярно практикуют это). В частности, сообщено о двух смертельных случаях, связанных с нанесением топических анестетиков на область кожи голени с целью обезболивания во время лазерной эпиляции. Пациентки по указанию специалистов нанесли местный анестетик под окклюзионную повязку, чтобы усилить действие анестезии. У обеих пациенток возникли судороги, коматозное состояние с последующим летальным исходом из-за токсических эффектов анестетиков. Как выяснилось впоследствии, в указанных случаях использовались кремы с высокой концентрацией и избыточным количеством лидокаина и тетракаина (гель 10% лидокаина + 10% прилокаина в первом случае и гель 6% лидокаина + 6% тетракаина в другом). В связи с этим в 2006 г. FDA выпустило официальное предупреждение о потенциальной опасности побочных эффектов, которые вызывают препараты, содержащие смесь эфирных и амидных местных анестетиков. Также FDA были обозначены активные ингредиенты продуктов, не рекомендованные в качестве топических анестезирующих средств: бензокаин 20% + тетракаин 4% + лидокаин 6%; лидокаин 10% + тетракаин 10%; лидокаин 30% + прилокаин 2% + тетракаин 4%; лидокаин 15% + прилокаин 5%; лидокаин + прилокаин + тетракаин [5].

Увеличение спроса на эффективные и безболезненные процедуры стимулировало поиск идеального метода анестезии. Пациенты ожидают быстрых и «впечатляющих» результатов от медицинских процедур. Чтобы удовлетворить эти потребности, в дерматовенерологии и косметологии проводится постоянный поиск «идеальных» анестетиков и подходов, которые должны не только быть эффективными, но и обладать минимальным риском развития любых нежелательных эффектов.

Любое восприятие боли субъективно. Поэтому не существует «прибора» для объективного измерения боли, которую ощущает конкретный пациент. Вместе с тем, по нашим наблюдениям, восприимчивость к боли

у лиц женского пола выше, а болевой порог ниже; у лиц мужского пола — восприимчивость к боли ниже, а болевой порог выше. При этом независимо от пола пациенту требуется психологическая подготовка к проведению безболезненных процедур.

Также следует упомянуть и об очень редком, но имеющем место быть осложнении в виде боли после проведенной биопсии. Интенсивность боли может быть различной. Около 30% пациентов во время и после проведенной процедуры испытывают боль слабой или умеренной интенсивности. Реже встречаются сильные боли [5].

Поскольку хирургическая техника и оперативнотехнические приемы не роботизированы, эффективность лечения и соответствующие результаты операций (воздействия) не определяются «универсальностью» или «уникальностью» метода либо методики, а всецело зависят от тактических подходов к лечебному процессу, обусловлены выбором хирургической аппаратуры и методологическими и техническими приемами и методиками при оптимальном использовании их преимуществ специализированным персоналом с опытом работы в данной хирургической практике. При этом потребность в дерматохирургии в стране высока. Так, на территории Нижегородской области в 2016 г. был проведен анализ 9777 медицинских карт амбулаторного больного (форма 025/у-04) первичных пациентов Нижегородской областной косметологической поликлиники за 2013–2015 гг.; изучены уровень, структура, динамика заболеваемости. По итогам анализа было установлено, что в структуре косметологических процедур по обращаемости 61,2% составляет дерматохирургия [6].

Понятие «симультанная операция» (от англ. *simultaneously* — одновременность) введено в 1971 г. Reifferscheid. В отечественной литературе в 1976 г. Л.И. Хнох и И.Х. Фельшнер впервые применили термин «симультанные операции» и дали ему определение. В настоящее время под симультанными операциями понимают хирургическое вмешательство, производимое одновременно на двух или более органах, по поводу этиологически не связанных между собой заболеваний. Симультанные (сочетанные, одномоментные) операции — это операции, при которых во время одного оперативного вмешательства одновременно проводится до пяти различных хирургических манипуляций. Традиционно такие операции используются в общей хирургии, гинекологии, сосудистой и пластической хирургии. Главное их преимущество — возможность уменьшить нагрузку на организм пациента, сократить время лечения и восстановления [8].

Основным преимуществом проведения симультанной операции является минимизация негативных последствий от наркоза. Так как в ходе одного сеанса удается провести лечение сразу нескольких патологий, снижается лекарственная нагрузка на организм, уменьшается область воздействия и степень травматизации тканей, а также удается избежать повторного восстановительного периода.

Часто болезненность процедуры вынуждает пациентов откладывать ее даже при наличии серьезных медицинских показаний. Проведение одномоментного хирургического вмешательства позволяет уменьшить стресс пациента, вызванный боязнью медицинских манипуляций и наркоза. Также снижаются расходы на лечение, поскольку нет необходимости многократной предоперационной подготовки, пребывания в стационаре

Таблица 1. Частота выполнения симультанных операций с участием дерматовенеролога, 2018–2022 гг.
Table 1. The frequency of performing simultaneous operations with the participation of a dermatovenerologist, 2018–2022

Год	Количество симультанных операций
2018	21
2019	25
2020	12
2021	36
2022	32

и повторного наркоза. Также уменьшаются расходы на проведение лечения.

Решение о необходимости проведения одномоментной операции принимается совместно несколькими профильными специалистами в области хирургии и врачом-анестезиологом на основании всестороннего обследования по поводу основного и сопутствующих заболеваний. Для проведения такой работы сейчас у специалистов есть все условия: широкие диагностические возможности практической медицины; высокотехнологичное анестезиологическое и реанимационное обеспечение операций и периода выхаживания; широкое внедрение ультразвука, электрокоагуляции, сшивающих аппаратов и других технических средств, которые делают хирургические вмешательства менее травматичными и более быстрыми по времени выполнения.

Мы бы хотели поделиться опытом частной медицинской организации, которая одна из первых в стране в течение нескольких лет активно внедряет симультанную хирургию в дерматологии. Внедрение в практическую деятельность рассматриваемой организации симультанной хирургии оказалось очень востребованным видом вмешательств для пациентов дерматовенерологического и косметологического профилей — их удовлетворенность оказанной медицинской помощью возросла в разы.

Впервые симультанная операция в данной клинике проведена в 2018 г.: под эндотрахеальным наркозом выполнено удаление двух фиброаденом молочной железы и радиоволновое удаление множественных папиллом шеи, подмышечных и паховых областей. С учетом полученных результатов проведенного вмешательства и востребованности на рынке медицинских услуг подобная тактика ведения пациентов получила широкое распространение (табл. 1).

По нашим наблюдениям из хирургической и гинекологической патологии преобладают доброкачественные новообразования молочной железы, грыжи передней брюшной стенки, желчнокаменная болезнь, доброкачественные новообразования органов малого таза (кисты яичников, патология эндометрия, миома матки), геморроидальная болезнь, эпителиальный копчиковый ход и т.д. Из дерматовенерологической патологии при си-

мултанным подходе чаще всего встречались папилломы, меланоцитарные невусы, кондиломы, дерматофиброма, себорейные кератомы.

Особый интерес представляет случай одновременной работы трех специалистов — под эндотрахеальным наркозом были выполнены геморроидэктомия, циркумцизио и удаление невусов в области грудной клетки и лица.

Типичный клинический случай симультанного вмешательства в дерматовенерологии: пациентке Б. 32 лет три года назад удаляли аногенитальные бородавки. В связи с тем что она испытывала болезненные ощущения во время лазерной деструкции, процедура не была выполнена в полном объеме. Обратилась в клинику повторно для планового оперативного вмешательства — удаления фиброаденомы правой молочной железы. Одновременно пациентку продолжало беспокоить наличие аногенитальных бородавок и множественных акрохордонов в подмышечных впадинах. Пациентке была выполнена операция по удалению фиброаденомы молочной железы, а также аногенитальных бородавок и папиллом в полном объеме.

В клинике регулярно проводят симультанные операции в следующих комбинациях:

- гистероскопия (с выскабливанием или без) + удаление папиллом/невусов;
- оперативное лечение геморроя + удаление папиллом/невусов;
- оперативное лечение анальной трещины + удаление папиллом/невусов;
- лазерная вапоризация пилонидального синуса + удаление кондилом;
- лапароскопическая холецистэктомия + удаление невусов.

Таким образом, применение симультанных операций в дерматовенерологической практике экономически обосновано и оправдано с учетом современных возможностей анестезиологической помощи, улучшения технического и медикаментозного обеспечения.

Одновременные сочетанные операции исключают психоэмоциональные переживания предстоящего повторного оперативного вмешательства у пациентов и позволяют врачу-хирургу в комфортной обстановке качественно проводить медицинские вмешательства. ■

Литература/References

1. Пучков К.В., Баков В.С., Иванов В.В. Симультанные лапароскопические оперативные вмешательства в хирургии

и гинекологии. М.: Медпрактика, 2005. 168 с. [Puchkov KV, Bakov VS, Ivanov VV. Simultaneous laparoscopic surgical inter-

ventions in surgery and gynecology. Moscow: Medpraktika; 2005. 168 p. (In Russ.)]

2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Бахтадзе М.А. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. Российский журнал боли. 2020;18(4):5–7. [Yahno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davidov OS, Bahtadze MA. New definition of pain by the international association for the study of pain. Russian Journal of Pain. 2020;18(4):5–7. (In Russ.)] doi: 10.17116/pain2020180415

3. Рабинович С.А., Севбитов А.В., Васильев Ю.Л. Периодизация истории регионарного обезболивания в медицине. Эндодонтия today. 2015;13(4):52–56. [Rabinovich SA, Sevbitov AV, Vasilyev UL. Periodization of the history of regional anesthesia in medicine. Endodontics today. 2015;13(4):52–56. (In Russ.)]

4. Зиганшин О.Р. Сравнение эффективности и безопасности топических местных анестетиков при поверхностных хирургических вмешательствах в дерматологии. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(6):53–60. [Ziganshin OR. Comparison of the efficacy and safety of topical local anesthetics used for surface surgery in dermatology (in Russian only). Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2018;17(6):53–60. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181706153

5. Шептий О.В. Применение анестезирующего крема лидокаин/прилокаин для лазерных процедур в дерматологии и косметологии. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):113–121. [Sheptiy OV. The use of lidocaine/prilocaine anesthetic cream for laser procedures in dermatology and cosmetology. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2020;19(1):113–121. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20201901113

6. Позднякова М.А., Красильникова О.Н. Структура обращаемости и косметологических процедур в условиях специализированной областной поликлиники. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(5):539–547. [Pozdnyakova MA, Krasil'nikova ON. Pattern of demand and cosmetology procedures in a specialized regional outpatient clinic. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2019;18(5):539–547. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918051539

7. Хатьков И.Е., Диланян О.Э. Одновременные эндовидеохирургические операции в урологической практике. Эндоскопическая хирургия. 2011;17(3):33–40. [Khat'kov IE, Dilanian OE. Simultaneous endovideosurgical procedures in urology. Endoscopic Surgery. 2011;17(3):33–40. (In Russ.)]

8. Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Матюхин В.В., Климович И.Н., Арутюнян А.Г. Современные подходы к симультанным операциям (показания, алгоритмы выполнения, осложнения). Вестник ВолгГМУ. 2021;2(78):28–36. [Golbrayh VA, Maskin SS, Matuhin VV, Klimovich IN, Arutunyan AG. Modern approaches to simultaneous operations (indications, execution algorithms, complications). Vestnik VolgGMU. 2021;2(78):28–36. (In Russ.)] doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-28-36

9. Кубанова А.А., Мартынов А.А., Власова А.В. Вековой опыт отечественной дерматовенерологии. Этапы развития кожно-венерологической помощи населению (часть I). Вестник дерматологии и венерологии. 2017;6:12–21. [Kubanova AA, Martynov AA, Vlasova AV. A hundred years' experience in national dermatovenereology. Stages of development of dermatovenereological care for the population (Part I). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;6:12–21. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-12-21

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — А.В. Власова, Л.Е. Фатехова, А.А. Мартынов, Т.А. Сысоева.

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, collection and processing of material, text writing, editing — Anna V. Vlasova, Liliya E. Fatehova, Andrey A. Martynov, Tatyana A. Sysoeva.

Информация об авторах

*Власова Анна Васильевна — к.м.н.; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avla@mail.ru

Фатехова Лилия Евгеньевна — ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6238-511X>; e-mail: lili657.fatehova@yandex.ru

Мартынов Андрей Александрович — д.м.н., профессор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Сысоева Татьяна Александровна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-4106>; eLibrary SPIN: 1919-6461; e-mail: dysser@yandex.ru

Information about the authors

*Anna V. Vlasova — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 8 bldg 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avla@mail.ru

Liliya E. Fatehova — Resident; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6238-511X>; e-mail: lili657.fatehova@yandex.ru

Andrey A. Martynov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Tatyana A. Sysoeva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-4106>; eLibrary SPIN: 1919-6461; e-mail: dysser@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 15.05.2023

Принята к публикации: 26.09.2023

Опубликована онлайн: 19.10.2023

Submitted: 15.05.2023

Accepted: 26.09.2023

Published online: 19.10.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv14872>

Новый случай лепры, выявленный на территории Российской Федерации

© Кубанов А.А.¹, Рахматулина М.Р.¹, Левичева Ю.Ю.¹, Кондрахина И.Н.¹, Кузнецов О.Е.¹, Смольяникова В.А.^{1,2}, Грекова Е.В.², Карамова А.Э.^{1*}

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В статье описан новый случай лепры, выявленный в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России у гражданина Республики Чад (эндемичного по лепре региона), студента 24 лет. Пациент в 2019 г. получил разрешение на пребывание в Российской Федерации с образовательной целью, поступил в один из федеральных вузов и учился в г. Москве, проживая в общежитии. В течение этих лет обращался в различные клиники с жалобами на высыпания на коже и иные симптомы, характерные для лепры, без эффекта от назначенного лечения. В 2023 г. после обращения в клинику кожных болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова был первый раз направлен в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с подозрением на лепру. Проведенное обследование, включая бактериоскопическое исследование скарификатов кожи и патоморфологическое исследование биоптатов кожи, а также ярко выраженная клиническая картина подтвердили диагноз: А30.5 Лепра. Многобактериальная форма. Лепроматозный тип. Активная стадия. Представленный случай свидетельствует об отсутствии остороженности в отношении лепры, особенно у врачей, проводящих медицинские обследования иностранных граждан, для получения разрешения на пребывание в Российской Федерации, что может явиться причиной распространения на территории страны опасных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: лепра; *M. leprae*; бактериоскопическое исследование; эпидемиологический анамнез; эндемичный регион

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00002-23-00 «Оценка эффективности современных схем химиотерапии лепры и поиск путей их совершенствования» на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг.

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Левичева Ю.Ю., Кондрахина И.Н., Кузнецов О.Е., Смольяникова В.А., Грекова Е.В., Карамова А.Э. Новый случай лепры, выявленный на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):102–110. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14872>



<https://doi.org/10.25208/vdv14872>

Case report of leprosy in the Russian Federation

© Alexey A. Kubanov¹, Margarita R. Rakhmatulina¹, Yuliya Y. Levicheva¹, Irina N. Kondrakhina¹, Oleg E. Kuznetsov¹, Vera A. Smolaynikova^{1,2}, Ekaterina V. Grekova², Arfenya E. Karamova^{1*}

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

A clinical case of leprosy diagnosis in a citizen of the Republic of Chad (lepra-endemic region), a 24 year old male, student is presented. In 2019 the patient received permission to stay in the Russian Federation for educational purposes, entered one of the federal universities, and studied in Moscow, living in a hostel. During these years, he applied to various clinics, complaining of skin rashes and other symptoms characteristic of leprosy, without the effect of the prescribed treatment. In 2023, after contacting the clinic of skin diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), was first sent to the The Federal State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia with suspicion of leprosy. The results of clinical and laboratory studies including bacterioscopic examination of skin scarifications and pathohistological study of the skin confirmed the diagnosis: A30.5 Leprosy, multibacterial form, lepromatous type, active stage. This case presentation testifies to the lack of alertness regarding leprosy, especially among doctors conducting medical examinations of foreign citizens in order to obtain permission to stay in the Russian Federation, which may cause the spread of dangerous infectious diseases on the territory of the Russian Federation.

Keywords: Leprosy; *M. leprae*; bacterioscopic examination; epidemiological history; endemic region

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 of the state task of the Federal State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia No. 056-00002-23-00 “Evaluation of the effectiveness of modern chemotherapy regimens for leprosy and the search for ways to improve them” for 2023 and for the planned period of 2024 and 2025.

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: Kubanov AA, Rakhmatulina MR, Levicheva YY, Kondrakhina IN, Kuznetsov OE, Smolaynikova VA, Grekova EV, Karamova AE. Case report of leprosy in the Russian Federation. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):102–110. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14872>



Актуальность

Лепра (болезнь Хансена) — системное хроническое гранулематозное заболевание инфекционной природы, вызываемое патогенными для человека *Mycobacterium leprae* и *M. lepromatosis*, с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы [1]. Лепра является эндемичным заболеванием в более чем 100 странах, ежегодно в мире регистрируются более 200 тыс. новых случаев заболевания, и более 4 млн человек имеют инвалидизирующие осложнения лепры [2, 3]. В эндемичных по лепре странах показатели заболеваемости не снижаются, несмотря на активное глобальное внедрение комбинированной терапии Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

На территории Российской Федерации случаи заболевания лепрой редки и носят устойчивый спорадический характер. Эндемичными очагами являются Нижнее Поволжье, Северный Кавказ, Сибирь, Дальний Восток [4, 5]. По состоянию на 1 января 2023 г. в Российской Федерации проживали 134 человека, перенесших лепру, из них в зоне курации ФКУ «Терской лепрозорий» Минздрава России — 23 человека, ГБУЗ Астраханской области «Областной кожно-венерологический диспансер» — 88 человек, Сергиево-Посадского филиала ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России — 23 человека.

Значимую роль в распространении заболевания играет миграция населения [1]. Появление новых случаев лепры в Российской Федерации связано прежде всего с увеличением потока мигрантов из эндемичных по лепре стран [6].

Описание случая

В начале июня 2023 г. пациент С., 1999 г.р., обратился за консультацией в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, где для исключения лепры было рекомендовано проведение обследования в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

В ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России С. обратился с жалобами на высыпания на коже лица, туловища и конечностей, снижение чувствительности в конечностях, затрудненное дыхание, носовые кровотечения. Считает себя больным с января 2020 г., когда впервые отметил появление высыпаний на коже лица. Субъективных ощущений в виде болезненности или зуда не отмечал, первоначально к врачу не обращался. Спустя полгода пациент отметил распространение высыпаний, появление пятен на лице, туловище, верхних и нижних конечностях, присоединение частых носовых кровотечений. Самостоятельно обращался за консультацией в различные медицинские организации к врачам-дерматовенерологам, которыми устанавливались диагнозы «красный плоский лишай», «лимфома?», при этом положительная динамика кожного процесса на фоне проводимой терапии отсутствовала, количество патологических элементов на коже увеличивалось.

Эпидемиологический анамнез. Пациент — уроженец Республики Чад (Центральная Африка). Прибыл в Российскую Федерацию в 2019 г. с целью обучения в вузе, на момент въезда на территорию страны наличие клинических проявлений заболевания отрицает. В настоящее время является студентом III курса, проживает в г. Москве в студенческом общежитии с двумя

однокурсниками. С 2019 г. за пределы Москвы не выезжал. Контакт с больными лепрой категорически отрицает.

Результаты физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований

Объективно: общее состояние больного удовлетворительное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено, одышки нет. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота дыхательных движений — 16 в минуту, пульса — 82 удара в минуту. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Стул регулярный.

Локальный статус: кожный патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Высыпания располагаются в области лица, туловища, верхних и нижних конечностей, имеют полиморфный характер, представлены множественными пятнами, бляшками, папулами и бугорками (лепромами). На коже лица в области лба, щек — пятна фиолетового оттенка, на коже крыльев носа и щек — узелковые элементы плотной, эластичной консистенции размером 3–5 мм (рис. 1), в области ушных раковин на фоне глубокой инфильтрации кожи — единичные узелки (рис. 2). Разреженность в области бровей и ресниц не наблюдается. На коже верхних конечностей локализуются множественные эритематозные пятна, некоторые с осветленным центром, сливающиеся между собой, образующие полициклические фигуры (рис. 3).

На коже в области локтевого сустава наблюдаются множественные безболезненные бугорки плотной эластичной консистенции (лепромы) размером 1–2 мм, резко ограниченные от окружающей кожи (рис. 4). На коже разгибательной поверхности нижней трети предплечья локализуются бляшки кольцевидной формы с резко очерченным валикообразным краем, состоящим из сгруппированных папул, цен-



Рис. 1. Поражение кожи лица: а — синошно-фиолетовые пятна в области лба и щек; б — узелковые элементы размером 3–5 мм на коже крыльев носа, лба и щек

Fig. 1. Facial skin lesions: а — violaceous macules in the forehead and cheeks; б — papules 3–5 mm in size on the skin of the wings of the nose, forehead and cheeks



Рис. 2. Инфильтрация мочек ушей, единичные узелки на коже ушных раковин
 Fig. 2. The infiltration of the earlobes, single papules on the skin of the auricles



Рис. 3. Множественные эритематозные пятна, некоторые с высветленным центром, сливающиеся между собой на коже плечей
 Fig. 3. Multiple erythematous patches, some with a bright center, merging together on the skin of the shoulders



Рис. 4. Лепромы на коже в области локтевого сустава размером 1–2 мм, резко ограничены от окружающей кожи, плотной эластичной консистенции, безболезненны
 Fig. 4. Lepromas on the skin in the area of the elbow joint 1–2 mm in size, well demarcated from the surrounding skin, dense elastic consistency, painless



Рис. 5. Бляшки кольцевидной формы с резко очерченным валикообразным краем, гипопигментированым и атрофичным центром на коже разгибательной поверхности нижних третей предплечий
 Fig. 5. Ring-shaped plaques with well demarcated ridge-like edge, hypopigmented and atrophic center on the skin of the extensor surface of the lower third of the forearm

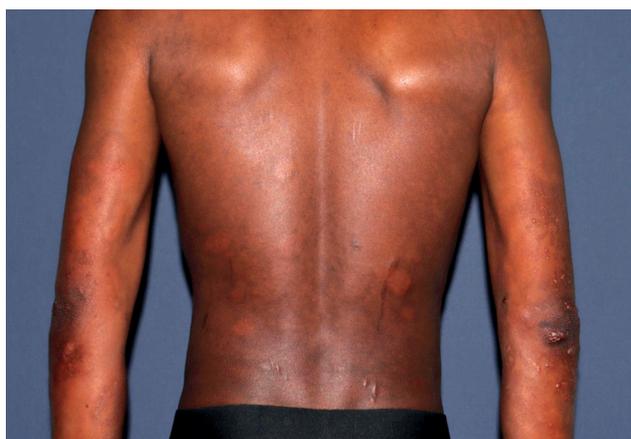


Рис. 6. Инфильтрация и лихенификация кожи кистей
 Fig. 6. Infiltration and lichenification of the skin of the hands





а



б

Рис. 7. Эритематозные и гиперпигментные пятна с фиолетовым оттенком на коже живота и грудной клетки (а) и спины (б)
Fig. 7. Erythematous and hyperpigmented patches with a purple tint on the skin abdomen, chest (a) and back (b)



Рис. 8. Множественные бугорки (лепромы) размером 2–3 мм на коже голени
Fig. 8. Multiple tubercles (lepromas) 2–3 mm in size on the skin of the legs

ральная часть бляшек слегка гипопигментирована и атрофична (рис. 5). Кожа кистей рук инфильтрирована с лихенификацией (рис. 6). Высыпания на коже тела в области живота, грудной клетки, спины, ягодиц и нижних конечностей представлены в виде эритематозно-гиперпигментных пятен фиолетового оттенка, различных размеров и конфигураций, расположенных симметрично билатерально (рис. 7). На коже голени локализуются множественные безболезненные бугорки плотной эластичной консистенции (лепромы) размером 2–3 мм, резко ограниченные от окружающей кожи (рис. 8).

Волосистая часть головы, подмышечные и подколенные ямки, кожа промежности — без патологических изменений. Рефлекторный дермографизм ослаблен.

Изменения со стороны периферической нервной системы: при пальпации периферические (заднеушные, локтевые, малоберцовые) нервные стволы не утолщены, безболезненны. Температурная и болевая чувствительность нарушена в дистальных отделах конечностей по полиневротическому типу «высоких чулок и перчаток» (до нижней трети предплечья на верхних конеч-

ностях, до колена на нижних конечностях), тактильная чувствительность сохранена.

Мышечная сила на правой руке снижена по сравнению с левой (тест на сопротивление в состоянии сжатия пальцев рук). Трофических язв, контрактур нет.

Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — без патологии.

Проведены лабораторные исследования для диагностики сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции: антикардиолипиновый тест, определение суммарных антител к вирусу гепатита С, HBs-антигена, антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 и антигену р-24. Получен положительный результат на HBs-антиген, в том числе в подтверждающем тесте. Результаты остальных лабораторных исследований — отрицательные.

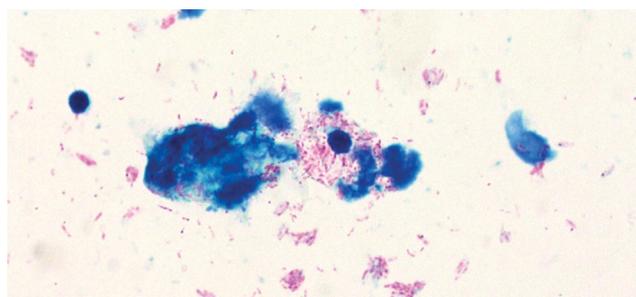
При микроскопическом (бактериоскопическом) исследовании скарификатов кожи обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в виде палочек — гомогенных и зернистых форм, представленных единичными экземплярами и скоплениями в виде глобул (табл. 1, рис. 9). Количество кислотоустойчивых микобактерий в мазках оценивалось по 6-балльной системе с определением бактериоскопического индекса (БИН). Средний бактериоскопический индекс составил 3,17; морфологический индекс, который имеет значение для дальнейшей оценки результатов лечения пациента, — 2,12 (гомогенные формы — 68%; зернистые формы — 32%).

При проведении морфологического исследования отмечалось тотальное замещение сосочкового слоя дермы сливающимися друг с другом гранулемами, состоящими преимущественно из эпителиоидных клеток, макрофагов и лимфоцитов. Инфильтрат не распространялся на эпидермис, который был умеренно атрофичен с незначительным гиперкератозом. В более глубоких отделах дермы располагались четко отграниченные гранулемы, состоящие из гистиоцитов, лимфоцитов и пенистых клеток. Стенки сосудов были утолщены как в результате отека и набухания эндотелия, так и за счет инфильтрации стенок и периваскулярных пространств лимфоцитами и макрофагами. Также отмечались отек, дистрофические изменения и воспалительная инфильтрация нервных волокон. При окраске по Цилю–Нильсену в отдельных клетках были видны

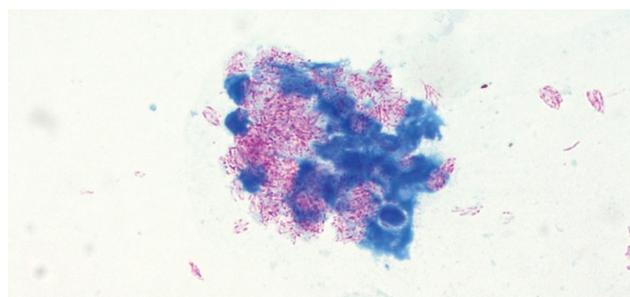
Таблица 1. Результаты микроскопического исследования скарификатов кожи и соскоба слизистой носа
Table 1. The results of microscopic examination of skin scarifications and scrapings of the nasal mucosa

Локализация	Результат
Мочки правого и левого уха	Обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, БИН = 4
Область надбровной дуги справа	Обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, БИН = 4
Область крыльев носа слева	Обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, БИН = 3
Область правого предплечья	Обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, БИН = 4
Область правого колена	Обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, БИН = 4
Слизистая оболочка носа (перегородка справа и слева)	Кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены

Примечание. БИН — бактериоскопический индекс.

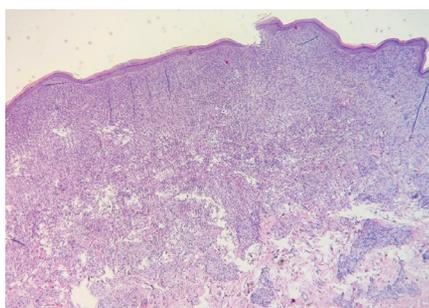


а

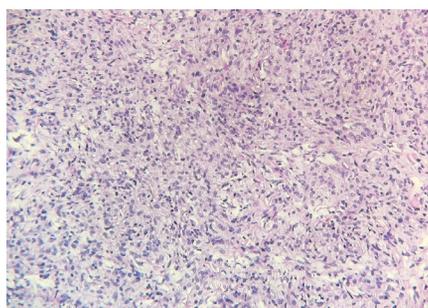


б

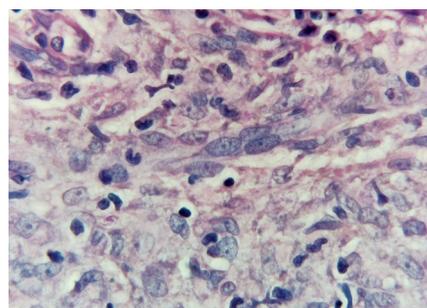
Рис. 9. Микроскопическое исследование скарификатов кожи. а, б — одиночно расположенные и скопления бактерий в форме палочек, окрашенных в красный цвет, разные поля зрения. Окраска по методу Циля–Нильсена, ×1000 с иммерсией
Fig. 9. Microscopic examination of skin scarifications. а, б — singly located and clusters of bacteria in the form of rods, painted in red, different fields of view. Ziehl–Nielsen staining, ×1000 with immersion



а



б



в

Рис. 10. Лепра — патоморфологическое исследование кожи: а — окраска гематоксилин-эозином, ×50; б — окраска гематоксилин-эозином, ×200; в — окраска по методу Циля–Нильсена, ×1000
Fig. 10. Leprosy — pathological examination of the skin: а — staining with hematoxylin-eosin, ×50; б — staining with hematoxylin-eosin, ×200; в — staining according to the Ziehl–Nielsen method, ×1000

скопления положительно окрашенных палочковидных бактерий. Морфологическая картина соответствовала клиническому диагнозу «лепра» (рис. 10).

На основании клинической картины и результатов лабораторных исследований пациенту был установлен диагноз: Лепра. Многобактериальная форма. Лепроматозный тип. Активная стадия. Осложнения основного заболевания: специфическая полинейропатия, медленно прогрессирующее течение. Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В.

Пациент был госпитализирован, назначен курс терапии: рифампицин, дапсон.

У контактных лиц при обследовании клинических и лабораторных (микроскопических) признаков лепры выявлено не было, после проведения профилактического лечения они были переведены на амбулаторное диспансерное наблюдение.

Обсуждение

В 2021 г. число иностранных граждан и лиц без гражданства, поставленных на миграционный учет в Российской Федерации, составило 13 384 940 человек [7], среди них большое количество граждан из эндемичных по лепре стран. Несмотря на то что Российская

Федерация является неэндемичной по лепре страной, за период с 2017 по 2022 г. на ее территории было выявлено 14 новых случаев заболевания. Длительный инкубационный период лепры, составляющий от 2 до 4 лет (возможно варьирующие от нескольких месяцев до 20 лет и более), создает значительные сложности в выявлении инфицированных лиц и проведении противэпидемических мероприятий [6, 8]. Отдельные выявленные в последние годы больные, судя по анамнезу и клиническим проявлениям, страдали лепрой от 10 до 20 лет, не получая лечения, т.е. оставаясь эпидемиологически опасными для окружающих.

В соответствии с п. 9 ст. 7 приложения 1 к приказу Минздрава России от 19 ноября 2021 г. № 1079н «Об утверждении Порядка проведения медицинского освидетельствования, включая проведение химико-токсикологических исследований наличия в организме иностранного гражданина или лица без гражданства наркотических средств или психотропных веществ либо новых потенциально опасных психоактивных веществ и их метаболитов, на наличие или отсутствие у иностранного гражданина или лица без гражданства инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих, и заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) ...» для подтверждения диагноза лепры проводятся осмотр врачом-дерматовенерологом и бактериоскопическое исследование соскоба слизистой оболочки носа (при наличии медицинских показаний). Однако в отличие от многих инфекционных заболеваний лепра имеет длительный инкубационный период и многообразие клинических проявлений, что весьма затрудняет раннюю диагностику. На момент обследования инфицированное лицо может не иметь клинических проявлений, но являться потенциальным источником распространения заболевания при выделении *M. leprae*.

В Республике Чад распространенность заболевания составляет менее 1 случая на 10 тыс. жителей, что является порогом ликвидации, установленным ВОЗ. Вместе с тем пять районов страны (Адре, Абеше, Абудейя, Куку и Бебеджия), где показатель распространенности превышает 1 случай на 10 тыс. жителей, в 2019 г. были определены как эндемичные. Эпидемиологические исследования, проведенные в Республике Чад, свидетельствуют о персистенции болезни и отсрочке диагностики и лечения больных лепрой [9].

Характерный для лепры длительный инкубационный период, а также данные анамнеза пациента (появление первых высыпаний в 2020 г.) позволяют предположить его инфицирование до прибытия на территорию Российской Федерации. В течение трех лет пациент неоднократно обращался в медицинские организации г. Москвы с симптомами заболевания, однако диагноз лепры установлен не был. Кроме того, пациент как иностранный гражданин должен был еже-

годно проходить медицинское освидетельствование на предмет выявления ряда инфекционных заболеваний, в том числе лепры, согласно п. 19 ст. 5 Федерального закона от 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации», так как обычная учебная виза, по которой пациент въехал на территорию России, действительна не более одного года. После истечения данного срока иностранный гражданин обязан повторно пройти медицинское освидетельствование и предоставить его заключение в территориальный орган федерального органа исполнительной власти в сфере внутренних дел. Таким образом, в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающей выполнение работ (услуг) по медицинскому освидетельствованию на наличие инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих, своевременная диагностика лепры не была проведена.

Обращает на себя внимание наличие у пациента хронического вирусного гепатита В. Известно, что распространенность вирусов иммунодефицита человека, Т-клеточного лимфотропного вируса человека, вирусов гепатита В и С и обусловленных ими хронических инфекций среди больных мультибациллярной лепрой выше, чем в общей популяции. В связи с этим следует учитывать возможность реактивации вируса гепатита В и прогрессирования заболевания после применения кортикостероидов для лечения лепроматозных реакций [10].

Заключение

Несмотря на относительно невысокую заболеваемость и эндемичность, до настоящего времени лепра остается актуальной проблемой здравоохранения. До сих пор международному сообществу не удалось ликвидировать лепру, хотя изначально данную цель предполагалось достичь к 2000 г., затем — к 2020 г., а теперь — к 2030 г.

Стратегия контроля эпидемиологической ситуации по лепре основана в первую очередь на раннем выявлении и лечении новых больных. Эффективность такого контроля невозможна без внедрения новых, современных, высокочувствительных методов диагностики, таких как молекулярно-биологические тесты, позволяющие своевременно установить правильный диагноз и начать специфическое лечение, тем самым прервав эпидемиологическую цепочку заболевания и снизив риск инфицирования *M. leprae* лиц, с которыми контактировал больной.

Представленный случай свидетельствует об отсутствии настороженности в отношении лепры, особенно у врачей, проводящих медицинские обследования иностранных граждан, для получения разрешения на пребывание в Российской Федерации, что может явиться причиной распространения на территории страны опасных инфекционных заболеваний. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ласачко В.А. Современный взгляд на лепру. Лечащий врач. 2018;5:48–52.

[Kubanov AA, Abramova TV, Murakhovskaya EK, Lasachko VA. Leprosy: actual view. Lechaschi Vrach. 2018;(5):48–52. (In Russ.)]

2. Лепра: Ведение больных с лепрозными реакциями и профилактика инвалидности. Техническое руководство. Нью Дели: Всемирная организация здравоохранения, Региональное бюро для стран Юго-Восточной Азии, 2017. [Leprosy: Management of patients with leprosy reactions and prevention of disability. Technical manual. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017. (In Russ.)]

3. Leprosy disabilities: magnitude of the problem. *Wkly Epidemiol Rec.* 1995;70(38):269–275.

4. Дуйко В.В., Наумов В.З., Сароянц Л.В., Астафурова А.П. Заболеваемость лепрой в прикаспийском регионе. Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. Астрахань: Астрахан. гос. мед. ун-т, 2018. С. 64–66. [Duiiko VV, Naumov VZ, Saroyants LV, Astafurova AP. The incidence of leprosy in the Caspian region. Topical issues of modern medicine: Materials of the III International Conference of the Caspian States. Astrakhan: Astrakhan State Medical University; 2018. P. 64–66. (In Russ.)]

5. Дуйко В.В. Эпидемиология и организация борьбы с лепрой в России в современных условиях. Актуальные вопросы клинической и экспериментальной лепрологии: материалы Международной научно-практической конференции. Астрахань: Изд. дом «Астраханский университет», 2011. С. 6–16. [Duyko VV. Epidemiologiya i organizatsiya borby s leproy v Rossii v sovremennykh usloviyakh. Aktualnyye voprosy

klinicheskoy i eksperimentalnoy leprologii. Materials of the International Scientific and Practical Conference. Astrakhan: Izdatelskiy dom "Astrakhanskiy universitet"; 2011. P. 6–16. (In Russ.)]

6. Сароянц Л.В., Арнаутова К.Ш., Дуйко В.В., Наумов В.З. Случай семейной лепры. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):47–52. [Saroyants LV, Arnaudova KSh, Duiiko VV, Naumov VZ. The case of family leprosy. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018;17(5):47–51. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705147

7. Сводка основных показателей деятельности по миграционной ситуации в Российской Федерации за январь–декабрь 2022 г. [Summary of key performance indicators on the migration situation in the Russian Federation for January–December 2022]. URL: <https://мвд.рф/deyatelnost/statistics/migracionnaya/item/35074904/>

8. Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Leprosy: a primer for Canadian physicians. *CMAJ.* 2004;170(1):71–78.

9. Kabo AK, Kaman K, Doungous DM, Ouedraogo L, Abakar M, Godreuil S, et al. Epidémiologie de la lèpre au Tchad de 2015 à 2019 [Epidemiology of leprosy in Chad from 2015 to 2019]. *Pan Afr Med J.* 2022;41:120. [Article in French]. doi: 10.11604/pamj.2022.41.120.32283

10. Fróes LAR Jr, Toma TS, Poderoso RE, Trindade MÂB. Viral co-infections in leprosy: a scoping review. *Int J Dermatol.* 2023;62(4):547–557. doi: 10.1111/ijd.16613

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; концепция и дизайн статьи, редактирование, одобрение окончательной версии статьи — М.Р. Рахматулина; проведение исследования (анализ и интерпретация полученных данных) — Ю.Ю. Левичева; сбор и обработка материала, написание текста статьи — И.Н. Кондрахина; написание текста статьи — О.Е. Кузнецов; проведение исследования, написание текста статьи — В.А. Смольяникова; сбор и обработка материала — Е.В. Грекова; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — А.Э. Карамова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. The concept and design of the study, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov; the concept and design of the study, editing, approval of the final version of the study — Margarita R. Rakhmatulina; research (analysis and interpretation of the data obtained) — Yuliya Yu. Levicheva; collection and processing of material, preparation the text — Irina N. Kondrakhina; writing the text study — Oleg E. Kuznetsov; conducting research, writing the text of the study — Vera A. Smolyannikova; collecting and processing the material — Ekaterina V. Grekova; literature analysis, collecting and processing the material, writing the text of the study — Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

*Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@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

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Левичева Юлия Юрьевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-4193>; e-mail: levicheva@700200.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Кузнецов Олег Евгеньевич — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-7108>; eLibrary SPIN: 8600-3098; e-mail: kuznetsov@cnikvi.ru

Смольяникова Вера Анатольевна — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>; e-mail: smva@bk.ru

Грекова Екатерина Владимировна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>; e-mail: grekova_kate@mail.ru

Information about the authors

***Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@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

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Yuliya Yu. Levicheva — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-4193>; e-mail: levicheva@700200.ru

Irina N. Kondrakhina — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Oleg E. Kuznetsov — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-7108>; eLibrary SPIN: 8600-3098; e-mail: kuznetsov@cnikvi.ru

Vera A. Smolyannikova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>; e-mail: smva@bk.ru

Ekaterina V. Grekova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>; e-mail: grekova_kate@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.09.2023

Принята к публикации: 17.10.2023

Опубликована онлайн: 19.10.2023

Submitted: 01.09.2023

Accepted: 17.10.2023

Published online: 19.10.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv11355>

Рациональное применение лака 5% аморолфин в терапии ОНИХОМИКОЗА СТОП

© Котрехова Л.П.*, Цурупа Е.Н., Чилина Г.А., Босак И.А., Вашкевич А.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье приведено описание трех клинических случаев успешной терапии онихомикоза стоп и микоза стоп разной этиологии с применением противогрибкового лака с 5% аморолфином. Первый случай: у пациентки 31 года был выявлен белый поверхностный онихомикоз первых пальцев стоп, вызванный *Trichophyton rubrum*. Фактором риска развития онихомикоза и микоза стоп было регулярное посещение бассейна. Терапия лаком с 5% аморолфином 1 раз в неделю 6 месяцев привела к полному выздоровлению (микологическому и клиническому). Назначение длительной профилактической терапии лаком с 5% аморолфином предупредило развитие рецидива онихомикоза стоп. Второй случай: у пациентки 42 лет развился недерматофитный онихомикоз после перманентного декоративного покрытия ногтей, вызванный *Scopulariopsis brevicaulis*. Она была пролечена пульс-терапией итраконазолом и лаком с 5% аморолфином. Было достигнуто полное выздоровление. Третий случай: у пациента 65 лет с тотальным онихомикозом 10 пальцев стоп развился микоз кожи левой стопы и нижней трети голени. Ему была назначена терапия кремом с сертаконазолом и лаком с 5% аморолфином. В результате терапии микоз кожи полностью разрешился. Нанесение лака с 5% аморолфином было продолжено для профилактики рецидива микоза кожи. Системная терапия не назначалась из-за высокого риска развития нежелательных явлений. Таким образом, приведенные нами случаи наглядно демонстрируют возможности применения лака с 5% аморолфином в терапии большинства разновидностей онихомикоза стоп, вызванных любыми возбудителями (дерматофитами, дрожжами и плесенями).

Ключевые слова: онихомикоз; аморолфин; *Trichophyton rubrum*; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton interdigitale*

Конфликт интересов: Л.П. Котрехова сотрудничает с компанией «Галдерма» (чтение лекций, написание статей); Е.Н. Цурупа, Г.А. Чилина, И.А. Босак, А.А. Вашкевич заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Котрехова Л.П., Цурупа Е.Н., Чилина Г.А., Босак И.А., Вашкевич А.А. Рациональное применение лака 5% аморолфин в терапии онихомикоза стоп. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):111–119. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11355>



<https://doi.org/10.25208/vdv11355>

Justified use of 5% amorolfine nail lacquer, in the treatment of toe onychomycosis

© Liubov P. Kotrekhova*, Ekaterina N. Tsurupa, Galina A. Chilina, Iliia A. Bosak, Arina A. Vashkevich

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The article presents the description of three clinical cases of the successful treatment of toe onychomycosis and athlete's foot of various etiologies using 5% amorolfine antifungal nail lacquer. The first case: a 31-year-old woman was diagnosed with white superficial onychomycosis of great toe caused by *Trichophyton rubrum*. The treatment with 5% amorolfine once a week for 6 months resulted in full recovery (both mycological and clinical). The second case: a 42-year-old woman developed onychomycosis after the application of decorative coating on her nails; onychomycosis was caused by *Scopulariopsis brevicaulis*. She was treated with itraconazole pulse therapy and 5% amorolfine lacquer. She fully recovered. The third case: a 65-year-old man with total onychomycosis of 10 toes developed the skin mycosis of the left foot and lower third of the leg. He was prescribed a therapy with sertaconazole cream and 5% amorolfine lacquer. The use of 5% amorolfine lacquer was continued to prevent from recurrent dermatomycosis. Thus, the above mentioned cases are a good example of the advantages of using 5% amorolfine lacquer in the treatment of most toe onychomycosis types caused by any pathogens (dermatophytes, yeasts or molds).

Keywords: onychomycosis; amorolfine; *Trichophyton rubrum*; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton interdigitale*; case series

Conflict of interest: Liubov P. Kotrekhova received honoraria from Galderma for lecturing and writing articles; Ekaterina N. Tsurupa, Galina A. Chilina, Iliia A. Bosak, Arina A. Vashkevich report no conflicts of interest.

Source of funding: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Kotrekhova LP, Tsurupa EN, Chilina GA, Bosak IA, Vashkevich AA. Justified use of 5% amorolfine nail lacquer, in the treatment of toe onychomycosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):111–119. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11355>



Актуальность

Онихомикоз стоп — одно из наиболее часто встречающихся поверхностных грибковых заболеваний человека. Его распространение в зависимости от природно-климатических условий, социально-экономического развития регионов земного шара варьирует от 4,3 до 8,9% [1, 2]. Наиболее подвержены онихомикозу люди, страдающие сахарным диабетом, ожирением, иммунодефицитными состояниями и т.д., а также люди пожилого и старческого возраста [3]. Распространенность онихомикоза стоп среди лиц старше 60 лет превышает 20%, а среди старше 70 лет — 50% [3, 4].

Среди возбудителей онихомикоза стоп в большинстве регионов мира, а также в таких крупных мегаполисах Российской Федерации, как Москва и Санкт-Петербург, преобладают дерматофиты (дерматомицеты) — мицелиальные грибы, паразитирующие на кератинсодержащих структурах (коже, ногтях и волосах) [1, 5]. Однако за последнее десятилетие отмечается всеобщая тенденция к учащению случаев развития онихомикоза, вызванного недерматофитами — дрожжевыми и нитчатыми плесневыми микромицетами. Существуют объективные проблемы диагностики недерматофитного поражения ногтей, связанные со сложностью трактовки этиологической роли при выделении плесеней из ногтевых пластин, так как они являются контаминантами и обнаруживаются во внешней среде повсеместно. Также плесневые онихомикозы плохо поддаются лечению из-за низкой чувствительности возбудителей к антимикотикам, применяемым для лечения онихомикоза [6].

Следует отметить, что и эффективность терапии онихомикоза, обусловленного дерматофитами (*Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale* и т.д.), тоже недостаточно высока (менее 80%), несмотря на наличие современных системных антимикотиков — тербинафина, итраконазола, флуконазола и наружных антифунгальных лекарственных средств с аморолфином, циклопироксом, нафтифином и тербинафином. Постоянно разрабатываются методы терапии и лекарственные препараты для повышения эффективности терапии онихомикоза. В некоторых странах Европы и Северной Америки наряду с аморолфином и циклопироксом для местной терапии онихомикоза в последние годы стали применять товаборол, эфинаконазол, люликоназол, однако все эти средства, как и монотерапия циклопироксом и аморолфином, эффективны только при ограниченных и поверхностных формах онихомикоза, тогда как большинство больных имеют распространенное и даже тотальное поражение ногтевых пластин.

С точки зрения доказательной медицины одним из методов лечения онихомикоза, позволяющих повысить эффективность, является комбинированная терапия. В опубликованных результатах ряда исследований, систематических обзорах и метаанализах говорится об эффективности сочетанного применения антимикотиков системного действия (тербинафина и итраконазола) и топических противогрибковых лекарственных средств, таких как аморолфин, циклопирокс, эфинаконазол и товаборол [7]. Противогрибковые препараты могут назначаться последовательно или одновременно в тех случаях, когда предшествующая монотерапия оказалась неэффективной или ответ на начатую терапию был недостаточным. Сочетание системного действия тербинафина и итраконазола с ан-

тимикотиками местного действия позволяет противогрибковым средствам проникать в инфицированные ногтевые пластины разными путями и оказывать синергетическое действие на возбудителей онихомикоза [8]. Кроме того, комбинация противогрибковых препаратов может оказаться эффективной при лечении недерматофитного поражения ногтей, вызванного плесневыми микромицетами или грибами *Candida* spp., а также при микст-инфекциях. Эффективность комбинаций антимикотиков достигается за счет синергизма их действия и широты спектра действия [9, 10]. Примером эффективности таких комбинаций могут служить результаты исследований сочетанного применения одного из системных антимикотиков (тербинафина, итраконазола или флуконазола) и 5% лака с аморолфином [11].

Помимо того что лак с 5% аморолфином применяется для местной монотерапии и в составе комбинированной терапии онихомикоза, он может быть использован для профилактической терапии онихомикоза у больных с высоким риском рецидива после окончания лечения [12]. Аморолфин, входящий в состав оригинального препарата Лоцерил®, обладает высоким терапевтическим потенциалом в терапии всех возможных вариантов онихомикоза стоп. Приводим три клинических случая, демонстрирующих возможности применения аморолфина для терапии онихомикоза стоп.

Описание первого случая

Женщина 31 года обратилась в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова с жалобами на изменение внешнего вида первых пальцев стоп. В результате сбора анамнеза заболевания стало известно, что пациентка в течение более 20 лет регулярно от 4 до 6 раз в неделю посещает бассейн. Ранее она неоднократно обращалась к дерматологам, а также лечилась самостоятельно по поводу микоза стоп. Диагноз много раз был подтвержден результатами лабораторных исследований — обнаруживался мицелий микромицета, а также дважды был высеян *T. rubrum*. Применение разных препаратов для наружного лечения приводило к полному разрешению процесса. Последний раз микоз стоп пациентки был диагностирован и пролечен около 3 месяцев назад до настоящего обращения в клинику. Со слов пациентки за предшествующие обращению 2 года частота развития микоза стоп увеличилась до 3–4 эпизодов в год, когда раньше она не превышала 1 раза в год. Изменение ногтей пациентки заметила тоже около 2 лет назад. На ногтях первых пальцев стоп стали появляться белые поперечные полосы и вдавления.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре пациентки на дорзальной поверхности обеих ногтевых пластин первых пальцев стоп были выявлены поперечные белесоватые разной толщины полосы, очаговые поверхностные разрыхления, а также поперечные углубления и дистальное расслоение ногтя (рис. 1, д). На момент осмотра никаких изменений кожи стоп не выявлено. Учитывая рецидивирующий характер течения микоза стоп и изменения ногтевых пластин, а также имеющийся фактор риска (частое посещение бассейна), у пациентки был заподозрен онихомикоз стоп. Женщине был проведен соскоб ногтевых пластин и кожных чешуек стоп. При люминесцентной микроскопии в соскобе ногтевых пластинок первых пальцев стоп

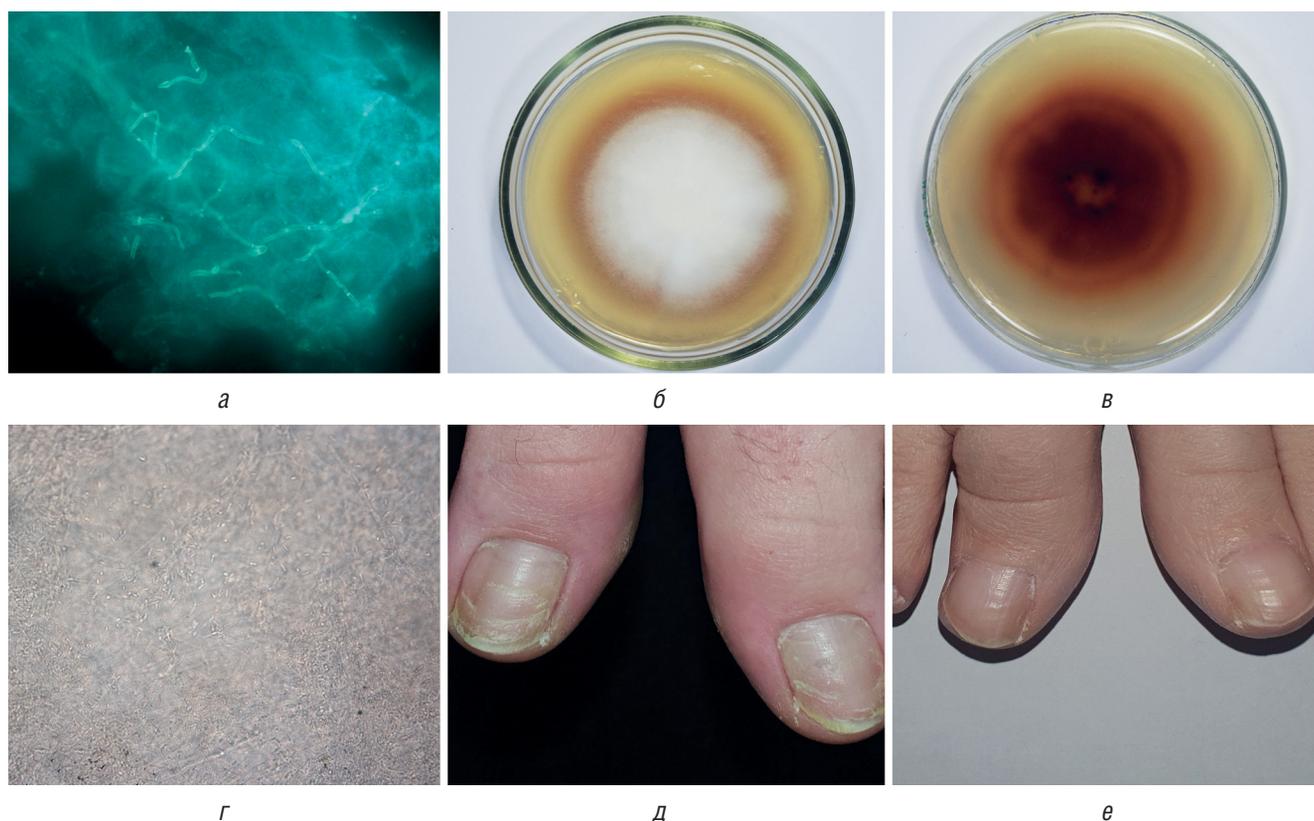


Рис. 1. Онихомикоз, вызванный *T. rubrum*: а — морфологические элементы *T. rubrum* — светящийся мицелий в соскобе ногтевых пластин первых пальцев стоп при люминесцентной микроскопии, окраска калькофлуором белым, $\times 400$; б — верхняя поверхность колонии *T. rubrum* на картофельном агаре: белая, пушистая, с красным ободком; в — нижняя поверхность этой же колонии, интенсивно красного цвета; г — светлополюсная микроскопия культуры *T. rubrum*, хорошо видны характерные микроконидии грушевидной формы; д — белый поверхностный онихомикоз первых пальцев стоп, вызванный *T. rubrum*; е — здоровые ногтевые пластины у пациентки через 12 месяцев от начала лечения белого поверхностного онихомикоза лаком с 5% аморолфином 2 раза в неделю 6 месяцев, затем 1 раз в неделю до 1 года и более

Fig. 1. Onychomycosis caused by *T. rubrum*: а — Morphological elements of *T. rubrum* — luminous mycelium in a scraping of the nail plates of the first toes under fluorescent microscopy, stained with calcofluor white, $\times 400$; б — upper surface of a *T. rubrum* colony on potato agar: white, fluffy with a red rim; в — lower surface of the same colony, intense red; г — light microscopy of a culture of *T. rubrum* showing the characteristic pear-shaped microconidia; д — white superficial onychomycosis of the first toes caused by *T. rubrum*; е — healthy nail plates in woman 12 months after starting treatment for white superficial onychomycosis with 5% amorolfine lacquer twice a week for 6 months, then once a week for up to 1 year or more

была выявлена тканевая форма микромицета — светящийся мицелий (рис 1, а). При культуральном исследовании — посеве на картофельный агар — был получен рост *T. rubrum*. Верхняя поверхность колонии *T. rubrum* была белая, пушистая, с красным ободком (рис 1, б), а нижняя поверхность — интенсивно красного цвета (рис. 1, в). Результаты светлополюсной микроскопии культуры, при которой были хорошо видны характерные микроконидии грушевидной формы, позволили идентифицировать возбудитель как *T. rubrum* (рис. 1, г). Результаты микологического исследования кожных чешуек стоп были отрицательны. Полученные результаты микологических исследований позволили подтвердить у пациентки диагноз «белый поверхностный онихомикоз первых пальцев стоп».

Лечение

Было проведено лечение лаком с 5% аморолфином, его пациентка наносила 2 раза неделю в течение 6 месяцев.

Исход и результаты последующего наблюдения

На 26-й неделе от начала лечения у пациентки отмечалось полное отрастание визуально здоровых ногтевых

пластин, результаты микроскопии и посевов были отрицательны, что подтвердило полное выздоровление (клиническое и микологическое). Учитывая высокий риск развития рецидива (сохранения фактора риска), пациентке было назначено профилактическое лечение лаком с 5% аморолфином с нанесением его 1 раз в неделю на срок 12 месяцев и более. На контрольном визите через 12 месяцев от начала лечения у пациентки рецидива ни онихомикоза, ни микоза стоп не отмечалось (рис. 1, е).

Описание второго случая

Женщина 42 лет обратилась в консультативно-диагностическое отделение микологической клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова с жалобами на пожелтение и изменение формы ногтевой пластины на первом пальце правой стопы. Из анамнеза заболевания стало известно, что пациентка заметила изменения ногтевой пластины за 1 месяц до обращения за медицинской помощью. Пациентка связывает изменения ногтя с длительным, более 3 лет нанесением шеллака. Пыталась лечиться самостоятельно, применяла косметическое средство для укрепления ногтей с хитозаном. Улучшения не было, наоборот, появились изменения цвета ногтя не только с дистального, но и с проксимального края.

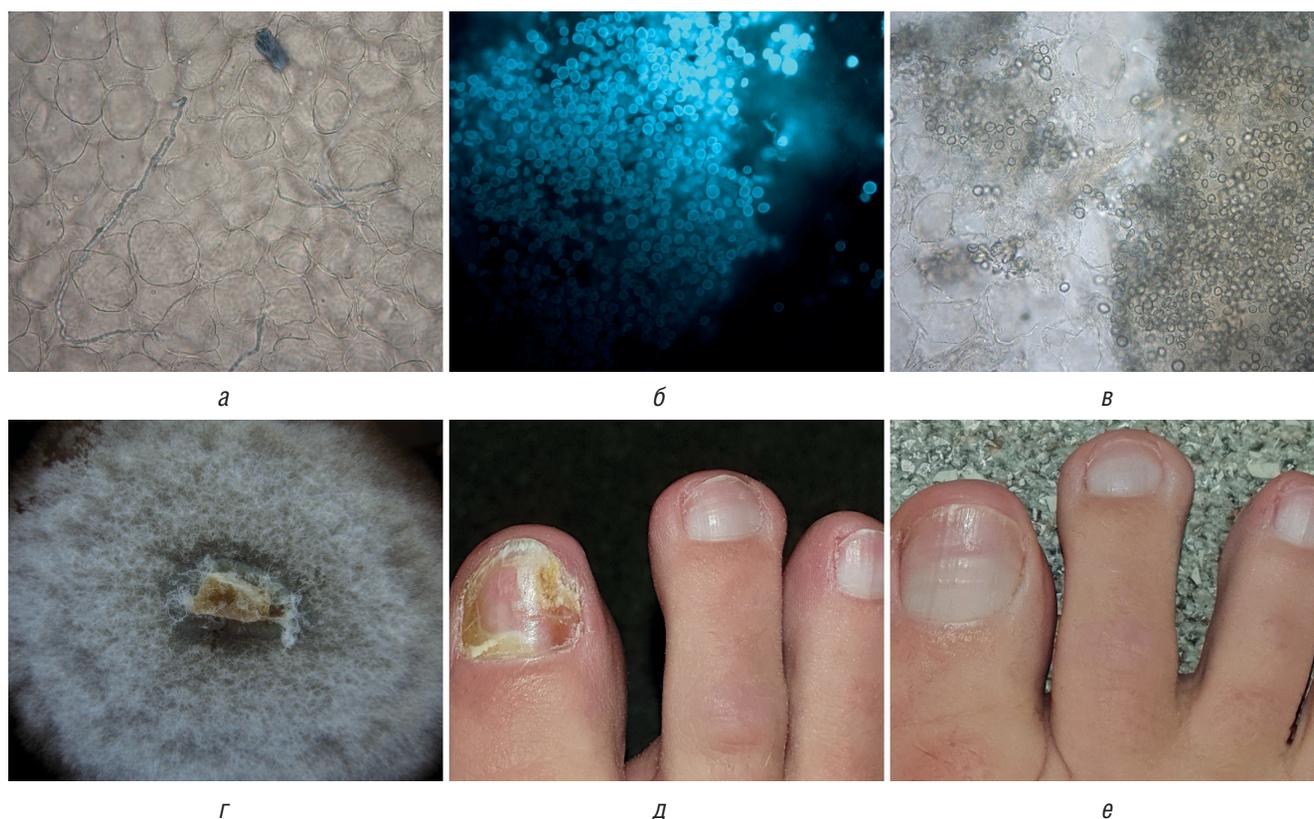


Рис. 2. Онихомикоз, вызванный *S. brevicaulis*. а — морфологические элементы *S. brevicaulis* — нити септированного мицелия в соскобе ногтевой пластины первого пальца правой стопы при светлополюсной микроскопии с КОН, $\times 400$; б — светящиеся многочисленные крупные споры *S. brevicaulis* при люминесцентной микроскопии, окраска калькофлюором белым, $\times 400$; в — светлополюсная микроскопия культуры *S. brevicaulis*: многочисленные споры и спороносящие органы в виде неправильных кисточек; г — характерная для *S. brevicaulis* колония с пушистой верхней поверхностью бело-песочного цвета на среде Сабуро; д — дистально-латеральное и проксимальное поражение ногтя первого пальца правой стопы при онихомикозе, вызванном *S. brevicaulis*, у женщины 42 лет; е — полное выздоровление (клиническое и микологическое) у женщины 42 лет, получившей терапию 3 пульсами итраконазола и лаком Лоцерил® 1 раз в неделю на протяжении 6 месяцев от начала терапии

Fig. 2. Onychomycosis caused by *S. brevicaulis*. а — morphological elements of *S. brevicaulis* — septate hyphae in the scraping of the nail plate of the first toe of the right foot on microscopy with KOH, $\times 400$; б — luminous numerous large spores of *S. brevicaulis* under fluorescent microscopy, stained with calcofluor white, $\times 400$; в — light microscopy of a culture of *S. brevicaulis*: numerous spores and spore-bearing organs in the form of irregular brushes; г — *S. brevicaulis* characteristic colony with a fluffy upper surface, sandy white on Sabouraud's agar; д — distal-lateral and proximal nail lesion of the 1st toe of the right foot in onychomycosis caused by *S. brevicaulis* in a 42-year-old woman; е — complete recovery (clinical and mycological) in a 42-year-old woman treated with 3 pulses of itraconazole and Loceryl® varnish once a week for 6 months from the start of therapy

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре пациентки изменения ногтевой пластины были выявлены с дистального края в виде онихозиса, пожелтения и побеления, подногтевого гиперкератоза. С проксимальной части ногтя цвет изменен на бело-желтый с коричневатым оттенком, матрикс поражен (рис. 2, д). В результате микологических исследований в соскобе ногтевой пластины первого пальца правой стопы при светлополюсной микроскопии с КОН были обнаружены нити септированного мицелия (рис. 2, а); при люминесцентной микроскопии с окраской калькофлюором белым — светящиеся многочисленные крупные споры (рис. 2, б); при посеве на среду Сабуро — характерные для *S. brevicaulis* бело-песочного цвета колонии с пушистой верхней поверхностью (рис. 2, г). Идентификацию возбудителя *S. brevicaulis* подтвердили методом светлополюсной микроскопии культуры. Были обнаружены многочисленные споры и спороносящие органы в виде неправильных кисточек, что характерно для *S. brevicaulis* (рис. 2, в).

На основании клинических проявлений и результатов микологических исследований больной был постав-

лен диагноз «дистально-латеральный и проксимальный онихомикоз первого пальца правой стопы, вызванный *S. brevicaulis*».

Лечение

Назначена терапия: три курса пульс-терапии итраконазолом по 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней на 1-, 5- и 9-й неделях, нанесение лака с 5% аморолфином 1 раз в 7 дней до полного отрастания здоровой ногтевой пластины. Полное отрастание здоровой ногтевой пластины отмечено через 6 месяцев от начала лечения (рис. 2, е). Проведенное трехкратное микологическое исследование (микроскопия с КОН и посев) было отрицательным.

Исход и результаты последующего наблюдения

На 26-й неделе от начала лечения у пациентки отмечалось полное отрастание визуально здоровых ногтевых пластин, результаты микроскопии и посевов были отрицательными, что подтвердило полное выздоровление (клиническое и микологическое). Учитывая высокий риск развития рецидива (сохранения фактора риска), пациентке было назначено профилактическое лечение

лаком с 5% аморолфином с нанесением его 1 раз в неделю на срок 12 месяцев и более. На контрольном визите через 12 месяцев от начала лечения у пациентки рецидива ни онихомикоза, ни микоза стоп не отмечалось (см. рис. 2, е).

Описание третьего случая

Больной 65 лет в октябре 2021 г. находился на лечении в ревматологическом отделении СЗГМУ им. И.И. Мечникова по поводу анкилозирующего спондилита, которым страдал более 10 лет, и получал терапию метотрексатом в дозе 15 мг в неделю подкожно. Был госпитализирован в связи с низкой эффективностью терапии, прогрессирующим заболеванием для назначения генно-инженерной терапии. При поступлении в стационар у больного выявлены высыпания на левой голени и изменения ногтей пластин на обеих стопах. Пациент был проконсультирован дерматовенерологом. Со слов пациента стало известно, что изменения на ногтях существуют более 40 лет и возникли во время его срочной службы в вооруженных силах. Когда возникло тотальное поражение всех 10 ногтей пластин стоп, больной не помнил. Высыпания на коже левой голени появились около 2 месяцев назад после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. За медицинской помощью не обращался, не лечился.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Осмотр выявил изменения 10 ногтей пластин стоп. Ногти были утолщены до 2–3 мм, деформированы, имели желтовато-коричневую окраску, были тусклыми и мутными, имел место подногтевой гиперкератоз. Кожа левой стопы и нижней трети голени была гиперемирована, отечна, на поверхности очага располагались чешуйки разного размера. Край очага, который охватывал ногу, как носок, был четким, слегка приподнятым и более интенсивно окрашенным, чем сам очаг поражения. На поверхности края располагались единичные везикулы, точечные геморрагические и серозные корочки (рис. 3, а). На основании клинических проявлений больному был поставлен предварительный диагноз «тотально-дистрофический онихомикоз стоп, микоз левой стопы и голени». Микологическое исследование выявило при световой микроскопии с КОН мицелий микромицета в ногтях и кожных чешуйках, в результате посева была получена культура *T. interdigitale*. Предварительный диагноз онихомикоза стоп и микоза левой стопы был подтвержден.

Лечение

Пациенту была назначена только наружная терапия: для кожи — кремом с сертаконазолом 2 раза в день



Рис. 3. Онихомикоз, вызванный *T. interdigitale*. а — микоз кожи правой стопы и нижней трети голени и тотальный онихомикоз, вызванные *T. interdigitale*, у больного 65 лет, развившиеся на фоне анкилозирующего спондилита и приема метотрексата — 15 мг в неделю в течение 10 лет; б — полное разрешение микоза кожи на фоне применения крема с сертаконазолом через 3 недели от начала лечения; в — отсутствие рецидивов микоза кожи на фоне профилактического применения лака Лоцерил® (5% аморолфин) 1 раз в неделю

Fig. 3. Onychomycosis caused by *T. interdigitale*. а — tinea pedis and shin and total onychomycosis caused by *T. interdigitale* in a 65-year-old patient that developed against the background of ankylosing spondylitis and methotrexate intake — 15 mg per week for 10 years; б — complete resolution of tinea pedis and shin with sertaconazole cream after 3 weeks of treatment; в — absence of recurrence of skin mycosis against the background of prophylactic application of Loceryl® varnish (5% amorolfine) once a week

сроком на 4 недели, на ногти — лак с 5% аморолфином 1 раз в неделю сроком не менее 6 месяцев. Системные антимикотики пациенту не назначались из-за высокого риска развития нежелательных явлений, связанного с полипрагмазией, и наличии у больного токсического гепатита (повышение уровня АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы), развившегося вследствие приема метотрексата. Также пациенту был проведен медицинский аппаратный педикюр, ногтевые пластины были максимально подчищены для лучшего проникновения лака с аморолфином в ногтевую пластину. За время проведения терапии наружными противогрибковыми препаратами нежелательных явлений у пациента отмечено не было.

Исход и результаты последующего наблюдения

Полное разрешение высыпаний у пациента наступило к концу 3-й недели от начала противогрибковой терапии (рис. 3, б). Проведение микологических исследований кожных чешуек продемонстрировало полное отсутствие элементов гриба, что свидетельствовало о микологическом выздоровлении. Ногтевые пластины стоп остались без изменения. Учитывая, что пациенту планировалось назначение иммуносупрессивной терапии на длительный срок, а также наличие хронического очага микотической инфекции в виде тотального онихомикоза стоп, было принято решение о назначении лака с 5% аморолфином 1 раз в неделю из-за сохраняющегося высокого риска рецидива микоза кожи до появления возможности назначения одного из системных противогрибковых препаратов. В феврале 2023 г. во время госпитализации в ревматологическое отделение пациент был осмотрен дерматологом. Никаких клинических признаков рецидива микоза кожи у пациента выявлено не было (рис. 3, в). На момент осмотра он получал терапию секукинумабом 150 мг в 4 недели в течение 2 лет. Все это время пациент регулярно 1 раз в 2 месяца ходил на медицинский аппаратный педикюр и наносил 1 раз в неделю лак с 5% аморолфином на ногти.

Обсуждение

Онихомикоз стоп, являясь одним из наиболее распространенных поверхностных грибковых инфекционных заболеваний человека, не только приводит к внешнему изменению ногтевых пластин, но со временем становится резервуаром возбудителей микозов, которые начинают при создании благоприятных условий активно размножаться и поражать здоровые ногтевые пластины и кожный покров. Подобная ситуация сложилась в приведенных нами первом и третьем клинических случаях. В первом случае, казалось бы, незначительные повреждения ногтей в виде поверхностного белого онихомикоза стали причиной рецидивирующего течения микоза стоп при наличии длительно существующего фактора риска — занятия спортивным плаванием. В третьем случае грибковая инфекция распространилась с пораженных ногтей на кожу на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Особо обращает на себя внимание то, что оба пациента после успешного лечения продолжали оставаться в группе риска рецидива грибковой инфекции, что требовало назначения вторичной профилактической противогрибковой терапии. Единственное противогрибковое средство, которое имеет высокий уровень доказательности

эффективности в качестве профилактики рецидива, — это аморолфин [12].

В. Sigurgeirsson и соавт. опубликовали результаты трехлетнего рандомизированного, открытого проспективного исследования. Ими было показано, что профилактическое применение аморолфина 1 раз в 2 недели после окончания успешной комбинированной терапии онихомикоза статистически значимо снижает риск развития онихомикоза. Так, в исследуемой группе активного лечения в конце первого года после начала исследования рецидив онихомикоза стоп развился в 8,3%, а в контрольной группе (без лечения) — в 31,8%; $p = 0,047$. Назначение аморолфина позволило избежать развития рецидива онихомикоза и микоза кожи в первом случае, а в третьем случае — рецидива микоза кожи даже при сохраняющемся онихомикозе стоп.

Во всех описанных нами случаях выбор лекарственного средства для наружного лечения — лака с 5% аморолфином (Лоцерил®) — был продиктован его эффективностью в качестве монотерапии при ограниченной поверхностной форме онихомикоза [13] и в комбинации с системным антимикотиком итраконазолом [14]. М. Lecha в 2001 г. опубликовал результаты открытого, рандомизированного сравнительного исследования эффективности итраконазола и комбинации итраконазола с аморолфином, которые свидетельствовали, что эффективность комбинированной терапии итраконазолом и аморолфином была на 24% выше, чем эффективность монотерапии итраконазолом.

Фунгицидный механизм действия аморолфина на всех возбудителей онихомикоза, включая дерматофиты (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.), дрожжи (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Malassezia* spp) и недерматофитные плесени (*Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Scopulariopsis* spp. и т.д.), позволил добиться полного выздоровления у больных в представленных нами первом и втором клинических случаях. Аморолфин ингибирует синтез стеролов в клеточной стенке грибов на двух уровнях, что приводит к истощению эргостерола, накоплению нетипичных сферических стеролов в грибковой клетке и, соответственно, к ее гибели [15]. Следует отметить, что аморолфин воздействует на синтез клеточной стенки гриба на уровнях, отличных от воздействия тербинафина и итраконазола, что позволяет ему и системным антимикотикам действовать синергетически [16], дополняя друг друга, а также преодолевать выработанную у гриба резистентность к тербинафину или итраконазолу. Комбинированная терапия аморолфином и итраконазолом оказалась эффективна в приведенном случае плесневого онихомикоза, вызванного таким полирезистентным возбудителем, как *S. brevicaulis*. Эффективность аморолфина, входящего в состав лака Лоцерил®, обусловлена также его лучшей проникаемостью во все слои ногтевой пластины по сравнению с другими противогрибковыми препаратами для наружного применения (циклопироксом, нафтифином, тербинафином), а также его свойством сублимации — способностью переходить из твердого состояния в газообразное, что обеспечивает его действие на грибковые структуры в онихолитических полостях [17, 18]. Более редкое нанесение лака с аморолфином — 1 раз в неделю — по сравнению с ципропироксом и тербинофином, которые должны наноситься ежедневно, и с нафтифином, который нано-

сится 2 раза в день, а также возможность применения аморолфина совместно с косметическим лаком [19] делают препарат привлекательным в глазах пациентов. Это обеспечивает высокий уровень комплаентности терапии лаком с 5% аморолфином онихомикоза любой локализации.

Заключение

Таким образом, приведенные нами случаи наглядно демонстрируют возможности применения лака с 5% аморолфином в терапии большинства разновидностей онихомикоза стоп, вызванного любыми возбудителями

(дерматофитами, дрожжами и плесенями). Он может применяться в качестве монотерапии при ограниченных формах онихомикоза, когда поражено не более 2 ногтевых пластин с дистального края не более 50% по площади. При распространенных формах онихомикоза лак с 5% аморолфином может быть назначен в комбинации с любым противогрибковым средством системного действия (тербинафином, итраконазолом, флуконазолом). Следует указать, что применение лака с 5% аморолфином не имеет ограничения по времени в соответствии с инструкцией, и поэтому его можно применять столько, сколько необходимо при профилактическом лечении. ■

Литература/References

1. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11):1480–1491. doi: 10.1111/jdv.12323
2. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1972–1990. doi: 10.1111/jdv.16394
3. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M. Onychomycosis in older adults: prevalence, diagnosis, and management. *Drugs Aging.* 2022;39(3):191–198. doi: 10.1007/s40266-021-00917-8
4. Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(5):497–519. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01107.x
5. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., и др. Этиология онихомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования. *Проблемы медицинской микологии.* 2009;11(2):14–18. [Etiology of feet onychomycoses in Saint Petersburg and Moscow. Results of prospective open multicenter study. *Problems in medical mycology.* 2009;11(2):14–18. (In Russ.)]
6. Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):494–502. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.038
7. Gupta AK, Venkataraman M, Renaud HJ, Summerbell R, Shear NH, Piguat V. A paradigm shift in the treatment and management of onychomycosis. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(5):351–358. doi: 10.1159/000516112
8. Gupta AK, Cernea M, Foley KA. Improving Cure Rates in Onychomycosis. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(6):517–531. doi: 10.1177/1203475416653734
9. Bristow IR, Baran R. Topical and oral combination therapy for toenail onychomycosis: an updated review. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2006;96(2):116–119. doi: 10.7547/0960116
10. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(6):525–539. doi: 10.1177/1203475417716362
11. Gupta AK, Studholme C. How do we measure efficacy of therapy in onychomycosis: patient, physician, and regulatory perspectives. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(6):498–504. doi: 10.3109/09546634.2016.1161156
12. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT, Kerrouche N, Sidou F. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):910–915. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03547.x
13. Gupta AK, Ryder JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. *Dermatol Clin.* 2003;21(3):481–489. doi: 10.1016/s0733-8635(03)00025-1
14. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol.* 2001;145(Suppl60):21–26.
15. Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszkowska M, et al. Amorolfine vs. ciclopirox — lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(1):40–45. doi: 10.5114/pdia.2014.40968
16. Evans EG. Drug synergies and the potential for combination therapy in onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003;149(Suppl65):11–13. doi: 10.1046/j.1365-2133.149.s65.1.x
17. Ghannoum M, Long L, Kunze G, Sarkany M, Osman-Ponchet H. A pilot, layerwise, ex vivo evaluation of the antifungal efficacy of amorolfine 5% nail lacquer vs other topical antifungal nail formulations in healthy toenails. *Mycoses.* 2019;62(6):494–501. doi: 10.1111/myc.12896
18. Polak A, Jäckel A, Noack A, Kappe R. Agar sublimation test for the in vitro determination of the antifungal activity of morpholine derivatives. *Mycoses.* 2004;47(5–6):184–192. doi: 10.1111/j.1439-0507.2004.00975.x
19. Sigurgeirsson B, Ghannoum MA, Osman-Ponchet H, Kerrouche N, Sidou F. Application of cosmetic nail varnish does not affect the antifungal efficacy of amorolfine 5% nail lacquer in the treatment of distal subungual toenail onychomycosis: results of a randomised active-controlled study and in vitro assays. *Mycoses.* 2016;59(5):319–326. doi: 10.1111/myc.12473

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция статьи, клинические наблюдения и описание случаев — Л.П. Котрехова, Е.Н. Цурупа; сбор и обработка материала — Л.П. Котрехова, Г.А. Чилина, И.А. Босак; написание текста — Л.П. Котрехова; редактирование — А.А. Васькевич.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept of paper, clinical observations and case descriptions — Liubov P. Kotrekhova, Ekaterina N. Tsurupa; collection and processing of material — Liubov P. Kotrekhova, Galina A. Chilina, Ilya A. Bosak; text writing — Liubov P. Kotrekhova; editing — Arina A. Vashkevich.

Информация об авторах

***Котрехова Любовь Павловна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2995-4249>; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Цурупа Екатерина Николаевна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5792-7478>; eLibrary SPIN: 6205-1530; e-mail: riobasa@yandex.ru

Чилина Галина Анастасьевна — заведующая НИЛ «Российская коллекция патогенных грибов»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9204-4662>; eLibrary SPIN: 4818-3687; e-mail: galina.chilina@szgmu.ru

Босак Илья Алексеевич — к.б.н., старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0193-9103>; eLibrary SPIN: 5699-5857; e-mail: ilya.bosak@szgmu.ru

Вашкевич Арина Александровна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3933-6922>; eLibrary SPIN: 6254-9643; e-mail: aavashk@mail.ru

Information about the authors

***Liubov P. Kotrekhova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 41 Kirochnaya street, 191015 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2995-4249>; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Ekaterina N. Tsurupa — Dermatovenerologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5792-7478>; eLibrary SPIN: 6205-1530; e-mail: riobasa@yandex.ru

Galina A. Chilina — Head of the Laboratory "Russian Collection of Pathogenic Fungi"; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9204-4662>; eLibrary SPIN: 4818-3687; e-mail: galina.chilina@szgmu.ru

Ilya A. Bosak — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0193-9103>; eLibrary SPIN: 5699-5857; e-mail: ilya.bosak@szgmu.ru

Arina A. Vashkevich — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3933-6922>; eLibrary SPIN: 6254-9643; e-mail: aavashk@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 30.05.2023

Принята к публикации: 06.10.2023

Опубликована онлайн: 19.10.2023

Submitted: 30.05.2023

Accepted: 06.10.2023

Published online: 19.10.2023