

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 100, 2024, № 1
Vol. 100, 2024, No. 1

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 100, № 1, 2024

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

Тираж 4600 экз. Номер заказа 8886.

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. 100, No. 1, 2024

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

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 Szepietowski (Poland)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>

Jerry Tan (Canada)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>

Torello Lotti (Italy)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website www.vestnikdv.ru.

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.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РАХМАТУЛИНА М.Р., НОВОСЕЛОВА Е.Ю., МЕЛЕХИНА Л.Е.
Анализ эпидемиологической ситуации и динамики
заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым
путем, в Российской Федерации за десятилетний период
(2012–2022 гг.)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АРТАМОНОВА О.Г., КАРАМОВА А.Э., КУБАНОВ А.А.,
ЧИКИН В.В., МОНЧАКОВСКАЯ Е.С.
Восстановление экспрессии дефицитных белков кожи
у больных врожденным буллезным эпидермолизом:
эффективность гентамицина

СОРОКИНА Е.В., КАЛИНИЧЕНКО Е.О., БИШЕВА И.В.,
СТОЛПНИКОВА В.Н.
Клетки Лангерганса и гамма-дельта Т-лимфоциты
в патогенезе псориаза

САМОХИН С.О., ПАТРУШЕВ А.В., АКАЕВА Ю.И.,
ПАРФЁНОВ С.А., КУТЕЛЕВ Г.Г.
Ранняя диагностика злокачественных новообразований
кожи с помощью технологий искусственного интеллекта

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РУСТАМХАНОВА Г.Р., ХИСМАТУЛЛИНА З.Р., ВЛАСОВА Н.А.,
ГАШИМОВА Д.Т.
Оценка качества жизни у больных онихомикозом
и микозом стоп с сопутствующей патологией печени
на фоне комплексной терапии

ВЕРХОУМОВА А.А., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., ТЕЛИЧКО И.Н.
Опыт применения фиксированной комбинации бензоила
пероксида и клиндамицина в терапии акне

КАТХАНОВА О.А., БУРЦЕВА Г.Н., СОЛОВЬЕВА А.В.
Возможности использования топических ретиноидов
и азелаиновой кислоты в терапии акне

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПЕТРОВА С.Ю., АЛЬБАНОВА В.И., ГУЗЕВ К.С.
Гипергидроз: проблемы и решения

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

МЕЛЬНИКОВА Т.В., БУРЦЕВА Н.Ю., ЧЕБОКСАРОВА Т.А.,
СОКОЛОВСКИЙ Е.В.
Сложный путь к диагнозу «хромомикоз»

КОВАЛЁВА Ю.С., КАЗАНЦЕВ И.В., АЙБАЗОВА А.А.,
ОВЧИННИКОВА Е.О., ГАРИНА А.А., ШАБАЛДИНА А.П.
Антицитокиновая терапия ингибитором интерлейкина-17
у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза

HEALTH ORGANIZATION

8 MARGARITA R. RAKHMATULINA, ELENA YU. NOVOSELOVA,
LIDIA E. MELEKHINA
Analysis of the epidemiological situation and dynamics
of the incidence of sexually transmitted infections in the
Russian Federation over a ten-year period (2012–2022)

REVIEW

24 AOLGA G. ARTAMONOVA, ARFENYA E. KARAMOVA,
ALEXEY A. KUBANOV, VADIM V. CHIKIN,
EKATERINA S. MONCHAKOVSKAYA
Deficient skin proteins rescue of expression
in patients with epidermolysis bullosa: efficacy of gentamicin

31 EKATERINA V. SOROKINA, EUGENE O. KALINICHENKO,
VERA N. STOLPNIKOVA, IRINA V. BISHEVA
Langerhans cells and gamma delta T-lymphocytes
in the pathogenesis of psoriasis

38 SIMON O. SAMOKHIN, ALEXANDER V. PATRUSHEV,
YULIA I. AKAEVA, SERGEI A. PARFENOV, GENNADII G. KUTELEV
Early diagnosis of skin oncologic diseases using artificial
intelligence technologies

ORIGINAL STUDIES

47 GULNAZ R. RUSTAMKHANOVA, ZAREMA R. KHISMATULLINA,
NATALYA A. VLASOVA, DINARA T. GASHIMOVA
Assessment of the quality of life in patients with
onychomycosis and mycosis of the feet with concomitant
non-alcoholic fatty liver disease against the background of
complex therapy

56 ANNA A. VERKHOUMOVA, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV,
IGOR N. TELICHKO
Experience with the fixed combination of benzoyl peroxide
and clindamycin in acne therapy

63 OLGA A. KATKHANOVA, GALINA N. BURTSEVA,
ANASTASIA V. SOLOVYOVA
Possibilities of using topical retinoids and azelaic acid
in acne therapy

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

73 STANISLAVA YU. PETROVA, VERA I. ALBANOVA,
KONSTANTIN S. GUZEV
Hyperhidrosis: problems and solutions

CLINICAL CASE REPORTS

85 TATYANA V. MELNIKOVA, NATALYA YU. BURTSEVA,
TATYANA A. CHEBOKSAROVA, EVGENY V. SOKOLOVSKIY
Difficult path to the diagnosis of chromomycosis

93 JULIA S. KOVALEVA1, IGOR V. KAZANTSEV,
ANNETTA A. AIBAZOVA, [EKATERINA O. OVCHINNIKOVA],
ANASTASIA A. GARINA, ANASTASIA P. SHABALDINA
Anticytokine therapy with interleukin-17 in patients
with moderate and severe psoriasis

<https://doi.org/10.25208/vdv16741>

Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации за десятилетний период (2012–2022 гг.)

© Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются социально значимыми заболеваниями и требуют пристального внимания в связи с многофакторностью причин, влияющих на их распространение. В 2012–2022 гг. в Российской Федерации сохранялась установившаяся с 1998 г. тенденция к снижению заболеваемости ИППП во всех возрастных группах (с 267,6 до 91,3 случая на 100 тыс. населения). В 2022 г. по отношению к 2012-му снизились показатели заболеваемости: сифилисом — на 42,7%; гонококковой инфекцией — на 77,7%; трихомониазом — на 75,8%; хламидийными инфекциями — на 72,1%; аногенитальной герпетической инфекцией — на 51,2%; аногенитальными (венерическими) бородавками — на 36,5%. Но вместе с тем в 2021 и 2022 гг. наблюдался рост заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией: по отношению к 2019 г. прирост заболеваемости сифилисом составил 25,9%; гонококковой инфекцией — 5,2%. Повышение уровня заболеваемости сифилисом во многом было обусловлено ростом данного показателя в Центральном (с 18,1 до 37,3 случая на 100 тыс. населения) и Северо-Западном (с 14,5 до 16,2 случая на 100 тыс.) федеральных округах. Рост заболеваемости гонококковой инфекцией в 2022 г. по отношению к 2019-му наблюдался в Центральном (+26,3%), Северо-Западном (+31,2%) и Уральском (+27,6%) федеральных округах.

Ключевые слова: заболеваемость; инфекции, передаваемые половым путем; сифилис; трихомониаз; гонококковая инфекция; хламидийная инфекция; аногенитальная герпетическая инфекция; аногенитальная (венерическая) бородавка; эпидемиология

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

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

Для цитирования: Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е. Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации за десятилетний период (2012–2022 гг.). Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):8–23. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16741>



<https://doi.org/10.25208/vdv16741>

Analysis of the epidemiological situation and dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation over a ten-year period (2012–2022)

© Margarita R. Rakhmatulina, Elena Yu. Novoselova*, Lidia E. Melekhina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Sexually transmitted infections (STIs) are socially significant diseases and require close attention due to the multifactorial causes that influence their spread. In 2012–2022, the Russian Federation maintained a downward trend in the incidence of STIs (from 267.6 to 91.3 cases per 100 thousand population), established since 1998 in all age groups. In 2022, compared to 2012, the incidence rates decreased: syphilis — by 42.7%; gonococcal infection — by 77.7%; trichomoniasis — by 75.8%; chlamydial infections — by 72.1%; anogenital herpetic infection — by 51.2%; anogenital (venereal) warts — by 36.5%. But at the same time, in 2021 and 2022, there was an increase in the incidence of syphilis and gonococcal infection: compared to 2019, the increase in the incidence of syphilis was 25.9%, and that of gonococcal infection — 5.2%. The increase in the incidence of syphilis was largely due to an increase in this indicator in the Central (from 18.1 to 37.3 cases per 100 thousand population) and Northwestern (from 14.5 to 16.2 cases per 100 thousand population) federal districts (FO). An increase in the incidence of gonococcal infection in 2022 compared to 2019 was observed in the Central (+26.3%), Northwestern (+31.2%) and Ural (+27.6%) Federal Districts.

Keywords: morbidity; sexually transmitted infections; syphilis; trichomoniasis; gonococcal infection; chlamydia infection; anogenital herpes infection; anogenital (venereal) wart; epidemiology

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

Funding source: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, Melekhina LE. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation over a ten-year period (2012–2022). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):8–23. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16741>



Введение

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются социально значимыми заболеваниями, которые требуют пристального внимания в связи с многофакторностью причин, влияющих на их распространение. Отсутствие своевременной диагностики и терапии ИППП нередко приводит к развитию осложненных форм заболеваний, нарушению репродуктивной функции, а в ряде случаев — к инвалидизации и летальным исходам. В связи с этим мониторинг эпидемиологической ситуации по ИППП не теряет своей актуальности, в том числе для своевременного проведения мер, направленных на предупреждение их распространения. На сегодняшний день, согласно приказу Росстата от 29.12.2011 № 520, в Российской Федерации обязательному учету подлежат все случаи заболевания сифилисом, гонококковой инфекцией, трихомониазом, хламидийными инфекциями, аногенитальной герпетической инфекцией и аногенитальными (венерическими) бородавками [1–7].

Анализ показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации за десятилетний период (2012–2022 гг.)

По данным официального статистического наблюдения, последний пик заболеваемости ИППП в Российской Федерации наблюдался в 1998 г. (1361,2 случая на 100 тыс. населения), после чего наметилась стойкая тенденция к снижению показателей в среднем на 9,4% в год, что позволяло сохранять достаточно благополучную эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ИППП в стране [8]. В 2020 г. пандемия COVID-19, повлекшая за собой ограничительные мероприятия по недопущению ее распространения, повлияла на все аспекты повседневной жизни населения, в том числе и на получение в полном объеме специализированной медицинской помощи. В 2021 г. впервые за долгое время был зарегистрирован подъем заболеваемости ИППП —

с 88,4 до 89,6 случая на 100 тыс. населения (+1,4% к 2020 г.), рост показателя сохранился и в 2022 г. — до 91,3 случая на 100 тыс. (+1,9% к 2021 г.) (рис. 1). Но если при анализе данных не учитывать период пандемии коронавирусной инфекции, то мы наблюдаем сохранение ранее наметившейся тенденции снижения уровня заболеваемости, который в 2022 г. уменьшился на 22,5% по отношению к 2019-му (с 117,8 до 91,3 случая на 100 тыс. населения).

За период 2012–2022 гг. уровень заболеваемости ИППП в Российской Федерации снизился на 65,9% (с 267,6 до 91,3 случая на 100 тыс. населения), при этом в ранговом распределении заболеваний произошли значимые изменения, обусловленные неравнозначными темпами снижения. Наиболее интенсивно процесс снижения происходил в отношении заболеваемости гонококковой инфекцией, трихомониазом и хламидийными инфекциями, темпы которого превосходили среднероссийский показатель заболеваемости всеми ИППП. В 2022 г. лидирующие позиции по уровню заболеваемости занимали: трихомониаз — 22,7 случаев на 100 тыс. населения; вследствие значительного роста за последние два года сифилис — 18,9 случаев; хламидийные инфекции — 17,1 случаев. Заболеваемость аногенитальными (венерическими) бородавками составляла 16,5 случаев на 100 тыс. населения; аногенитальной герпетической инфекцией — 8,2 случаев; гонококковой инфекцией — 8,1 случаев (табл. 1, 2).

Снижение уровня заболеваемости ИППП прослеживалось во всех возрастных группах.

В 2022 г. в возрастной популяции от 0 до 14 лет заболеваемость ИППП составляла 1,2 случая на 100 тыс. соответствующего населения, что на 79,8% ниже аналогичного показателя 2012 г. (5,9 случаев на 100 тыс. соответствующего населения). Обращает на себя внимание, что чем выше была заболеваемость отдельными формами ИППП в данной возрастной группе, тем

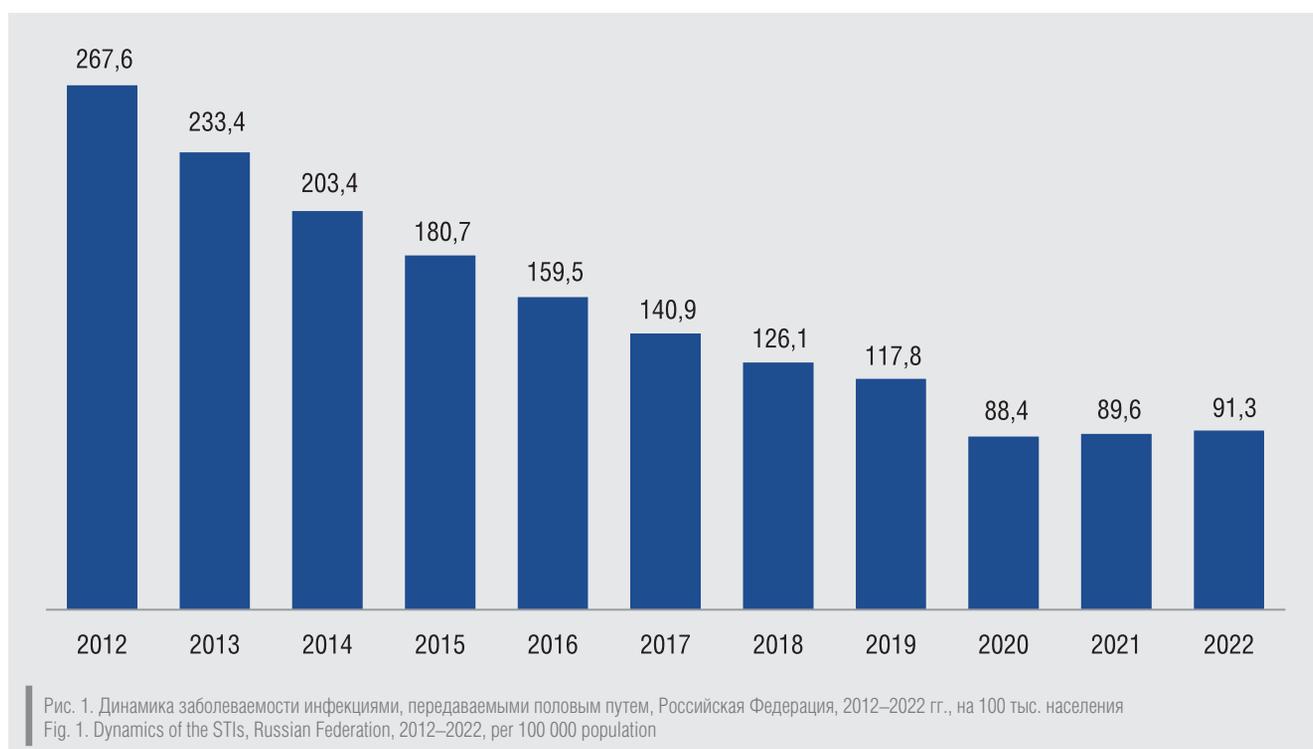


Таблица 1. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, и их ранговое распределение в Российской Федерации, 2012 и 2022 гг.
Table 1. Incidence of STIs and their rank distribution in the Russian Federation, 2012 and 2022

Инфекции, передаваемые половым путем	Заболеваемость на 100 тыс. населения (ранговое распределение)		Снижение заболеваемости, 2022 к 2012 г., %
	2012	2022	
Всего	267,6	91,3	-65,9
Сифилис	33,0 (4)	18,9 (2)	-42,7
Гонококковая инфекция	36,4 (3)	8,1 (6)	-77,7
Трихомониаз	94,0 (1)	22,7 (1)	-75,8
Хламидийные инфекции	61,4 (2)	17,1 (3)	-72,1
Аногенитальная герпетическая инфекция	16,8 (6)	8,2 (5)	-51,2
Аногенитальные (венерические) бородавки	26,0 (5)	16,5 (4)	-36,5

Таблица 2. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, с ежегодными динамическими изменениями, Российская Федерация, 2012–2022 гг., на 100 тыс. населения
Table 2. Incidence of STIs with annual dynamic changes, Russian Federation, 2012–2022, per 100 000 population

Год	Сифилис	Гонококковая инфекция	Трихомониаз	Хламидийные инфекции	Аногенитальная герпетическая инфекция	Аногенитальные (венерические) бородавки
2011	37,6	38,2	111,4	65,9	18,3	29,2
2012	33,0	36,4	94,0	61,4	16,8	26,0
<i>Изменение, %</i>	<i>-12,2</i>	<i>-4,7</i>	<i>-15,7</i>	<i>-7,0</i>	<i>-8,2</i>	<i>-11,0</i>
2013	28,9	29,8	82,0	53,1	15,4	23,6
<i>Изменение, %</i>	<i>-12,4</i>	<i>-18,1</i>	<i>-12,7</i>	<i>-13,4</i>	<i>-8,3</i>	<i>-9,2</i>
2014	25,6	23,5	69,9	46,0	14,0	21,4
<i>Изменение, %</i>	<i>-13,5</i>	<i>-19,8</i>	<i>-14,8</i>	<i>-13,4</i>	<i>-9,1</i>	<i>-9,3</i>
2015	23,5	18,5	62,9	41,3	13,5	21,2
<i>Изменение, %</i>	<i>-6,0</i>	<i>-22,6</i>	<i>-10,0</i>	<i>-10,2</i>	<i>-3,6</i>	<i>-0,9</i>
2016	21,3	14,4	55,5	35,3	12,6	20,7
<i>Изменение, %</i>	<i>-9,4</i>	<i>-22,2</i>	<i>-11,8</i>	<i>-14,5</i>	<i>-6,7</i>	<i>-2,4</i>
2017	19,5	11,1	48,0	30,4	12,2	19,8
<i>Изменение, %</i>	<i>-8,5</i>	<i>-22,9</i>	<i>-13,5</i>	<i>-13,9</i>	<i>-3,2</i>	<i>-4,3</i>
2018	16,7	8,7	42,8	27,7	11,4	18,8
<i>Изменение, %</i>	<i>-14,4</i>	<i>-21,6</i>	<i>-10,8</i>	<i>-8,9</i>	<i>-6,6</i>	<i>-5,1</i>
2019	15,0	7,7	37,4	25,0	11,1	21,7
<i>Изменение, %</i>	<i>-10,2</i>	<i>-11,5</i>	<i>-12,6</i>	<i>-9,7</i>	<i>-2,6</i>	<i>15,4</i>
2020	10,4	6,7	26,4	19,4	8,7	16,8
<i>Изменение, %</i>	<i>-30,7</i>	<i>-13,0</i>	<i>-29,4</i>	<i>-22,4</i>	<i>-21,6</i>	<i>-22,6</i>
2021	14,5	7,4	24,6	17,8	8,3	17,0
<i>Изменение, %</i>	<i>+39,4</i>	<i>+10,4</i>	<i>-6,8</i>	<i>-8,2</i>	<i>-4,6</i>	<i>1,2</i>
2022	18,9	8,1	22,7	17,1	8,2	16,5
<i>Изменение, %</i>	<i>+30,3</i>	<i>+9,5</i>	<i>-7,7</i>	<i>-3,9</i>	<i>-1,2</i>	<i>-2,9</i>

интенсивнее происходила скорость ее снижения. Так, в 2012 г. самый высокий уровень заболеваемости детей от 0 до 14 лет был зарегистрирован в отношении сифилиса (1,7 случаев на 100 тыс. соответствующего населения), самый низкий — в отношении аногенитальной герпетической инфекции (0,2 случаев на 100 тыс. соответствующего населения). При этом за исследуемый период абсолютная доля снижения заболеваемости сифилисом составила 88,2% (до 0,2 случаев на 100 тыс. соответствующего населения), а аногенитальной герпетической инфекцией — лишь 50,0% (до 0,1 случаев на 100 тыс. соответствующего населения).

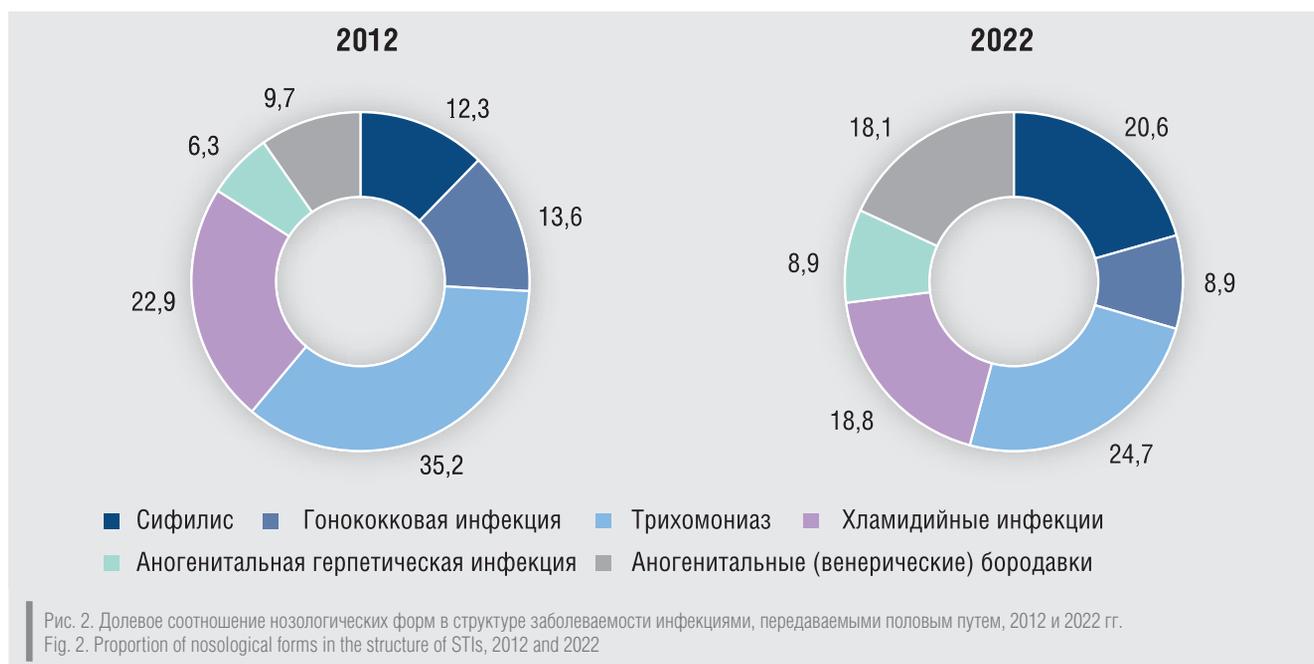
В возрастной группе 15–17 лет в 2022 г. заболеваемость ИППП составляла 69,9 случаев на 100 тыс. соответствующего населения, что было на 65,4% ниже аналогичного показателя 2012 г. (202,0 случаев). Сопоставимо равнозначный процесс снижения заболеваемости наблюдался и у взрослых лиц — 64,1% (с 320,2 случаев в 2012 г. до 114,8 случаев в 2022-м).

Среди взрослого населения в 2012 г. заболеваемость хламидийными инфекциями (73,6 случаев на 100 тыс. соответствующего населения) и сифилисом (39,5 слу-

чаев на 100 тыс. соответствующего населения) превышала аналогичные показатели у подростков в 1,7 раза (43,0 случаев на 100 тыс. соответствующего населения) и в 1,9 раза (21,2 случаев на 100 тыс. соответствующего населения) соответственно, а в 2022 г. заболеваемость хламидийными инфекциями в группе подростков (34,5 случаев на 100 тыс. соответствующего населения) превысила на 64,3% аналогичный показатель в группе взрослых лиц (21,0 случаев на 100 тыс. соответствующего населения). Заболеваемость сифилисом среди взрослого населения (23,9 случаев на 100 тыс. соответствующего населения), напротив, в 7,2 раза превышала уровень заболеваемости в группе подростков (3,3 случаев на 100 тыс. соответствующего населения). Заболеваемость же гонококковой инфекцией в 2022 г. имела в данных возрастных группах сопоставимо равнозначные значения: 9,5 случаев у подростков и 9,9 случая у взрослых лиц, тогда как в 2012 г. заболеваемость данной инфекцией среди взрослого населения в 1,5 раза превышала аналогичный показатель среди группы подростков (соответственно 43,5 и 28,6 случаев на 100 тыс. соответствующего населения) (табл. 3).

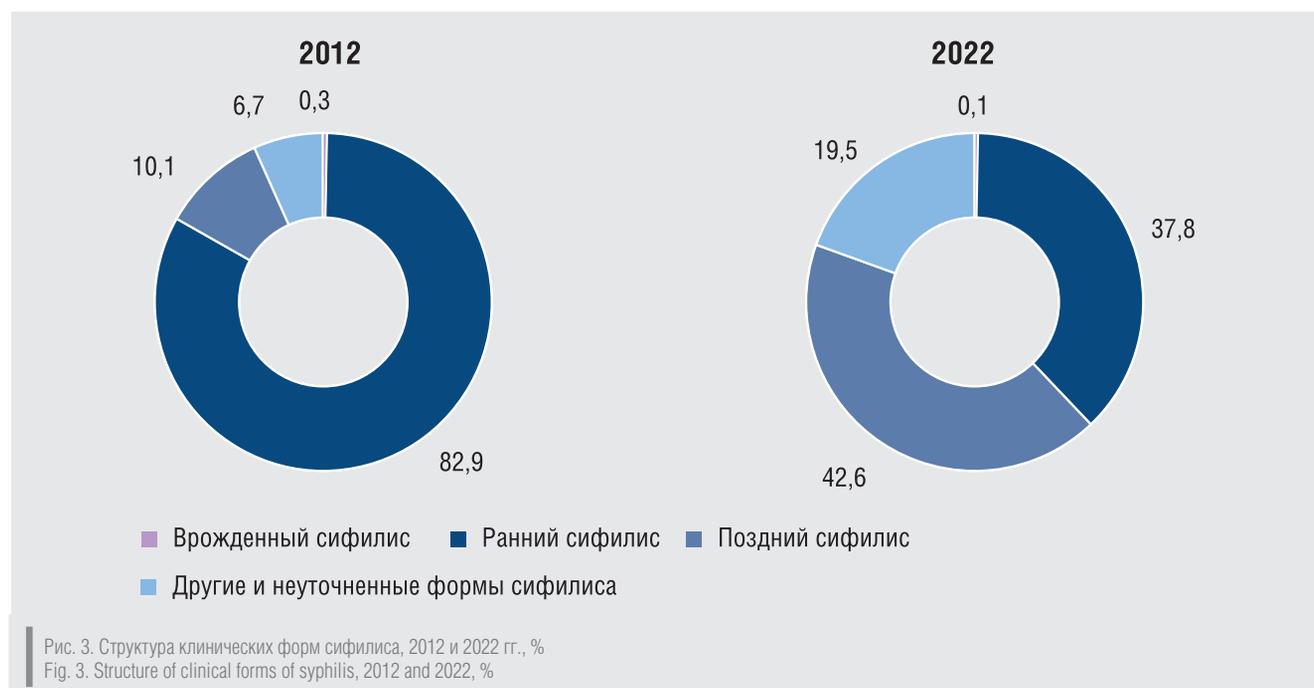
Таблица 3. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных возрастных группах, Российская Федерация, 2012 и 2022 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
Table 3. Incidence of STIs in various age groups, Russian Federation, 2012 and 2022, per 100 000 corresponding population

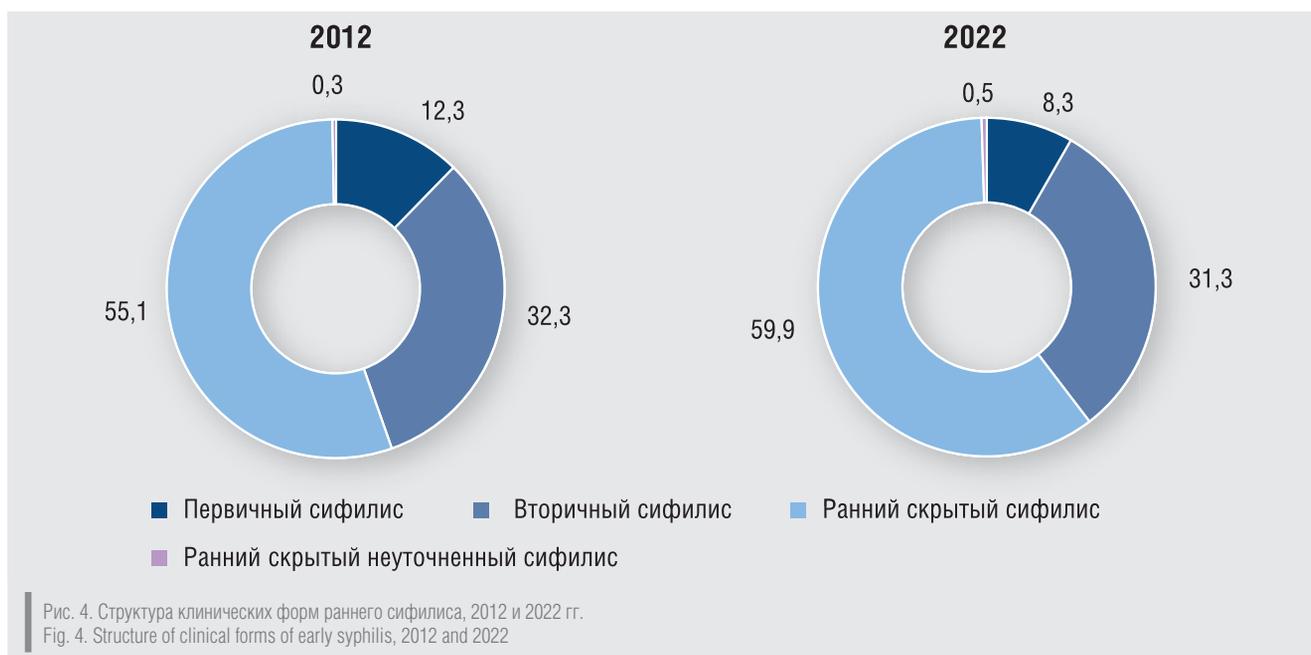
Инфекции, передаваемые половым путем	2012	2022	Снижение заболеваемости, 2022 к 2012 г., %
<i>Возрастная группа от 0 до 14 лет</i>			
Всего	5,9	1,2	-79,8
Сифилис	1,7	0,2	-88,2
Гонококковая инфекция	0,8	0,1	-87,5
Трихомониаз	1,3	0,3	-76,9
Хламидийные инфекции	1,2	0,1	-91,7
Аногенитальная герпетическая инфекция	0,2	0,1	-50,0
Аногенитальные (венерические) бородавки	0,7	0,4	-42,8
<i>Возрастная группа от 15 до 17 лет</i>			
Всего	202,0	69,9	-65,4
Сифилис	21,2	3,3	-84,3
Гонококковая инфекция	28,6	9,5	-66,9
Трихомониаз	63,4	12,7	-80,0
Хламидийные инфекции	43,0	34,5	-19,8
Аногенитальная герпетическая инфекция	9,1	5,2	-42,8
Аногенитальные (венерические) бородавки	36,7	14,8	-59,7
<i>Возрастная группа 18 лет и старше</i>			
Всего	320,2	114,8	-64,1
Сифилис	39,5	23,9	-39,4
Гонококковая инфекция	43,5	9,9	-77,1
Трихомониаз	112,9	29,1	-74,2
Хламидийные инфекции	73,6	21,0	-71,5
Аногенитальная герпетическая инфекция	20,2	10,5	-48,1
Аногенитальные (венерические) бородавки	30,5	20,4	-33,1



Изменения в ранговом распределении ИППП за исследуемый период сопровождались изменениями и долевого соотношения нозологических форм (рис. 2). В 2022 г. по сравнению с 2012-м в общей структуре заболеваемости ИППП на 67,5% выросла доля сифилиса (с 12,3 до 20,6%); на 41,3% — аногенитальной герпетической инфекции (с 6,3 до 8,9%); на 86,6% — аногенитальными (венерическими) бородавками (с 9,7 до 18,1%). В то же время закономерно снизилась доля гонококковой инфекции — на 34,6% (с 13,6% в 2012 г. до 8,9% в 2022-м); трихомониаза — на 29,8% (с 35,2% в 2012 г. до 24,7% в 2022-м); хламидийных инфекций — на 17,9% (с 22,9% в 2012 г. до 18,8% в 2022-м).

Как было указано ранее, в 2021–2022 гг. в Российской Федерации был зарегистрирован рост заболеваемости сифилисом, что само по себе является неблагоприятным фактором, влияющим на эпидемиологическую ситуацию в стране, но не в меньшей степени обращает на себя внимание и перераспределение клинических форм в структуре данного заболевания. Так, в 2012 г. в структуре клинических форм сифилиса преобладали ранние особо заразные формы заболевания (82,9%), из них на долю первичного сифилиса приходилось 12,3%; вторичного — 32,3%; раннего скрытого — 55,1%; раннего неуточненного — 0,3%; доля поздних форм составляла 10,1%, других неуточненных форм — 6,7%; врожденного сифилиса — 0,3% (рис. 3).





Но к 2022 г. доля поздних и других неуточненных форм заболевания составила более 62% от общего числа выявленных больных сифилисом, что может свидетельствовать как о неадекватно проведенных диагностике и терапии, так и о существующих недостатках в системе профилактики распространения заболевания. Также нельзя не отметить, что в структуре клинических форм раннего сифилиса на протяжении 2012–2022 гг. значительная доля (55,1–59,9%) приходилась на опасную в эпидемиологическом отношении раннюю скрытую форму заболевания (рис. 4).

К благоприятной тенденции стоит отнести неуклонную убыль числа случаев врожденного сифилиса: со 131 случая (0,3% от всех выявленных случаев сифилиса) в 2012 г. до 16 случаев (0,1% от всех выявленных случаев сифилиса) в 2022-м.

Таким образом, несмотря на сохраняющуюся многолетнюю тенденцию снижения заболеваемости ИППП в Российской Федерации, в 2021 и 2022 гг. был зарегистрирован ее незначительный рост, обусловленный повышением заболеваемости сифилисом (+69,7%) и гонококковой инфекцией (+19,9%). В отношении трихомониаза, хламидийных инфекций и аногенитальной герпетической инфекции за десятилетний период наблюдалась стабильная тенденция к снижению показателей заболеваемости в среднем в год, %: трихомониазом — 13,3; хламидийными инфекциями — 11,4; аногенитальной герпетической инфекцией — 6,9. Заболеваемость аногенитальными (венерическими) бородавками, несмотря на увеличение ее показателя в 2019 г. по отношению к 2018-му на 15,4%, снижалась в среднем на 7,5% в год.

Анализ заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, у жителей городской и сельской местностей в Российской Федерации в 2012–2022 гг.

Анализируя показатели заболеваемости ИППП в сельской и городской местностях, стоит отметить, что процесс снижения заболеваемости ИППП среди сельского населения происходил несколько интенсив-

нее, чем среди городского. В 2022 г. заболеваемость ИППП среди сельских жителей составляла 55,3 случаев на 100 тыс. соответствующего населения, что в 3,8 раза ниже аналогичного показателя 2012 г. (207,7 случаев), тогда как у городских жителей данный показатель за 2012–2022 гг. снизился в 2,7 раза (с 288,7 до 106,5 случаев на 100 тыс. соответствующего населения). Процесс снижения заболеваемости сифилисом среди сельских жителей происходил более чем в 2 раза быстрее по сравнению с жителями города, равно как и процесс снижения заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками и гонококковой инфекцией. Темпы снижения заболеваемости трихомониазом, хламидийными инфекциями и аногенитальной герпетической инфекцией в городской и сельской местностях были сопоставимо равнозначными (табл. 4).

При анализе показателей заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией как в целом по стране, так и при сопоставлении их с аналогичными показателями в сельской и городской местностях прослеживаются следующие закономерности. В 2012–2019 гг. в Российской Федерации заболеваемость сифилисом снизилась более чем в 2 раза (с 33,0 до 15,0 случаев на 100 тыс. населения), гонококковой инфекцией — в 4,7 раза (с 36,4 до 7,7 случаев на 100 тыс. населения). Период принятия карантинных мер в стране в 2020 г. привел к резкому снижению (–30,7%) заболеваемости сифилисом, но при этом заболеваемость гонококковой инфекцией уменьшилась лишь на 13,0%. В 2022 г. заболеваемость сифилисом составила 18,9 случаев на 100 тыс. населения, что на 81,7% выше показателя 2020-го и на 25,9% — 2019 г. Темпы роста гонококковой инфекции были менее выражены: прирост заболеваемости составил 5,2% (с 7,7 случая в 2019 г. до 8,1 случая в 2022-м) (рис. 5).

В сельской местности в 2012–2022 гг. наблюдалась стабильная ежегодная тенденция к снижению заболеваемости сифилисом (на 13%) и гонококковой инфекцией (на 19%). Несмотря на то что в 2021 и 2022 гг. суммарный темп роста заболеваемости сифилисом составил 18,5%, по отношению к 2019 г. он снизил-

Таблица 4. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, среди городских и сельских жителей, Российская Федерация, 2012 и 2022 гг., на 100 тыс. соответствующего населения

Table 4. Incidence of STIs among urban and rural residents, Russian Federation, 2012 and 2022, per 100 000 corresponding population

Инфекции, передаваемые половым путем	Заболеваемость					
	Сельские жители			Городские жители		
	2012	2022	Изменение, 2022 к 2012 г., %	2012	2022	Изменение, 2022 к 2012 г., %
Всего	207,7	55,3	-73,4	288,7	106,5	-63,1
Сифилис	35,8	10,0	-72,1	32,1	22,1	-31,2
Гонококковая инфекция	23,9	4,1	-82,8	40,8	9,6	-76,5
Трихомоноз	102,2	24,5	-76,0	91,1	23,3	-74,4
Хламидийные инфекции	29,0	7,8	-73,1	72,8	20,7	-71,6
Аногенитальная герпетическая инфекция	6,3	3,0	-52,4	20,4	10,4	-49,0
Аногенитальные (венерические) бородавки	10,5	5,9	-43,9	31,5	20,4	-35,2

ся на 23,1% (с 13,0 случаев в 2019 г. до 10,0 случаев в 2022-м). Аналогичная ситуация с заболеваемостью гонококковой инфекцией, суммарный темп роста которой за 2021–2022 гг. составил 16,8%, но по отношению к 2019 г. заболеваемость снизилась на 24,1% (с 5,4 случаев в 2019 г. до 4,1 случаев в 2022-м) (рис. 6).

В городах, особенно крупных и динамично развивающихся, наиболее выражены миграционные процессы и, как следствие, иностранные граждане оказывают значительное влияние на распространение социально

значимых инфекций, в том числе сифилиса. В 2015 г. был издан приказ Минздрава России № 384н, который урегулировал медицинское освидетельствование иностранных граждан-мигрантов. В этом же году число выявленных случаев сифилиса среди них увеличилось на 62,3% (с 3513 случаев в 2014 г. до 5701 случая в 2015-м) [9]. Данная ситуация повлияла на темп снижения заболеваемости сифилисом в городе, замедлив его в 3,5 раза (с 12,6% в 2014 г. до 3,6% в 2015-м). В дальнейшем (2015–2019 гг.) заболеваемость сифилисом со-

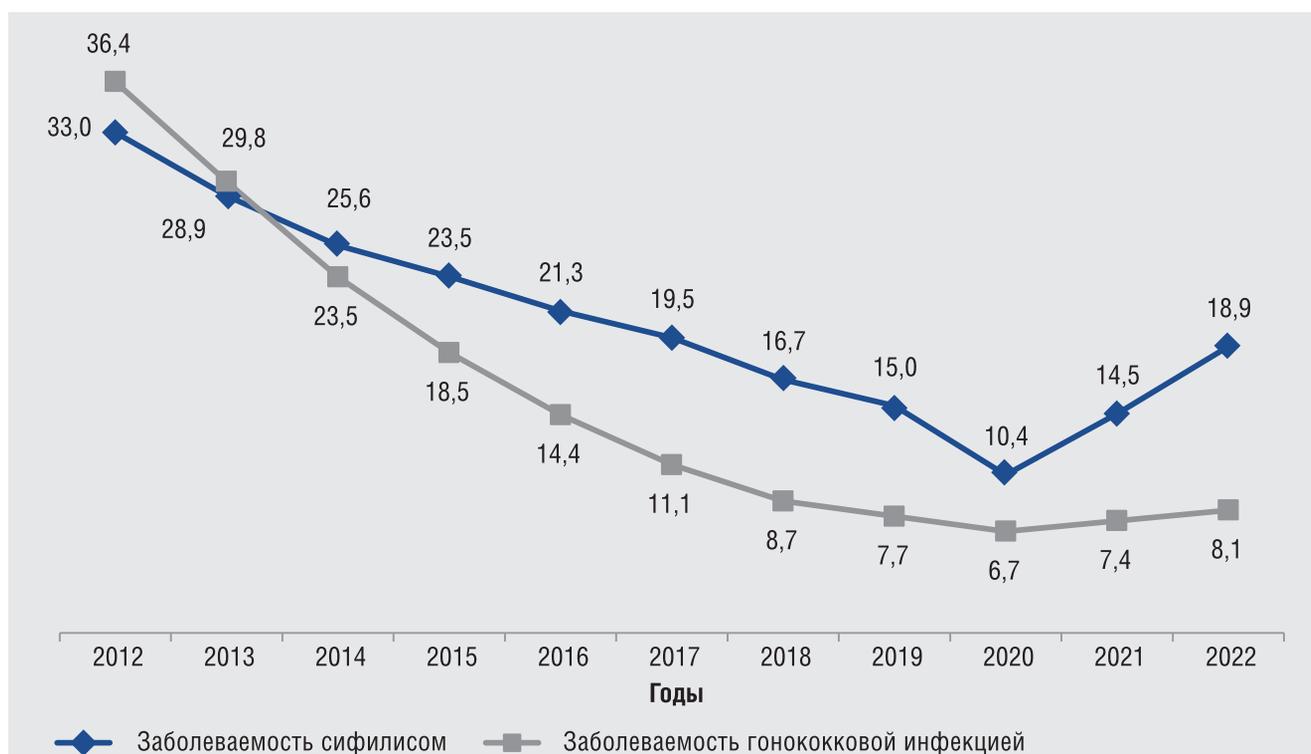
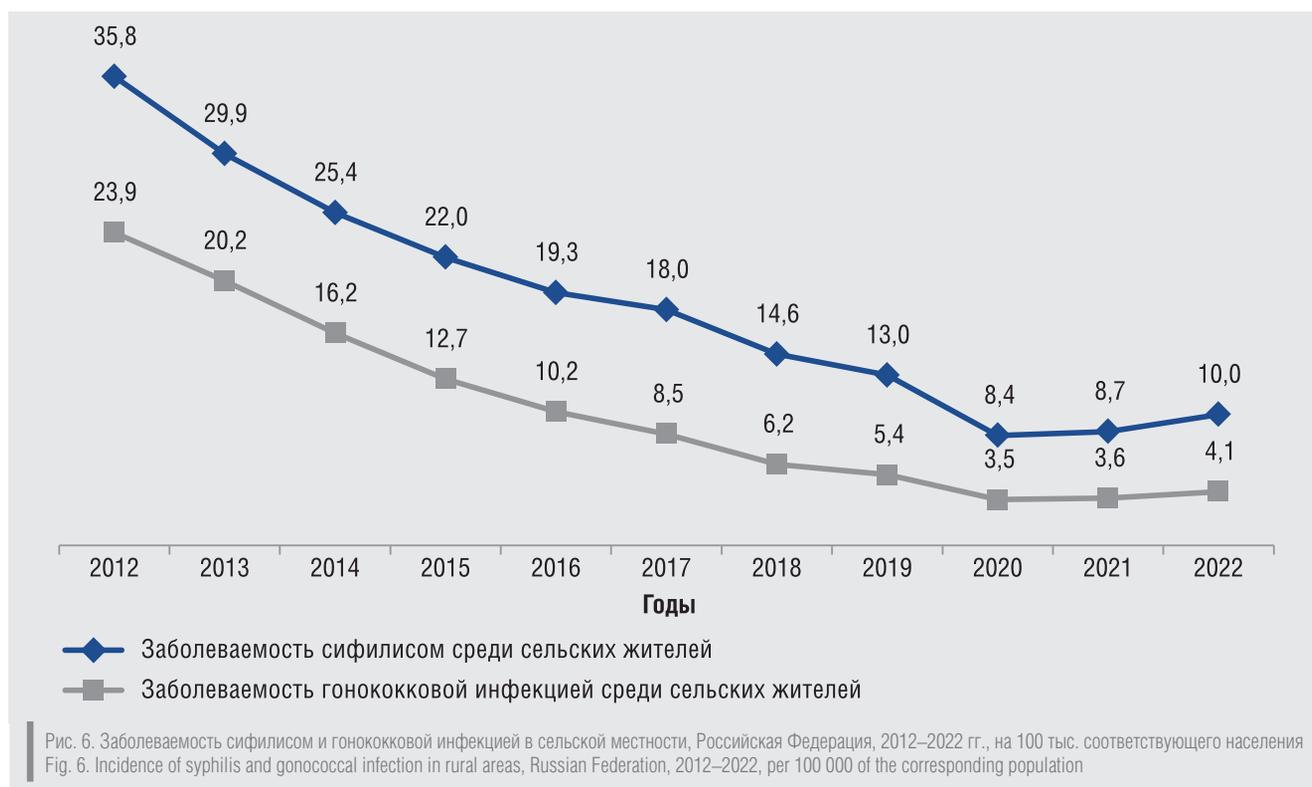


Рис. 5. Заболеваемость сифилисом и гонококковой инфекцией, Российская Федерация, 2012–2022 гг., на 100 тыс. населения

Fig. 5. Incidence of syphilis and gonococcal infection, Russian Federation, 2012–2022, per 100 000 population



кращалась менее интенсивно (в среднем — 10% в год), а число мигрантов с выявленным сифилисом варьировало от 4576 до 6028 случаев. Также отметим, в 2020 г. по отношению к 2019-му на 38,8% (с 4576 до 2801 случая) сократилось число выявленных случаев сифилиса у мигрантов, а заболеваемость среди городских жителей одновременно снизилась на 29,3% (с 15,7 до 11,1 случаев на 100 тыс. соответствующего населения), что может служить дополнительным фактом влияния иностранных граждан на уровень заболеваемости сифилисом. В 2021

и 2022 гг. в городской местности, как и в целом по стране, был зарегистрирован значительный рост заболеваемости сифилисом: по сравнению с 2020 г. данный показатель увеличился в 2 раза (с 11,1 до 22,1 случаев на 100 тыс. соответствующего населения).

Заболелаемость гонококковой инфекцией среди жителей города была схожа с общероссийской тенденцией: среднегодовые темпы снижения в 2012–2019 гг. достигали 24,0%, а прирост заболеваемости за последние два года по отношению к 2019-му составил 14,3% (рис. 7).



Таким образом, в 2022 г. по отношению к 2012-му заболеваемость ИППП среди сельских жителей снизилась на 73,4% (с 207,7 до 55,3 случаев на 100 тыс. соответствующего населения), среди городских жителей — на 63,1% (с 288,7 до 106,5 случаев на 100 тыс. соответствующего населения). В 2012–2022 гг. заболеваемость сифилисом и гонококковой инфекцией среди жителей села сохраняла тенденцию к снижению, и, несмотря на последние два года незначительного роста, по отношению к доковидному 2019 г. заболеваемость сифилисом снизилась на 23,1%; гонококковой инфекцией — на 24,1%. Среди городских жителей заболеваемость сифилисом за анализируемый период снизилась на 31,1%; гонококковой инфекцией — на 76,5%. В 2021 и 2022 гг. среди жителей города был установлен значительный рост заболеваемости сифилисом по сравнению с 2019-м — на 40,8%, во многом обусловленный ростом числа случаев сифилиса, зарегистрированных среди иностранных граждан (рис. 8).

Анализ показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в федеральных округах Российской Федерации в 2012–2022 гг.

За 2012–2022 гг. наибольший процент снижения заболеваемости ИППП был отмечен в Южном (–75,7%), Приволжском (–73,7%) и Сибирском (–72,7%) федеральных округах (ФО); меньший — в Северо-Западном (–60,7%), Северо-Кавказском (–62,0%), Уральском (–60,5%) и Дальневосточном (–63,4%). Самая низкая доля снижения заболеваемости за десятилетний период зарегистрирована в Центральном ФО (–50,0%), что ниже среднероссийского показателя на 23,9% (табл. 5).

Принимая во внимание, что в Российской Федерации в 2021 и 2022 гг. зарегистрирован рост заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией, детально анализируя ситуацию по заболеваемости данными

инфекциями в разрезе ФО, следует учитывать эпидемиологическую ситуацию в эти годы, которая повлияла на нехарактерное изменение показателей. Таким образом, для более достоверной информации целесообразно проводить оценку показателей заболеваемости 2022 г. к 2019-му.

В 2022 г. рост заболеваемости сифилисом (+11,7%) зарегистрирован в Северо-Западном ФО (с 14,5 случаев в 2019 г. до 16,2 случаев в 2022-м), но в целом за последние 10 лет ее уровень в этом регионе снизился в 2,3 раза (с 37,6 до 16,2 случаев на 100 тыс. населения). В Центральном ФО в 2022 г. по отношению к 2019-му прирост заболеваемости сифилисом составил 106,1% (увеличившись с 18,1 до 37,3 случаев на 100 тыс. населения), а по отношению к 2012 г. (21,8 случаев на 100 тыс. населения) — 71,1%. Также отметим, что в 2015 г. по отношению к 2014-му уровень заболеваемости сифилисом в Центральном ФО вырос на 15,7%, сравнявшись с показателем в целом по стране. Начиная с 2016 г. разница между двумя показателями стала увеличиваться, и в 2022 г. заболеваемость сифилисом в Центральном ФО превосходила среднероссийский показатель на 97,3%, в то время как в остальных ФО уровень заболеваемости регистрировался ниже среднероссийского (рис. 9). Наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом, превышающие среднероссийский показатель (18,9 случаев на 100 тыс. населения), регистрировались в Москве (80,9 случаев), Калужской (36,3 случаев), Тверской (25,7 случаев), Тульской (23,2 случаев), Владимирской (19,7 случаев) и Московской (19,5 случаев на 100 тыс. населения) областях. Прирост заболеваемости сифилисом по отношению к 2021 г. наблюдался: в Москве (+96,8%), Ивановской (+85,3%), Брянской (+84,3%), Липецкой (+77,4%), Орловской (+60,4%), Костромской (+57,8%), Белгородской (+37,5%), Владимирской (+35,9%), Курской (+35,5%), Ярославской (+27,3%), Воронежской (+25,9%), Смолен-



Рис. 8. Число случаев сифилиса, зарегистрированных в Российской Федерации у иностранных граждан, 2012–2022 гг., абс.
Fig. 8. Number of cases of syphilis registered in the Russian Federation among foreign citizens, 2012–2022, abs.

Таблица 5. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, и их ранговое распределение, федеральные округа и в целом Российская Федерация, 2012 и 2022 гг.

Table 5. The incidence of STIs and their rank distribution, Federal Districts of the Russian Federation, 2012 and 2022

Федеральный округ	Заболеваемость, на 100 тыс. населения (ранговое распределение)		Снижение заболеваемости, 2022 к 2012 г., %
	2012	2022	
РФ — всего	267,6	91,3	-65,9
Центральный	178,8 (7)	89,4 (5)	-50,0
Северо-Западный	290,8 (5)	114,2 (3)	-60,7
Южный	220,0 (6)	53,4 (8)	-75,7
Северо-Кавказский	148,3 (8)	56,3 (7)	-62,0
Приволжский	306,5 (3)	80,6 (6)	-73,7
Уральский	301,6 (4)	119,2 (2)	-60,5
Сибирский	398,7 (1)	109,0 (4)	-72,7
Дальневосточный	390,8 (2)	143,1 (1)	-63,4

ской (+24,1%), Тульской (+19,6%), Тверской (+13,2%), Тамбовской (+10,7%) областях.

В остальных ФО в 2012–2022 гг. отмечалась стабильная тенденция снижения заболеваемости сифилисом: в Южном — в 2,1 раза; Северо-Кавказском — в 1,7; Приволжском — в 3,5; Уральском — в 2,2; Сибирском — в 4,2; Дальневосточном — в 4,8 раза (рис. 10).

Рост показателя заболеваемости гонококковой инфекцией в 2022 г. по отношению к 2019-му был зарегистрирован в Центральном (+26,3%), Северо-Западном (+31,2%) и Уральском (+27,6%) ФО, в то время как в Северо-Кавказском ФО заболеваемость гонококковой ин-

фекцией снизилась на 25,3%, а в Южном, Приволжском и Сибирском осталась примерно на равнозначном уровне. Но в целом за анализируемый период (2012–2022 гг.) заболеваемость гонококковой инфекцией значительно снизилась во всех ФО: в Центральном — в 3,7 раза; Северо-Западном — в 3,5; Южном — в 5,1; Северо-Кавказском — в 3,8; Приволжском — в 6,1; Уральском — в 4,8; Сибирском — в 5,4; Дальневосточном — в 2,8 раза (табл. 6).

Трихомониаз на протяжении последних десятилетий является самой распространенной ИППП и занимает лидирующее место по заболеваемости. Вместе с тем за 2012–2022 гг. в целом по стране и в ФО



Рис. 9. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации, Центральном (ЦФО) и Северо-Западном (СЗФО) федеральных округах, 2012–2022 гг., на 100 тыс. населения

Fig. 9. Incidence of syphilis in the Russian Federation, in the Central and Northwestern Federal Districts, 2012–2022, per 100 000 population

Таблица 6. Заболеваемость гонококковой инфекцией, федеральные округа и в целом Российская Федерация, 2012–2022 гг., на 100 тыс. населения
Table 6. Incidence of gonococcal infection, federal districts and throughout Russian Federation, 2012–2022, per 100 000 population

Год	РФ	Федеральный округ							
		Центральный	Северо-Западный	Южный	Северо-Кавказский	Приволжский	Уральский	Сибирский	Дальневосточный
2012	36,4	18,0	35,5	23,2	24,5	41,6	47,0	62,0	73,5
2013	29,8	14,7	28,2	19,4	23,4	33,3	38,4	49,2	66,1
2014	23,5	11,6	22,6	14,6	18,9	26,1	31,4	38,4	53,1
2015	18,5	9,3	16,2	12,4	17,0	19,9	23,9	30,3	44,6
2016	14,4	6,6	12,8	9,1	14,8	14,9	18,9	24,3	38,1
2017	11,1	4,8	9,8	6,6	12,7	11,5	11,8	19,6	33,8
2018	8,7	3,7	8,4	5,2	9,9	8,1	8,8	13,3	31,7
2019	7,7	3,8	7,7	4,5	8,7	6,9	7,6	11,4	26,1
2020	6,7	3,6	8,4	4,1	7,1	6,0	8,1	9,2	17,7
2021	7,4	4,2	8,7	4,6	6,9	7,1	8,3	10,6	20,0
2022	8,1	4,8	10,1	4,5	6,5	6,8	9,7	11,5	26,2

в показатель заболеваемости данной инфекцией неуклонно снижался: в Центральном и Северо-Западном ФО — в 4,4 раза; Южном — в 5,2; Северо-Кавказском — в 3,1; Приволжском — в 4,2; Уральском — в 4,3; Сибирском — в 4,0; Дальневосточном — в 2,5 раза (рис. 11).

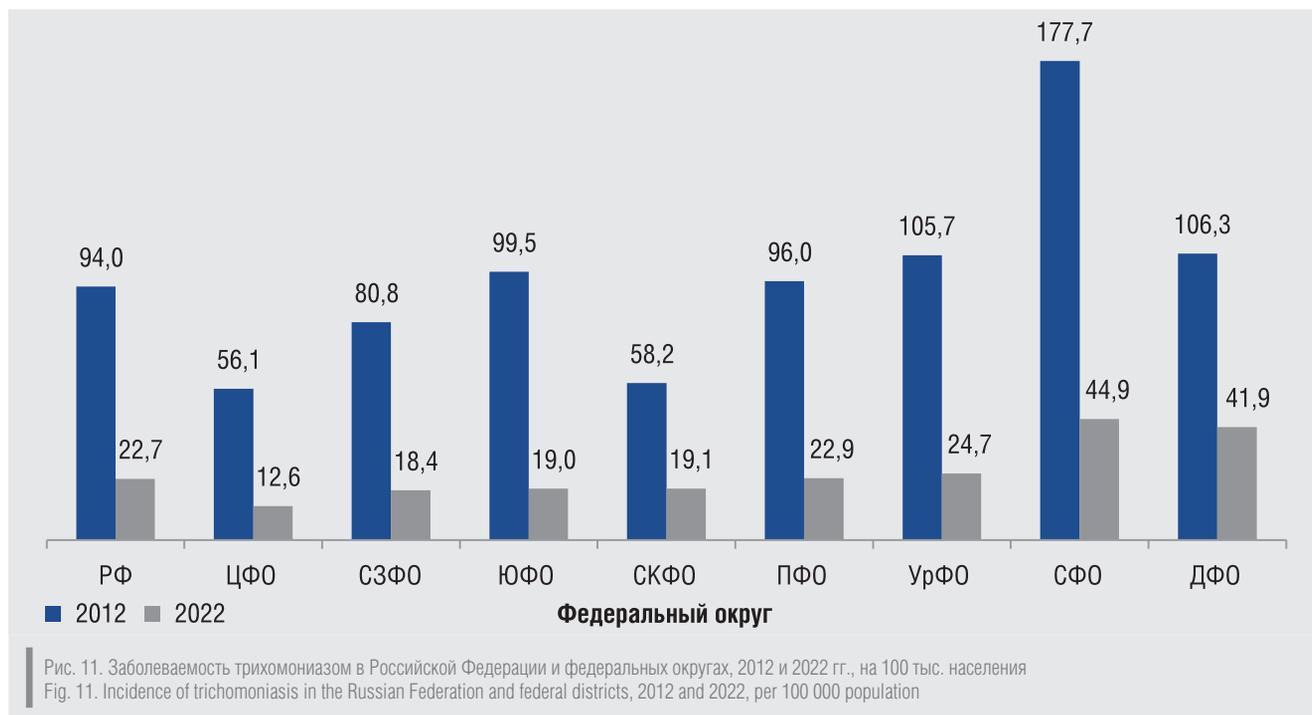
Заболеваемость хламидийными инфекциями в 2022 г. в Российской Федерации составила 17,1 случая на 100 тыс. населения, что в 3,6 раза меньше аналогичного показателя 2012 г. (рис. 12). В ФО отмечалась схожая тенденция снижения заболеваемости: в Центральном — в 3,2 раза; Северо-Западном

и Уральском — в 3,1; Южном — в 5,6; Северо-Кавказском — в 2,9; Приволжском — в 5,2; Сибирском — в 3,3; Дальневосточном — в 2,7 раза.

Заболеваемость вирусными ИППП на протяжении последних 10 лет в ФО России имела неравномерное распределение показателей с подъемами и спадами уровня заболеваемости. За анализируемый период заболеваемость аногенитальной герпетической инфекцией снизилась как в целом по стране (в 2,0 раза — с 16,8 до 8,2 случаев на 100 тыс. населения), так и в ФО: в Центральном — в 2,2 раза; Северо-Западном — в 1,4; Южном — в 2,7; Северо-Кавказском — в 1,3; Приволж-



Рис. 10. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации, Южном (ЮФО), Северо-Кавказском (СКФО), Приволжском (ПФО), Уральском (УрФО), Сибирском (СФО) и Дальневосточном (ДФО) федеральных округах, 2012–2022 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 10. Incidence of syphilis in the Russian Federation, in the Southern, North Caucasian, Volga, Ural, Siberian and Far Eastern federal districts, 2012–2022, per 100 000 population

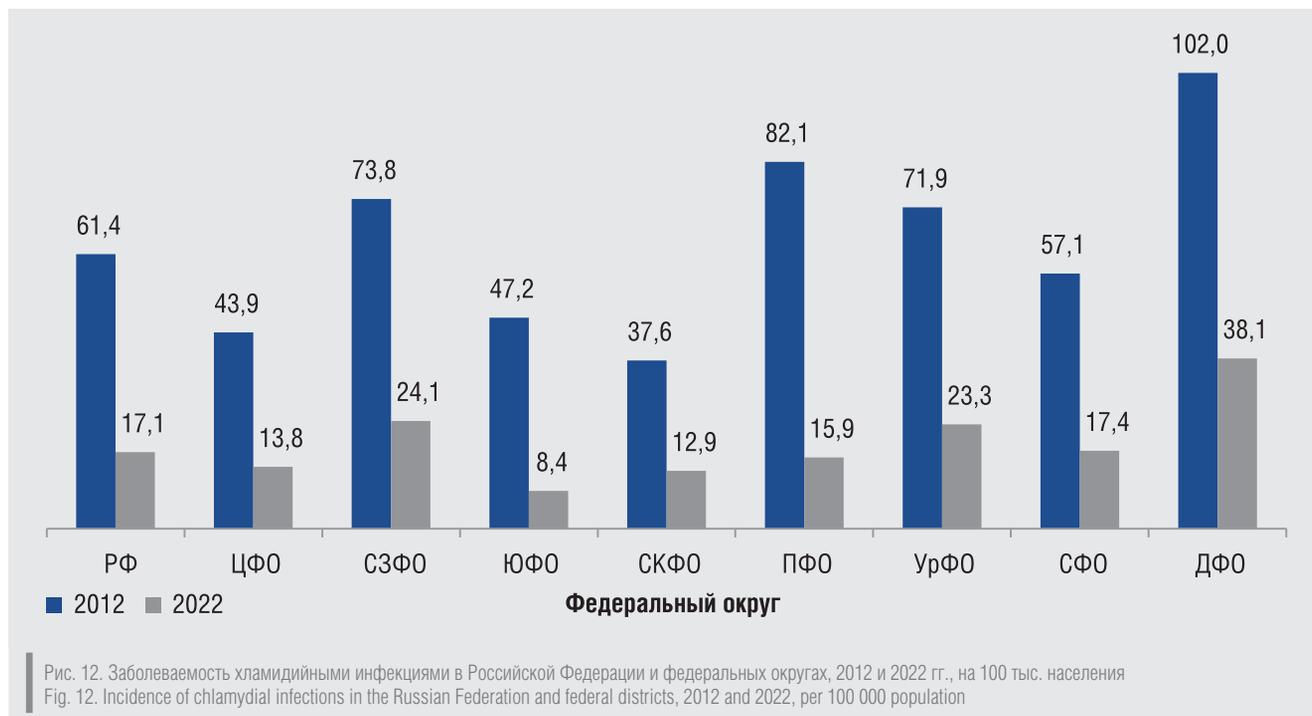


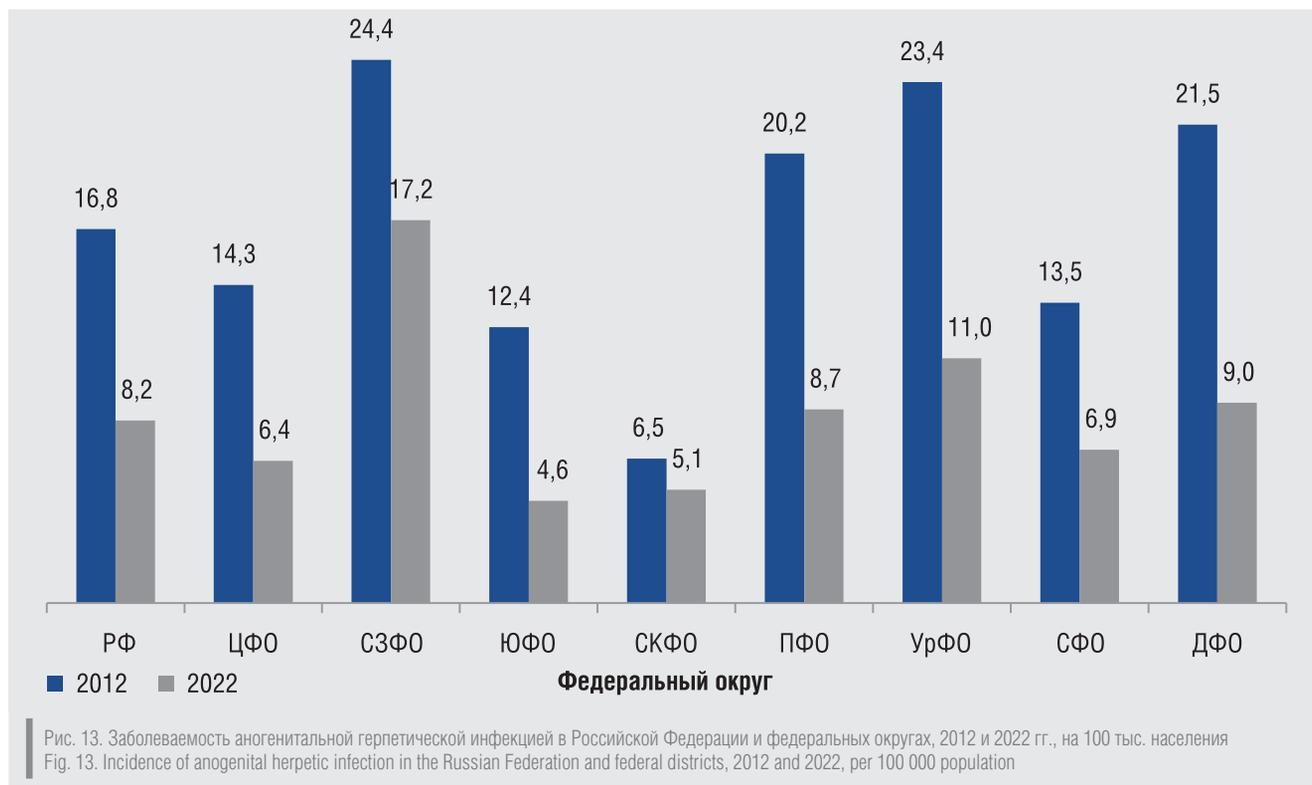
ском — в 2,3; Уральском — в 2,1; Сибирском — в 2,0; Дальневосточном — в 2,4 раза (рис. 13). Заболеваемость аногенитальными (венерическими) бородавками в Российской Федерации имела самый медленный темп снижения за десятилетний период — в 1,6 раза (с 26,0 до 16,5 случаев на 100 тыс. населения). Обращает на себя внимание, что в Уральском ФО показатель заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками увеличился на 45,4% (с 26,2 случаев в 2012 г. до 38,1 случаев в 2022-м), в то время как в других ФО наблюдалось снижение: в Центральном — в 1,7 раза;

Северо-Западном — в 1,4; Южном — в 2,6; Северо-Кавказском — в 1,6; Приволжском — в 2,0; Сибирском — в 1,9; Дальневосточном — в 1,6 раза (рис. 14).

Заключение

За 2012–2022 гг. в Российской Федерации во всех возрастных группах сохранялась тенденция к снижению заболеваемости ИППП, установившаяся с 1998 г. В 2022 г. по отношению к 2012-му показатели заболеваемости сифилисом снизились на 42,7%; гонококковой инфекцией — на 77,7%; трихомониазом — на 75,8%;



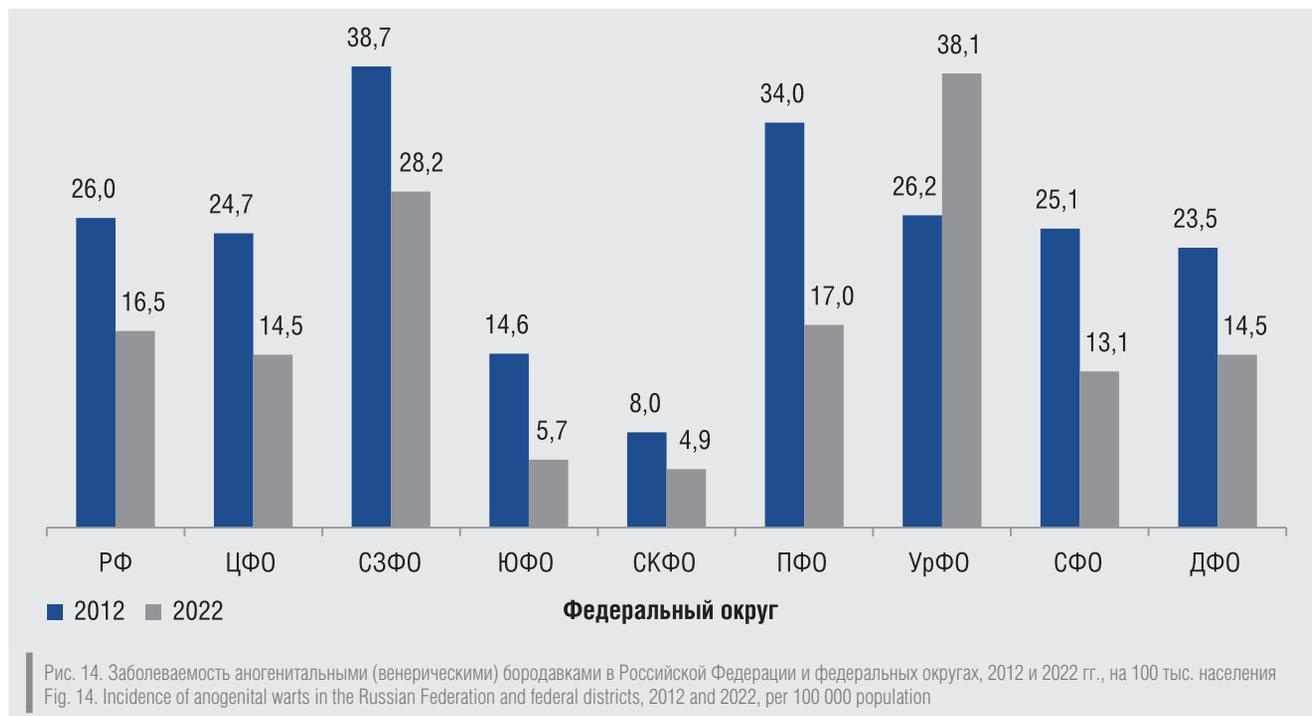


хламидийными инфекциями — на 72,1%; аногенитальной герпетической инфекцией — на 51,2; аногенитальными (венерическими) бородавками — на 36,5%.

Однако в 2021 и 2022 гг. наблюдался рост заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией: по отношению к 2019 г. прирост заболеваемости сифилисом составил 25,9%; гонококковой инфекцией — 5,2%. Рост заболеваемости сифилисом регистрировался в крупных и динамично развивающихся городах, где наибо-

лее выражены миграционные процессы. Иностранные граждане оказывали влияние не только на уровень заболеваемости, но и на динамику самого процесса, значительно замедляя темп снижения. В то же время среди жителей села наблюдалась стойкая тенденция к снижению показателей заболеваемости данными инфекциями.

Повышение уровня заболеваемости сифилисом в целом по стране за последние два года в значи-



тельной мере было обусловлено ростом данного показателя в Центральном и Северо-Западном ФО. При этом в 2022 г. по отношению к 2012-му заболеваемость сифилисом в Северо-Западном ФО снизилась на 56,9%, в то время как в Центральном ФО аналогичный показатель вырос на 71,1%. В остальных ФО за 2012–2022 гг. наблюдалась стойкая тенденция снижения заболеваемости сифилисом: в Южном — 51,9%; Северо-Кавказском — 41,5%; Приволжском — 71,5%; Уральском — 54,7%; Сибирском — 76,0%; Дальневосточном — 79,1%.

Также за исследуемый период произошли изменения в структуре клинических форм сифилиса — увеличение скрытых форм заболевания с 60,2 до 80,1%,

что является неблагоприятным фактором, влияющим на эпидемиологическую ситуацию в стране.

Незначительное повышение заболеваемости гонококковой инфекцией на 5,2% (с 7,7 случаев в 2019 г. до 8,1 случая в 2022-м) в Российской Федерации было обусловлено ростом данного показателя в Центральном (+26,3%), Северо-Западном (+31,2%) и Уральском (+27,6%) ФО. За 2012–2022 гг. во всех ФО наблюдалась стойкая тенденция снижения показателей заболеваемости трихомониазом, хламидийными инфекциями и аногенитальной герпетической инфекцией. Рост заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками за анализируемый период наблюдался только в Уральском ФО (+45,4%). ■

Литература/References

1. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 29.12.2011 № 520 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения». [Order of the Federal State Statistics Service of December 29, 2011 No. 520 "On approval of statistical tools for the organization of federal statistical monitoring of the activities of healthcare institutions by the Ministry of Health and Social Development of Russia". (In Russ.)] URL: <https://base.garant.ru/70113850/> (accessed: 05.06.2023).

2. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):41–59. [Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV, Rakhmatulina MR, Novoselova EY, Melekhina LE. Syphilis and some other STIs in the Russian Federation: past, present and ways to control of the epidemiological situation in the future. Vestnik dermatologii i venerologii. 2023;99(4):41–59. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv13726

3. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем и заразными кожными болезнями» за 2022 г. [Federal state statistical observation reporting form No. 9 "Information on sexually transmitted infections and contagious skin diseases" for 2022. (In Russ.)]

4. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем и заразными кожными заболеваниями» за 2022 г. [Federal state statistical observation reporting form No. 34 "Information about infectious diseases, exclusively sexual manipulation and contagious skin diseases" for 2022. (In Russ.)]

5. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем и заразными кожными болезнями» за 2012 г. [Federal state statistical observation reporting form No. 9

"Information on sexually transmitted infections and contagious skin diseases" for 2022. (In Russ.)]

6. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем и заразными кожными заболеваниями» за 2012 г. [Federal state statistical observation reporting form No. 34 "Information about infectious diseases, exclusively sexual manipulation and contagious skin diseases" for 2012. (In Russ.)]

7. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи 2012–2022 гг. (статистические материалы). [Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. Incidence of infections, sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases 2012–2022. (Statistical materials). (In Russ.)]

8. Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми кожными болезнями и чесоткой за 1998 г. [Information on diseases, diseases exclusively sexually transmitted, fungal skin diseases and scabies for 1998. (In Russ.)]

9. Приказ Минздрава России от 29.06.2015 № 384н «Об утверждении перечня инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих и являющихся основанием для отказа в выдаче либо аннулирования разрешения на временное проживание иностранных граждан и лиц без гражданства, или вида на жительство, или патента, или разрешения на работу в Российской Федерации, а также порядка подтверждения их наличия или отсутствия, а также формы медицинского заключения о наличии (об отсутствии) указанных заболеваний». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 29, 2015 No. 384n "On approval of the occurrence of infectious diseases that pose a danger to others and are grounds for refusal to issue or cancellation of a temporary residence permit for foreign citizens and stateless persons, or a residence permit, or a patent, or a work permit in the Russian Federation, as well as the procedure for confirming their existence or presence, as well as forms of medical reports on the presence (absence) of these violations". (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — М.Р. Рахматулина; обработка и анализ данных, написание текста статьи — Е.Ю. Новоселова, Л.Е. Мелехина.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. General guidance, final editing and approval for submission of the manuscript — Margarita R. Rakhmatulina; data processing and analysis, text of the article — Elena Yu. Novoselova, Lidia E. Melekhina.

Информация об авторах

***Новоселова Елена Юрьевна** — врач-методист; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@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

Мелехина Лидия Ефимовна — старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0150-9287>; eLibrary SPIN: 5992-6450; e-mail: stat@cnikvi.ru

Information about the authors

***Elena Yu. Novoselova** — Methodologist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@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

Lidia E. Melekhina — Senior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0150-9287>; eLibrary SPIN: 5992-6450; e-mail: stat@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 16.11.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 07.02.2024

Submitted: 16.11.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 07.02.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16737>

Восстановление экспрессии дефицитных белков кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом: эффективность гентамицина

© Артамонова О.Г.*, Карамова А.Э., Кубанов А.А., Чикин В.В., Мончаковская Е.С.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Врожденный буллезный эпидермолиз — группа редких наследственных заболеваний кожи, в основе которых лежат мутации генов структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Клинически врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется появлением эрозий и пузырей на коже и слизистых оболочках в ответ на любое незначительное воздействие. В настоящее время лечение врожденного буллезного эпидермолиза является только симптоматическим, а все патогенетические методы терапии находятся в стадии разработки. Одним из новых возможных патогенетических направлений в терапии буллезного эпидермолиза является применение антибиотиков из группы аминогликозидов (гентамицина, генетицина, паромомицина). В ряде исследований показана возможность гентамицина способствовать сквозному прочтыванию стоп-кодона и возобновлять синтез коллагена VII типа в кератиноцитах и фибробластах у больных буллезным эпидермолизом с нонсенс-мутациями в гене *COL7A1*. В обзоре рассмотрены возможности терапии гентамицином больных врожденным буллезным эпидермолизом, описан механизм его действия, обобщены данные клинических исследований, посвященных применению гентамицина у больных врожденным буллезным эпидермолизом.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз; коллаген VII типа; гентамицин; нонсенс-мутации; *COL7A1*

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 «Совершенствование методов терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом, основанных на восстановлении экспрессии структурных белков кожи» на 2021–2023 гг.

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Чикин В.В., Мончаковская Е.С. Восстановление экспрессии дефицитных белков кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом: эффективность гентамицина. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):24–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16737>



<https://doi.org/10.25208/vdv16737>

Deficient skin proteins rescue of expression in patients with epidermolysis bullosa: efficacy of gentamicin

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin, Ekaterina S. Monchakovskaya

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Epidermolysis bullosa is a group of rare hereditary skin diseases based on mutations in the genes of structural proteins of the epidermis and the dermal-epidermal junction. Clinically, epidermolysis bullosa is characterized by the appearance of erosions and blisters on the skin and mucous membranes in response to any minor impact. Currently, the treatment of epidermolysis bullosa is only symptomatic. Pathogenetic methods of the epidermolysis bullosa therapy are under development. One of the new possible pathogenetic directions in the treatment of epidermolysis bullosa is aminoglycoside antibiotics (gentamicin, geneticin, paromomycin). A number of studies have shown the ability of gentamicin to promote readthrough terminating codon and resume the synthesis of type VII collagen in keratinocytes and fibroblasts in patients with epidermolysis bullosa with nonsense mutations in the *COL7A1*. The review presented the possibilities of gentamicin therapy for patients with epidermolysis bullosa, describes the mechanism of its action, summarizes data from clinical trials.

Keywords: epidermolysis bullosa; collagen VII; gentamicin; nonsense mutations; *COL7A1*

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

Source of funding: the manuscript was prepared and published as part of the fulfillment of the state task of the Federal State Budgetary Institution «GNCDC» of the Ministry of Health of the Russian Federation «Improvement of methods of therapy for patients with congenital epidermolysis bullosa based on restoration of expression of structural proteins of the skin» for 2021–2023.

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Kubanov AA, Chikin VV, Monchakovskaya ES. Deficient skin proteins rescue of expression in patients with epidermolysis bullosa: efficacy of gentamicin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):24–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16737>



Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (БЭ) — группа редких наследственных заболеваний кожи, в основе которых лежат мутации генов структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Клиническая картина врожденного БЭ представлена пузырями и/или эрозиями на коже и слизистых оболочках, образующихся в ответ на незначительную механическую травму [1].

У больных врожденным БЭ выявлено более 700 мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, мутации рамки считывания, инсерции, мутации сайта сплайсинга [2]. Тяжесть течения и выраженность клинических проявлений врожденного БЭ определяются характером мутации. Мутации происходят в генах, отвечающих за синтез структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения: *KRT5*, *KRT14*, *DSP*, *PKP1*, *PLEC*, *ITGA6*, *ITGB4*, *LAMB3*, *LAMA3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *COL7A1* и *KIND1*. Тяжелое течение болезни отмечается при пограничном и дистрофическом БЭ, синдроме Киндлера, при которых нарушается синтез структурных белков кожи коллагена VII и XVII типов, ламинина-332, αβ4-интегрина и киндлина, отвечающих за прочность соединения клеток эпидермиса и базальной мембраны, что приводит к образованию длительно незаживающих эрозий и язв даже при незначительном травмировании [3]. Длительно незаживающие эрозивно-язвенные дефекты — предрасполагающие факторы развития плоскоклеточного рака кожи, который, в свою очередь, является частой причиной смертности данной группы больных [4].

Наиболее тяжелые проявления врожденного БЭ ассоциируются с нонсенс-мутациями. Так, от 10 до 25% вызывающих заболевание мутаций гена *COL7A1*, кодирующего коллаген VII типа, — основной компонент якорных фибрилл, структур, отвечающих за прикрепление эпидермиса к дерме в дермо-эпидермальном соединении, представляют собой нонсенс-мутации [5, 6]. Эти мутации приводят к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка, необходимого для построения якорных фибрилл. Прекращение его выработки ведет к значительному уменьшению сопротивляемости кожи и слизистых оболочек даже к минимальным механическим нагрузкам.

В настоящее время все методы терапии врожденного БЭ являются симптоматическими и направлены на ускорение заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи и слизистых оболочек, предотвращение развития вторичной инфекции, коррекцию осложнений и сопутствующей патологии [7]. Патогенетические подходы в лечении врожденного БЭ находятся на различных этапах разработки и внедрения. К перспективным относят исследования в области белковой, клеточной и генной терапии [8, 9]. Общая цель методов терапии больных врожденным БЭ — восстановление продукции структурных белков эпидермиса и ускорение заживления эрозивно-язвенных дефектов.

Одной из особенностей БЭ является мозаицизм, который заключается в конкурентном размножении клеток при спонтанном возникновении рекуррентной мутации и восстановлении непрерывной рамки считывания нормального транскрипта мутантного белка. Фенотипически ревертантный мозаицизм проявляется в виде образования участков здоровой кожи в местах эрозивно-язвенных поражений кожи [10].

Способность восстановить в клетке синтез нормального транскрипта мутантного белка была показана для антибиотиков группы аминогликозидов, которые, воздействуя на активный центр рибосомы, осуществляют сквозное прочтение стоп-кодонов, в том числе возникающих при мутациях в структурных белках кожи.

Механизм действия гентамицина на уровень экспрессии коллагена VII типа заключается в сквозном прочтении стоп-кодона посредством связывания со специфическим участком рРНК и нарушении взаимодействия кодона с антикодоном в области аминоктил-тРНК-связывающего участка, тем самым приводя к образованию полноразмерного белка у больных врожденным БЭ [11]. В эксперименте *in vitro* продемонстрирована также способность гентамицина восстанавливать синтез ламинина-332 у больных пограничным БЭ с выявленными нонсенс-мутациями [12]. Основными компонентами гентамицинового комплекса выступают гентамицины группы С — С1, С1а и С2. Считается, что их содержание в гентамициновом комплексе составляет около 80%, а антибиотическая активность в отношении микроорганизмов практически одинакова. Гентамицины группы С наиболее значимы для антибактериальной терапии, так как обладают повышенной устойчивостью к действию ферментов, инактивирующих аминогликозиды, что обеспечивает их эффективность против микроорганизмов, устойчивых к канамицину. Остальные 20% приходятся на минорные компоненты, к которым относят гентамицины группы А, гентамицины группы В, гентамицин Х и ряд других. Минорные компоненты гентамицинового комплекса имеют гидроксильные группы при атомах углерода в положениях 3' и 4', снижающие эффективность антибиотиков, вследствие чего они не представляют интереса для лечебной практики. Однако именно минорный компонент гентамицин Х2 был идентифицирован как индуцирующий считывание стоп-кодона [13].

Гентамицин в терапии наследственных заболеваний с нонсенс-мутациями

Более 1800 наследственных заболеваний человека вызвано нонсенс-мутациями, приводящими к формированию преждевременного стоп-кодона и прекращению синтеза функционального белка. Согласно базе данных мутаций генов человека (The Human Gene Mutation Database), 12% всех зарегистрированных мутаций являются нонсенс-мутациями [5].

В целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что аминогликозидные антибиотики могут подавлять преждевременную терминацию и способствовать синтезу первичного полноразмерного белка при таких генетических заболеваниях, как муковисцидоз, мышечная дистрофия Дюшенна, гемофилия, спинальная мышечная атрофия и др. [11, 14–17].

Так, в открытом исследовании I. Sermet-Gaudelus и соавт. (2007) [14] показано, что внутривенное введение гентамицина больным с муковисцидозом привело к улучшению респираторного статуса. Доказано, что *in vitro* аминогликозидные антибиотики (гентамицин) подавляют нонсенс-мутации, локализованные в гене, кодирующем белок регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (*CFTR*), позволяя продолжить трансляцию до естественного стоп-кодона. Терапия аминогликозидами признана мутационно-специфичной

и перспективной у больных наследственными заболеваниями с нонсенс-мутациями.

Гентамицин в терапии врожденного буллезного эпидермолиза

В 2014 г. J. Coogan и соавт. [18] впервые обнаружили способность антибиотиков из группы аминогликозидов (генетицина, гентамицина и паромомицина) способствовать сквозному прочтыванию стоп-кодонов и индуцировать синтез коллагена VII типа в клеточных линиях кератиноцитов и фибробластов, выделенных от больных рецессивным дистрофическим БЭ с нонсенс-мутациями в гене *COL7A1*. В кожных лоскутах, выращенных в лабораторных условиях, синтезированный коллаген VII типа путем сквозного прочтывания стоп-кодона аминогликозидами встроился в зону дермо-эпидермального соединения в функционально активном состоянии. Гентамицин способствовал сквозному прочтыванию стоп-кодона посредством связывания со специфическим участком рРНК, нарушая взаимодействие кодона с антикодоном в области аминоксил-тРНК-связывающего участка, тем самым возобновляя образование первичного полноразмерного белка. Результаты исследования подтвердили потенциальную возможность применения аминогликозидов в терапии больных с рецессивным дистрофическим БЭ и другими наследственными заболеваниями кожи, вызванными нонсенс-мутациями.

В 2017 г. D.T. Woodley и соавт. [11] представили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования, где оценивалась безопасность и эффективность местного и внутрикожного применения гентамицина у 5 пациентов с рецессивным дистрофическим БЭ с нонсенс-мутациями. Проведенное иммунофлюоресцентное антигенное картирование (ИАК) после топического применения и внутрикожного введения гентамицина у больных врожденным БЭ показало повышение экспрессии коллагена VII в области дермо-эпидермального соединения. В то же время после применения плацебо-препаратов уровень экспрессии коллагена VII не изменился.

V. Lincoln и соавт. (2018) опубликовали данные экспериментов *in vitro*, где гентамицин способствовал восстановлению синтеза ламинина-332 при пограничном БЭ [12]. С помощью иммуноблота, иммунофлуоресцентной микроскопии и создания 3D-модели, эквивалентной коже, *in vitro* было показано, что синтез ламинина- $\beta 3$, индуцированный гентамицином, приводил к восстановлению сборки, секреции и отложения ламинина-332 в области дермо-эпидермального соединения, а также к правильной поляризации интегрина- $\alpha 6\beta 4$ в базальных кератиноцитах.

Y. Li и соавт. (2020) представили клиническое наблюдение пациента в возрасте 6 месяцев со среднетяжелым генерализованным пограничным БЭ [19]. Больному было назначено топическое применение 0,3% мази с гентамицином ежедневно в течение 3 месяцев совместно с плацебо-препаратом. Авторы наблюдали ускорение заживления эрозий, уменьшение возникновения пузырей в месте применения гентамицина и ухудшение на фоне применения плацебо. Наблюдалось восстановление экспрессии коллагена XVII типа при проведении ИАК. В течение 2 месяцев после применения гентамицина наблюдалась ремиссия. Кроме того, 3 пациентам с тяжелым генерализованным погра-

ничным БЭ с нонсенс-мутациями в генах *LAMA3* и *LAMB3* в течение 2 недель наносили 0,5% мазь с гентамицином 2 раза/сут на дно эрозий/язв. Период наблюдения составил 3 месяца. Клинически наблюдалось ускорение заживления. По результатам ИАК экспрессия ламинина-332 восстановилась. Образования антител к ламинину-332 в крови и коже не наблюдалось [19].

В работе J. Hammersen и соавт. (2019) больным тяжелым генерализованным пограничным БЭ в возрасте от 2,0 до 6,5 месяца внутривенно и внутримышечно вводили раствор гентамицина в дозе 7,5 мг/кг/сут в течение 3 месяцев [20]. Наблюдалось ускорение заживления эрозий, уменьшение возникновения пузырей у всех пациентов, кроме одного (у 1 пациента отмечалось ухудшение). По результатам ИАК была выявлена минимальная экспрессия ламинина-332.

J.H. Hung и соавт. (2021) наблюдали больную пограничным БЭ с 2 мутациями (нонсенс-мутация и мутация сайта сплайсинга) в гене *LAMB3* [21]. В течение 1 недели пациентке наносили 0,3% мазь с гентамицином 1 раз/сут на дно эрозий/язв. Клинически наблюдалось ускорение заживления. По результатам ИАК на 7-е сутки экспрессия ламинина-332 восстановилась.

В работе K. Osipowicz и соавт. (2020) [22] 4 пациентам с тяжелым генерализованным рецессивным дистрофическим БЭ с мутациями в гене *COL7A1* (нонсенс-мутация и мутация сайта сплайсинга) в течение 4 недель проводилось полоскание полости рта 0,3% раствором гентамицина 2 раза/сут. Клинически наблюдалось ускорение заживления и сокращение площади эрозий в полости рта в 2 раза. По результатам ИАК экспрессия коллагена VII типа восстановилась.

L. Martínez-Santamaría и соавт. (2022) представили клиническое наблюдение пациентки с простым БЭ и мышечной дистрофией с нонсенс-мутацией в гене *PLEC1*, кодирующей плектин [23]. Пациентке провели 2 курса внутривенных инъекций гентамицина по 7,5 мг/кг ежедневно в течение 14 дней с периодом наблюдения 120 и 150 дней соответственно. После лечения гентамицином экспрессия плектина в биоптатах кожи сохранялась в течение, как минимум, 5 месяцев. Нежелательные явления не зарегистрированы.

Клинические исследования с применением гентамицина у больных врожденным буллезным эпидермолизом

В 2022 г. были опубликованы данные открытого пилотного нерандомизированного клинического исследования [24]. Оно включало в себя 5 пациентов: 2 больных со среднетяжелым генерализованным пограничным БЭ и 3 — с тяжелым генерализованным пограничным БЭ с нонсенс-мутациями в генах *LAMA3* и *LAMB3*. Двум пациентам вводили 7,5 мг/кг раствора гентамицина ежедневно в течение 14 дней, 3 пациентам — 10 мг/кг раствора гентамицина 2 раза/сут в течение 24 дней. Через 1 месяц наблюдалось сокращение площади эрозий на 50%, через 3 месяца — на 85%. Период наблюдения составил 3 месяца. По результатам ИАК экспрессия ламинина-332 восстановилась. Образования антител к ламинину-332 в крови и коже не наблюдалось. Нежелательные явления не зарегистрированы.

Представлены данные завершеного клинического исследования, направленного на применение гентамицина у больных врожденным БЭ: «Терапия гентамицином пациентов с рецессивным дистрофическим БЭ

с нонсенс-мутациями (Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Patients with Nonsense Mutations)» [25].

В исследование было включено 5 пациентов в возрасте от 8 до 31 года с рецессивным дистрофическим БЭ с нонсенс-мутациями. Всем пациентам применялся гентамицин — наружно в виде мази и в виде раствора для внутрикожного введения, а также плацебо. 0,1% мазь с гентамицина сульфатом и мазевая основа (плацебо) применялась 3 раза/сут в течение 2 недель на две неинфицированные эрозии. Внутрикожное введение раствора гентамицина в дозе 8 мг/сут и плацебо выполнялись в область непораженной кожи в течение 2 дней. Период наблюдения составил 1 и 3 месяца соответственно. Нежелательных реакций зарегистрировано не было. Результаты наружного применения гентамицина продемонстрировали улучшение заживления, уменьшение числа эрозий в сравнении с плацебо.

В настоящее время в США проводится клиническое исследование «Внутрикожная терапия гентамицином при рецессивном дистрофическом БЭ (Intravenous Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa)» [26]. Цель исследования — оценить безопасность и эффективность внутривенного введения гентамицина у больных рецессивным дистрофическим БЭ. Исследователи полагают, что внутривенное введение позволит одновременно воздействовать на все имеющиеся у пациента эрозии/язвы, в отличие от топического применения гентамицина.

Критериями включения в исследование являются: пациенты с рецессивным дистрофическим БЭ в возрасте 7 лет и старше, пациенты с рецессивным дистрофическим БЭ и пациенты с установленной нонсенс-мутацией в гене *COL7A1*, снижение или отсутствие экспрессии коллагена VII типа в биоптатах кожи больных рецессивным дистрофическим БЭ, культивированные фибробласты из кожи больных рецессивным дистрофическим БЭ, способные продуцировать полноценные альфа-цепи 290 kDa коллагена VII с добавлением гентамицина 400

мг/мл в культуре/среде, возможность сидеть или лежать в течение 30 мин для внутривенных инъекций. Критериями исключения являлись: применение гентамицина в течение 6 недель до начала исследования, нарушение слуха, заболевания почек, беременность или лактация, применение лекарственных препаратов с ото- и нефротоксичностью, участие в другом клиническом исследовании, целью которого является повышение экспрессии коллагена VII типа, с применением системных препаратов.

В исследование планируется включить 9 больных: 6 пациентов (3 взрослых и 3 детей) будут получать гентамицин внутривенно (7,5 мг/кг) ежедневно в течение 14 дней. Трое взрослых пациентов будут получать гентамицин внутривенно (7,5 мг/кг) раз в 2 недели в течение 3 месяцев. Период наблюдения — 6 месяцев. Планируется оценивать экспрессию коллагена VII типа в биоптатах кожи больных рецессивным дистрофическим БЭ.

Исследование продолжается, его результаты на сегодняшний день не опубликованы.

Заключение

В настоящее время результаты экспериментальных и клинических исследований применения антибиотиков из группы аминогликозидов (гентамицина, гентамицина и паромомицина) у больных врожденным БЭ с нонсенс-мутациями доказывают их возможность способствовать сквозному прочтыванию стоп-кодонов и индуцировать синтез коллагена VII типа в клеточных линиях кератиноцитов и фибробластов. Эффективность такой терапии подтверждена результатами ИАК. Дальнейшие разработки и совершенствование применения нонсенс-супрессивной терапии аминогликозидами может привести к созданию нового, неинвазивного метода лечения пациентов с врожденным БЭ, несущих нонсенс-мутации, что позволит улучшить качество жизни таких пациентов, отсрочить развитие плоскоклеточного рака кожи и увеличить продолжительность жизни. ■

Литература/References

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
2. Dang N, Murrell DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*. 2008;17(7):553–568. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00723.x
3. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:12. doi: 10.1186/1750-1172-5-12
4. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2008;152(2):276–280. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.039
5. Zingman LV, Park S, Olson TM, Alekseev AE, Terzic A. Aminoglycoside-induced translational read-through in disease: overcoming nonsense mutations by pharmacogenetic therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(1):99–103. doi: 10.1038/sj.clpt.6100012
6. Uitto J, Christiano AM. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res*. 1994;287(1):16–22. doi: 10.1007/BF00370713
7. Denyer J, Pillay E, Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International Consensus. *Wounds International*. URL: www.woundsinternational.com
8. Rashidghamat E, McGrath JA. Novel and emerging therapies in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(1):6–20. doi: 10.5582/irdr.2017.01005
9. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(1):10–17. [Kubanov AA, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(1):10–17. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17
10. Has C, Nyström A, Saeidian AH, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol*. 2018;71–72:313–329. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.001
11. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic

epidermolysis bullosa patients. *The J Clin Invest*. 2017;127(8):3028–3038. doi: 10.1172/JCI92707

12. Lincoln V, Cogan J, Hou Y, Hirsch M, Hao M, Alexeev V, et al. Gentamicin induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and restores functional laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(28):E6536–E6545. doi: 10.1073/pnas.1803154115

13. Выдрин А.В., Шихалеев И.В., Махортов В.Л., Щеренко Н.Н., Колчанова Н.В. Изучение компонентного состава препаратов гентамицина сульфата. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(8):52–54. [Vydrin AF, Shikhaleev IV, Makhortov VL, Shcherenko NN, Kolchanova NV. Component composition of gentamicin sulfate preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;37(8):52–54. (In Russ.)] doi: 10.30906/0023-1134-2003-37-8-52-54

14. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A, Bidou L, Parbaille B, Pierrot S, et al. In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: A pilot study. *BMC Med*. 2007;5:5. doi: 10.1186/1741-7015-5-5

15. Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Wall C, King W, Al-Dahhak R, et al. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2010;67(6):771–780. doi: 10.1002/ana.22024

16. Wagner KR, Hamed S, Hadley DW, Gropman AL, Burstein AH, Escolar DM, et al. Gentamicin treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy due to nonsense mutations. *Ann Neurol*. 2001;49(6):706–711

17. Linde L, Kerem B. Introducing sense into nonsense in treatments of human genetic diseases. *Trends Genet*. 2008;24(11):552–563. doi: 10.1016/j.tig.2008.08.010

18. Cogan J, Weinstein J, Wang X, Hou Y, Martin S, South AP, et al. Aminoglycosides restore full-length type VII collagen by overcoming premature termination codons: therapeutic implications for dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2014;22(10):1741–1752. doi: 10.1038/mt.2014.140

19. Li Y, Shen J, Liang J, Zheng L, Chen F, Yao Z, et al. Gentamicin induces COL17A1 nonsense mutation readthrough in junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2020;47(3):e82–e83. doi: 10.1111/1346-8138.15230

20. Hammersen J, Neuner A, Wild F, Schneider H. Attenuation of severe generalized junctional epidermolysis bullosa by systemic treatment with gentamicin. *Dermatology*. 2019;235(4):315–322. doi: 10.1159/000499906

21. Hung JH, Hou PC, Huang FC, Hsu CK. Topical gentamicin ointment induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and improves corneal erosions in a patient with junctional epidermolysis bullosa. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(3):309–312. doi: 10.1111/ceo.13912

22. Osipowicz K, Wychowski P, Nieckula P, Shamsa S, Wertheim-Tysarowska K, Wozniak K, et al. Efficacy of gentamicin 0.3% solution of oral erosions healing in patients with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa and its impact on the expression of type VII collagen. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(6):979–984. doi: 10.5114/ada.2020.97072

23. Martínez-Santamaría L, Maseda R, de Arriba MDC, Membrilla JA, Sigüenza AI, Mascías J, et al. Evaluation of systemic gentamicin as translational readthrough therapy for a patient with epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy owing to PLEC1 pathogenic nonsense variants. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):439–443. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0112

24. Mosallaei D, Hao M, Antaya RJ, Levian B, Kwong A, Cogan J, et al. Molecular and clinical outcomes after intravenous gentamicin treatment for patients with junctional epidermolysis bullosa caused by nonsense variants. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):366–374. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5992

25. База данных международных клинических исследований. «Терапия гентамицином пациентов с РДБЭ с нонсенс-мутациями». [Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Patients with Nonsense Mutations]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03012191> (accessed: 31.10.2023).

26. База данных международных клинических исследований. «Внутривенная терапия гентамицином при РДБЭ». [Intravenous Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03392909> (accessed: 31.10.2023).

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова, А.А. Кубанов; редактирование текста статьи, одобрение окончательной версии статьи — В.В. Чикин; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Е.С. Мончаковская.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Olga G. Artamonova; concept and design of the article, editing the text of the article, approval of the final version of the article — Arfenya E. Karamova, Alexey A. Kubanov; editing the text of the article, approval of the final version of the article — Vadim V. Chikin; literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Ekaterina S. Monchakovskaya.

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., 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

Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Мончаковская Екатерина Сергеевна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@cnikvi.ru

Information about the authors

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

Arfena 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

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Ekaterina S. Monchakovskaya; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 01.11.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 09.02.2024

Submitted: 01.11.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 09.02.2024

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>

Клетки Лангерганса и гамма-дельта Т-лимфоциты в патогенезе псориаза

© Сорокина Е.В.^{1,2*}, Калиниченко Е.О.¹, Столпникова В.Н.¹, Бишева И.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

Псориаз — часто встречающееся воспалительное заболевание кожи. Фундаментальные исследования патогенеза псориаза существенно расширили наши представления об иммунологии кожи, что позволило внедрить в практику инновационные и высокоэффективные методы лечения. Псориаз — в значительной степени опосредованное Т-лимфоцитами заболевание, при котором активация клеток врожденного иммунитета и патогенных Т-клеток приводит к воспалению и гиперпролиферации кератиноцитов. Клетки Лангерганса (КЛ), как и дендритные клетки (ДК), играющие важную роль в иммунной системе, в основном распределены в эпидермисе. Поскольку субпопуляции ДК кожи человека и мыши имеют общие онтогенетические характеристики, мы можем продолжить изучение роли ДК при псориазическом воспалении у мышей. $\gamma\delta$ Т-клетки — это нетрадиционная популяция Т-лимфоцитов, которые играют незаменимую роль в защите хозяина, иммунном надзоре и гомеостазе иммунной системы. Хотя $\gamma\delta$ Т-клетки составляют лишь небольшую часть общего пула Т-клеток, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что aberrantly активированные $\gamma\delta$ Т-клетки могут играть определенную роль в патогенезе псориаза. Дермальные $\gamma\delta$ Т-клетки являются основными IL-17-продуцирующими клетками в коже, которые отвечают на стимуляцию IL-23. Кроме того, $\gamma\delta$ Т-клетки обладают характеристиками клеток памяти, которые опосредуют повторные эпизоды псориазического воспаления. В данном обзоре рассматриваются механизмы, с помощью которых КЛ и $\gamma\delta$ Т-клетки участвуют в патогенезе псориаза.

Ключевые слова: псориаз; клетки Лангерганса; дендритные клетки; $\gamma\delta$ Т-клетки; цитокины

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

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

Для цитирования: Сорокина Е.В., Калиниченко Е.О., Столпникова В.Н., Бишева И.В. Клетки Лангерганса и гамма-дельта Т-лимфоциты в патогенезе псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):31–37. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>

Langerhans cells and gamma delta T-lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis

© Ekaterina V. Sorokina^{1,2*}, Eugene O. Kalinichenko¹, Vera N. Stolpnikova¹, Irina V. Bisheva¹

¹ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

² Department of Skin and Venereal Diseases with Cosmetology Course Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Institute of Advanced Training of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Psoriasis is a frequently occurring inflammatory skin disease. Fundamental research into the pathogenesis of psoriasis has significantly expanded our understanding of skin immunology, which has enabled the introduction of innovative and highly effective therapies. Psoriasis is a largely T-lymphocyte-mediated disease in which activation of innate immune cells and pathogenic T cells leads to inflammation and hyperproliferation of keratinocytes. Langerhans cells like dendritic cells (DCs), which play an important role in the immune system, are mainly distributed in the epidermis. Since human and mouse skin DC subpopulations share common ontogenetic characteristics, we can further investigate the role of DCs in psoriatic inflammation in mice. $\gamma\delta$ T cells are an unconventional population of T-lymphocytes that play an indispensable role in host defense, immune surveillance, and immune system homeostasis. Although $\gamma\delta$ T cells constitute only a small fraction of the total T cell pool, emerging evidence suggests that aberrantly activated $\gamma\delta$ T cells may play a role in the pathogenesis of psoriasis. Dermal $\gamma\delta$ T cells are the major IL-17-producing cells in the skin that respond to IL-23 stimulation. In addition, $\gamma\delta$ T cells have characteristics of memory cells that mediate repeated episodes of psoriatic inflammation. This review discusses the mechanisms by which Langerhans cells and $\gamma\delta$ T cells participate in the pathogenesis of psoriasis.

Keywords: psoriasis; Langerhans cells; dendritic cells; $\gamma\delta$ T cells; cytokines

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

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Sorokina EV, Kalinichenko EO, Stolpnikova VN, Bisheva IV. Langerhans cells and gamma delta T-lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):31–37. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>



■ В настоящее время одним из тяжелых иммуноопосредованных хронических заболеваний с аутоиммунными механизмами является псориаз [1]. Это заболевание мультифакториальной природы с генетической предрасположенностью и различными факторами риска. Этиопатогенез псориаза не до конца изучен, но известно, что в него вовлечены нарушения процессов воспаления, презентации антигенов, клеточной сигнализации и транскрипционной регуляции [2, 3]. В настоящее время эти вопросы служат предметами интенсивных исследований, поскольку знание патогенетических механизмов может помочь усовершенствовать терапию.

Предполагают, что псориаз является результатом взаимодействия генетических факторов и триггеров окружающей среды. Мутации, ведущие к предрасположенности человека к развитию псориаза, затрагивают в основном гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) I и II типов, гены, имеющие отношение к сигнальным путям с участием интерлейкинов IL-17, IL-23 и ядерного фактора каппа-Би (NFκB) [4]. В частности, в патогенезе псориаза выявлены и иммунные реакции против аутоантигенов. Потенциальные аутоантигены при псориазе включают пептидные фрагменты кератина-17 с последовательностями, гомологичными стрептококковым M-белкам, комплексы ДНК человека с антимикробным пептидом LL37 (кателицидином) и меланогитарный аутоантиген — белок ADAMTSL5. В то время как LL37 может активировать как CD4+ Т-хелперы, так и CD8+ цитотоксические Т-клетки, ADAMTSL5 активирует только CD8+ Т-клетки. При этом оба пептида распознаются иммунной системой после связывания с HLA-C*06:02, что подчеркивает важность определенных генотипов HLA в развитии псориаза [5].

Патогенез псориаза основан на тесном взаимодействии между врожденным и адаптивным компонентами иммунной системы. Роль адаптивного звена и Т-клеток доказывается рядом исследований, в частности терапевтическим эффектом циклоспорина А или ингибирования функций Т-клеток антителами. Показано, что развитие псориаза может наблюдаться при трансплантации костного мозга или переносе Т-клеток от больного здоровому человеку. Доказано, что при трансплантации кожи из очагов псориаза ключевую роль в развитии заболевания играют Т-лимфоциты [5]. По-видимому, воспаление инициируется взаимодействием аутоантигенов с антиген-представляющими клетками кожи, после чего эти клетки презентуют аутоантигены патологическим аутореактивным Т-хелперам, далее претерпевающим олигоклональную экспансию в коже [6].

У больных псориазом и псориатическим артритом были выявлены аутоантитела, направленные против LL37 и ADAMTSL5. Концентрация этих антител в сыворотке коррелировала с тяжестью псориаза, также у пациентов с псориатическим артритом уровень антител в сыворотке был выше, что указывает на возможное их участие в патогенезе заболевания и развитии системного воспаления [7].

Однако появление аутореактивных лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены клеток кожи, не приводит к атаке иммунной системы на эти клетки, как это бывает при таких хорошо изученных аутоиммунных заболеваниях, как сахарный диабет I типа или тиреоидит Хашимото. Иммунные реакции развиваются по другому механизму — индукции воспаления в ткани кожи, сопровождающейся гиперпролиферацией эпидермиса.

Предположительно для этого недостаточно только реакции на аутоантигены, также требуются изменения функции воспалительных сигнальных путей, которые вызываются мутациями генов, кодирующих вовлеченные в них белки. Эти генетические вариации создают стимулирующие сигналы, которые модулируют врожденные и адаптивные иммунные механизмы и формируют провоспалительную среду. В совокупности с соответствующими молекулами HLA и аутоантигенами они могут превысить пороги активации и поддержания патогенных аутоиммунных и аутовоспалительных реакций при псориазе [6, 8]. При этом в коже формируются воспалительные очаги, характеризующиеся, с одной стороны, изменениями структуры эпидермиса, обусловленными ускоренной пролиферацией и нарушениями дифференцировки кератиноцитов (гиперкератоз, паракератоз), а с другой — расширением сосудов дермы и инфильтрацией кожи лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками (ДК), нейтрофилами [9]. При этом характерна нейтрофильная инфильтрация, поскольку эти клетки мигрируют в эпидермис и образуют в нем скопления — микроабсцессы Мунро, признающие отличительным гистологическим признаком псориаза [9].

Активированные нейтрофилы при псориазе претерпевают респираторный взрыв, нетоз (разновидность программируемой клеточной гибели нейтрофилов с освобождением нитей из ДНК, связывающих патогенные микроорганизмы) и дегрануляцию, выделяя литические ферменты, что приводит к повреждению тканей в очаге воспаления, протеолитической активации медиаторов воспаления и образования псориатических аутоантигенов. Выделяемые нейтрофилами кателицидин и внеклеточная ДНК становятся аутоантигенами, формируя тем самым механизм положительной обратной связи [11].

Таким образом, одним из ключевых эффекторов аутоиммунного воспаления при псориазе и его отличительной чертой являются нейтрофилы, в норме выполняющие в основном функцию фагоцитоза бактериальных патогенов. Инфильтрация кожи нейтрофилами и их активация индуцируются посредством действия ряда цитокинов и хемокинов. Такой тип иммунного ответа принято классифицировать как Th17-опосредованный ответ, характеризующийся преобладанием в адаптивном иммунном ответе особого подтипа антиген-специфических Т-хелперов, Th17-клеток, которые выделяют цитокины IL-17A, IL-17F и IL-22, усиливающие рекрутирование фагоцитов в очаг воспаления [12]. При псориазе отмечают повышенную концентрацию IL-17 в очагах воспаления в коже и в крови, так что его принято относить к аутоиммунным заболеваниям с Th1/Th17-опосредованным механизмом [13]. Стоит отметить, что в привлечении нейтрофилов в очаг воспаления участвуют различные цитокины, а IL-17, в свою очередь, образуется различными клетками (в частности, самими нейтрофилами и кератиноцитами), однако центральной в этом процессе считается роль именно Th17-клеток [12, 14].

Здоровая кожа человека содержит лишь малое количество Th17-клеток, но при псориазе их число резко возрастает. Возникающий в результате дисбаланс между Th17 и регуляторными Т-клетками (Treg), контролирующими Th17 через секрецию IL-10, способствует воспалению. Продукция IL-17 Т-лимфоцитами дополнительно стимулируется активированными кератиноцитами, которые, в свою очередь, стимулируют выработку

IL-17 Т-клетками, формируя таким образом петлю положительной обратной связи [5].

В ряде исследований были показаны присутствие Th17-лимфоцитов в очагах псориазического воспаления и их роль в его патогенезе, также выявлена функция цитокина IL-23, присутствующего в повышенных концентрациях в очагах псориаза и необходимого для терминальной дифференцировки, поддержания функционирования и стимуляции функций Th17-клеток, что позволило создать концепцию оси IL-23/IL-17, играющей важную роль в патогенезе псориаза [15–17]. Считается, что роль IL-23 в возникновении и развитии псориаза обусловлена его влиянием на IL-17: IL-23 является ключевым вышестоящим регулятором продукции IL-17A, стимулирующим дифференцировку, активацию, пролиферацию и выживание Th17-клеток, а гиперпродукция IL-17 запускает цикл воспаления, включающий каскад действий цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов, вызывающих гиперплазию эпидермиса и процессы воспаления, опосредованные факторами врожденного иммунного ответа [18]. Ось IL-23/IL-17 при псориазе отражает тесное взаимодействие продуцирующих IL-23 клеток миелоидного происхождения врожденного звена иммунной системы с клетками адаптивного звена иммунной системы (в данном случае Th17- и IL-17-экспрессирующими CD8+ Т-клетками) [6].

При этом в мышинных моделях псориаза (индуцируемого введением IL-23 или накожным нанесением лиганда TLR7 — имиквимода) ключевым элементом патогенеза является тот же описанный выше механизм. Так, применение имиквимода вызывает клинически и гистопатологически схожий с псориазом дерматит, сопровождающийся повышенной эпидермальной пролиферацией, аномальной дифференцировкой клеток эпидермиса, накоплением нейтрофилов в микроабсцессах Мунро в эпидермисе, неангиогенезом и инфильтратами, состоящими из CD4+ Т-клеток, CD11c+ ДК и плазмацитоидных ДК. Имиквимод индуцирует эпидермальную экспрессию IL-23, IL-17A и IL-17F, а также увеличение Th17-клеток в селезенке. Индуцированный имиквимодом дерматит не развивается у мышей с дефицитом IL-23 или рецептора IL-17, что свидетельствует о ключевой роли оси IL-23/IL-17 [19].

Таким образом, как при псориазе у человека, так и в мышинной модели псориаза ключевую роль играет действие двух цитокинов — IL-23 и IL-17. Оба цитокина выделяются широким спектром клеток, но важно определить основные типы клеток, участвующих в этих процессах. Как видно из вышеизложенного, патогенез псориаза состоит из множества компонентов, из которых в настоящем обзоре будут рассмотрены два типа клеток — $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и клетки Лангерганса (КЛ).

IL-23 преимущественно секретируется антиген-представляющими клетками, такими как дермальные ДК и аналогичные им по функции в эпидермисе КЛ [20, 21].

Ответ на вопрос, какой из этих двух типов клеток более важен в секреции IL-23, остается предметом дискуссии. В частности, две группы исследователей, изучавших патогенез имиквимод-индуцированного псориаза у мышей, пришли к противоположным выводам по этому вопросу — секретируется ли IL-23 преимущественно КЛ [22] или конвенциональными ДК [23], и эти разногласия могут объясняться различиями в формировании используемых моделей [24].

Одним из важных типов антиген-представляющих клеток кожи являются КЛ, представляющие собой тканерезидентные макрофаги кожи, функционально более сходные с ДК. В покоящемся состоянии они обнаруживаются в основном в эпидермисе, а после активации могут мигрировать в дренирующую кожу лимфатические узлы, где играют роль антиген-представляющих клеток. После поглощения антигена и его процессинга они представляют его эпитопы через молекулы главного комплекса гистосовместимости либо наивным Т-клеткам лимфатических узлов, либо Т-клеткам памяти в коже. КЛ могут стимулировать Т-клетки на развитие различных адаптивных иммунных ответов, включая иммунные ответы типов Th1, Th2, Th17, а также иммуносупрессию за счет экспансии регуляторных Т-клеток (Treg) [24]. КЛ воспринимают стимулы через отростки, доходящие до верхних слоев эпидермиса [25].

На мышинной модели показано, что снижение секреции IL-23 КЛ уменьшает взаимодействие между ними и $\gamma\delta$ Т-клетками, тем самым подавляя $\gamma\delta$ Т-клетки и, в свою очередь, секрецию IL-17, что в итоге приводит к ослаблению проявлений псориазоподобного дерматита [26].

В очагах псориаза КЛ подвергаются воздействию множества воспалительных сигналов, которые могут влиять на характер экспрессии и порог активации TLR, в частности, со стороны активированных кератиноцитов, секреторирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, активирующий КЛ. Активированные КЛ представляют антигены Т-клеткам, проникающим в кожу, а они, в свою очередь, секретируют IL-17 и IL-22, активируя кератиноциты [27].

Показано увеличение числа эпидермальных КЛ в кожных поражениях у больных псориазом [24], однако есть и данные о противоречивости результатов исследований изменений количества/плотности КЛ в пораженной коже, что может быть связано с вариабельностью этого показателя у разных людей как в норме, так и при псориазе [27].

В прогрессирующей стадии псориаза КЛ колокализуются с Т-клетками и воспалительными ДК в эпидермальных агрегатах и перемещаются внутри эпидермиса к базальной мембране [27, 28]. Известно, что при псориазе КЛ в непораженной коже не способны нормально мигрировать в ответ на инъекцию IL-1 β и TNF α [29, 30]. Возможным следствием этого нарушения миграции является накопление КЛ в дерме, где они образуют дермальные агрегаты с Т-клетками вне лимфатических сосудов [27].

КЛ, по-видимому, играют активную роль в поддержании воспаления при псориазе. Транскрипционное профилирование этих клеток, выделенных из очагов псориаза, выявило экспрессию нескольких хемокинов, привлекающих иммунные клетки, включая CXCL1 и CXCL10, и воспалительных хемокинов, таких как CCL18 и CCL20 [31].

Показано, что КЛ из псориазических поражений продуцируют IL-23 после активации через TLR, что служит доказательством их участия в патогенетической оси IL-23/IL-17 [27].

Исследования показали, что после удаления Т-клеток с помощью антител псориазические высыпания временно разрешаются, но новые Т-клетки накапливаются в коже и локализуются в очагах псориаза вместе с КЛ и ДК. Также известно, что при псориазе как ДК, так и КЛ способны активировать аллогенные Т-лим-

фоциты, на ДК и КЛ выявлена высокая экспрессия CD1a, служащего для представления липидных антигенов, одновременно с присутствием активируемых ими CD1a-рестриктурированных (взаимодействующих с антиген-представляющими клетками, презентующими антигены через рецептор CD1a) Т-клеток, синтезирующих IL-17 и IL-22 [27]. При сверхэкспрессии CD1a симптомы псориаза усиливаются, а при лечении антителами против CD1a пациентов с псориазом воспаление и количество цитокинов в коже, особенно TNF α , IL-1 β и IL-17 α , снижаются [24].

КЛ, по-видимому, сохраняют свой патогенный потенциал и после разрешения очагов псориаза, являясь фактором рецидивирования. Показано, что облучение ультрафиолетом и лечение ингибиторами TNF α уменьшает количество этих клеток в пораженной коже, однако они сохраняют повышенную экспрессию IL-15 и IL-23 [27]. Кроме того, КЛ из разрешенных поражений после лечения антагонистами TNF α , в отличие от здоровых клеток, способны реагировать на стимуляцию через TLR продукцией IL-23 [32]. Эти данные показывают, что КЛ стимулируют Т-клетки к секреции IL-17 и IL-22, играя важную роль в оси IL-23/IL-17 [27, 33].

Функцию КЛ оценивали и на мышиных моделях псориаза. У мышей с мутацией гена *ttc7* развивается шелушение кожи, подобное псориазическому, при этом количество КЛ увеличивается при обострении и снижается после введения IL-1 β -нейтрализующих антител [27]. На модели имиквимод-индуцированного псориаза показано, что удаление КЛ подавляет гиперкератоз, паракератоз и отек кожи, обработанной имиквимодом, при этом в коже снижаются уровни цитокинов, связанных с Th17-клетками, и количество IL-17A-продуцирующих CCR6+ $\gamma\delta$ Т-клеток [22]. В этой модели плотность эпидермальных КЛ снижена, что связано с их усиленной миграцией в дренирующие кожу лимфатические узлы [34]. Также под воздействием имиквимода КЛ продуцируют провоспалительные цитокины, необходимые для активации патогенных Т-клеток [27].

Какие же клетки в коже при псориазе играют главную роль в секреции IL-17? По-видимому, в этом аспекте псориаз у человека и его модели на мышах (в том числе и простая, удобная модель имиквимод-индуцированного дерматита) значительно отличаются. В отличие от КЛ, по своей представленности, функции и другим характеристикам, схожим у человека и мыши, популяции эпидермальных лимфоцитов значительно отличаются: у человека в коже преобладают $\alpha\beta$ Т-клетки, а у мышей — $\gamma\delta$ Т-клетки [27]. И это различие имеет параллели с различием псориаза и его мышиной модели. Псориаз — аутоиммунная болезнь, связанная с реакцией адаптивного иммунитета на аутоантигены, в патогенезе которой одну из ключевых ролей играют Th17-клетки, а также CD8+ Т-клетки, включая клетки памяти [18, 35]. Напротив, имиквимод-индуцированное воспаление развивается путем стимуляции клеток врожденного иммунитета через TLR7/8, является острым и развивается в течение нескольких суток [19], что указывает на его независимость от реакций адаптивного иммунного ответа, таких как представление аутоантигенов аутореактивными Т- и В-лимфоцитам с их последующей клональной экспансией.

$\gamma\delta$ Т-клетки обладают разнообразными функциями, сходными с клетками Th1, Th2, Treg и Th17, секретуют различные цитокины и хемокины, представляют

антигены $\alpha\beta$ Т-клеткам. Активированные $\gamma\delta$ Т-клетки проявляют широкий спектр цитотоксической активности, особенно в отношении различных видов опухолевых клеток. IL-17-продуцирующие $\gamma\delta$ Т-клетки участвуют в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов для усиления воспалительной реакции [36].

У мышей $\gamma\delta$ Т-клетки составляют более 99% CD3+ (Т) клеток в эпидермисе. $\gamma\delta$ Т-клетки классифицируются по γ -цепи на типы V γ 1–V γ 7, при этом эпидермальные $\gamma\delta$ Т-клетки представляют собой преимущественно V γ 5+ и называются дендритными эпидермальными Т-клетками из-за морфологии, напоминающей таковую у ДК. Дендритные эпидермальные Т-клетки, по-видимому, способствуют поддержанию гомеостаза кожи и заживлению ран. В дерме мышей $\gamma\delta$ Т-клетки составляют около половины Т-клеток, относящихся в основном к типам V γ 4+ и V γ 6+ [37].

$\gamma\delta$ Т-клетки интенсивно исследовались на мышиных моделях псориаза (например, включающих применение имиквимода или введение IL-23), благодаря чему была установлена их роль как основного источника IL-17 в этих моделях [38]. При этом в опытах на генетически модифицированных мышах было показано, что удаление именно $\gamma\delta$ Т-клеток, а не $\alpha\beta$ Т-клеток предотвращало воспаление при введении IL-23 [38]. Также $\gamma\delta$ Т-клетки у мышей способны к длительной активации имиквимодом, приводящей к их более быстрой мобилизации при повторном его применении [39].

Как было указано ранее, между псориазом человека и моделями данного заболевания у животных существуют значительные различия. У человека $\gamma\delta$ Т-клетки кожи составляют малую часть кожных лимфоцитов, локализуясь в основном в дерме и лишь малая их доля — в эпидермисе (эти клетки имеют функцию, схожую с дендритными эпидермальными Т-клетками мышей, но не имеют дендритной морфологии) [40]. Популяция $\gamma\delta$ Т-клеток оценивалась в 1–10% от числа Т-клеток кожи человека [41]. Исследование [42] показало, что $\gamma\delta$ Т-клетки составляют около 1% Т-клеток при активном псориазе, менее 1% — в разрешенных псориазических поражениях и менее 2% — в здоровой коже.

И тем не менее имеющиеся данные указывают, что $\gamma\delta$ Т-клетки вносят важный вклад в патогенез псориаза: при псориазе их количество в коже увеличивается, при этом как процентное, так и абсолютное количество $\gamma\delta$ Т-клеток, продуцирующих IL-17, было значительно выше, чем у других Т-клеток [38]. Авторы предполагают, что дермальные $\gamma\delta$ Т-клетки (считаемые клетками врожденного иммунитета, которые обеспечивают ранние иммунные ответы) участвуют также и в развитии рецидивов псориаза.

Исследование [43] показало повышенный уровень V γ 9V δ 2 Т-клеток в очагах псориаза в коже по сравнению со здоровым контролем и значительное снижение количества клеток этого типа в крови. При этом количество циркулирующих V γ 9V δ 2 Т-клеток возвращалось к нормальному уровню после успешного лечения псориаза, что говорит о перераспределении V γ 9V δ 2 Т-клеток из крови в кожу у больных псориазом.

Подходы к терапии псориаза, основанные на воздействии на $\gamma\delta$ Т-клетки, исследуются на мышиных моделях псориаза, но подобные исследования на человеке к настоящему времени отсутствуют [36].

Таким образом, патогенез псориаза сложен и включает в себя взаимодействие различных типов клеток.

При этом, хотя его основные свойства как аутоиммунного заболевания известны, но, как и для большинства заболеваний, полным и исчерпывающим знанием его механизмов современная наука не обладает. Поскольку до сих пор не разработана терапия, способная его излечить, исследование патогенеза этого заболевания является актуальной научной задачей: новые знания о нем могут дать ключи к созданию новых, более эффективных методов лечения. Однако можно с уверенностью сказать, что существующие модели псориаза не отражают в точности патогенез этого заболевания у человека, но повторяют его в основных механизмах,

таких как ось IL-23/IL-17. При этом важными компонентами этой оси, опосредующими активацию секреции IL-17 через стимуляцию рецепторов к IL-23, являются КЛ, функционирующие в коллаборации с ДК. Однако, по-видимому, имеется несовпадение второго компонента этой оси — клеток, секретирующих IL-17. У мышей они, несомненно, представлены $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами; у людей отмечается преобладание Th17-клеток, однако доказано и влияние $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов на процессы псориазического воспаления, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения функции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов при псориазе. ■

Литература/References

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006
2. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606–615. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015
3. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:613086. doi: 10.1155/2013/613086
4. Bugaut H, Aractingi S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Front Immunol*. 2021;12:621956. doi: 10.3389/fimmu.2021.621956
5. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
6. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1764. doi: 10.3389/fimmu.2019.01764
7. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Tolusso B, Bui L, et al. Anti-LL37 antibodies are present in Psoriatic Arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA. *Front Immunol*. 2018;9:1936. doi: 10.3389/fimmu.2018.01936
8. Prinz JC. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens. *Autoimmun Rev*. 2017;16(9):970–979. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.011
9. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, лечение. *Consilium medicum*. 2010;4:3–8. [Olisova OY. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, treatment. *Consilium medicum*. 2010;4:3–8. (In Russ.)]
10. Смольяникова В.А., Карамова А.Э., Нефедова М.А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза. *Архив патологии*. 2020;82(1):30–37. [Smolyannikova VA, Karamova AE, Nefedova MA. Role of IL-17A and neutrophilic granulocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(1):30–37. (In Russ.)] doi: 10.17116/patol20208201130
11. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol*. 2019;10:2376. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376
12. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol*. 2018;62(1):1–13. doi: 10.1111/1348-0421.12560
13. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol*. 2019;10:2376. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376
14. Wang WM, Jin HZ. Role of Neutrophils in Psoriasis. *J Immunol Res*. 2020;2020:3709749. doi: 10.1155/2020/3709749
15. Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of Innate Immune Cells in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6604. doi: 10.3390/ijms21186604
16. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008
17. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605–1613. doi: 10.4049/jimmunol.1800013
18. Menter A, Krueger GG, Paek SY, Kivelevitch D, Adamopoulos IE, Langley RG. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(2):385–400. doi: 10.1007/s13555-021-00483-2
19. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009;182(9):5836–5845. doi: 10.4049/jimmunol.0802999
20. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81. doi: 10.1038/s41419-022-04523-3
21. Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2249834. doi: 10.1155/2022/2249834
22. Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, Nakamizo S, Sawada Y, Sugita K, et al. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1912–1921. doi: 10.1038/jid.2014.98
23. Wohn C, Ober-Blöbaum JL, Haak S, Pantelyushin S, Cheong C, Zahner SP, et al. Langerin(neg) conventional dendritic cells produce IL-23 to drive psoriatic plaque formation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(26):10723–10728. doi: 10.1073/pnas.1307569110
24. Neagu M, Constantin C, Jugulete G, Cauni V, Dubrac S, Szöllösi AG, et al. Langerhans Cells-Revising Their Role in Skin Pathologies. *J Pers Med*. 2022;12(12):2072. doi: 10.3390/jpm12122072
25. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206(13):2937–2946. doi: 10.1084/jem.20091527
26. Liu L, Chen X, Lu Y, Sun XY, Ze K, Zhou YQ, et al. Celastrol gel ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice by targeting Langerhans cells. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112644. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112644
27. Eidsmo L, Martini E. Human Langerhans Cells with Pro-inflammatory Features Relocate within Psoriasis Lesions. *Front Immunol*. 2018;9:300. doi: 10.3389/fimmu.2018.00300
28. Clarke LE, Helm KF, Hennessy J, Bruggeman RD, Clarke JT. Dermal dendritic cells in psoriasis, nummular dermatitis, and normal-appearing skin. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(1):98–105. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.001

29. Cumberbatch M, Singh M, Dearman RJ, Young HS, Kimber I, Griffiths CE. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *J Exp Med*. 2006;203(4):953–960. doi: 10.1084/jem.20052367
30. Eaton LH, Mellody KT, Pilkington SM, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CEM. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis is due to an altered keratinocyte phenotype induced by interleukin-17. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1364–1372. doi: 10.1111/bjd.16172
31. Fujita H, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Johnson-Huang LM, Tintle S, Cardinale I, et al. Lesional dendritic cells in patients with chronic atopic dermatitis and psoriasis exhibit parallel ability to activate T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):574–82.e1–12. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.016
32. Martini E, Wikén M, Cheuk S, Gallais Sérézal I, Baharom F, Ståhle M, et al. Dynamic changes in resident and infiltrating epidermal dendritic cells in active and resolved psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):865–873. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.033
33. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol*. 2014;192(7):3111–3120. doi: 10.4049/jimmunol.1302313
34. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol*. 2000;114(1):135–141. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00833.x
35. West HC, Bennett CL. Redefining the Role of Langerhans Cells As Immune Regulators within the Skin. *Front Immunol*. 2018;8:1941. doi: 10.3389/fimmu.2017.01941
36. Qi C, Wang Y, Li P, Zhao J. Gamma Delta T Cells and Their Pathogenic Role in Psoriasis. *Front Immunol*. 2021;12:627139. doi: 10.3389/fimmu.2021.627139
37. Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of Innate Immune Cells in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6604. doi: 10.3390/ijms21186604
38. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011;35(4):596–610. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.001
39. Ramírez-Valle F, Gray EE, Cyster JG. Inflammation induces dermal V γ 4+ $\gamma\delta$ T17 memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(26):8046–8051. doi: 10.1073/pnas.1508990112
40. Hu W, Shang R, Yang J, Chen C, Liu X, Liang G, et al. Skin $\gamma\delta$ T Cells and Their Function in Wound Healing. *Front Immunol*. 2022;13:875076. doi: 10.3389/fimmu.2022.875076
41. Cruz MS, Diamond A, Russell A, Jameson JM. Human $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T Cells in Skin Immunity and Disease. *Front Immunol*. 2018;9:1304. doi: 10.3389/fimmu.2018.01304
42. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, Hamm D, Kirsch IR, Robins HS, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4031–4041. doi: 10.1172/JCI93396
43. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V γ 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187(5):2783–2793. doi: 10.4049/jimmunol.1100804

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, написание текста — Е.В. Сорокина; сбор и обработка материала — Е.О. Калиниченко, В.Н. Столпникова, И.В. Бишева; редактирование — Е.В. Сорокина, И.В. Бишева.

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, text writing — Ekaterina V. Sorokina; collection and processing of material — Eugene O. Kalinichenko, Vera N. Stolpnikova, Irina V. Bisheva; editing — Ekaterina V. Sorokina, Irina V. Bisheva.

Информация об авторах

***Сорокина Екатерина Вячеславовна** — д.м.н.; адрес: Россия, 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-6578>; eLibrary SPIN: 1052-6474; e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru
Калиниченко Евгений Олегович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-3968>; eLibrary SPIN: 9835-5120; e-mail: gladius.domini@gmail.com
Столпникова Вера Николаевна — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-2274>; eLibrary SPIN: 4287-5853; e-mail: stolpnikova@yandex.ru
Бишева Ирина Васильевна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>; eLibrary SPIN: 9846-1006; e-mail: ibisheva@yandex.ru

Information about the authors

***Ekaterina V. Sorokina** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 5a Maly Kazenny lane, 105064 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-6578>; eLibrary SPIN: 1052-6474; e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru
Eugene O. Kalinichenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-3968>; eLibrary SPIN: 9835-5120; e-mail: gladius.domini@gmail.com
Vera N. Stolpnikova — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-2274>; eLibrary SPIN: 4287-5853; e-mail: stolpnikova@yandex.ru
Irina V. Bisheva; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>; eLibrary SPIN: 9846-1006; e-mail: ibisheva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 05.10.2023
 Принята к публикации: 30.01.2024
 Опубликовано онлайн: 15.02.2024

Submitted: 05.10.2023
 Accepted: 30.01.2024
 Published online: 15.02.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16746>

Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи с помощью технологий искусственного интеллекта

© Самохин С.О.*, Патрушев А.В., Акаева Ю.И., Парфёнов С.А., Кутелев Г.Г.

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

В последнее десятилетие произошел значительный прогресс в сфере компьютерного анализа изображений и их распознавания, причем современные алгоритмы компьютерной диагностики не только догоняют, но и во многих аспектах превосходят человеческие способности. В основе этого прорыва лежит развитие глубоких сверточных нейронных сетей, которые дали новый импульс медицинской диагностике, в частности, онкологических заболеваний кожи. В данной работе был проведен анализ систем классификации кожных заболеваний по фотографии, разработанных с использованием алгоритмов, построенных на сверточных нейронных сетях глубокого обучения. Подобные методы, по различным данным, позволяют проводить автоматизированную диагностику кожных новообразований с высокой чувствительностью и специфичностью. В качестве основного объекта исследования было выбрано заболевание, которое требует более детального анализа графических изображений, — меланома кожи. Ранняя диагностика меланомы имеет огромное социально-экономическое значение, так как в данном случае существенно улучшается прогноз пациентов. Цель работы заключается в анализе результатов применения искусственного интеллекта (ИИ) в дерматологии, особенно для раннего обнаружения меланомы кожи. Поиск научных статей осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus и eLIBRARY по ключевым словам: «онкологические заболевания кожи», «искусственный интеллект», «меланома», «дерматоскопия», «сверточные нейронные сети». Глубина поиска — 10 лет. В итоговый анализ попало 38 источников, где представлены результаты ряда современных исследований. Проанализированы и продемонстрированы преимущества методов ИИ для использования дерматологами. ИИ может оказать значительную помощь дерматологам в развитии навыков визуальной диагностики новообразований и повысить точность диагностики. Использование ИИ для обработки дерматоскопических данных в совокупности с анализом анамнестической и клинической информации из медицинской документации позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения за счет правильно диагностированных доброкачественных опухолей кожи. Все это обещает оказать существенное воздействие на будущее развитие дерматовенерологии.

Ключевые слова: искусственный интеллект; меланома; дерматоскопия; сверточные нейронные сети

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: Самохин С.О., Патрушев А.В., Акаева Ю.И., Парфёнов С.А., Кутелев Г.Г. Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи с помощью технологий искусственного интеллекта. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):38–46. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16746>



<https://doi.org/10.25208/vdv16746>

Early diagnosis of skin oncologic diseases using artificial intelligence technologies

© Simon O. Samokhin*, Alexander V. Patrushev, Yulia I. Akaeva, Sergei A. Parfenov, Gennadii G. Kutelev

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

The last decade has seen significant progress in computer-aided image analysis and recognition, with modern computer-aided diagnostic algorithms not only catching up with, but in many aspects surpassing human abilities. At the heart of this breakthrough is the development of deep convolutional neural networks, which have given a new impetus to medical diagnosis, particularly of skin cancers. In this paper, we analyzed photo-based skin disease classification systems developed using algorithms based on deep learning convolutional neural networks. Such methods have been variously reported to enable automated diagnosis of skin neoplasms with high sensitivity and specificity. A disease that requires more detailed analysis of graphic images — skin melanoma — was chosen as the main object of study. Early diagnosis of melanoma is of great socio-economic importance, as in this case the prognosis of patients is significantly improved. The aim of this work is to analyze the results of artificial intelligence (AI) applications in dermatology, especially in the context of early detection of skin melanoma. Scientific articles were searched in PubMed, Scopus and eLIBRARY databases using the keywords “convolutional neural networks”, “skin cancer” and “artificial intelligence”. The depth of the search was 10 years. The final analysis included 38 sources where the results of our own research were presented. The advantages of artificial intelligence methods for dermatologists were analyzed. Artificial intelligence can significantly assist dermatologists in developing visual neoplasm diagnosis skills and improve diagnostic accuracy. The use of AI to process dermatoscopic data in conjunction with the analysis of anamnestic and clinical information from medical records will reduce the burden on the healthcare system through correctly diagnosed benign skin tumors. All of this promises to have a significant impact on the future development of dermatovenerology.

Keywords: artificial intelligence; melanoma; dermatoscopy; convolutional neural networks

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

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Samokhin SO, Patrushev AV, Akaeva Yul, Parfenov SA, Kutelev GG. Early diagnosis of skin oncologic diseases using artificial intelligence technologies. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):38–46.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16746>



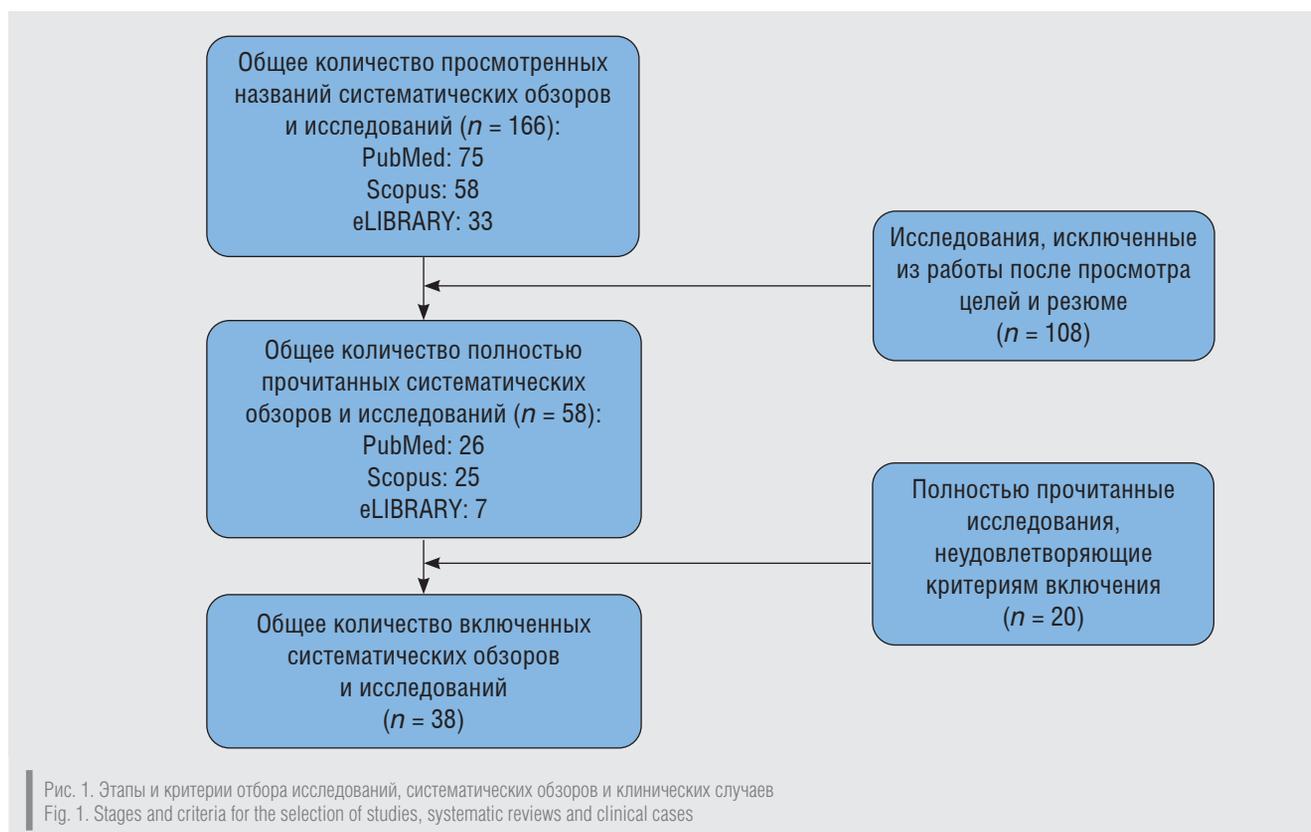
Введение

Среди областей, где искусственный интеллект (ИИ) зарекомендовал себя, особо выделяется анализ графических изображений. Одними из направлений стали распознавание и классификация заболеваний кожи. Новейшие достижения в обработке изображений и машинном обучении предоставляют перспективу создания систем на основе искусственных нейронных сверточных сетей, превосходящих человека в задачах анализа различных медицинских изображений. Важное место здесь занимают искусственные нейронные сети, особенно сверточные, которые демонстрируют потенциал в автоматизированной диагностике [1, 2].

На сегодняшний день меланома стоит в ряду самых опасных и быстро метастазирующих форм злокачественных новообразований кожи, оставляя мало шансов на успешное лечение на поздних стадиях. Однако развитие компьютерной диагностики привело к созданию систем, которые позволяют выявлять и классифицировать кожные заболевания с точностью, сопоставимой, а в некоторых случаях даже превосходящей человеческие возможности [1, 3, 4]. В одном из исследований онлайн-версия CDSS Isabel («Изабель») при анализе данных 50 пациентов поставила верный диагноз в 96% случаев. Этот результат превзошел человеческий, поскольку врачи правильно диагностировали патологии в среднем у 95% амбулаторных пациентов [5]. В данной работе проанализированы различные алгоритмы для первичной диагностики меланомы на основе нейронных сетей. Большинство из них достигли высокой точности в определении меланомы на дерматоскопических изображениях, что позволяет надеяться на увеличение числа выявленных ранних форм заболеваний при профилактических осмотрах. Подобные инстру-

менты также могут стать дополнительным источником информации для врачей, способствуя более точной диагностике. Исследование ориентировано на создание систем, способной поддерживать медицинских специалистов в процессе диагностики и принятия решений, особенно при определении злокачественных новообразований, включая меланому. Таким образом, интеграция ИИ в клиническую практику позволит добиться более эффективной диагностики (на ранней стадии), а значит, и улучшения качества оказания медицинской помощи в целом [6–8].

В обзорную статью включены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, а также серии клинических случаев, описывающие диагностику онкологических заболеваний кожи. Поиск проводился в библиографических базах PubMed, Scopus, eLIBRARY. Таким образом, для обзора были отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах. Стратегия поиска представляла поисковый запрос по таким ключевым терминам, как: «онкологические заболевания кожи», «искусственный интеллект», «меланома», «дерматоскопия», «сверточные нейронные сети». Из полученного перечня данных выбирались статьи с наибольшим числом цитирований. Вручную рассматривались списки литературы всех недавно опубликованных статей и соответствующих систематических обзоров. Всего было просмотрено 166 названий, 58 полных статей, 38 из которых включены в настоящий обзор (рис. 1). Критерии включения: автоматизированная диагностика изображений новообразований кожи; сравнение методов анализа изображений ИИ; диагностика меланомы кожи с помощью ИИ. Критерии невключения: малый объем выборки, источники литературы старше 10 лет.



Преимущественное внимание было уделено основному злокачественному новообразованию кожи — меланоме. Тщательно исследовано множество источников и научных исследований, что дало глубокое понимание современных методов анализа изображений.

Клиническое применение искусственного интеллекта

Меланома представляет собой злокачественное заболевание кожи с тенденцией к быстрому метастазированию и плохим прогнозом в случае поздней диагностики. Заболеваемость меланомой стремительно возрастает во многих популяциях. Особенно высокие показатели (20–60 случаев на 100 тыс. человек в год) и темп прироста (на 3–5% в год) отмечаются среди белого населения. В последние десятилетия меланома стала важной медицинской проблемой из-за постоянного роста заболеваемости и смертности. Помимо меланомы, существуют и другие злокачественные новообразования кожи, такие как плоскоклеточная и базальноклеточная карцинома, но меланома выделяется своей агрессивностью и плохим прогнозом [9, 10].

Раннее обнаружение меланомы существенно улучшает прогноз, поскольку на ранних стадиях болезни выживаемость значительно выше. Например, при диагностике на первой стадии общая 5-летняя выживаемость составляет 95%, в то время как на последней стадии она снижается до 53% [11].

Некоторые системы здравоохранения, например британская, сталкиваются с вызовом обеспечения качественной первичной медицинской помощи и ранней диагностики поражений кожи. В этом контексте ИИ и машинное обучение демонстрируют потенциал для улучшения диагностики опухолей кожи. Исследования показывают, что алгоритмы машинного обучения могут эффективно применяться в практике и даже превосходить некоторых дерматологов в точности диагностики [8, 12].

Важным направлением исследований является применение глубокого обучения, особенно сверточных нейронных сетей (Convolutional Neural Network, CNN) для диагностики меланомы. CNN — это тип нейронных сетей, разработанный для анализа изображений и данных с пространственной структурой [6, 13, 14], обладающий следующими ключевыми характеристиками:

- 1) специализация на изображениях — CNN оптимизированы для обработки графических данных, автоматически извлекая признаки, такие как грани и текстуры;
- 2) сверточные слои — используются сверточные операции для выделения локальных паттернов, что делает их эффективными в обнаружении объектов;
- 3) пулинг-слои — слои пулинга уменьшают размерность данных, сохраняя важные признаки;
- 4) автоматическое обучение признакам — сети обучаются выявлять признаки на разных уровнях абстракции;
- 5) применение в компьютерном зрении — используются в основном в распознавании объектов и классификации изображений.

CNN — мощный инструмент для анализа пространственных данных, применяемый в различных областях. В случае дерматопатологии успешно проводятся обучение, валидация и тестирование CNN для диагностической классификации дерматоскопических изображений меланомы и доброкачественных невусов, а результаты

сравниваются с результатами экспертов-дерматологов. Первые результаты работы данного алгоритма показали, что при улучшенной средней чувствительности (88,9%) эффективность выявления точного диагноза дерматологами уступала CNN (75,7% против 82,5). Данные H. Haenssle, C. Fink, R. Schneiderbauer и соавт. убедительно показывают, что алгоритм CNN может быть подходящим инструментом для помощи врачам в выявлении меланомы независимо от их индивидуального опыта и уровня подготовки [14–18].

Классификация пигментных поражений представляет сложную задачу для дерматологов и патологоанатомов из-за вариативности клинических и гистологических проявлений. В табл. 1 мы представили сравнение преимуществ и недостатков основных методов диагностики (визуализации) кожных заболеваний со сверточной нейронной сетью, в которой особенно стоит отметить высокую точность диагностики CNN, которая не уступает иным методам визуальной диагностики [19, 20].

Для улучшения диагностической точности в сфере скрининга меланомы были исследованы различные автоматизированные стратегии анализа изображений (рис. 2). Однако большинство подходов ограничивалось «искусственными» критериями диагностики. В одной из знаковых публикаций (C. Cui, R. A. Novoa, E. Berry и соавт.) использование глубоких нейронных сетей было предложено как подход, позволяющий автоматически анализировать изображения поражений кожи на более фундаментальном уровне и создавать собственные диагностические подсказки [21].

С совершенствованием ИИ и стремительным темпом разработки приложений ранняя диагностика меланомы становится все более актуальной. Авторы отмечают, что существует несколько важных аспектов, которые нужно учесть при рассмотрении проблем клинического применения ИИ для выявления меланомы, в частности:

- 1) необходимость расширения объема и качества данных — для достижения наилучших результатов требуется создание более обширных, полных и неискаженных наборов данных как для обучения, так и для оценки. Эти данные должны включать широкий спектр пациентов, отражающих разнообразие характеристик (возраст, пол, этническая принадлежность, генетические особенности, актинические поражения и др.);
- 2) разработка интерпретируемых систем ИИ — очень важно создавать ИИ-системы, которые способны предоставлять понятные и обоснованные объяснения. Эти объяснения должны быть доступными для проверки даже неспециалистами;
- 3) создание надежных и самосознающих систем ИИ — искусственные интеллектуальные системы должны быть надежными и иметь способность распознавать изображения или состояния заболевания, для которых они применяются;
- 4) научное обоснование и безопасное применение — важно проводить научные исследования, чтобы обосновать эффективность и безопасность использования ИИ в конкретных клинических сценариях.

Учитывая эти аспекты, мы можем развивать и применять ИИ-системы для выявления меланомы с большей эффективностью и уверенностью в их работе в клинической практике [14, 21–24].

Таблица 1. Сравнение преимуществ и недостатков основных методов диагностики (визуализации) кожных заболеваний со сверточной нейронной сетью
Table 1. Comparison of advantages and disadvantages of the main methods of diagnosis (visualization) of skin diseases with a convolutional neural network

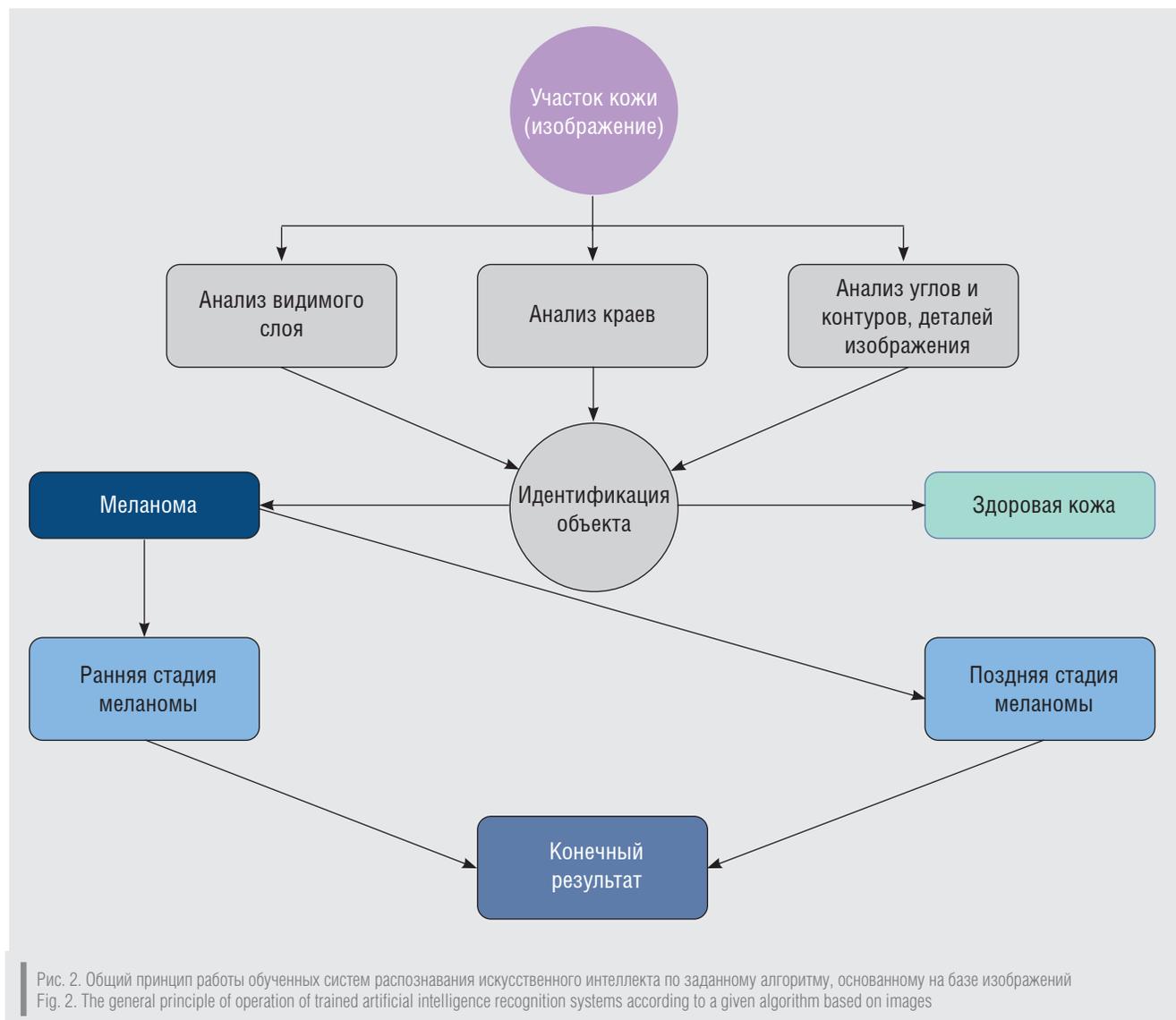
Метод диагностики	Преимущества	Недостатки
Дерматоскопия	Использует 10- или 20-кратное увеличение для диагностики широкого спектра дерматологических заболеваний. Подходит для долгосрочного мониторинга. Имеются четкие критерии диагностики рака кожи, которые хорошо коррелируют с его гистопатологическими особенностями	Обладает ограниченной кратностью увеличения. Требуется надлежащая подготовка специалистов и их определенного опыта. Интерпретация результатов в большинстве случаев субъективна
Общий снимок тела (Total body photography, TBP)	Подходит для самообследования кожи. 3D-TBP создает трехмерную модель человека, улучшая визуализацию. Можно использовать для долгосрочного мониторинга	Процедура занимает много времени
Отражательная конфокальная микроскопия	Предоставляет возможность визуализировать микроскопические структуры с увеличением в 30 раз. Глубоко исследует кожу, достигая сосочкового слоя дермы. В некоторых случаях может заменить необходимость в биопсии. Облегчает дифференциальную диагностику. Идеальна для долгосрочного мониторинга	Ограничивается возможностью работать только со структурами, находящимися на уровне сосочкового слоя дермы. Требуется квалифицированных специалистов с определенным опытом
Оптическая когерентная томография	Позволяет визуализировать очень мелкие структуры (3–15 мкм) с высоким разрешением. Обеспечивает большую глубину исследования, достигая 1,5 мм. Создает двух- и трехмерные изображения. В определенных ситуациях может заменить биопсию. Успешно интегрируется с другими методами, включая доплеровское сканирование	Более дорогостоящий метод. Требуется квалифицированных специалистов с определенным опытом. Не всегда способствует однозначной дифференциации между доброкачественными и злокачественными новообразованиями
Сверточная нейронная сеть (CNN)	Высокая точность диагностики: обучены распознавать даже мельчайшие признаки и аномалии на коже, что приводит к высокой точности диагностики. Скорость обработки: способны быстро анализировать большие объемы изображений, что позволяет проводить диагностику более эффективно и быстро. Автоматизация: позволяют автоматизировать процесс диагностики, что может сократить нагрузку на медицинский персонал и увеличить производительность. Способность к обучению на больших объемах данных: могут эффективно обучаться на больших датасетах изображений, что помогает повысить их способность к распознаванию различных патологий. Доступность: технология становится все более доступной и может использоваться в разных уровнях здравоохранения	Необходимость больших объемов данных: для достижения высокой точности требуется обучение на большом количестве разнообразных изображений, что может быть сложно в некоторых клинических ситуациях. Зависимость от качества данных: могут быть чувствительны к качеству и разнообразию данных, что может привести к ошибкам в диагностике, если обучающие данные нерепрезентативны. Сложность интерпретации: интерпретация работы и объяснение принимаемых решений могут быть сложными, что затрудняет обоснование диагноза перед пациентами и медицинским персоналом. Недостаток контекста: в отличие от дерматологов, могут не учитывать широкий контекст и дополнительные факторы при диагностике, такие как медицинская история пациента. Систематические ошибки: в редких случаях могут допускать систематические ошибки (примерно 4%), что в некоторых случаях может привести к неверным диагнозам

Таким образом, меланома представляет собой серьезную медицинскую проблему, исследования в области ИИ и машинного обучения показывают потенциал улучшения диагностики и скрининга этого заболевания.

Современные методы диагностики при помощи искусственного интеллекта

Д.А. Гаврилов и соавт. считают всемирно известные и успешно применяемые на сегодняшний день врачами-дерматологами критерии ABCDE-анализа отправной точкой в диагностике меланомы кожи по изображениям. К сожалению, эффективность такой системы оценки составляет всего 70%, в то время как нейронная сеть с архитектурой Inception v. 3, обученная на распознавание миллионов различных изображений с портала ImageNet, дополненная 10 тыс. фотографий кожных образований для отличия доброкачественных опухолей от злокачественных, показала успешное применение в диагностике — 91% [1].

Другая не менее значимая разработка Р.И. Хабаровой и С.А. Кулевой представляет собой созданное на основе обучающих и тестовых данных приложение, разработанное на языке программирования Python с использованием фреймворков машинного обучения Tensor-Flow 2.0. Интеграция ИИ в мобильное приложение значительно усовершенствовала процесс дифференциальной диагностики. Оно обеспечивает ежедневный контроль, предоставляя врачам возможность проводить поверхностную микроскопию кожи (дерматоскопию) и анализировать изображения с помощью мобильного приложения с выдачей быстрых результатов. Принцип работы следующий: после запуска мобильного приложения пользователь загружает дерматоскопический снимок, выбирая опцию «Выбрать фото». Затем нажатием кнопки «Распознать» выполняются анализ изображения и идентификация типа меланокитарного невуса с высокой точностью, до тысячных долей. Применение ИИ как вспомогательного инструмента для диагностики меланокитарных новообразо-



ваний кожи у детей и подростков показало свой высокий потенциал и значительные перспективы, несмотря на ограниченную выборку [7, 25].

Также существует интернет-сайт, который предлагает анализ изображений кожи за определенную плату и определяет наличие патологий. Это инновационный инструмент, обученный на тысячах изображениях и работающий на базе ИИ. Он позволяет выявлять даже мельчайшие аномалии и предоставляет точную диагностику. Ресурс AI Dermatologist использует алгоритм глубокого машинного обучения. Эта платформа была обучена на обширной базе данных дерматоскопических изображений, каждое из которых было проверено и оценено дерматологами. Благодаря такому эффективному обучению ИИ способен различать доброкачественные и злокачественные опухоли по правилу ABCDE (выявление меланомы), одновременно оценивая тысячи характеристик, гораздо больше, чем может воспринять человеческий глаз.

Отличительная особенность AI Dermatologist — его способность обрабатывать огромное количество данных, обеспечивая уровень доказательного анализа, не имеющий аналогов. Кроме того, постоянное со-

трудничество с медицинскими специалистами обеспечивает непрерывное совершенствование алгоритма. Благодаря растущему опыту и автономной разработке правил ИИ не только определяет меланому, но и выявляет риски, связанные с вирусом папилломы человека, и классифицирует различные типы акне.

AI Dermatologist находится в авангарде решений для здравоохранения, основанных на ИИ, и демонстрирует огромный потенциал ИИ в революции в области дерматологии. Стремление к точности, постоянному совершенствованию и всестороннему анализу делает его ценным инструментом как для медицинских работников, так и для людей, ищущих достоверную дерматологическую информацию [26–29].

Возможности применения искусственного интеллекта в дерматологии

Дерматология — идеальная область для применения глубокого обучения, так как распознавание образов при большом увеличении имеет первостепенное значение для точной диагностики. Алгоритмы глубокого обучения значительно улучшают точность диагностики, сокращают время выполнения заказов, помогают клас-

сифицировать случаи для дальнейшего рассмотрения и снижают нагрузку на дерматологов в рутинных клинических ситуациях.

На сегодняшний день глубокое обучение в основном ограничено бинарной классификацией, и перед его практическим внедрением необходимо создать систему, способную предоставлять мультиклассовую диагностику. Такая система должна быть протестирована на изображениях из разных лабораторий с различной обработкой тканей, широким спектром патологий и артефактов, представляющих типичную диагностическую нагрузку в дерматовенерологии.

Глубокое обучение призвано не вытеснить человека, а, наоборот, поддерживать и обогащать его знания в диагностике. ИИ может быть ценным инструментом для обучения дерматологов, помогая им разрабатывать навыки визуальной диагностики и решать сложные проблемы в дерматологии. Также он может способствовать выявлению когнитивных процессов, лежащих в основе диагностических ошибок, и составлению точных диагностических отчетов.

ИИ также способен поддерживать исследования в данной области, извлекая и классифицируя большие объемы неструктурированных данных, что может привести к новым открытиям и более точным определениям дерматоскопических признаков. Технологии обработки текста также могут дополнительно усилить исследования, позволяя извлекать данные о распространенных медицинских диагнозах непосредственно из электронных медицинских записей. Благодаря этим инновациям глубокое обучение обещает оказать значительное воздействие на развитие дерматологии в будущем [4, 27, 30, 31].

Онкологические заболевания кожи на сегодняшний день принято считать одной из наиболее актуальных и важных медицинских проблем. В связи с их широкой распространенностью и угрозой для общественного здоровья неотложность исследований и разработок в этой области становится очевидной [4, 23].

Сложность диагностики меланомы выступает одной из проблем при оказании специализированной медицинской помощи. Она обусловлена многообразием клинических проявлений заболевания и трудностью их идентификации на ранних стадиях. Недостаток объективных инструментов для точной диагностики лишь усугубляет данную проблему и подчеркивает необходимость развития новых методов и технологий, таких как ИИ и машинное обучение, для более эффективной борьбы с меланомой и другими онкологическими заболеваниями кожи [32–35].

Значительная часть подозрительных пигментных образований кожи, направляемых на гистологическое исследование, оказывается доброкачественной, что приводит к нагрузке на вторичные (специализированные) медицинские и патологоанатомические службы. Для снижения этой нагрузки и повышения точности диагностики меланомы на всех этапах обследования пациентов, включая первичное обращение и патологоанатомическое исследование, представляется важным использовать методы и технологии ИИ [23, 24]. Точность диагностики меланомы дерматологами без использования эпифлуоресцентной микроскопии (дерматоскопии) оценивается на уровне 65–80%, и ИИ может дополнить этот процесс, обеспечивая вспомогательный инструмент в сложных случаях. В этом контексте знание основ ИИ становится необходимостью для дерматологов, позволяя им более эффективно использовать современные технологии на практике [27, 36–38].

Заключение

Дерматология выделяется как идеальное поле для применения глубокого обучения. Алгоритмы глубокого обучения улучшают точность диагностики, сокращают время на прием пациентов и снижают нагрузку на дерматопатологов. Необходимость создания системы для мультиклассовой диагностики, тестирование на разнообразных изображениях и артефактах, а также валидация представляются ключевыми шагами.

ИИ представляет собой не только значимую самостоятельную сущность, но и мощный инструмент для обучения и профессионального развития дерматологов. Он способен помогать в обнаружении когнитивных процессов, лежащих в основе диагностических ошибок, и создавать точные диагностические отчеты. Кроме того, он поддерживает исследования, извлекая и классифицируя большие объемы данных, и улучшает диагностику меланомы и других опухолей кожи.

Для реализации потенциала ИИ в области дерматологии необходимо проводить дополнительные исследования и внедрять его в клиническую практику.

Диагностика меланомы на ранней стадии представляет собой одну из сложнейших задач в области дерматологии и онкологии. При этом лечение заболевания на поздних стадиях требует значительных финансовых затрат в системе здравоохранения. Применение ИИ в этой области активно развивается, и нейронные сети становятся все более востребованными для классификации изображений пигментных поражений на основе клинических, дерматоскопических и гистологических данных. ■

Литература/References

1. Гаврилов Д.А., Закиров Э.И., Гамеева Е.В., Семенов В.Ю., Александрова О.Ю. Автоматизированная диагностика меланомы кожи на основе математической модели искусственной сверточной нейронной сети. Исследования и практика в медицине. 2018;5(3):110–116. [Gavrilov DA, Zakirov EI, Ganeeva EV, Semenov VYu, Alexandrova OYu. Automated skin melanoma diagnostics based on mathematical model of artificial convolutional neural network. Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(3):110–116. (In Russ.)] doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-11

2. Fujisawa Y, Otomo Y, Ogata Y, Nakamura Y, Fujita R, Ishitsuka Y, et al. Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumour diagnosis. Br J Dermatol. 2019;180(2):373–381. doi: 10.1111/bjd.16924

3. Мелерзанов А., Гаврилов Д. Диагностика меланомы кожи с помощью сверточных нейронных сетей глубокого обучения. Врач. 2018;29(6):31–33. [Melerzanov A, Gavrilov D. Melanoma diagnosis using

convolutional neural networks of deep learning. *Vrach.* 2018;29(6):31–33. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2018-06-06

4. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Berking C, Haferkamp S, Hauschild A, et al. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer.* 2019;119:11–17. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.023

5. Краюшкин П.В. Возможности искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний кожи. *Косметика и медицина.* 2018;3:90–99. [Krayushkin PV. Possibilities of artificial intelligence in diagnostics of oncologic skin diseases. *Journal of Cosmetics & Medicine.* 2018;3:90–99.] URL: www.cmjournal.ru

6. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Тамразова О.Б., Сергеев В.Ю., Гуров Д.В., Зайцев С.М., и др. Сверточные нейронные сети в диагностике новообразований кожи. Безопасность информационных технологий. 2021;28(4):118–126. [Nikitaev VG, Pronichev AN, Tamrazova OB, Sergeev VYu, Gurov DV, Zaitsev SM, et al. Convolutional neural networks in the diagnosis of skin neoplasms. *IT Security (Russia).* 2021;28(4):118–126. (In Russ.)] doi: 10.26583/bit.2021.4.09

7. Хабарова Р.И., Кулева С.А. Искусственный интеллект в диагностике доброкачественных новообразований кожи у пациентов детского возраста. Интеграция нейронной сети в мобильное приложение. Вопросы онкологии. 2022;68(6):820–826. [Khabarova RI, Kuleva SA. Artificial intelligence in the diagnosis of benign skin neoplasms in pediatric patients. *Integration of neural network into mobile application. Voprosy onkologii.* 2022;68(6):820–826. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-820-826

8. Liu Y, Jain A, Eng C, Way DH, Lee K, Bui P, et al. A deep learning system for differential diagnosis of skin diseases. *Nat Med.* 2020;26(6):900–908. doi: 10.1038/s41591-020-0842-3

9. Jones OT, Matin RN, van der Schaar M, Prathivadi Bhayankaram K, Ranmuthu CKI, Islam MS, et al. Artificial intelligence and machine learning algorithms for early detection of skin cancer in community and primary care settings: a systematic review. *Lancet Digit Health.* 2022;4(6):e466–e476. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00023-1

10. Wen D, Khan SM, Xu AJ, Ibrahim H, Smith L, Caballero J, et al. Characteristics of publicly available skin cancer image datasets: a systematic review. *Lancet Digit Health.* 2022;4(1):e64–e74. doi: 10.1016/s2589-7500(21)00252-1

11. Stiff KM, Franklin MJ, Zhou Y, Madabhushi A, Knackstedt TJ. Artificial intelligence and melanoma: A comprehensive review of clinical, dermoscopic, and histologic applications. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2022;35(2):203–211. doi: 10.1111/pcmr.13027

12. Muñoz-López C, Ramírez-Cornejo C, Marchetti MA, Han SS, Del Barrio-Díaz P, Jaque A, et al. Performance of a deep neural network in teledermatology: a single-centre prospective diagnostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):546–553. doi: 10.1111/jdv.16979

13. Tschandl P, Rosendahl C, Akay BN, Argenziano G, Blum A, Braun RP, et al. Expert-level diagnosis of nonpigmented skin cancer by combined convolutional neural networks. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):58–65. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4378

14. Dildar M, Akram S, Irfan M, Khan HU, Ramzan M, Mahmood AR, et al. Skin Cancer Detection: A Review Using Deep Learning Techniques. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5479. doi: 10.3390/ijerph18105479

15. Du-Harpur X, Watt FM, Luscombe NM, Lynch MD. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):423–430. doi: 10.1111/bjd.18880

16. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1836–1842. doi: 10.1093/annonc/mdy166

17. Lucius M, De All J, De All JA, Belvisi M, Radizza L, Lanfranconi M, et al. Deep neural frameworks improve the accuracy of general practitioners in the classification of pigmented skin lesions. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(11):969. doi: 10.3390/diagnostics10110969

18. Rivera SC, Liu X, Chan AW, Denniston AK, Calvert MJ. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI Extension. *BMJ.* 2020;370:m3210. doi: 10.1136/bmj.m3210

19. Aggarwal P, Papay FA. Artificial intelligence image recognition of melanoma and basal cell carcinoma in racially diverse populations. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):2257–2262. doi: 10.1080/09546634.2021.1944970

20. Milton MAA. Automated Skin Lesion Classification Using Ensemble of Deep Neural Networks in ISIC 2018: Skin Lesion Analysis Towards Melanoma Detection Challenge. *arXiv.* 2019. arXiv:1901.10802. doi: 10.48550/arXiv.1901.10802

21. Curriel-Lewandowski C, Novoa RA, Berry E, et al. Artificial Intelligence Approach in Melanoma. In: Fisher D, Bastian B. (eds). *Melanoma.* New York, NY: Springer; 2019. doi: 10.1007/978-1-4614-7147-9_43

22. Jojoa Acosta MF, Caballero Tovar LY, Garcia-Zapirain MB, Percybrooks WS. Melanoma Diagnosis Using Deep Learning Techniques on Dermatoscopic Images. *BMC Med. Imaging.* 2021;21(1):6. doi: 10.1186/s12880-020-00534-8

23. Phillips M, Marsden H, Jaffe W, Matin RN, Wali GN, Greenhalgh J, et al. Assessment of Accuracy of an Artificial Intelligence Algorithm to Detect Melanoma in Images of Skin Lesions. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):1913436. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13436

24. Mar VJ, Soyer HP. Artificial intelligence for melanoma diagnosis: how can we deliver on the promise? *Ann Oncol.* 2019;30(12):e1–e3. doi: 10.1093/annonc/mdy191

25. Berlin SJ, John M. Particle Swarm Optimization with Deep Learning for Human Action Recognition. *Multimed. Tools Appl.* 2020;79:17349–17371. doi: 10.1007/s11042-020-08704-0

26. AI Dermatologist. Skin Scanner. URL: <https://ai-derm.com/>

27. Wells A, Patel S, Lee JB, Motaparthy K. Artificial intelligence in dermatopathology: Diagnosis, education, and research. *J Cutan Pathol.* 2021;48(8):1061–1068. doi: 10.1111/cup.13954

28. Freeman K, Dinnes J, Chuchu N, Takwoingi Y, Bayliss SE, Matin RN, et al. Algorithm based smartphone apps to assess risk of skin cancer in adults: systematic review of diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2020;368:m127. doi: 10.1136/bmj.m127

29. Jain A, Way D, Gupta V, Gao Y, de Oliveira Marinho G, Hartford J, et al. Development and assessment of an artificial intelligence-based tool for skin condition diagnosis by primary care physicians and nurse practitioners in teledermatology practices. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e217249. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7249

30. Guerrisi A, Falcone I, Valenti F, Rao M, Gallo E, Ungania S, et al. Artificial Intelligence and Advanced Melanoma: Treatment Management Implications. *Cells.* 2022;11(24):3965. doi: 10.3390/cells11243965

31. Young AT, Xiong M, Pfau J, Keiser MJ, Wei ML. Artificial Intelligence in Dermatology: A Primer. *J Invest Dermatol.* 2020;140(8):1504–1512. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.026

32. Jutzi TB, Krieghoff-Henning EI, Holland-Letz T, Utikal JS, Hauschild A, Schadendorf D, et al. Artificial intelligence in skin cancer diagnostics: The patients' perspective. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:233. doi: 10.3389/fmed.2020.00233

33. Dick V, Sinz C, Mittlböck M, Kittler H, Tschandl P. Accuracy of computer-aided diagnosis of melanoma: a meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(11):1291–1299. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1375

34. MacLellan AN, Price EL, Publicover-Brouwer P, Matheson K, Ly TY, Pasternak S, et al. The use of noninvasive imaging techniques in the diagnosis of melanoma: a prospective diagnostic accuracy study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(2):353–359. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.019

35. Winkler JK, Sies K, Fink C, Toberer F, Enk A, Deinlein T, et al. Melanoma recognition by a deep learning convolutional neural network — performance in different melanoma subtypes and localizations. *Eur J Cancer.* 2020;127:21–29. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.020

36. Phillips M, Greenhalgh J, Marsden H, Palamaras I. Detection of malignant melanoma using artificial intelligence: an observational study of diagnostic accuracy. *Dermatol Pract Concept.* 2019;10(1):2020011. doi: 10.5826/dpc.1001a11

37. Ali IS, Mohamed MF, Mahdy YB. Data Augmentation for Skin Lesion Using Self-Attention Based Progressive Generative Adversarial Network. arXiv. 2019. arXiv:1910.11960. doi: 10.48550/arXiv.1910.11960

38. Sevli O. A deep convolutional neural network-based pigmented skin lesion classification application and experts evaluation. Neural Computing and Applications. 2021;33(18):12039–12050. doi: 10.1007/s00521-021-05929-4

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — С.О. Самохин; концепция и дизайн исследования, редактирование — А.В. Патрушев; концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, редактирование — Г.Г. Кутелев; концепция и дизайн исследования, статистическая обработка — Ю.И. Акаева; сбор и обработка материала, написание текста — С.А. Парфёнов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design of the study, collection and processing of material, manuscript writing — Simon O. Samokhin; concept and design of the study, editing — Alexander V. Patrushev; concept and design of the study, statistical processing, editing — Gennadii G. Kutelev; concept and design of the study, statistical processing, — Yulia I. Akaeva; collection and processing of material, manuscript writing — Sergei A. Parfenov.

Информация об авторах

***Самохин Семён Олегович;** адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Суворовский пр-т, д. 63, лит. «З»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2964-3281>; eLibrary SPIN: 5646-2030; e-mail: dr.dokip@gmail.com

Патрушев Александр Владимирович — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Акаева Юлия Игоревна; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8727-0624>; e-mail: Juliaakaeva@gmail.com

Парфёнов Сергей Александрович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>; eLibrary SPIN: 6939-6910; e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru

Кутелев Геннадий Геннадьевич — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>; eLibrary SPIN: 5139-8511; e-mail: gena08@yandex.ru

Information about the authors

***Simon O. Samokhin;** address: 63 let. Z, Suvorovsky Avenue, 191015 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2964-3281>; eLibrary SPIN: 5646-2030; e-mail: dr.dokip@gmail.com

Alexander V. Patrushev — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Yulia I. Akaeva; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8727-0624>; e-mail: Juliaakaeva@gmail.com

Sergei A. Parfenov — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>; eLibrary SPIN: 6939-6910; e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru

Gennadii G. Kutelev — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>; eLibrary SPIN: 5139-8511; e-mail: gena08@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 03.12.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 20.02.2024

Submitted: 03.12.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 20.02.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv13731>

Оценка качества жизни у больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени на фоне комплексной терапии

© Г.Р. Рустамханова^{1,2,3*}, З.Р. Хисматуллина³, Н.А. Власова³, Д.Т. Гашимова³

¹Республиканский кожно-венерологический диспансер, Уфа, Россия

²ООО «Медси-Уфа», Уфа, Россия

³Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия

Обоснование. В настоящее время большое внимание уделяется оценке качества жизни пациентов, что позволяет составить полную и объективную картину заболевания, определить более рациональный метод лечения и в перспективе уточнить оценку его ожидаемых результатов.

Цель исследования. Оценка эффективности комплексной терапии у больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с помощью модифицированной анкеты-опросника для определения комбинированного индекса качества жизни (КИКЖ).

Методы. Определен КИКЖ у больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП до и после проведенной комплексной терапии.

Результаты. Анализ результатов оценки КИКЖ до лечения у 117 больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП до лечения показал, что наличие онихомикоза и микоза стоп у большинства опрошенных лиц оказывает сильное влияние на жизнь респондентов (69,2%). После проведенного комплексного лечения по результатам КИКЖ было выявлено, что социальная активность у больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП увеличивалась, улучшалось их психоэмоциональное состояние. Качество жизни пациентов повышалось, что подтверждает наибольшую эффективность данного комплексного лечения.

Заключение. Показана высокая эффективность и безопасность комплексной терапии, включавшей прием системного антимикотика итраконазол в комбинации с наружными противогрибковыми препаратами, гепатопротектором и пребиотиком у больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП.

Ключевые слова: онихомикоз; микоз стоп; качество жизни; индекс качества жизни; комплексная 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: Рустамханова Г.Р., Хисматуллина З.Р., Власова Н.А., Гашимова Д.Т. Оценка качества жизни у больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени на фоне комплексной терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):47–55.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13731>



<https://doi.org/10.25208/vdv13731>

Assessment of the quality of life in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with concomitant non-alcoholic fatty liver disease against the background of complex therapy

© Gulnaz R. Rustamkhanova^{1,2,3*}, Zarema R. Khismatullina³, Natalya A. Vlasova³, Dinara T. Gashimova³

¹Republican Dermatovenerologic Dispensary, Ufa, Russia

²Medsi-Ufa, LLC, Ufa, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Background. Currently, much attention is paid to the quality of patients, which is a promising direction of life, allowing to put a complete and objective picture of the disease, determine the most stable method of treatment, and evaluate its results.

Aims. To evaluate the effectiveness of complex therapy in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with concomitant non-alcoholic severe liver disease (NAFLD) using a modified questionnaire-questionnaire of the combined index of quality of life (QL-Index).

Methods. The combined index of quality of life (QL-Index) was determined in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with concomitant NAFLD before and after complex therapy.

Results. Analysis of the results of assessing the presence of a combined index of quality of life in 117 patients with onychomycosis and foot mycosis with concomitant NAFLD before treatment showed that the presence of onychomycosis and mycosis of the feet in the majority of respondents has a strong impact on the lives of the respondents (69.2%). After the complex treatment, according to the results of the combined questionnaire-questionnaire of the quality of life index, it was revealed that social activity in patients with onychomycosis and foot mycosis with concomitant NAFLD increased, and the psycho-emotional state improved. The quality of life of patients has improved, which significantly increased the effectiveness of this complex treatment.

Conclusion. The high efficacy and safety of complex therapy, which included the use of the systemic antimycotic itraconazole in combination with external antifungal drugs, a hepatoprotector and a prebiotic in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with concomitant NAFLD.

Keywords: onychomycosis; athlete's foot; quality of life; quality of life index; complex therapy

Conflict of interest: this study was not supported by any external sources of funding.

Funding source: the manuscript was prepared and published at the expense of funding at the place of work of the authors.

For citation: Rustamkhanova GR, Khismatullina ZR, Vlasova NA, Gashimova DT. Assessment of the quality of life in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with concomitant non-alcoholic fatty liver disease against the background of complex therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):47–55.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13731>



Обоснование

В настоящее время отмечается высокий рост заболеваемости ониомикозом и микозом стоп [1]. Тема печеночного гомеостаза при микотической инфекции актуализируется в связи с активной вовлеченностью печени в метаболизм системных антимикотиков [2]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире с поражением около 25% взрослого населения [3]. Наличие НАЖБП в качестве коморбидного заболевания у больных ониомикозом и микозом стоп затрудняет процесс лечения и ухудшает качество жизни.

На сегодняшний день уделяется достаточно большое внимание качеству жизни пациентов [4]. Качество жизни — широкое понятие, характеризующее эффективность всех аспектов жизни человека, в том числе связанных и не связанных с его здоровьем [5]. Метод определения качества жизни и его динамика широко используются для оценки состояния здоровья больных в процессе проводимой терапии в различных разделах медицины [6]. Оценка качества жизни — перспективное направление, которое позволяет составить более полную и объективную картину болезни, определить рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемые результаты [7]. Общеустановленными методами оценки качества жизни являются анкеты-опросники, заполняемые пациентами до, во время и после лечения [8]. Каждая анкета-опросник имеет свои критерии и шкалу оценки [9]. Наиболее распространенным среди анкетных средств при дерматологических заболеваниях является дерматологический индекс качества жизни, разработанный в 1994 г. А.У. Finlay и G. K. Khan (Уэльский университет, Великобритания) [10].

Таким образом, определение качества жизни у больных ониомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП является актуальным направлением, а также может быть использовано в качестве дополнительного метода оценки эффективности различных вариантов лечения данных нозологий.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной терапии у больных ониомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП с помощью модифицированной анкеты-опросника «Комбинированный индекс качества жизни» (КИКЖ).

Методы

В нашем исследовании использована модифицированная анкета-опросник КИКЖ для изучения качества жизни и влияния на различные сферы жизни у больных ониомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП. Используемая в нашем исследовании анкета-опросник была модифицирована из ДИКЖ — анкетного средства при дерматологических заболеваниях, разработанного в 1994 г. А.У. Finlay и G.K. Khan (Великобритания) и применена к больным ониомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП на фоне комплексной терапии. Больные ониомикозом и микозом стоп с НАЖБП ответили на предоставленную нами анкету-опросник (табл. 1) до и после лечения в исследуемых группах А, В, С, с помощью которой прослежена и дана оценка эффективности проведенной комплексной терапии.

Больные ониомикозом и микозом стоп с НАЖБП в зависимости от использованного лечения были

разбиты на примерно равные по численности группы А, В и С, исходя из критериев сопоставимости по возрасту, продолжительности основного заболевания и степени выраженности микробиологических нарушений в кишечнике. У всех 117 больных индекс оценки тяжести ониомикоза (КИОТОС) был выше 9, что потребовало назначения системной терапии.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- установленный основной диагноз — ониомикоз и микоз стоп;
- наличие изначально верифицированной НАЖБП на стадии стеатоза по данным биохимических исследований крови без повышения печеночных маркеров, УЗИ органов брюшной полости (Toshiba, Япония) и эластометрии (проводится на аппарате FibroScan (Echosens, Франция), что позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа).

Критерии исключения:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- беременность и период грудного вскармливания;
- нежелательные побочные эффекты антимикотиков;
- хроническая сердечная недостаточность;
- одновременный прием лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP3A4;
- тяжелые нарушения функции печени и почек, цирроз печени, сахарный диабет.

Лекарственные препараты назначались следующим образом. Больные группы А (43 человека) получали антифунгальную терапию; группы В (39 человек) — антифунгальную терапию в сочетании с гепатопротектором; группы С (35 человек) — антифунгальную терапию в сочетании с гепато- и энтеропротектором.

За каждый ответ на вопрос анкеты начислялись следующие баллы:

- очень сильно — 3;
- сильно — 2;
- незначительно — 1;
- нет — 0;
- ответ не был дан или ответ на вопрос был пропущен — 0.

Индекс КИКЖ рассчитывался путем суммирования всех баллов за отвеченные вопросы. При приближении показателя к самому высокому значению 30 баллов усиливается негативное влияние заболевания на качество жизни пациента.

Значение результатов КИКЖ, баллы:

- 0–1 — заболевание не влияет на жизнь пациента;
- 2–5 — заболевание мало влияет на жизнь пациента;
- 6–10 — заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента;
- 11–20 — заболевание оказывает сильное влияние на жизнь пациента;
- 21–30 — заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента.

Таблица 1. Комбинированный опросник для определения индекса качества жизни у больных онихомикозом и микозом стоп с неалкогольной жировой болезнью печени
Table 1. Combined questionnaire for determining the quality of life index in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with non-alcoholic fatty liver disease

Вопрос анкеты комбинированного индекса качества жизни	Варианты ответов
1. Испытываете ли Вы чувство напряженности ввиду наличия у Вас грибкового поражения стоп и неалкогольной жировой болезни печени?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
2. Вас беспокоят неприятных запах, внешний вид пораженных грибом ногтей и кожи стоп, болезненность в местах поражения или другие неприятные ощущения?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
3. Возникает ли у вас чувство боязни заразить членов семьи, родственников и знакомых?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
4. Насколько сильно наличие грибкового поражения стоп и неалкогольной жировой болезни печени мешало общению с семьей, родственниками, друзьями и знакомыми?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
5. Насколько сильно наличие онихомикоза, микоза стоп влияет на выбор Вами обуви (модель, форма и т.д.)?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
6. Насколько сильно наличие грибкового поражения стоп и неалкогольной жировой болезни печени повлияло на Вашу жизнь (потратили много сил, денежных средств и времени на лечение, отсутствие полноценного отдыха и общения, невозможность устройства на работу и т.д.)?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
7. Насколько сильно наличие онихомикоза, микоза стоп и неалкогольной жировой болезни печени мешало Вам в посещении общественных мест, бассейна, тренажерного зала, спортивных и фитнес-клубов, работы, учебы?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
8. Насколько сильно наличие грибкового поражения стоп и неалкогольной жировой болезни печени вызывало ограничения в Вашей профессиональной деятельности или учебе?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
9. Насколько часто у Вас возникали симптомы билиарной диспепсии (изжога, непереносимость жирной пищи, боль, дискомфорт в правом подреберье и эпигастральной области, горечь во рту и отрыжка)?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет
10. Насколько часто у Вас возникали симптомы кишечной диспепсии (запор, метеоризм, чередование запора и поноса)?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет

Индекс КИКЖ также может быть выражен в процентах от максимально возможных 30 баллов.

Описание медицинского вмешательства

Больным онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП для достижения максимального клинического результата была назначена комбинированная системная и местная антимикотическая терапия. В качестве системного антимикотика больные получали итраконазол по схеме пульс-терапии (200 мг внутрь 2 раза/сут в течение 7 дней, повторный курс — через 3 недели) с общей продолжительностью 4 месяца.

Местное лечение онихомикоза проводилось в несколько этапов: механическое удаление пораженной

части ногтевой пластины с последующей ежемесячной чисткой инфицированного ногтевого ложа с помощью аппарата Berthold sx35. В течение всего периода лечения онихомикоза стоп на пораженную область ногтевых пластин наносился лак с аморолфином 5% 1–2 раза/нед до полного отрастания здоровых ногтевых пластин (9–12 месяцев при поражении ногтей на стопах). В качестве наружной терапии микоза стоп использовали нафтифина гидрохлорид 1% в виде крема 1 раз/сут на кожу области стоп до разрешения клинических проявлений.

В качестве гепатопротектора назначался гепатосан (действующее вещество — сублимационно высушенные клетки печени донорской свиньи; рекомендован в качестве гепатопротекторного средства (Код A05BA)

в терапевтической дозе по 0,4 г (2 капсулы) 2 раза/день за 15–20 мин до еды в течение всего периода лечения системным антимикотиком; в качестве поддерживающей терапии — по 0,4 г (2 капсулы) на ночь между лечебными курсами антифунгальной терапии).

В качестве энтеропротектора назначался энтеросан (действующее вещество — лиофилизат секрета желудка птиц; рекомендован в качестве пищеварительного ферментного средства (Код А09АА) в дозе 0,3 г 3 раза/день за 15–20 мин до еды в течение всего периода лечения системным антимикотиком). Дезинфекция одежды и обуви проводилась 1 раз/мес во время и в конце лечения для предотвращения повторного заражения.

Этическая экспертиза

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие, форма которого прошла одобрение и была утверждена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России (протокол № 10 от 13 октября 2023 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью интегрированной системы статистической обработки, графиков STATGRAPHICS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ($M \pm m$ для $p < 0,05$). Достоверность различий между значениями рассчитывалась с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия Фридмана для параметрических и непараметрических величин. Сравнение групп осуществляли с помощью результатов теста Манна–Уитни. Различия между значениями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Под нашим наблюдением находилось 117 больных с онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП на стадии стеатоза. Мужчин было 68 (58%), женщин — 49 (42%). Возраст больных колебался от 30 до 79 лет. Большую часть обследованных больных составили лица от 50 до 59 лет (52 (44%) человека). Средний возраст больных — 54,7 ± 8,4 года. Наличие онихомикоза и микоза стоп было подтверждено микроскопическим и культуральными методами. У больных онихомикозом и микозом

стоп с сопутствующей НАЖБП дистально-латеральная подногтевая форма онихомикоза стоп определялась у 46 (39,3%), проксимальная подногтевая — у 18 (15,4%) больных. Тотальная форма поражения определена у 53 (45,3%) больных онихомикозом стоп. Среднее количество пораженных ногтей — 6,8 ± 0,07.

У всех обследуемых больных была поражена кожа стоп. Среди обследованных больных микозов стоп в 34 (29,1%) случаях диагностирована сквамозная форма микоза стоп, у 43 (36,7%) человек — сквамозно-гиперкератотическая, у 25 (21,4%) — интертригинозная, у 15 (12,8%) — дисгидротическая.

Описание исследования

Больные онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП отвечали на вопросы анкеты-опросника КИКЖ до и после лечения в группах А, В, С с целью оценки эффективности терапии в исследуемых группах.

Основные результаты исследования

Анализ результатов анкеты-опросника КИКЖ до лечения у 117 больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП до лечения показал, что наличие у больных данных заболеваний в большинстве опрошенных лиц оказывает сильное влияние на жизнь (69,2%) (табл. 2).

Исследование по результатам модифицированной анкеты-опросника КИКЖ до лечения показало, что у больных онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей НАЖБП наблюдалось снижение качества жизни, что обуславливало нарушения в психоэмоциональной сфере, адаптации личности, внутрисемейных и межличностных отношениях, тем самым влияя на общественную и профессиональную деятельность.

После лечения в группе А улучшилось качество жизни и большинство показателей индекса КИКЖ оказалось в значении от 6 до 10 баллов (заболевание оказывало умеренное влияние на жизнь пациента) (53,5%). Вместе с тем после лечения в группе А в 27,9% случаев значение индекса сохранялось в диапазоне от 11 до 20 баллов (заболевание оказывало сильное влияние на жизнь пациента), в 7% случаях — от 21 до 30 баллов (заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациента).

После лечения в группе В качество жизни улучшилось и значения большинства показателей индекса КИКЖ оказались от 2 до 5 баллов (заболевание мало влияло на жизнь пациента) (38,5 %). Также после лечения в группе В в 12,8% случаев значение сохранялось

Таблица 2. Результаты оценки комбинированного индекса качества жизни у больных онихомикозами и микозами стоп с неалкогольной жировой болезнью печени в группах А, В, С
Table 2. Results of evaluation of the combined quality of life index in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with non-alcoholic fatty liver disease in groups A, B, C

Группа		Результат комбинированного индекса качества жизни, баллы				
		0–1	2–5	6–10	11–20	21–30
До лечения (n = 117)	абс.	0	4	20	81	12
	%	0	3,4	17,1	69,2	10,3
После лечения А (n = 43)	абс.	0	5	23	12	3
	%	0	11,6	53,5	27,9	7,0
После лечения В (n = 39)	абс.	6	15	12	5	1
	%	15,4	38,5	30,7	12,8	2,6
После лечения С (n = 35)	абс.	10	18	7	0	0
	%	28,6	51,4	20	0	0

в диапазоне от 11 до 20 баллов (заболевание оказывало сильное влияние на жизнь пациента), в 2,6% случаев — от 21 до 30 баллов (заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациента).

После проведенного лечения в группе С отмечалось повышение качества жизни и большинство показателей индекса КИКЖ имели значения от 2 до 5 баллов (заболевание мало влияло на жизнь пациента) (51,4%). Значение индекса КИКЖ после лечения в группе С не регистрировалось и равнялось нулю в диапазоне от 11 до 20 баллов (заболевание оказывало сильное влияние на жизнь пациента) и в интервале от 21 до 30 баллов (заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациента) (см. табл. 2). Таким образом, результаты анкеты-опросника КИКЖ после проведенного лечения показали увеличение социальной активности, улучшение психоэмоционального состояния больных и повышение качества жизни, степень которых напрямую зависело от проведенной терапии и достигала максимальных результатов в группе С, что подтверждает наибольшую эффективность данного комплексного лечения онихомикоза и микоза стоп с НАЖБП.

Дополнительные результаты исследования

Также были проанализированы средние значения индекса качества жизни в исследуемых группах А, В, С (табл. 3), которые статистически достоверно уменьшились после лечения ($p < 0,05$).

Значения КИКЖ по результатам анализа результатов до лечения в группах А, В, С статистически не отличались друг от друга ($p = 0,184$). После проведенного лечения в группах В, С значения КИКЖ были статистически значимо ниже (в среднем — 5 баллов с интерквартильным размахом от 3 до 8 баллов и 4 балла — с интерквартильным размахом от 1 до 5 баллов соответственно), чем в группе А (в среднем — 9 баллов с интерквартильным размахом от 7 до 12 баллов) ($p < 0,05$).

Проведенный анализ всех показателей КИКЖ в исследуемых группах пациентов (А, В, С) показал полную характеристику влияния как основного, так и сопутствующего заболеваний, что явилось показательным критерием эффективности проводимой терапии.

После лечения КИКЖ в группе А уменьшился в 1,7 раза; в группе В — в 2,6; в группе С — в 3,5 раза (рис. 1).

Обсуждение

В последние годы в дерматологической практике большое значение придается качеству жизни больных, страдающих дерматомикозами. Пациенты с дерматомикозами стоп часто страдают от низкой самооценки, испытывают трудности в социальных взаимодействиях,

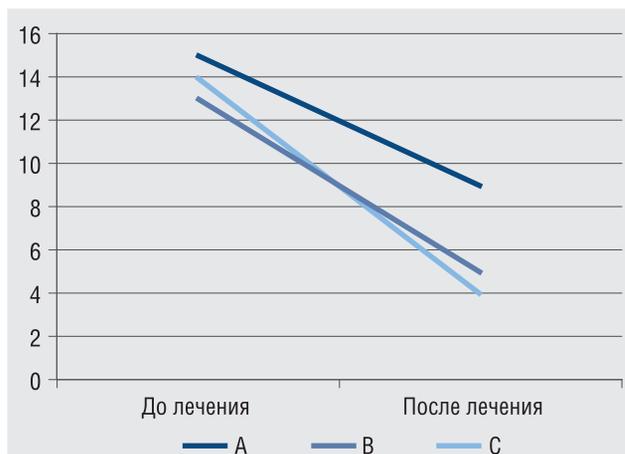


Рис. 1. Результаты средних значений комбинированного индекса качества жизни у пациентов до, после лечения в группах А, В, С, баллы
Fig. 1. Results of the average values of the combined quality of life index in patients before, after treatment in groups A, B, C, points

имеют психологические проблемы, что негативно отражается на их профессиональной и общественной деятельности [11]. Существуют различные схемы терапии онихомикоза и микоза стоп с применением системных и местных противогрибковых препаратов, позволяющие эффективно нивелировать микотическую инфекцию, тем самым повышая качество жизни у данных больных [12].

Для характеристики тяжести состояния дерматологических больных врачи-дерматологи на практике используют множество различных шкал и индексов, позволяющих, с одной стороны, повысить точность клинических оценок, а с другой — оценить эффективность лечения [13, 14]. В современной клинической практике широко применяется метод оценки качества жизни как высокоэффективный, достаточно чувствительный и одновременно экономичный показатель характеристики состояния здоровья пациентов с дерматомикозами стоп, позволяющий также проанализировать эффективность проведенной терапии [15].

Вопросам эффективного лечения онихомикозов и микозов стоп с сопутствующей коморбидной патологией посвящено много работ, так как сопутствующее грибковой патологии, а также затрудняет медикаментозное ведение данной категории больных [16, 17]. Для этой категории пациентов необходимо применять более безопасные и эффективные протоколы лечения ввиду возникновения возможных побочных эффектов (гепатоксичности), непереносимости лекарственных

Таблица 3. Средние значения комбинированного индекса качества жизни
Table 3. Average values of the combined quality of life index

	Исследуемая группа						Уровень значимости p
	А (n = 43)		В (n = 39)		С (n = 35)		
	M	25–75%	M	25–75%	M	25–75%	
До лечения	15	12–19	13	11–17	14	11–19	0,184
После лечения	9	7–12	5	3–8	4	1–5	<0,05*

Примечание: $M \pm m$ для $p < 0,05$; * $p < 0,05$ при сравнении показателей с группой А.

Note. $M \pm m$ for $p < 0.05$; * $p < 0.05$ when comparing indicators with group A.

препаратов, неэффективности лечения вследствие вынужденного его сокращения или прерывания, утяжеления течения коморбидной патологии на фоне применения системных антимикотиков, регламентирующих полноценный курс противогрибковой терапии.

В литературных источниках тема ведения больных с сочетанной грибковой (онихомикоз и микоз стоп) и печеночной (НАЖБП) патологией оказалась непредставленной на фоне имеющихся работ по лечению больных грибковым заболеванием, ассоциированным с коморбидными состояниями, такими как метаболический синдром [18], сахарный диабет [19], бронхиальная астма [20], мочекаменная болезнь [21]. Также в литературе нами не были обнаружены соответствующие опросники по качеству жизни, раскрывающие тему сочетанной грибковой и коморбидной патологии, хотя известное негативное влияние НАЖБП на качество жизни больных [22, 23] предполагает возможность учитывать эту нозологическую клиническую симптоматику в качестве оценочных динамических критериев состояния больного дерматомикозом стоп.

Все сказанное позволило нам актуализировать эту проблему и предложить вариант ее решения с учетом имеющихся нарушений печеночного гомеостаза и кишечного микробиома, ассоциированного с печеночной патологией [24]. Своевременное включение в комплекс-

ную терапию гепато- и энтеропротекторов позволяет нивелировать данные нарушения в виде уменьшения проявлений диспепсии билиарного и кишечного типа за счет улучшения метаболической активности микробиоты и стабилизации печеночного гомеостаза, что находит положительное отражение в повышении качества жизни у данных больных. Предложенная нами анкетно-опросник КИЖЖ с учетом индикаторов коморбидной патологии (билиарной и кишечной диспепсии) может быть использована в практике врача-дерматолога и способствовать своевременному выявлению изменений качества жизни, прогнозировать эффективность медикаментозной терапии и профилактировать возможные побочные гепатотоксичные эффекты лечения.

Заключение

Сравнительный анализ всех показателей КИЖЖ у больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП в различных группах показал, что комбинированная противогрибковая терапия с применением гепато- и энтеропротекторов существенно повышает качество жизни пациентов, подтверждая эффективность данной схемы лечения. Качество жизни больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП значительно улучшалось при схеме лечения пациентов группы С, чем при применении схемы терапии у пациентов групп А и В.

Литература/References

1. Карпова О.А. Итразол — удобная и эффективная терапия онихомикоза. Успехи медицинской микологии. 2023;24:295–297. [Karpova OA. Itrazol — udobnaja i jeffektivnaja terapija onihomikoz. Uspеhi medicinskoj mikologii. 2023;24:295–297. (In Russ.)]
2. Ловцова Л.В., Сорокина Ю.А., Барсук А.Л., и др. Взаимодействие лекарственных средств в клинической практике: учеб. пособие / под ред. Л.В. Ловцовой. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2020. 140 с. [Lovcova LV, Sorokina JuA, Barsuk AL, i dr. Vzaimodejstvie lekarstvennyh sredstv v klinicheskoj praktike. Vzaimodejstvie lekarstvennyh sredstv v klinicheskoj praktike: ucheb. posobie / pod red. L.V. Lovcovoj. Nizhnij Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2020. 140 с. (In Russ.)]
3. Устинова М.Н. Актуальные вопросы патофизиологии НАЖБП и ССЗ. International Journal of Medicine and Psychology. 2021;4(6):138–143. [Ustinova MN. Topical issues of pathophysiology of NAFLD and CVD. International Journal of Medicine and Psychology. 2021;4(6):138–143. (In Russ.)]
4. Яковлев А.Б. Системная терапия онихомикозов стоп тербинафином: динамика санации ногтей и качества жизни (многоцентровое наблюдательное исследование). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021;24(2):167–178. [Yakovlev AB. Systemic therapy of onychomycosis of the feet with terbinafine: dynamics of nail rehabilitation and quality of life. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2021;24(2):167–178. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv63941
5. Грязнова Е.В., Агеева Е.Л., Мазина Е.В., Рынкova И.Ю. Критерий качества жизни, связанный со здоровьем: необходимость разработки как категории педагогической науки. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2020;9(1):250–253. [Gryaznova EV, Ageeva EL, Mazina EV, Rynkova IYu. Criterion of quality of life related to health: the need to develop as a category of pedagogical science. Azimut nauchnyh issledovanij: pedagogika i psihologiya. 2020;9(1):250–253. (In Russ.)] doi: 10.26140/anip-2020-0901-0059
6. Коннов П.Е., Орлов Е.В., Мостовая Л.И., Арсеньева А.А. Диагностика уровня тревожности и дерматологического индекса качества жизни у больных хроническим актиническим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):37–43. [Konnov PE, Orlov EV, Mostovaya LI,

- Arsenyeva AA. Diagnostics of anxiety and dermatological index of life quality in patients with chronic actinic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):37–43. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-6-37-43
7. Кунделеков А.Г., Нефёдов П.В., Кольчева С.С., Нефёдова Л.В., Романенкова А.А., Иризелян О.С., и др. Флюкорем в лечении дерматомикозов. Современные проблемы науки и образования. 2019;3:147. [Kundelevkov AG, Nefyodov PV, Kolycheva SS, Nefyodova LV, Romanenkova AA, Irizelyan OS, et al. Flucorem in the therapy of dermatomycosis. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2019;3:147. (In Russ.)]
8. Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Чередникова К.А., Дронова Е.Г., Логачёва О.А., Гончарова О.В. Качество жизни мальчиков-подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата до и после различных вариантов лечения. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(4):68–73. [Filina NYu, Bolotova NV, SCherednikova KA, Dronova EG, Logachyova OA, Goncharova OV. Quality of life of boys with constitutional delay of growth and puberty before and after different treatments. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(4):68–73. (In Russ.)] doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-68-73
9. Рогочий С.З. Качество жизни пациентов с экземой рук. Региональный вестник. 2019;22(7):8–9. [Rogochij SZ. Kachestvo zhizni pacientov s ekzemoj ruk. Regional'nyj vestnik. 2019;22(7):8–9. (In Russ.)]
10. Игнатовский А.В., Круглова Л.С. Клиническая эффективность электрофореза изоферментов коллагеназы гидробионтов у женщин со склероатрофическим лихеном вульвы на этапе реабилитации. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2021;20(4):297–302. [Ignatovskij AV, Kruglova LS. Clinical efficacy of electrophoresis of hydrobiont collagenase isoenzymes at the rehabilitation stage in women with vulvar lichen sclerosis. Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2021;20(4):297–302. (In Russ.)] doi: 10.17816/rjpb63806
11. Кунделеков А.Г., Нефёдова Е.П., Рогожников Е.А., Фетищев А.Н., Аникин А.И., Пузина Н.А., и др. Оценка качества жизни, эффективности и безопасности препарата бинафин в терапии дерматомикозов. Фундаментальные исследования. 2014;10(1):101–106. [Kundelevkov AG, Nefyodova EP, Rogozhnikov EA, Fetishhev AN, Anikin AI, Puzina NA, et al.

Ocenka kachestva zhizni, jeffektivnosti i bezopasnosti preparata binafin v terapii dermatomikozov. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10(1):101–106. (In Russ.)

12. Кунделев А.Г., Нефёдов П.В., Колычева С.С., Нефёдова Л.В., Романенкова А.А., Иризеян О.С., и др. Флюкорем в лечении дерматомикозов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:147. [Kundelekov AG, Nefjodov PV, Kolycheva SS, Nefjodova LV, Romanenkova AA, Irizeljan OS, et al. Flucorem in the therapy of dermatomycosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;3:147. (In Russ.)]

13. Хардикова С.А., Шишкова В.И., Дмитрук В.С., Скрылова К.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., и др. Оценка эффективности и переносимости системного изотретиноина и влияния терапии на качество жизни пациентов с акне вульгарными средней и тяжелой степени тяжести. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(6):70–80. [Khardikova SA, Shirshkova VI, Dmitruk VS, Skrylova KA, Kornetova EG, Kornetov AN, et al. Efficacy and tolerability of system isotretinoin and effect of this therapy on the quality of life of patients with severe and moderate acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):70–80. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1249

14. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Опыт применения эмолента с противовоспалительным эффектом на основе аммония глицирризината в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(6):29–35. [Khairutdinov VR, Samtsov AV. Experience of using an emollient with an anti-inflammatory effect based on ammonium glycyrrhizinate in the complex therapy of patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(6):29–35. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1201

15. Абдрахманов Р.М., Мисбахова А.Г., Халилов Б.В., Абдрахманов А.Р. Новые технологии в лечении некоторых форм грибковых заболеваний кожи. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2013;3:53–57. [Abdrahmanov RM, Misbahova AG, Halilov BV, Abdrahmanov AR. Novye tehnologii v lechenii nekotoryh form gribkovyh zabolevanij kozhi. *Zdorov'e, demografija, jekologija finno-ugorskih narodov*. 2013;3:53–57. (In Russ.)]

16. Касихина Е.И. О проблемах и возможностях терапии онихомикоза у больных сахарным диабетом. *Успехи медицинской микологии*. 2017;17:43–47. [Kasihina EI. O problemah i vozmozhnostjah terapii onihomikoza u bol'nyh saharnym diabetom. *Uspехи medicinskoj mikologii*. 2017;17:43–47. (In Russ.)]

17. Шпилова Н.А., Сергеева И.Г. Онихомикоз у пациентов с хроническими заболеваниями почек. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2022;2:74–78. [Shipilova NA, Sergeeva IG. Onychomycosis in patients

with chronic kidney disease. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2022;2:74–78. (In Russ.)] doi: 10.14427/jipai.2022.2.74

18. Шамли Н., Разнатовский К.И. Применение средств, корригирующих липидный обмен у больных онихомикозом стоп. *Проблемы медицинской микологии*. 2011;13(4):29–31. [Shamli N, Raznatovskij KI. Primenenie sredstv, korrirujushhh lipidnyj obmen u bol'nyh onihomikozom stop. *Problemy medicinskoj mikologii*. 2011;13(4):29–31. (In Russ.)]

19. Касихина Е.И. О проблемах и возможностях терапии онихомикоза у больных сахарным диабетом. *Успехи медицинской микологии*. 2017;17:43–47. [Kasihina EI. O problemah i vozmozhnostjah terapii onihomikoza u bol'nyh saharnym diabetom. *Uspехи medicinskoj mikologii*. 2017;17:43–47. (In Russ.)]

20. Тошпұлатов Б.Х., Еқубова М.А. Возбудители онихомикозов у пациентов с мочекаменной болезнью. *Экономика и социум*. 2022;4(95):470–475. [Toshpұlatov BH, Eқubova MA. Causes of onychomycosis in patients with stone disease. *Jekonomika i socium*. 2022;4(95):470–475. (In Russ.)]

21. Жучков М.В. Киотос как маркер микогенной сенсibilизации у коморбидных пациентов бронхиальной астмой и онихомикозом. *Дерматология в России*. 2018;S2:56–57. [Zhuchkov MV. Kiotos kak marker mikogennoj sensibilizacii u komorbidnyh pacientov bronhial'noj astmoj i onihomikozom. *Dermatologija v Rossii*. 2018;S2:56–57. (In Russ.)]

22. Приходько В.А., Оковитый С.В. Психоневрологические нарушения при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапия*. 2022;8(7):64–77. [Prihodko VA, Okovityi SV. Neuropsychiatric disorders of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapy*. 2022;8(7):64–77. (In Russ.)] doi: 10.18565/therapy.2022.7.64-77

23. Калашникова В.А. Коморбидная патология влияет на качество жизни детей с ожирением // *Научный диалог: Вопросы медицины*: сб. науч. тр. по материалам VIII Международной научной конференции. 2017:17–21. [Kalashnikova VA. Komorbidnaja patologija vlijaet na kachestvo zhizni detej s ozhireniem. *Nauchnyj dialog: Voprosy mediciny: Sbornik nauchnyh trudov po materialam VIII Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii*. 2017:17–21. (In Russ.)]

24. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;2:5–12. [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP. Defection of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods for their correction. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik = Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2019;2:5–12. (In Russ.)] doi: 10.26269/1hdj-7113.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — Г.Р. Рустамханова; сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — З.Р. Хисматуллина; сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — Н.А. Власова; редактирование — Д.Т. Гашимова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design of the study, collection and processing of material, manuscript writing, editing — Gulnaz R. Rustamkhanova; collection and processing of material, manuscript writing, editing — Zarema R. Khismatullina; collection and processing of material, manuscript writing, editing — Natalia A. Vlasova; editing — Dinara T. Gashimova.

Информация об авторах

***Рустамханова Гульназ Радиковна** — ассистент кафедры; адрес: 450010, Россия, Уфа, ул. Союзная, д. 37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2714-9994>; eLibrary SPIN: 4530-4898; e-mail: rustamkhanova1986@mail.ru

Хисматуллина Зарема Римовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzr07@mail.ru

Власова Наталья Александровна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0302-5479>; eLibrary SPIN: 2370-0800; e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Гашимова Динара Тимербаевна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4791-1927>; eLibrary SPIN: 3552-3668; e-mail: dinarag70@gmail.com

Information about the authors

***Gulnaz R. Rustamkhanova** — Assistant Lecturer; address: 37 Union street, 450010 Ufa, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2714-9994>; eLibrary SPIN: 4530-4898; e-mail: rustamkhanova1986@mail.ru

Zarema R. Khismatullina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzi07@mail.ru

Natalia A. Vlasova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0302-5479>; eLibrary SPIN: 2370-0800; e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Dinara T. Gashimova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4791-1927>; eLibrary SPIN: 3552-3668; e-mail: dinarag70@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 08.07.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 26.02.2024

Submitted: 08.07.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 26.02.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16050>

Опыт применения фиксированной комбинации бензоила пероксида и клиндамицина в терапии акне

© Верхоумова А.А.^{1*}, Хайрутдинов В.Р.^{1,2}, Теличко И.Н.^{2,3}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Институт медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³ Кожно-венерологический диспансер № 4, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Акне — один из наиболее распространенных дерматозов, которым страдает более 9% населения всего мира. Акне негативно влияют на качество жизни и самооценку пациента, часто приводят к развитию тревожно-депрессивных состояний. Комбинация фармакологических препаратов с разным механизмом действия в одной наружной лекарственной форме может обеспечить более высокую терапевтическую эффективность.

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости комбинированного препарата с фиксированной дозой клиндамицина 1% и бензоила пероксида 5% в терапии пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести.

Методы. Выполнено одноцентровое, открытое, наблюдательное, проспективное исследование продолжительностью 6 недель, в которое было включено 40 пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и среднетяжелой степени, получавших гель с фиксированной дозой клиндамицина 1% и бензоила пероксида 5% 1 раз/сут. Проводилась клиническая оценка эффективности терапии, измерение pH, сальности и влажности кожи лица, изучалась динамика дерматологического индекса качества жизни.

Результаты. Доля больных, у которых наблюдалось значительное улучшение к концу 6-й недели лечения, составила 32/40 (80%). Суммарная доля пациентов, у которых к окончанию терапии отмечалось значительное и умеренное улучшение, достигла 36/40 (90%).

Заключение. Полученные результаты показали высокую терапевтическую эффективность геля с фиксированной дозой клиндамицина 1% и бензоила пероксида 5% в лечении папуло-пустулезной формы акне легкой и среднетяжелой степени.

Ключевые слова: папуло-пустулезные акне; бензоила пероксид; клиндамицин

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: Верхоумова А.А., Хайрутдинов В.Р., Теличко И.Н. Опыт применения фиксированной комбинации бензоила пероксида и клиндамицина в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):56–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16050>



<https://doi.org/10.25208/vdv16050>

Experience with the fixed combination of benzoyl peroxide and clindamycin in acne therapy

© Anna A. Verkhoumova^{1*}, Vladislav R. Khairutdinov^{1,2}, Igor N. Telichko^{2,3}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

²The Institute of Medical Education at the V.A. Almazov Scientific Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³Dermatovenerological Dispensary No. 4, Saint Petersburg, Russia

Background. Acne is one of the most common dermatoses, affecting more than 9% of the world's population. Acne negatively affects the patient's quality of life and self-esteem, often leading to the development of anxiety and depression. The combination of pharmacological drugs with different mechanisms of action in one external dosage form can provide higher therapeutic efficacy.

Aims. To evaluate the effectiveness and tolerability of a combination drug with a fixed dose of clindamycin 1% and benzoyl peroxide 5% in the treatment of patients with mild to moderate papulopustular acne.

Methods. A single-center, open-label, observational, prospective study lasting 6 weeks was performed, which included 40 patients with mild to moderate papulopustular acne who received a gel with a fixed dose of clindamycin 1% and benzoyl peroxide 5% once a day. A clinical assessment of the effectiveness of therapy was carried out, PH, greasiness and moisture of the facial skin were measured, and the dynamics of the dermatological quality of life index was studied.

Results. The proportion of patients who showed significant improvement at the end of 6 weeks of treatment was 32/40 (80%). The total proportion of patients who showed significant and moderate improvement at the end of therapy reached 36/40 (90%).

Conclusion. The results obtained showed the high therapeutic effectiveness of the gel with a fixed dose of clindamycin 1% and benzoyl peroxide 5% in the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Keywords: papulopustular acne; benzoyl peroxide; clindamycin

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

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Verkhoumova AA, Khairutdinov VR, Telichko IN. Experience with the fixed combination of benzoyl peroxide and clindamycin in acne therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):56–62.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16050>



Обоснование

Акне — хроническое воспалительное заболевание сально-волосного аппарата — один из наиболее распространенных дерматозов, которым страдает более 9% населения всего мира. Пик заболеваемости приходится на период полового созревания, около 85% пациентов с акне составляют больные в возрасте 12–24 лет. Отмечается увеличение распространенности акне в более позднем периоде — среди людей 25–40 лет. Акне негативно влияет на качество жизни и самооценку пациента, часто приводят к развитию тревожно-депрессивных состояний [1, 2].

Хорошо известны патогенетические звенья, играющие значимую роль в развитии акне: гипертрофия сальных желез и избыточное образование кожного сала, аномальное ороговение кератиноцитов в области устьев волосных фолликулов, фолликулярная пролиферация *Cutibacterium acnes* и развитие воспаления [2–4].

Современные методы исследования *C. acnes*, основанные на типировании нуклеиновых кислот микроорганизмов, позволили установить, что данная бактерия, являющаяся одним из доминирующих представителей нормального микробиома кожи человека, состоит из филогенетически различных кластерных групп. Разные флотипы *C. acnes* существенно отличаются своими характеристиками, включающими способность инициировать воспаление в коже. Если у здоровых людей *C. acnes* — это комменсалы, участвующие в поддержании барьерных свойств кожи, то у пациентов с акне другие флотипы этой бактерии выступают уже в роли условно-патогенных микроорганизмов и являются основным триггером воспаления [5, 6]. При акне штаммы *C. acnes* стимулируют продукцию кератиноцитами интерлейкина-1 α , что приводит к их инфундибулярной гиперпролиферации и образованию комедонов [7]. *C. acnes* также индуцирует экспрессию толл-подобных рецепторов-2 (TLR-2) на кератиноцитах, секрецию ряда провоспалительных цитокинов и матриксной металлопротеиназы-9, усиливающих воспалительный процесс [8, 9].

По данным J. Tan и K. Bhate (2015), выполнивших систематический обзор научных статей, посвященных эпидемиологии акне, тяжелая степень заболевания, при которой требуется назначение системной терапии, встречается менее чем у 10% пациентов [10]. Лечение 90% больных акне легкой и средней степени тяжести начинается с применения топических препаратов. Комбинация фармакологических препаратов с разным механизмом действия в одной наружной лекарственной форме по сравнению с терапией однокомпонентным средством или последовательным применением двух топических препаратов может обеспечить более высокую эффективность и переносимость, снизить резистентность к антибиотикам и повысить приверженность пациента к проводимому лечению [11, 12].

В конце 2022 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый комбинированный препарат для наружной терапии акне — гель Зеркалин® Интенсив, в состав которого входят клиндамицин 1% и бензоила пероксид 5%.

Клиндамицин относится к антибиотикам группы линкозамидов, обладающих бактериостатическим действием в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных

бактерий. Топический клиндамицин показал высокую эффективность в лечении папуло-пустулезных акне, но длительная монотерапия может приводить к формированию антибиотикорезистентности *C. acnes* и развитию рецидивов заболевания [12, 13].

Бензоила пероксид является высоколипофильным окислителем с бактерицидным и слабым кератолитическим действием. Неспецифический бактерицидный эффект бензоила пероксида реализуется благодаря образованию активных форм кислорода, которые способны окислять бактериальные протеины. Применение бензоила пероксида способствует снижению образования комедонов и предотвращает развитие устойчивости микроорганизмов к клиндамицину [12, 13].

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости комбинированного препарата с фиксированной дозой клиндамицина 1% и бензоила пероксида 5% в терапии пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое, открытое, наблюдательное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- согласие больного на участие в исследовании (подписание информированного согласия);
- возраст пациентов 12 лет и старше;
- наличие акне папуло-пустулезной формы легкой и среднетяжелой степени;
- возможность пациента следовать требованиям протокола.

Критерии невключения в исследование:

- папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести;
- узловатые или конглобатные акне;
- антибиотик-ассоциированный колит в анамнезе;
- повышенная чувствительность к клиндамицину или линкомицину в анамнезе;
- беременность и кормление грудью;
- наличие печеночной и почечной недостаточности.

Продолжительность исследования

Период включения пациентов в исследование продолжался 3 месяца. Период наблюдения составил 6 недель, промежуточная контрольная точка оценки эффективности проводимой терапии — 3 недели от начала лечения.

Описание медицинского вмешательства

В исследование было включено 40 пациентов — 22 (55%) мужчины и 18 (45%) женщин. В качестве наружной терапии применялся гель с фиксированной дозой клиндамицина 1% и бензоила пероксида 5% (гель Зеркалин® Интенсив) — 1 раз/сут, препарат тонким слоем наносили на область высыпаний.

Оценка степени тяжести акне проводилась путем подсчета элементов на одной половине лица [14]:

- до 10 папуло-пустулезных акне — легкая степень;
- от 10 до 20 папуло-пустулезных акне — среднетяжелая степень;
- свыше 20 папуло-пустулезных акне — тяжелая степень.

Алгоритм обследования пациентов до начала терапии включал следующие мероприятия:

- оценка соответствия пациента критериям включения/исключения;
- подписание информированного согласия;
- оценка дерматологического статуса;
- измерение pH, сальности и влажности кожи лица в трех точках (аппарат SKIN-O-MAT, Cosmomed, Германия);
- фотографирование;
- исследование качества жизни (использовался дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ)).

Исходы исследования

Основной исход исследования. Оценка эффективности проводимой терапии через 3 и 6 недель от начала лечения на основании динамики клинической картины.

Дополнительные исходы исследования. Измерение уровня pH, сальности и влажности кожи лица, оценка изменения ДИКЖ, оценка нежелательных явлений на фоне проводимой терапии.

Методы регистрации исходов

Для определения эффективности проводимой терапии через 3 недели от начала лечения проводили оценку клинической картины; через 6 недель оценивали клиническую картину, измеряли pH, сальность и влажность кожи лица, заполняли опросник ДИКЖ.

Оценку эффективности терапии осуществляли путем подсчета количества папуло-пустулезных элементов на одной половине лица:

- значительное улучшение — разрешение высыпаний $\geq 75\%$ по сравнению с исходным состоянием;
- умеренное улучшение — уменьшение количества высыпаний $\geq 50\% - < 75\%$ по сравнению с исходной клинической картиной;
- незначительное улучшение — уменьшение количества высыпаний $\geq 25\% - < 50\%$ от исходного;
- отсутствие эффекта — снижение выраженности патологического процесса $< 25\%$ по сравнению с исходным состоянием.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 2007 (Microsoft, Inc., США), STATISTICA 10.0 (Stat Soft,

Inc., США). Нормальность распределений проверялась критерием Шапиро–Уилка. Описательная статистика количественных признаков приведена при нормальном распределении в виде $M (SD)$, при негауссовском распределении — в виде $Me (Q_1-Q_3)$. Для поиска значимых различий между независимыми группами применялся критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов — мужчины и женщины в возрасте от 14 до 35 лет (средний возраст — $20,9 \pm 5,7$ года) с диагнозом «акне, папуло-пустулезная форма, легкой или средней степени тяжести». Из них мужчин было 22 (55%; средний возраст — $21,4 \pm 4,8$ года); женщин — 18 (45%; средний возраст — $19,6 \pm 6,5$ года). У 17 (43%) больных была папуло-пустулезная форма акне легкой степени тяжести, у 23 (58%) — среднетяжелой степени.

Основные результаты исследования

Все 40 пациентов благополучно завершили исследование. Данные динамики клинической картины на фоне проводимой терапии представлены в табл. 1. К концу 3-й недели более половины пациентов достигли значительного улучшения — 22/40 (55%); умеренного улучшения — 12/40 (30%); незначительного улучшения — 4/40 (10%); улучшение отсутствовало у 2/40 (5%). Суммарная доля пациентов, у которых наблюдалось значительное и умеренное улучшение, составила 34/40 (85%).

К концу 6-й недели лечения доля больных, достигших значительного улучшения, составила 32/40 (80%) (рис. 1, 2); суммарная доля пациентов, у которых отмечалось значительное и умеренное улучшение, — 36/40 (90%); отсутствие эффекта наблюдалось у 1/40 (3%). Анализ динамики клинической картины показал, что на фоне терапии в период между 3-й и 6-й неделями на 25% выросла доля пациентов, достигших значительного улучшения, — с 22/40 (55%) до 32/40 (80%) соответственно ($p < 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

В табл. 2 приведены данные об изменениях физиологических свойств кожи лица у пациентов на фоне терапии в течение 6 недель. Уровень салоотделе-

Таблица 1. Результаты лечения больных акне
Table 1. Results of treatment of acne patients

Показатель	Результаты лечения, абс. (%)	
	3 недели	6 недель
Значительное улучшение	22 (55)	32 (80)*
Умеренное улучшение	12 (30)	4 (10)
Незначительное улучшение	4 (10)	3 (8)
Отсутствие эффекта	2 (5)	1 (3)
Всего	40 (100)	

* статистически значимые различия между результатами на 3-й и 6-й неделе лечения ($p < 0,05$).

* statistically significant differences between the results at 3 and 6 weeks of treatment ($p < 0.05$).



Рис. 1. Пациент до начала лечения
Fig. 1. The patient before the start of treatment



Рис. 2. Тот же пациент после 6 недель терапии
Fig. 2. The same patient after 6 weeks of therapy

ния исходно был повышен и через 6 недель не изменился, составив 170,8 (132,4–206,1) и 168,7 (134,2–204,7) мкг/см² соответственно ($p > 0,05$). Результаты корнеометрии выявили сниженную влажность кожи до лечения и тенденцию к ее увеличению на фоне терапии — 33,8 (22,4–34,0) и 39,0 (36,1–42,5) усл. ед. соответственно ($p > 0,05$), но различия не достигли статистической значимости.

Уровень pH кожи — 6,0 (4,8–7,3) и 5,9 (4,8–7,2) соответственно, в течение 6 недель он практически не изменился ($p < 0,05$).

Оценка ДИКЖ показала, что до начала лечения (табл. 3) заболевание оказывало умеренное влияние на качество жизни (6–10 баллов) у 24/40 (60%) пациентов; сильное и чрезвычайно сильное влияние (11–30 баллов) — у 9/40 (23%) больных. На фоне проводимой терапии наблюдалось уменьшение доли пациентов, на которых акне оказывает сильное и чрезвычайно сильное влияние, — с 9/40 (23%) до 1/40 (3%) ($p < 0,05$) и умеренное влияние — с 24/40 (60%) до 4/40 (10%) ($p < 0,05$); доля пациентов, на которых акне не оказыва-

ют или оказывают незначительное влияние, — увеличилась с 7/40 (18%) до 35/40 (88%) ($p < 0,05$).

Нежелательные явления

На фоне лечения несколько пациентов отмечали появление сухости кожи — 5/40 (13%), покраснение — 8/40 (20%) и чувство жжения после нанесения лекарственного средства — 5/40 (13%). Данные побочные эффекты были кратковременны и самостоятельно проходили, дополнительные назначения не проводились. Нежелательных реакций, требующих отмены препарата, за весь период исследования выявлено не было.

Обсуждение

Данное исследование направлено на изучение терапевтической эффективности и переносимости нового комбинированного наружного препарата для лечения акне — геля Зеркалин® Интенсив с фиксированной дозой клиндамицина 1% и бензоила пероксида 5%. Полученные результаты продемонстрировали высокую клиническую эффективность геля Зеркалин® Интенсив:

Таблица 2. Динамика физиологических показателей кожи лица (сальность, влажность, pH) на фоне терапии, Me (Q₁–Q₃)
Table 2. Dynamics of physiological parameters of the facial skin (greasiness, humidity, pH) on the background of therapy, Me (Q₁–Q₃)

	Уровень салоотделения, мкг/см ²		Уровень влажности, усл. ед.		pH-метрия	
	До лечения	Через 6 недель	До лечения	Через 6 недель	До лечения	Через 6 недель
I группа (40 чел.)	170,8 (132,4–206,1)	168,7 (134,2–204,7)	33,8 (22,4–34,0)	39,0 (36,1–42,5)	6,0 (4,8–7,3)	5,9 (4,8–7,2)

Примечание. Me — медиана; Q₁ — нижний квартиль; Q₃ — верхний квартиль.

Note. Me is the median, Q₁ is the lower quartile, Q₃ is the upper quartile.

Таблица 3. Значения дерматологического индекса качества жизни до и после лечения
Table 3. Values of the DIQF index before and after treatment

Значение ДИКЖ, баллы	Результаты измерения ДИКЖ, абс. (%)	
	До лечения	Через 6 недель
0–5	7 (18)	35* (88)
6–10	24 (60)	4* (10)
11–30	9 (23)	1* (3)
Всего	40 (100)	

Примечание. ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни; 0–5 баллов — заболевание не оказывает или оказывает незначительное влияние на качество жизни; 6–10 баллов — умеренное влияние; 11–30 баллов — сильное или чрезвычайно сильное влияние; * — статистически значимые отличия между показателями до начала терапии и через 6 недель.

Note. ДИКЖ — dermatological quality of life index; 0–5 points — the disease has no or negligible effect on the quality of life; 6–10 points — moderate influence; 11–30 — strong or extremely strong influence; * — statistically significant differences between the indicators before the start of therapy and after 6 weeks.

доля больных, у которых наблюдалось значительное улучшение к концу 6-й недели лечения, составила 32/40 (80%); суммарная доля пациентов, у которых к окончанию курса терапии отмечалось значительное и умеренное улучшение, достигла 36/40 (90%). Отсутствовали серьезные нежелательные явления, требующие отмены лечения. Переносимость комбинированного геля в целом была хорошей, лишь у нескольких пациентов отмечались кратковременные нежелательные явления после нанесения препарата. В течение всего периода лечения наблюдалось отсутствие значимых изменений уровня салоотделения кожи лица, ее влажности и значения pH. На основании анализа динамики ДИКЖ сформулированы выводы, что использование комбини-

рованного геля у больных акне приводит к существенному уменьшению негативного влияния заболевания на качество их жизни.

Заключение

Полученные клинические результаты показали высокую терапевтическую эффективность геля Зеркалин® Интенсив в лечении папуло-пустулезной формы акне легкой и среднетяжелой степени. На фоне монотерапии комбинированным препаратом отмечалось значительное улучшение ДИКЖ. Гель Зеркалин® Интенсив может быть рекомендован для наружного лечения папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести. ■

Литература/References

- Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. JAMA. 2021;326(20):2055–2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633
- Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа: монография. М.: Фармтек; 2021. 400 с. [Samtsov AV, Araviiskaya EA. Akne i rozacea. Monografiya (Acne and rosacea. Monography). Moscow: Farmtec; 2021. 400 p. (In Russ.)]
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
- Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2015;29(Suppl 5):1–7. doi: 10.1111/jdv.13186
- Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. J Dermatolog Treat. 2021;32(3):277–285. doi: 10.1080/09546634.2019.1654075
- Dreno B, Pecaistaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2018;32(Suppl 2):5–14. doi: 10.1111/jdv.15043
- Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. J Invest Dermatol. 1996;106(1):176–182. doi: 10.1111/1523-1747.ep12329907
- Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. Br J Dermatol. 2005;153(6):1105–1113. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06933.x
- Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:371–388. doi: 10.2147/CCID.S69135
- Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015;172(Suppl 1):3–12. doi: 10.1111/bjd.13462
- Tschen EH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA, et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2001;67(2):165–169.
- Green L, Cirigliano M, Gwazdauskas JA, Gonzalez P. The Tolerability Profile of Clindamycin 1%/Benzoyl Peroxide 5% Gel vs. Adapalene 0.1% / Benzoyl Peroxide 2.5% Gel for Facial Acne: Results of Two Randomized, Single-Blind, Split-Face Studies. J Clin Aesthet Dermatol. 2012;5(5):16–24.
- Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Cabal MIB, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
- Аравийская Е.Р., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Карамова А.Э. К вопросу об оценке по степени тяжести и классификации акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):48–54. [Araviiskaya ER, Samtsov AV, Sokolovsky EV, Bakulev AL, Murashkin NN, Karamova AE. Revisiting the question of assessment by severity and classification of acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(6):48–54. (In Russ.)] doi: org/10.25208/vdv1374

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала, написание текста — А.А. Верхоумова; концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование — В.Р. Хайрутдинов; концепция и дизайн исследования, редактирование — И.Н. Теличко.

Authors' participation: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article. Collection and processing of material, manuscript writing — Anna A. Verkhoumova; concept and design of the study, manuscript writing, editing — Vladislav R. Khairutdinov; concept and design of the study, manuscript editing — Igor N. Telichko.

Информация об авторах

***Верхоумова Анна Андреевна** — ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3360-2046>; eLibrary SPIN: 7296-7093; e-mail: anna.chernyshova2307@ya.ru

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric@mail.ru

Теличко Игорь Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7544-654X>; eLibrary SPIN: 5426-4374; e-mail: itelichko@yandex.ru

Information about the authors

***Anna A. Verchoumova** — MD, Resident; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3360-2046>; eLibrary SPIN: 7296-7093; e-mail: anna.chernyshova2307@ya.ru

Vladislav R. Khairutdinov — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric@mail.ru

Igor N. Telichko — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7544-654X>; eLibrary SPIN-код: 5426-4374; e-mail: itelichko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 03.10.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 09.02.2021

Submitted: 03.10.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 09.02.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv11661>

Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне

© Катханова О.А.^{1*}, Бурцева Г.Н.², Соловьева А.В.³

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Научно-исследовательский центр «Клиника дерматологии», Москва, Россия

³Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Обоснование. Акне представляет собой распространенное, сложное и многофакторное воспалительное заболевание, возникающее в результате множества причин. Вопросы терапии акне являются актуальной проблемой дерматокосметологии. Клинические проявления дерматоза возможно нивелировать или облегчить, а его долгосрочные последствия — предотвратить путем ранней диагностики и своевременного, раннего начала лечения, воздействующего многогранно на все звенья патогенеза.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и профиль безопасности применения монотерапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) и комбинированной наружной терапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) с кремом с 20% азелаиновой кислотой (Азикс-Дерм) в лечении акне легкой и средней степени тяжести.

Методы. Под нашим наблюдением на кафедре пластической реконструктивной хирургии косметологии и регенеративной медицины ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, клиник «Екатерининская» и «МИР-О-МЕД» находилось 50 пациентов возрасте от 12 до 50 лет (18 (36%) мужчин и 32 (64%) женщины) с легкой и средней степенью тяжести акне. Пациентам с комедональной формой акне при отсутствии множественных воспалительных элементов, которые составили первую группу наблюдения ($n = 16$), был назначен крем Адаклин 1 раз в день (вечер) на фоне ухода за кожей. В группе с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести и поствоспалительными изменениями (вторая группа, $n = 34$) пациентам назначали комбинацию 0,1% крема с адапаленом и крема с 20% азелаиновой кислотой (АК) (Адаклин (вечер) и Азикс-Дерм (утро)). Сроки наблюдения — 6 месяцев.

Результаты. Общая клиническая ремиссия после 6 месяцев терапии достигнута в 70% случаев, значительное улучшение — у 28%, улучшение — у 2%. У пациентов с комедональной формой акне на фоне проведенной монотерапии кремом Адаклин клиническое выздоровление получено у 44% больных, значительное улучшение — у 50%, улучшение — у 6%. У пациентов из группы папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести уже через 3 месяца применения комплексной терапии Адаклин и Азикс-Дерм отмечено практически полное купирование воспалительного процесса; после 6 месяцев терапии клиническое выздоровление зафиксировано у 58%, значительное улучшение — у 36%; частичное улучшение отмечено у 6%, что связано с нерегулярным использованием препаратов и средств по уходу за кожей. Через 6 месяцев комбинированного лечения удалось добиться регресса дисхромий у 18 (46%) пациентов, атрофических рубцов — у 5 (22%), что значительно улучшило результаты терапии и позволило добиться хорошего косметического эффекта.

Заключение. Сочетанное использование препаратов для наружного применения адапалена (Адаклин) и АК (Азикс-Дерм) в комплексной терапии папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести позволяет существенно повысить результативность лечения, добиться стойкого клинического эффекта и ремиссии заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: акне; лечение; ретиноиды; адапален; азелаиновая кислота

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

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

Для цитирования: Катханова О.А., Бурцева Г.Н., Соловьева А.В. Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):63–72.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11661>



<https://doi.org/10.25208/vdv11661>

Possibilities of using topical retinoids and azelaic acid in acne therapy

© Olga A. Katkhanova^{1*}, Galina N. Burtseva², Anastasia V. Solovyova³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Research Center "Dermatology Clinic", Moscow, Russia

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Background. Acne is a common, complex and multifactorial inflammatory disease that results from a variety of causes. Acne therapy is an urgent problem of dermatocosmetology. The clinical manifestations of dermatosis can be alleviated, and its long-term consequences can be prevented by early diagnosis and timely initiation of treatment, affecting multifaceted all parts of the pathogenesis.

Aims. To evaluate the clinical efficacy and safety of the use of monotherapy of 0.1% adapalene cream (Adaclean) with combined external therapy of 0.1% adapalene cream (Adaclean) with 20% azelaic acid cream (Azix-Derm) in the treatment of mild to moderate acne.

Methods. Under our supervision at the Department of Plastic Reconstructive Surgery, Cosmetology and Regenerative Medicine of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Rost of the State Medical University of the Ministry of Health of Russia, the clinics "Ekaterininskaya" and "MIR-O-MED" there were 50 patients aged 12 to 50 years (18 (36%) men and 32 (64%) women) with mild and moderate acne. Patients with comedonal acne, in the absence of multiple inflammatory elements, which made up group 1 of observation ($n = 16$), were prescribed Adaclean cream, 1 time per day (evening) against the background of skin care. In the group with mild to moderate papulo-pustular acne and post-inflammatory changes (group 2, $n = 34$), patients were prescribed a combination of 0.1% adapalene cream and 20% azelaic acid cream (Adaclean (evening) and Azix-Derm (morning)). The follow-up period was 6 months.

Results. Total clinical remission after 6 months therapy was achieved in 70% of cases, a significant improvement — in 28%, improvement — in 2%. In patients with a comedonal form of acne against the background of monotherapy with Adaclean cream, clinical recovery was obtained in 44% of patients, a significant improvement — in 50%, and an improvement — in 6%. In patients from the group of papulo-pustular acne of mild to moderate severity, after 3 months the use of complex therapy Adaclean and Azix-Derm noted almost complete relief of the inflammatory process; after 6 months therapy clinical recovery was recorded in 58%, significant improvement — in 36%; 6% showed partial improvement, which is associated with irregular use of drugs and skin care products. After 6 months combined treatment was able to achieve regression of dyschromia in 18–46% of patients, atrophic scars — in 5–22%, which significantly improved the results of therapy and made it possible to achieve a good cosmetic effect.

Conclusion. The combined use of drugs for external use of adapalene (Adaclean) and AK (Azix-Derm) in the treatment of papulo-pustular acne of mild and AK (Azix-Derm) in the treatment of papulo-pustular acne of mild and moderate severity can significantly increase the effectiveness of treatment, achieve a stable clinical effect and remission of the disease, as well as improve the quality of life of patients.

Keywords: acne; treatment; retinoids; adapalene; azelaic acid

Conflict of interest: the authors declare that they have no competing interests.

Funding source: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Katkhanova OA, Burtseva GN, Solovyova AV. Possibilities of using topical retinoids and azelaic acid in acne therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):63–72. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11661>



Обоснование

Акне представляет собой распространенное, сложное, многофакторное воспалительное заболевание, возникающее в результате увеличения выработки кожного сала, аномалии дифференцировки и пролиферации кератиноцитов сально-волосяного фолликула, воспалительных реакций, активации врожденного иммунного ответа и нарушения микробиома с формированием дисбактериоза с выделением вирулентных подтипов *Cutibacterium acnes* и/или других бактериальных агентов. Данные ключевые процессы взаимосвязаны и могут находиться под влиянием целого ряда гормональных, нейроэндокринных и генетических воздействий [1–3]. В статье, опубликованной в 2018 г., В. Dréno и соавт. предложили концепцию экспозом — сумму всех факторов окружающей среды, влияющих на возникновение, продолжительность и тяжесть акне [4, 5]. Было выделено шесть основных категорий, которые могут быть как триггерами, так и причинами возникновения и/или обострения акне: 1) питание; 2) лекарства; 3) профессиональные факторы; 4) загрязняющие вещества; 5) климатические факторы; 6) психологические факторы и факторы образа жизни [5].

Несколько сходящихся линий доказательств (провоспалительная роль сальных липидов, активация провоспалительных медиаторов, раннее вовлечение TLR и PPAR и потенциальный нейрогенный компонент, вызванный активацией нейропептидов) указывают на то, что воспаление может присутствовать на протяжении всего развития акне как на поздних, так и ранних стадиях развития поражения [2, 6]. Клинические проявления заболевания принимают различные формы, включая комедоны, папулы, пустулы, узлы, которые возникают в основном в подростковом возрасте, но могут сохраняться и во взрослом. Изменения внешности из-за угрей часто приводят к депрессии и социальной изоляции у подростков, а отсроченное или неправильное лечение может нанести серьезный и необратимый ущерб физическому и психическому здоровью пациентов [7]. Оценка тяжести дерматоза напрямую связана со стратегией его лечения [8]. В настоящее время лучшим инструментом для оценки динамики терапии акне была признана Глобальная шкала оценки акне [9], которая оценивает тяжесть акне на лице по шкале от 0 (нет акне) до 5 (тяжелая форма акне со многими воспалительными поражениями на лице и множеством узелков) (табл. 1).

Акне можно облегчить, а его долгосрочные последствия — предотвратить путем ранней диагностики и своевременного начала соответствующей терапии. Рассматривая акне как хронический воспалительный дерматоз, при котором воспаление имеет многофакторное, решающее значение для всех типов поражений, можно предположить, что средства с противовоспалительным действием будут приоритетны и оказывать эффекты на все стадии поражения, хотя и через различные механизмы [1]. На основании убедительных данных, полученных в ходе контролируемых исследований, ретиноиды обоснованно занимают лидирующие позиции в схемах терапии акне. Данные средства рекомендованы Американской и Европейской академиями, Российскими сообществами дерматологии для лечения акне [1, 2, 6]. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило следующие ретиноиды для лечения акне [1, 3, 10], указанные на рис. 1.

Ретиноиды проявляют свое биологическое действие, связываясь с внутридермальными рецепторами ретиноевой кислоты (RAR) или ретиноидными X-рецепторами (RXR). Существует три типа рецепторов RAR (α , β и γ), и каждый ретиноидный препарат имеет свои отличительные свойства связывания. Адапален связывает преимущественно RAR- β , γ [10–12]. Противоугревой эффект ретиноидов обусловлен их способностью нормализовывать фолликулярную дифференцировку кератиноцитов и сцепление корнеоцитов для стимуляции комедолизиса и ингибирования комедогенеза, что восстанавливает нормальное шелушение и способствует очищению пор [10, 11]. Местные ретиноиды также обладают противовоспалительным действием, которое включает ингибирование индуцируемых бактериями провоспалительных путей, подавление Toll-подобных рецепторов и снижение высвобождения цитокинов и оксида азота. Кроме того, адапален также ингибирует 5-липоксигеназу, продукцию лейкотриенов и AP-1 фактор транскрипции (таким образом ингибируя MMP-опосредованное разрушение тканей и рубцевание) [12–15]. В то время как большинство клиницистов рассматривают рубцевание как последствие акне средней и тяжелой степени, недавние исследования показали, что рубцы также связаны с легкой формой акне. Факторы риска рубцевания включают длительность существования клинических проявлений акне и их тяжесть, семейный анамнез эксориаций, неадекватно проведенное ле-

Таблица 1. Критерии оценки акне (глобальная шкала оценки степени тяжести акне, IGA)
Table 1. Acne Rating Criteria (Global Acne Rating Scale, IGA)

0	Нет повреждений	Могут присутствовать остаточная пигментация и эритема
1	Почти нет высыпаний	Редкие открытые или закрытые комедоны и папулы
2	Незначительная степень (легкая форма)	Поражено менее половины лица, несколько открытых или закрытых комедонов и папуло-пустул
3	Умеренная степень (форма)	Поражено более половины лица, многочисленные папуло-пустулы, многочисленные открытые или закрытые комедоны, может присутствовать один узел
4	Тяжелая степень (форма)	Поражено все лицо, многочисленные папуло-пустулы, открытые или закрытые комедоны и небольшое количество узлов и кист
5	Очень тяжелая степень (форма)	Сильно воспаленные угри, покрывающие все лицо, с узлами и кистами



чение или его отсутствие, гормональный дисбаланс [1, 6, 13, 15, 16]. Новые данные показывают, что раннее и эффективное лечение акне может уменьшить образование новых рубцов, что подтверждает широкое распространение этого подхода в профилактике [14–16]. Также становится ясно, что воспалительный процесс способствует развитию как угревых высыпаний, так и атрофических рубцов. Это означает, что раннее ингибирование активации воспалительных путей является ключом к предотвращению образования рубцов. Ретиноиды также воздействуют на пигментацию, ингибируя перенос меланосом в кератиноциты и увеличивая скорость обновления эпидермиса [13, 14].

Другим вариантом терапии служит использование средств на основе азелаиновой кислоты (АК). Оригинальный механизм действия АК включает: противовоспалительное действие (влияние на образование свободных радикалов, синтез про- и противовоспалительных цитокинов); антиоксидантное (реализуемое путем захвата и снижения выработки активных форм кислорода); противомикробное (основанное на ее возможности переноситься в бактерии, воздействовать бактерицидно и бактериостатически, в том числе и на *C. acnes*); антикератинизирующее (за счет влияния на кератогиалиновые гранулы) и, безусловно, антитирозилазное (посредством конкурентного ингибирования тирозиназы) [10, 16, 17].

Наружные препараты с АК, которые наносят 2 раза/сут, имеют доказанную эффективность при акне легкой и средней степени тяжести, уменьшают количество угревых высыпаний более чем на 50,0% от исходного у 65,0–85,0% больных [18–20]. В дополнение к противовоспалительному эффекту за счет элиминации бактерий АК также подавляет данный процесс напрямую, препятствуя образованию активных форм кислорода, которые, будучи высвобожденными в ткани, усиливают воспаление.

С учетом изложенного выше можно говорить о том, что АК является одним из высокоэффективных лекарственных агентов в лечении акне, так как может применяться при терапии различных форм заболевания, не накапливаясь в организме, не оказывая системного, тератогенного или мутагенного воздействия, не усиливая чувствительность кожи к ультрафиолету и не вызывая лекарственной устойчивости у микроорганизмов (рис. 2).

АК демонстрирует эффективность, аналогичную другим местным средствам лечения акне легкой

и средней степени тяжести, и связана с благоприятным профилем переносимости и высокой степенью удовлетворенности [17–19, 21]. Необходимо подчеркнуть, что препараты на основе АК обладают наибольшим профилем безопасности и являются препаратами выбора во время беременности, кормления грудью и в педиатрической практике [18, 19, 21].

Это дает основание для совершенствования методов лечения с использованием препаратов АК как в виде монотерапии при легких формах акне или у пациентов, имеющих противопоказания к другим лекарственным препаратам и формам терапии, так и в качестве одного из компонентов терапии папуло-пустулезных форм акне. Также АК применяется в схемах поддерживающей терапии после завершения курса системного изотретиноина [1, 17, 21].

Терапия акне сложна и постоянно совершенствуется. Эффективное лечение предусматривает учет индивидуальных особенностей пациента: тяжесть и продолжительность заболевания, ответ на предыдущую терапию, предрасположенность к рубцеванию и поствоспалительной пигментации, реактивность кожи и склонность к побочным реакциям, предпочтения самих пациентов и их финансовые возможности [7, 10, 13, 16].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и профиль безопасности применения монотерапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) и комбинированной наружной терапии 0,1% крема адапалена (Адаклин) с кремом 20% АК (Азикс-Дерм) в лечении акне легкой и средней степени тяжести.

Методы

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое, нерандомизированное, открытое клинико-экспериментальное исследование, в которое вошло 50 пациентов в возрасте от 12 до 50 лет. Все включенные пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести: первая группа — с легкой, вторая группа — со средней степенью тяжести акне.

Критерии соответствия

Критерии включения больных в исследование:

- возраст больных от 12 до 50 лет;

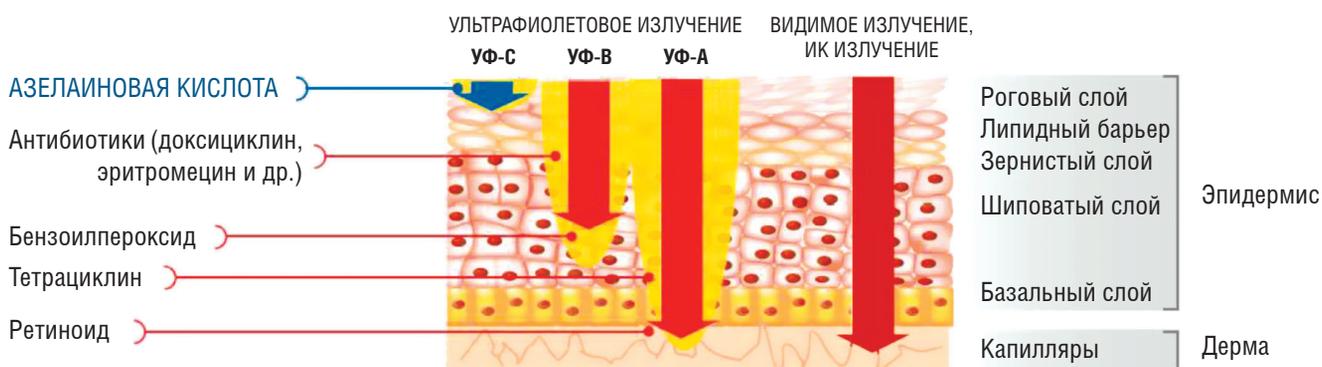


Рис. 2. Сравнение спектра абсорбции различных средств, применяемых для наружной терапии акне
 Fig. 2. Comparison of the absorption spectrum of various agents used for external acne therapy

- установленный диагноз акне легкой и средней степени тяжести;
- письменное согласие пациентов на участие в исследовании (обследование, регистрация результатов, нанесением препарата), одобренное на заседании локального независимого этического комитета.

Критерии исключения больных из исследования:

- возраст менее 12 лет;
- наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации;
- осложненный аллергологический анамнез, сведения о непереносимости или гиперчувствительности хотя бы к одному из компонентов предполагаемой терапии;
- психические заболевания;
- системная терапия антибиотиками в течение года до начала исследования.

Условия проведения

Настоящее исследование проведено на кафедре пластической реконструктивной хирургии косметологии и регенеративной медицины ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, клиниках «Екатерининская» и «МИР-О-МЕД».

Описание исследования

Комплексное обследование включало заполнение индивидуальной анкеты, общеклинические тесты, дерматоскопию, ультразвуковое исследование, консультации гастроэнтеролога, гинеколога, эндокринолога по показаниям.

Для расчета дерматологического индекса акне (ДИА) регистрировалось количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам: единичные — < 5; умеренное количество — 6–15; большое количество — > 15. Интерпретация результатов ДИА проводилась по следующим критериям: ДИА < 5 баллов — легкая степень тяжести; от 6–10 баллов — средняя степень тяжести; ДИА = 10–15 баллов — тяжелая степень тяжести акне.

Пациентам с легкой степенью тяжести (преимущественно комедональной формой акне и с единичными воспалительными элементами), которые составили первую группу наблюдения ($n = 16$), назначали 0,1% крем адапалена (Адаклин) 1 раз в день, вечером

на фоне ухода за кожей, сочетая с фотопротекцией. Пациентам из второй группы (папуло-пустулезные акне средней степени тяжести и с поствоспалительными изменениями) ($n = 34$) назначали комбинацию 0,1% крема адапалена (Адаклин) вечером с кремом 20% АК (Азикс-Дерм) утром. Во избежание побочных эффектов, к которым относят явления жжения в местах воздействия препарата, более выраженные при нанесении на влажную кожу, и сухость кожи, существенно снижающие комплаентность больных акне к терапии, особо обращали внимание на правильность использования средств пациентом и необходимости использования специализированного ухода. Лицам с повышенной чувствительностью на первых неделях терапии рекомендовали щадящие режимы применения (короткая экспозиция или уменьшение кратности использования). Срок исследования составил 6 месяцев.

Методы регистрации исходов

Динамика эволюции клинических проявлений оценивалась по Глобальной шкале оценки акне (IGA) (см. табл. 1), а также с помощью ДИА. Индексы ДИА рассчитывали на 1-, 3- и 6-м месяцах терапии. Снижение оценки по шкале IGA на 95–100% расценивалось как клиническая ремиссия; на 90–94% — как значительное улучшение; на 80–89% — как улучшение; на 50–79% — как незначительное улучшение; менее 50% — как отсутствие эффекта. Увеличение на 10% по сравнению с исходным значением расценивалось как ухудшение [8, 9, 11].

Клиническую эффективность терапии в целом оценивали по принятым в дерматологии критериям (клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, клиническое улучшение и без эффекта) [9, 11]. Общий срок наблюдения составил 6 месяцев.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 9/23 от 27 апреля 2023 г.).

Статистический анализ

Полученные результаты обработаны статистическими методами с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Поскольку это было

открытое исследование, для резюмирования всех данных использовали описательную статистику. Для непрерывных переменных представляли количество пациентов (N), среднее, стандартное отклонение (SD), среднее значение, минимум и максимум для данных, полученных при каждом визите, и изменение / процент изменения от исходного при каждом визите после исходного исследования. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости), достоверность различий для параметрических величин определялась с помощью критерия Стьюдента.

Результаты

Участники исследования

Средний возраст респондентов составил $23 \pm 4,1$ года. Длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 12 лет. Юношеские акне наблюдались у 4 (8%) больных; персистирующие формы — у 28 (56%); «поздние акне» — 18 (36%).

Основные жалобы пациентов сводились к появлению высыпаний на коже и повышенной ее жирности.

Преимущественной локализацией проявлений болезни в 98% случаев была кожа лица. В возрастной группе 18–20 лет превалировало центрофациальное (Т-зона) расположение элементов, преимущественно в верхней трети лица, отличающееся выраженным полиморфизмом, включающим широкий спектр проявлений — от комедонов как открытых, так и закрытых, до множественных пустул. У взрослых женщин очаги обычно располагались повсеместно на щеках, в нижней трети лица подбородке и периорально в виде единичных папуло-пустулезных элементов, сопровождающихся выраженной воспалительной реакцией, и вторичных поствоспалительных изменений (дисхромий, рубцов).

При анализе триггерных факторов и сопутствующей патологии чаще всего обострения были связаны

с патологией желудочно-кишечного тракта — у 18 (36%) пациентов, ассоциацией с *Helicobacter pilory* — у 8 (16%); лактозная недостаточность была выявлена у 11 (22%) больных. Эндокринные дисфункции имели место у 20 (40%) пациентов. Особо отметим нарушение толерантности к глюкозе у 9 (18%) больных. Изменения гормонального фона регистрировались у 19 (38%); воспалительные заболеваниями органов малого таза — у 8 (16%); нарушениями менструальной функции — у 14 (28%) пациентов. Четких гендерных особенностей, связи обострений со временем года проследить не удалось.

Анализируя состояние кожного покрова, необходимо отметить, что у 16 (32%) больных ДИА был равен менее 5 (легкая степень тяжести), у 34 (68%) пациентов — диапазон индекса ДИА варьировал в пределах от 6 до 10 (средняя степень тяжести). Средние значения ДИА у пациентов первой группы (легкой степени тяжести акне) составили $4,2 \pm 1,4$ балла, во второй группе (со средней степенью тяжести) — $8,6 \pm 2,5$ балла.

У больных первой группы на фоне проведенной терапии кремом Адаклин среднее количество комедонов уменьшилось спустя 1 месяц с $15,5 \pm 1,4$ до $11,2 \pm 0,3$; спустя 3 месяца — до $6,2 \pm 0,2$ и спустя 6 месяцев — до $2,3 \pm 0,6$. Клиническое выздоровление получено 7 (44%) больных, значительное улучшение — у 8 (50%), у 1 (6%) результаты были удовлетворительными, что связано с нерегулярным использованием препарата и средств по уходу за кожей.

У больных второй группы (с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести) на фоне комбинированного лечения кремами Адаклин и Азикс-Дерм среднее количество папул уменьшилось через 1 месяц с $16,2 \pm 0,6$ до $6,9 \pm 0,2$; через 3 месяца — до $2,7 \pm 0,4$ и через 6 месяцев — до $0,9 \pm 0,6$; пустул — соответственно с $13,8 \pm 0,5$ до $7,2 \pm 0,2$, до $2,4 \pm 0,4$ и до $1,2 \pm 0,5$ ($p \leq 0,05$) (рис. 3). Практически полное купирование воспалительного процесса отмечено

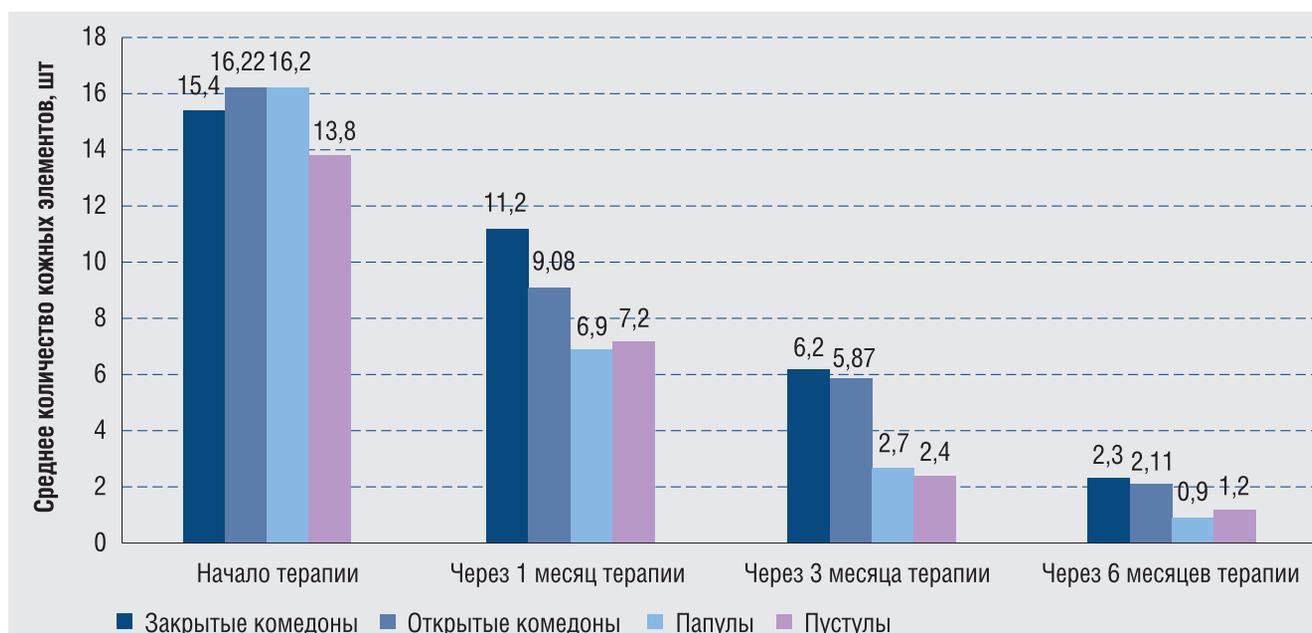


Рис. 3. Динамика клинической картины в группе комбинированной терапии Адаклин и Азикс-Дерм
Fig. 3. Dynamics of the clinical picture in the combination therapy group of Adaclean and Azix-Derm

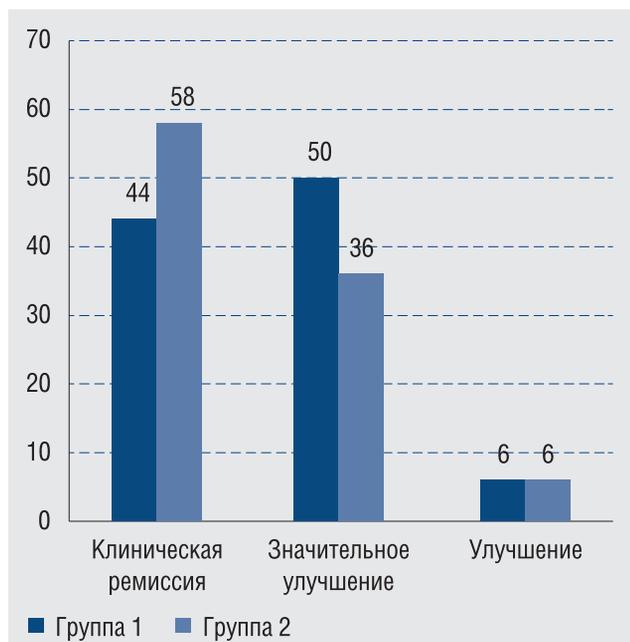


Рис. 4. Оценка клинической эффективности лечения по шкале IGA
 Fig. 4. Evaluation of the clinical efficacy of treatment according to the IGA scale

через 3 месяца после применения комплексной терапии у пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести. Клиническая ремиссия отмечена у 58%, значительное улучшение — у 36%; у 6% пациентов зафиксировано частичное улучшение, что связано с нерегулярным использованием препаратов и средств по уходу за кожей (рис. 4).

Анализ динамики ДИА в результате проведенного лечения у больных первой и второй групп представлен на рис. 5. Спустя месяц с начала лечения уже намети-

лась положительная динамика регресса элементов, среднее значение ДИА в исследуемых группах уменьшилось почти в 2 раза. В дальнейшем показатели индекса уменьшаются прямо пропорционально срокам терапии, через 6 месяцев составив в первой группе $0,5 \pm 0,3$; во второй — $1,3 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Отдельно отметим влияние комплексной наружной терапии кремами Адаклин и Азикс-Дерм на поствоспалительные изменения кожи: дисхромии и атрофические рубцы, выраженность которых коррелировала как с тяжестью, так и продолжительностью заболевания. До начала лечения дисхромии наблюдались у 39 (78%) пациентов, атрофические изменения кожи — у 21 (43%). После комбинированного лечения удалось добиться регресса дисхромий у 18 (46%) пациентов, атрофических рубцов — у 5 (22%) ($p \leq 0,05$), что значительно улучшило результаты терапии и позволило добиться хорошего косметического эффекта.

Общая эффективность лечения в обеих группах представлена на рис. 6. Клиническая ремиссия после 6 месяцев терапии достигнута у 35 (70%) пациентов, значительное улучшение — в 14–28% случаев.

Нежелательные явления

За время лечения у пациентов обеих групп осложнений не отмечалось, побочные эффекты в виде эритемы, сухости, шелушения были зарегистрированы у 12 (24%) пациентов. Нежелательные явления (сухость, эритема) корректировались назначением деликатных очищающих средств, эмолентов, восстанавливающих барьерные свойства кожи, улучшающих переносимость лечения и способствующих профилактике обострений.

Обсуждение

Поиск рациональных и эффективных методов терапии акне остается актуальной задачей. В современных руководствах по лечению акне ретиноиды обоснованно

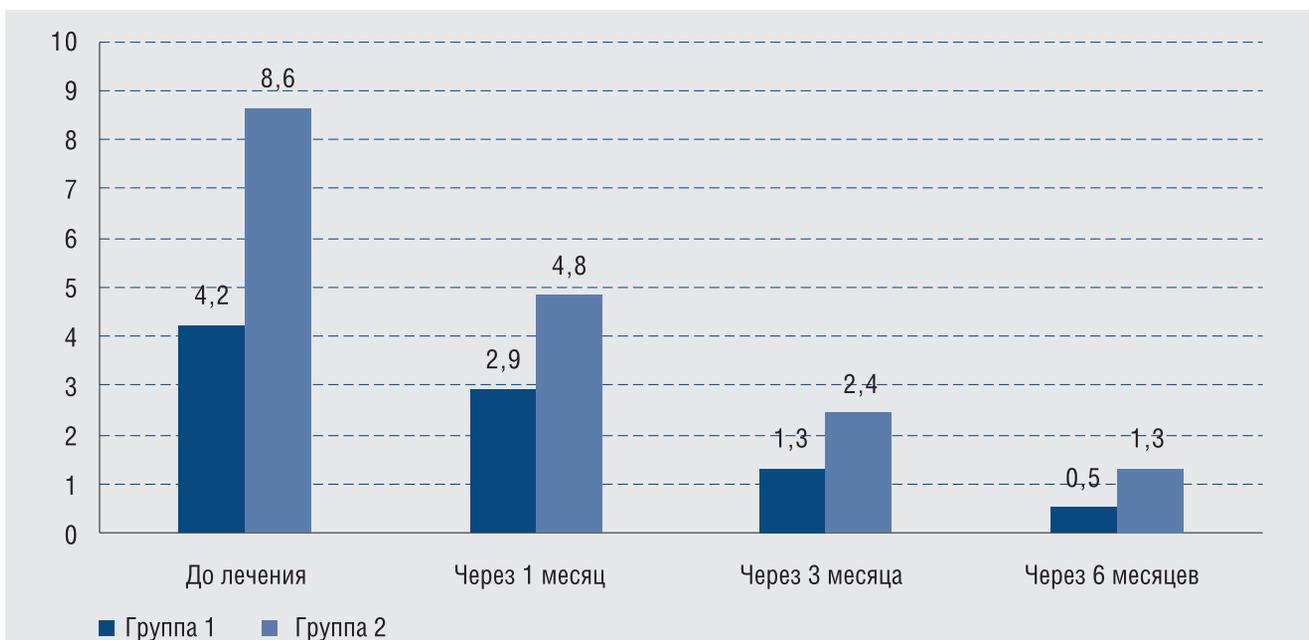


Рис. 5. Динамика индекса ДИА в группах сравнения до и после лечения
 Fig. 5. Dynamics of the DIA index in the comparison groups before and after treatment



рекомендуются при всех формах заболевания, а также для профилактики рецидивов и в схемах коррекции поствоспалительных изменений. Данные препараты можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с другими средствами [15–17]. Эффективность топических ретиноидов возрастает прямо пропорционально увеличению их концентрации, но одновременно возрастает риск развития побочных эффектов [10].

По данным многочисленных исследований, эффективность препаратов убывает в ряду тазаротен > адапален > третиноин [10]. Переносимость адапалена лучше, чем различных концентраций третиноина [16]. Однако сравнительный анализ эффективности и безопасности топических ретиноидов затрудняется тем, что во всех исследованиях применяются различные формы и дозировки действующего вещества.

Применение топических ретиноидов в лечении акне имеет неоспоримые плюсы, вместе с тем их использование может быть ограничено побочными эффектами, такими как:

- сухость кожи, обуславливающая необходимость дополнительного активного применения дерматокосметики. Для снижения выраженности ретиноевого дерматита, сухости важно правильно подобрать форму наружного препарата и уход за кожей. Пациентам с нормальной, комбинированной кожей с признаками раздражения или с повышенной чувствительностью, а также со светлой кожей для терапии акне показана наружная терапия 0,1% адапаленом в лекарственной форме крема [16];
- противопоказания к использованию во время беременности. Топические ретиноиды, как и многие антибактериальные препараты, не рекомендованы или противопоказаны во время беременности. Адапален можно применять во время грудного вскармливания. Не смотря на это, в таких случаях препараты на основе АК являются препаратами выбора [20, 21];
- фототоксический эффект, ограничивающий применение данных препаратов только в вечернее время. Фоточувствительность, развивающаяся в ходе терапии ретиноидами, требует назначения фотозащитных средств [10, 22].

Немаловажным критерием при выборе лекарственного средства для наружной терапии акне является его светопоглощающие свойства [22, 23]. Под воздействием УФ-В бензоила пероксид распадается на бензоилокси-радикалы, которые могут отсоединять атом водорода с образованием фенильных радикалов. Оба радикала обладают высокой химической активностью. О возможности развития фототоксических реакций, имеющих клиническое значение, при наружном использовании препарата с бензоила пероксидом сообщили М. Jeanmougin и соавт. [24]. Из-за сильного поглощения УФ-света тетрациклины очень часто вызывают развитие фототоксических реакций. Высокая активность свободных радикалов выявлена при фотодеградации тетрациклинов [25]. Определены субклеточные мишени синглетного кислорода, образующегося под действием тетрациклина: рибосомы, клеточные мембраны, ДНК, митохондрии [25].

В отличие от других препаратов для лечения акне, спектр абсорбции АК значительно ниже пиковой интенсивности (500 нм) солнечного света. Кроме того, спектр абсорбции значительно ниже длины волны УФ-В и УФ-А (см. рис. 2). Данные характеристики убедительно свидетельствуют о том, что наружные препараты АК не обладают фотосенсибилизирующими свойствами, что подтверждается результатами исследования J. Ortonne [26]. Кроме того, АК обладает дополнительными антиоксидантными свойствами. Результаты наблюдения в пострегистрационном периоде за профилем безопасности применения крема с 20% АК свидетельствуют об отсутствии риска реакций фоточувствительности при применении, что делает возможным его круглогодичное использование [20, 27–29].

В то же время в период лечения следует обязательно применять солнцезащитные средства с широким спектром защиты от ультрафиолетового излучения.

По данным М. Ozkan и соавт. (2000), курсовое применение АК не повышало резистентность коагулаза-отрицательных стафилококков, тогда как бактериальная устойчивость к топическому клиндамицину отмечалась более чем у половины обследованных, а после 8-недельного курса клиндамицина устойчивость наблюдалась у 9 из 10 обследованных [20]. Поэтому АК может использоваться длительно, в том числе при поддерживающей терапии. Необходимо подчеркнуть, что АК является одним из препаратов выбора при поствоспалительной пигментации, хорошо сочетается с уходовыми и косметологическими процедурами [3, 13, 27, 29].

Таким образом, анализируя данные литературы, можно говорить о том, что топические ретиноиды, АК обладают высокой эффективностью, широко используются в лечении акне различной степени тяжести, в том числе и поствоспалительных изменений кожи [10, 14, 17, 18]. Комбинированное применение топических средств более эффективно, чем монотерапия, что также подтверждается проведенным нами исследованием.

Ограничения исследования

Наблюдение за пациентами было ограничено сроками исследования. Полученные данные дают представление о положительной тенденции регресса патологических изменений и стойкости клинического

эффекта, однако необходимо проведение дополнительных исследований, оценивающих динамику терапевтического эффекта спустя более продолжительный отрезок времени.

Заключение

Местное лечение является наиболее широко используемым и эффективным вариантом терапии акне легкой и средней степени тяжести, а также поддерживающей терапии. Терапевтические схемы, воздействую-

щие одновременно на несколько звеньев патогенеза, наиболее перспективны и оптимальны.

Сочетанное использование препаратов для наружного применения адапалена (Адаклин) и АК (Азик-Дерм) в комплексной терапии папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести позволяет существенно повысить результативность лечения, добиться стойкого клинического эффекта и ремиссии заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов. ■

Литература/References

- Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633
- Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(3S):60–62. doi: 10.12788/j.sder.2018.024
- Harper JC. Acne vulgaris: What's new in our 40th year. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):526–527. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.092
- Катханова О.А., Катханов А.М. Акне с позиции дерматолога и косметолога. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(4):75–82. [Katkhanova OA, Katkhanov AM. Acne from the point of view of dermatologists and cosmetologists. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(4):75–82. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-75-82
- Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposure on acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(5):812–819. doi: 10.1111/jdv.14820
- Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report from the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac003. doi: 10.1210/endo/bvac003
- Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):532–541. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.040
- Алиев А.Ш., Мухамедов Б.И., Колдарова Э.В., Ташкенбаева У.А. Сравнение методов оценки степени тяжести акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(3):61–69. [Aliyev AS, Mukhamedov BI, Koldarova EV, Tashkenbaeva UA. Comparison of methods for assessing acne severity. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(3):61–69. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1311
- Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S, Hamad R. Severity of acne vulgaris: comparison of two assessment methods. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:711–716. doi: 10.2147/ccid.s266320
- Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):315–327. doi: 10.1007/s40257-021-00594-8
- Катханова О.А., Григорянц С.А., Глазко И.И. Тандем изотретиноина и геля Контрактубекс Анти-Ред в терапии акне. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021;24(3):285–296. [Katkhanova OA, Grigoryants SA, Glazko II. Combination of isotretinoin and Contractubex Anti-Red in acne therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):285–296. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv64197
- Духанин А.С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(2):108–117. [Dukhanin AS. The current criteria for rational pharmacotherapy of acne in women. The viewpoint of a clinical pharmacologist. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(2):108–117. (In Russ.)]
- Callender DV, Baldwin H, Cook-Bolden FE, Alexis AF, Stein Gold L, Guenin E. Effects of Topical Retinoids on Acne and Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color: A Clinical Review and Implications for Practice. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(1):69–81. doi: 10.1007/s40257-021-00643-2
- Катханова О.А., Катханов А.М. Опыт использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(6):120–125. [Katkhanova OA, Katkhanov AM. The experience in the use of topical retinoids and azelaic acid in therapy of acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(6):120–125. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma2015146120-125
- Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory hyperpigmentation: epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):489–503. doi: 10.1007/s40257-017-0333-6
- Tan J, Alexis A, Baldwin H, Beissert S, Bettoli V, Del Rosso J, Dréno B, et al. The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int*. 2021;5:101–111. doi: 10.1016/j.jdin.2021.09.006
- Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости терапии двумя лекарственными формами адапалена (0,1% крем и 0,1% гель) с применением косметических средств и без них при акне легкой и средней степени. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):74–82. [Kruglova LS, Ikonnikova EV. The results of the open comparative study of the efficacy and tolerability of therapy with two dosage forms of adapalene (0.1% cream and 0.1% gel) as a monotherapy and in combination with cosmetic products in treatment of mild to moderate acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(5):74–82. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705174
- Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *A Am Acad Dermatol*. 2000;43(2Pt3):S47–50. doi: 10.1067/mjd.2000.108318
- Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic acid: evidence-based update on mechanism of action and clinical application. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(9):964–968.
- Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Полищук А.И. Потенциал разработки топических препаратов азелаиновой кислоты для терапии больных акне. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;2(1):50–53. [Kungurov NV, Zilberberg NV, Kokhan MM, Polishchuk AI. Potential of azelaic acid in topical medications for the treatment of acne patients. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2015;2(1):50–53. (In Russ.)]
- Снарская Е.С. Роль и место азелаиновой кислоты в маршрутах пациентов с вульгарным акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(5):65–70. [Snarskaya ES. The role and place of azelaic acid in the routes of patients with acne vulgaris. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(5):65–70. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1175-2020-96-5-65-70

22. Moore D.E. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2002;25(5):345–372. doi: 10.2165/00002018-200225050-00004

23. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(4):551–573. doi: 10.1016/0190-9622(95)91271-1

24. Jeanmougin M, Pedreiro J, Bouchet J, Civatte J. Phototoxic activity of 5% benzoyl peroxide in man. Use of a new methodology. *Dermatologica.* 1983;167(1):19–23.

25. Белякова М.М., Бессонов С.И., Сергеев Б.М., Смирнова Е.Н., Добров Е.Н., Копылов А.М. Скорость фотолиза тетрациклина при облучении светом с длиной волны 365 нм. *Биохимия.* 2003;68(2):182–187. [Beliakova MM, Bessonov SI, Sergeev BM, Smirnova EN,

Dobrov EN, Kopylov AM. Rate of tetracycline photolysis under irradiation with 365 nm light. *Biochemistry (Mosc).* 2003;68(2):182–187. (In Russ.)] doi: 10.1023/a:1022697312042

26. Ortonne JP. Depigmenting chemical agents. *Ann Dermatol Venereol.* 1986;113(8):733–736.

27. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis.* 1996;57(1 Suppl):20–35.

28. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(1):13–16.

29. Kircik LH. Efficacy and safety of azelaic acid (AzA) gel 15% in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and acne: a 16-week, baseline-controlled study. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(6):586–590.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция, сбор данных, написание, одобрение окончательной версии, направление статьи — О.А. Катханова; поисково-аналитическая работа, редактирование статьи — Г.Н. Бурцева; обзор литературы, статистическая обработка, оформление текста статьи — А.В. Соловьева.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept, data collection, writing, approval of the final version, direction of the article — Olga A. Katkhanova; search and analytical work, editing of article — Galina N. Burtseva; literature review, statistical processing, formatting of the text of the article — Anastasia V. Solovyova.

Информация об авторах

*Катханова Ольга Алиевна — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 350020, Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 132; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>; e-library SPIN: 8935-3537; e-mail: okathanova@mail.ru

Бурцева Галина Николаевна — к.м.н.; e-library SPIN: 8441-7964; e-mail: dermclinic@mail.ru

Соловьева Анастасия Вадимовна — студентка; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6443-1473>; e-mail: ssolovav@mail.ru

Information about the authors

*Olga A. Katkhanova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 132 Rashpilevskaya street, 350020 Krasnodar, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>; e-library SPIN: 8935-3537; e-mail: okathanova@mail.ru

Galina N. Burtseva — MD, Cand. Sci. (Med.); e-library SPIN: 8441-7964; e-mail: dermclinic@mail.ru

Anastasia V. Solovyova — Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6443-1473>; e-mail: ssolovav@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 29.05.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 15.02.2024

Submitted: 29.05.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 15.02.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv11878>

Гипергидроз: проблемы и решения

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

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

² АО «Ретиноиды», Балашиха, Московская область, Россия

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

Функциональная роль потоотделения не ограничивается только терморегуляцией и выделением. Существуют и другие его функции — способность усиливать и поддерживать гидратацию и барьерную функцию кожи. Избыточное потоотделение может привести к обострению или стать причиной многих кожных заболеваний, сформировать у человека психологический дискомфорт из-за мокрой одежды или сопутствующего неприятного запаха. Первичный гипергидроз может быть аутосомно-доминантным генетическим заболеванием. Вторичный, обычно генерализованный гипергидроз часто связан с лекарственным воздействием на организм или системным заболеванием. В лечении гипергидроза применяются следующие подходы: 1) блокирование выхода пота на поверхность кожи (соли алюминия и формальдегид); 2) физиотерапия (ионофорез); 3) разрушение потовых желез и прекращение производства пота (иссечение кожного лоскута с подкожно-жировой клетчаткой, кюретаж, микроволновая технология и др.); 4) прекращение проведения сигнала от центральной нервной системы к потовым железам (трансторакальная эндоскопическая симпатэктомия, чрескожная радиочастотная деструкция второго грудного симпатического ганглия, инъекции ботулотоксина, системные антихолинэргические препараты). К наружным средствам от повышенной потливости относится российский лекарственный препарат Формагель®, содержащий 3,7% формальдегида. Использование данного препарата является неинвазивным, легко выполнимым, эффективным и безопасным методом лечения гипергидроза.

Ключевые слова: потовые железы; гипергидроз; диагностика гипергидроза; лечение гипергидроза

Конфликт интересов: С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды»; В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды»; К.С. Гузев является ведущим сотрудником отдела обеспечения качества и уполномоченным лицом по выпуску в гражданский оборот лекарственных средств в АО «Ретиноиды».

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

Для цитирования: Петрова С.Ю., Альбанова В.И., Гузев К.С. Гипергидроз: проблемы и решения. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):73–84. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11878>



<https://doi.org/10.25208/vdv11878>

H

yperhidrosis: problems and solutions

© Stanislava Yu. Petrova^{1,2*}, Vera I. Albanova³, Konstantin S. Guzev²

¹ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

² Joint-stock company Pharmaceutical enterprise “Retinoids”, Balashikha, Moscow Region, Russia

³ Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

The functional role of sweating is not limited only to thermoregulation and excretion. There are other functions of it — the ability to enhance and maintain hydration and barrier function of the skin. Excessive sweating can lead to an exacerbation or cause many skin diseases, form psychological discomfort in a person due to wet clothes or an accompanying unpleasant odor. Primary hyperhidrosis may be an autosomal dominant genetic disease. Secondary, usually generalized hyperhidrosis is often associated with drug effects on the body or a systemic disease. The following approaches are used in the treatment of hyperhidrosis: 1) blocking the release of sweat to the skin surface (aluminum salts and formaldehyde); 2) physiotherapy (iontophoresis); 3) destruction of sweat glands and cessation of sweat production (excision of a skin flap with subcutaneous fat, curettage, microwave technology, etc.); 4) termination of the signal from the central nervous system to the sweat glands (transthoracic endoscopic sympathectomy, percutaneous radiofrequency sympathectomy, botulinum toxin injections, systemic anticholinergic drugs). External remedies for excessive sweating include the Russian drug Formagel®, containing 3.7% formaldehyde. This drug is a non-invasive, easily doable, effective, safe method of treating hyperhidrosis.

Keywords: sweat glands; hyperhidrosis; diagnosis of hyperhidrosis; treatment of hyperhidrosis

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

Funding source: prospecting and analytical work supported by the Joint-stock company Pharmaceutical enterprise “Retinoids”.

For citation: Petrova SYu, Albanova VI, Guzev KS. Hyperhidrosis: problems and solutions. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(1):73–84. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11878>



Введение

Основная функция потовых желез — потоотделение. В норме в сутки выделяется от 0,5 до 10 л пота (при комнатной температуре человек выделяет 400–600 мл пота). Это преимущественно пот, продуцируемый эккринными железами. Такой пот содержит 98–99% воды, азотистые вещества (мочевину, мочевую кислоту, креатинин, аммиак), некоторые аминокислоты (серин, гистидин), летучие жирные кислоты, холестерин, мыла, следы белка, соли натрия и калия (в основном хлориды), парные эфиросерные кислоты, ароматические оксикислоты, глюкозу, витамины, биогенные амины, уробилиновую кислоту [1–3]. Выделительная функция потовых желез — это частичное выведение из организма продуктов азотистого обмена, солей, токсинов и других веществ. В нормальных условиях с потом выделяется 300–380 мг азота в сутки. Содержание гистамина в поте иногда бывает больше, чем в крови. При мышечной работе, особенно при спортивных состязаниях, пот содержит значительное количество молочной кислоты (до 500 мг/100 мл и более) и повышенное количество азотистых веществ (до 1 г азота за сутки) [1, 2].

Состав пота неодинаков на различных участках кожи и зависит от состояния организма, типа питания, действия других факторов (температуры, влажности окружающей среды, длительности и интенсивности физических нагрузок). Наибольшее количество хлоридов определяется в поте потовых желез шеи, наименьшее — в поте потовых желез бедер, голени и тыла кистей. Пот со лба содержит в 6–7 раз больше железа, чем пот с рук или ног. Количество натрия и хлора в поте отражает степень активности коры надпочечников, влияющей на электролитный обмен [1, 4, 5].

Испарение пота с поверхности кожи играет критическую роль в терморегуляции человека, и это наиболее очевидно, когда способность к потоотделению нарушается в периоды напряженного физического труда и/или воздействия высокой температуры. Например, у пациентов с анhidрозом или у лиц, носящих герметизирующую защитную одежду / оборудование, температура тела резко повышается при физической нагрузке или высокой температуре окружающей среды, что может привести к тепловому истощению или тепловому удару, если не предусмотрены другие средства охлаждения [2, 3].

Роль потоотделения в терморегуляции и выделении общепризнана, однако пока недооценены другие его функции. Потоотделение способно усиливать и поддерживать гидратацию и барьерную функцию кожи. Мочевина, молочная кислота и аминокислоты, присутствующие в поте, способствуют удержанию влаги в роговом слое и входят в состав натурального увлажняющего фактора. Эккринный пот содержит большое количество минералов, белков, протеолитических ферментов, являющихся необходимым субстратом для формирования микробиома кожи. Различные провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-31, могут действовать как сигналы опасности, активируя кератиноциты, антимикробные пептиды и IgA. Таким образом они способны защищать кожу от микробных агентов и активировать местный иммунитет [1, 2, 3, 6]. Содержащиеся в секрете пота ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 5 и ингибитор протеазы цистеина А способствуют поддержанию эпидермального гомеостаза [6]. Пот человека имеет кислую реакцию: пот эккринных желез — pH = 3,8–5,6; пот

апокринных желез — pH = 6,2–6,9, что характеризует потовые железы как одного из участников поддержания кислой реакции кожи. В формировании эпидермального барьера, в частности его липофильных компонентов, участвуют несколько pH-зависимых ферментов. Два ключевых фермента, участвующих в метаболизме липидов, — β -глюкоцереброзидаза и кислая сфингомиелиназа функционируют при оптимальном pH 5,6 и 4,5 соответственно. Оба фермента участвуют в синтезе керамидов — важнейших компонентов барьерной проницаемости. Активность β -глюкоцереброзидазы в 10 раз меньше при pH 7,4, чем при pH 5,5 [7, 8]. Исследования показали, что при уровнях pH, превышающих pH нормальной кожи, нарушается кожный барьер, связанный с активностью сериновых протеиназ и керамид-генерирующих ферментов. При повышении pH сериновые протеазы активируются, в то время как ферменты, ответственные за создание керамидов, для которых оптимальна кислая среда, инактивируются с ущербом для структуры и функции рогового слоя [9].

Рост нормальной микрофлоры кожи происходит при кислых значениях pH, в то время как патогенные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus*, растут при нейтральном pH. Дермицидин — антимикробный пептид, обнаруженный в поте, — демонстрирует антимикробную активность в отношении различных патогенных микроорганизмов. При инкубации *S. aureus* с фракцией пота, содержащей дермицидин, в буфере с pH 5,5 наблюдался бактерицидный эффект, превышающий 90%, тогда как в буфере с pH 6,5 этот эффект снижался до 60% [8, 10]. Нитраты, которые вырабатываются в потовых железах, преобразуются бактериями в нитриты. Нитриты служат неспецифическим антибактериальным защитным механизмом. Это тоже происходит в кислой среде [8].

Потовые железы кожи

Наряду с сальными потовые железы представляют собой секреторно-эксcretорный аппарат кожи. В зависимости от механизма секреции различают потовые железы:

- эккринные (мерокринные, выделительные или малые) секреция которых происходит без гибели секреторных элементов;
- апокринные (большие), у которых в процессе секреции разрушается часть секреторной клетки [1, 3, 11].

Потовые железы начинают развиваться у плода с 3-го месяца внутриутробного развития на ладонях и подошвах, с 5-го — на других участках тела. Апокринные железы развиваются из эпителия фолликулов волос, эккринные — из межфолликулярного эпидермиса. На 7-м месяце эмбриогенеза идет формирование просветов эккринных желез. К моменту рождения у ребенка просветы эккринных желез с выходом на поверхность уже сформированы, тогда как апокринные железы еще лишены протоков [1]. Новые потовые железы после рождения не образуются. Полного развития эккринные железы достигают в 5–7-летнем возрасте. Апокринные железы начинают функционировать в периоде пубертата, в старческом возрасте большая их часть редуцируется [1, 11].

Первоначально эккринные железы были описаны в 1833 г. J.E. Purkinje и A. Wendt, а также в 1834 г. G. Breschet и A. Roussel de Vouzeme, но названы эккринными только почти 100 лет спустя B. Schiefferdecker [2].

Эккринные потовые железы в большом количестве расположены в коже почти повсеместно, за исключением красной каймы губ, кожи малых половых губ, клитора, головки полового члена и крайней плоти. Особенно много их содержится на коже ладоней и подошв, а также лба, груди и живота. На 1 см² кожи приходится 143–330 потовых желез (в коже ладоней и подошв — до 400–500). Общее количество эккринных потовых желез — примерно 2,5 млн. Диаметр потовой поры — 60–80 мкм, а просвета — 14–16 мкм [1, 11, 12].

Эккринные железы представляют собой типичные простые трубчатые неразветвленные железы с закрученным в виде спирали концевым секреторным отделом и протоком. Стенка концевого отдела потовой железы состоит из темных и светлых секреторных клеток (судорифероцитов) и миоэпителиальных клеток. Светлые клетки продуцируют жидкую часть пота, содержащую электролиты. Темные клетки различимы по обилию гранул в цитоплазме. Их функция плохо изучена, но считается, что они служат хранилищем различных биоактивных веществ, участвующих в регуляции функции светлых клеток и протоков, а также отвечают за образование макромолекулярных компонентов пота, в том числе белковых [1, 2, 11]. Функция миоэпителиальных клеток заключается в обеспечении структурной поддержки железы против гидростатического давления, создаваемого при выработке пота [2]. Выводной проток выстлан двуслойным эпителием. Миоэпителиальные клетки в стенке протока отсутствуют [11]. Его основной функцией является реабсорбция ионов Na и Cl при прохождении пота через проток. Большая часть реабсорбции NaCl происходит в проксимальном протоке [2].

Транспорт Na через клеточные мембраны является активным процессом, поэтому выделение пота в прозрачных клетках и реабсорбция Na в протоках требуют АТФ. Основной путь выработки энергии для деятельности потовых желез — окислительное фосфорилирование глюкозы плазмы. Клеточный гликоген также мобилизуется в эккринной потовой железе во время выделения пота, но его количество слишком ограничено для поддержания этого процесса. Таким образом, потовая железа зависит почти исключительно от экзогенных субстратов, особенно глюкозы, в качестве источников энергии [2].

Апокринная железа — второй тип потовых желез, впервые распознанный К.Ф.Т. Krause в 1844 г. и названный В. Schiefferdecker в 1922 г. [2]. Апокринные потовые железы локализируются в подмышечных впадинах, перианальной, перигенитальной и околососковой областях. Одной из основных структурных особенностей апокринных потовых желез является открытие их протоков в волосяной канал. Кроме того, секрет апокринных потовых желез состоит из белков и жирных кислот, что отличает его от секрета эккринных желез. Апокринная железа, как и эккринная, состоит из глубоколежащего извитого трубчатого концевого отдела, дермальной и эпидермальной частей протока. Концевые отделы состоят из секреторных клеток — судорифероцитов одного типа и миоэпителиоцитов. Специфическая особенность секреторных клеток — более крупные размеры, высота которых варьирует в зависимости от стадии секреторного цикла. Под электронным микроскопом определяются большое количество микровилл, удлинненные ядра и выраженные органоиды, среди которых находят-

ся секреторные гранулы различных размеров и электронной плотности, окруженные мембраной. Модифицированные апокринные железы есть в веках (железы Молля), наружном слуховом канале (церуминозные железы, продуцирующие серу) [1, 11, 13].

Регуляция потоотделения — рефлекторная. Начальным звеном рефлекса потоотделения являются терморецепторы кожи, внутренних органов и мышц, адекватным раздражением для которых служат высокая температура воздуха, прием горячей или острой пищи и жидкостей, повышенная теплопродукция при физических нагрузках, лихорадке. Эфферентные нервы, иннервирующие эккринные потовые железы, относятся к симпатической нервной системе, но имеют холинергическую природу, секреция пота усиливается под действием ацетилхолина, а также холиномиметических веществ (пилокарпина, мускарина, физостигмина) и подавляется атропином [1, 13, 14].

В эфферентной части рефлекторной дуги потоотделительного рефлекса можно выделить пять следующих уровней: 1) путь от коры мозга к гипоталамусу; 2) от гипоталамуса к продолговатому мозгу; 3) от продолговатого мозга, частично перекрещиваясь, волокна подходят к нейронам боковых рогов спинного мозга на уровне Th2–L2; 4) от нейронов боковых рогов спинного мозга к узлам пограничной симпатической цепочки; 5) от нейронов симпатической цепочки к потовым железам [1, 4, 13–15].

О влиянии коры больших полушарий мозга на потоотделение указывает усиление последнего при психическом возбуждении — гнев, страхе, боли. Центр, отвечающий за эмоциональное потоотделение, контролируется корой головного мозга и отличается от других центров потоотделения, которые получают сигналы от термочувствительных стимулов [1, 4, 16]. Эфферентные нервы, иннервирующие в данном случае сосуды кожи и миоэпителиальные клетки потовых желез, относятся к симпатической адренергической регуляции, секреция пота усиливается под действием норадреналина. Сокращение сосудов кожи и миоэпителиальных клеток потовых желез приводит к выведению на поверхность кожи образовавшегося «холодного пота». Эффект усиливается поступающим из крови адреналином, выделяющимся при стрессе из мозгового слоя надпочечников, который помимо прочих эффектов усиливает секрецию пота как эккринными, так и апокринными железами [1, 14].

Нормальное потоотделение

В большинстве случаев усиление потоотделения носит физиологический характер и/или связано с определенными периодами жизни. К данному состоянию могут приводить увеличение температуры и влажности воздуха, повышенная физическая нагрузка, синтетическая или излишне теплая одежда, стрессорные факторы [2, 17]. Избыточное потоотделение — часть взросления и обычно начинается в период полового созревания (примерно в возрасте 10–14 лет для девочек и 12–16 лет для мальчиков). В период полового созревания эккринные потовые железы становятся более активными, кроме того, начинается выработка другого типа пота апокринными железами, который может легче вызвать запах тела [18, 19]. И наоборот, у пожилых людей наблюдается более низкое потоотделение по сравнению с молодыми взрослыми. Это снижение

потоотделения происходит постепенно на протяжении всей взрослой жизни [2].

Во многих исследованиях сообщается, что у мужчин уровень потоотделения выше, чем у женщин. Это позволило сделать вывод, что мужчины обладают большей холинергической реактивностью. Однако в работах, где испытуемые мужчины и женщины имели одинаковую массу и площадь поверхности тела, а также интенсивность упражнений, выявлено, что половые различия в выработке пота всем телом невелики и если и проявляются, то только при определенном сочетании условий окружающей среды (например, 35–40 °C при относительной влажности 12%) и скорости выработки метаболического тепла (например, 300–500 Вт/м²), что приводит к высоким требованиям к испарению для поддержания теплового баланса. Безусловно, такие факторы, как размер тела, отношение площади поверхности к массе, состояние тепловой акклиматизации, аэробные нагрузки, интенсивность физических упражнений и условия окружающей среды (все прямо или косвенно влияют на потребность в испарении для поддержания теплового баланса), более важны, чем половые различия [2, 3, 17]. С другой стороны, у женщин существуют определенные физиологические изменения уровня половых гормонов (менструация, беременность, перименопаузальный период), когда у них усиливается потоотделение [1, 20, 21].

Гипергидроз

Гипергидроз — хроническое вегетативное расстройство, связанное с чрезмерной стимуляцией холинергических рецепторов эккринных потовых желез и проявляющееся избыточным потоотделением [18, 22, 23].

Избыточное потоотделение может привести к обострению или стать причиной ряда кожных заболеваний, сформировать у человека психологический дискомфорт из-за мокрой одежды или сопутствующего неприятного запаха. Раздражение и внутреннее недовольство своим внешним видом длительное время могут привести к хроническому стрессу, способствовать развитию депрессии и/или социальной дезадаптации. Все

перечисленное и многое другое снижает качество жизни пациента с избыточным потоотделением [23, 24, 25]. Очень важно знать причины, механизмы возникновения и последствия данного состояния, чтобы эффективно с ним справиться.

Первичный (идиопатический) гипергидроз может быть аутосомно-доминантным генетическим заболеванием с неполной пенетрантностью. Около 31,5–65,0% пациентов в различных исследованиях имели положительный семейный анамнез данного заболевания. Лица с первичным гипергидрозом имеют более высокий, чем обычно, базальный уровень потоотделения и повышенную реакцию на нормальные стимулы, такие как эмоциональный или физический стресс [24–26]. При очаговом гипергидрозе выраженная потливость обычно локализуется на ладонях (пальмарный), подошвах (плантарный), голове (кранио-фациальный) или в подмышечных впадинах. По данным бразильских исследователей, у 85% пациентов с очаговым гипергидрозом поражено более одного участка кожи, при поражении двух участков чаще страдают ладони и подошвы, трех — ладони, подошвы и подмышечные впадины [24, 25]. Предполагается, что первичный гипергидроз обусловлен аномальным центральным контролем эмоционального потоотделения. Кроме того, на активность потоотделения могут влиять эффекты некоторых нейропептидов, таких как вазоактивный кишечный полипептид, субстанция P, оксид азота и пептид, связанный с геном кальцитонина [24].

Вторичный, обычно генерализованный гипергидроз часто связан с лекарственным воздействием на организм (психотропных веществ, холиномиметиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, гипогликемических средств, противовирусных препаратов и др.) или системным заболеванием. Повышенным потоотделением могут сопровождаться инфекции, кожные заболевания, эндокринные, неврологические и психические нарушения, некоторые опухоли (табл. 1, 2) [27, 28].

Распространенность первичного гипергидроза по различным статистическим данным в мире состав-

Таблица 1. Причины вторичного гипергидроза (использованы данные J.R. McConaghy и соавт. (2018) [27])
Table 1. Causes of secondary hyperhidrosis (uses data from J.R. McConaghy et al. (2018) [27])

Причины	Примеры
Хронические заболевания	Острая дыхательная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность
Эндокринные/метаболические нарушения	Тиреотоксикоз, гипогликемия, ожирение, метаболический синдром, акромегалия, патологически протекающая перименопауза
Лихорадочные заболевания/инфекция	Туберкулез, бруцеллез, паротит, опоясывающий лишай, особо опасные инфекции, детские инфекции и т.д.
Злокачественные новообразования	Феохромоцитомы, лимфома
Неврологические заболевания	Болезнь Паркинсона
Психические заболевания	Генерализованное тревожное расстройство
Наркологические заболевания	Алкоголизм, наркомания, наркотическая ломка
Кожные заболевания	Эритродермия
Лекарственные средства	См. табл. 2

Таблица 2. Лекарственные средства, которые могут вызвать гипергидроз (использованы данные J.R. McConaghy и соавт. (2018) [27])
Table 2. Medications that can cause hyperhidrosis (uses data from JR McConaghy et al. (2018) [27])

Группа препаратов	Примеры
Антидепрессанты	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин) Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин)
Холиномиметики	Пилокарпин Пиридостигмина бромид
Гипогликемические средства	Инсулин Производные сульфонилмочевины Тиазолидиндионы
Селективные модуляторы рецепторов эстрогена	Ралоксифен Тамоксифен
НПВС	Ибупрофен
Моноклональные антитела	Инфликсимаб
Противовирусные препараты	Рибавирин
Витамины	Ниацин
Разное	Силденафил

ляет от 3 до 15%. Тяжелыми формами гипергидроза страдает от 1 до 5% населения, и это преимущественно лица молодого возраста с регуляторными нарушениями вегетативной нервной системы [29]. В США 2,9% населения страдает гипергидрозом ($n = 150\ 000$), из них 1,4% — аксиллярным, из которых примерно треть жалуются на почти нестерпимый, мешающий повседневной активности аксиллярный гипергидроз [30]. В Бразилии ($n = 1200$) аксиллярный гипергидроз уступает ладонному гипергидрозу по частоте — 36,2–36,6 и 48,0% соответственно [26].

Основные проблемы, которые возникают у пациентов с гипергидрозом, — это непосредственно само потоотделение, сопровождающий его запах, а также сопутствующие данным проблемам грибковые, бактериальные и вирусные кожные инфекции.

Жизнь с гипергидрозом

Во многих случаях медицинские работники могут недооценивать то, что ежедневно испытывают пациенты с гипергидрозом. Они должны преодолевать препятствия, о которых многие люди без гипергидроза никогда бы не подумали, такие как многократный ежедневный душ, дополнительная смена одежды, чувство депрессии и беспокойства [23].

Хорошо известно, что гипергидроз негативно влияет на многие аспекты жизни. Во всем мире почти треть пациентов с гипергидрозом сообщает, что их часто или постоянно беспокоит потливость, которую они испытывают. Некоторые исследования сообщают, что 40% пациентов с гипергидрозом испытывают физический дискомфорт [23, 30]. Потоотделение может варьировать от легкой влажности до явного истечения пота. Постоянное потоотделение может привести к ухудшению повседневной деятельности и трудовой жизни. Результаты исследования, проведенного в Индии, показали, что 38% студентов колледжей с гипергидрозом (в возрасте 17–21 года; $n = 375$) испытывали не-

приятные или чрезвычайно неприятные ощущения [23]. В другом исследовании, проведенном в Соединенных Штатах Америки, примерно 75% респондентов с гипергидрозом указали, что их потливость отрицательно сказывается на их социальной жизни, эмоциональном и психическом здоровье [31]. Как сообщается в исследовании P. Kamudoni и соавт., от 50 до 70% людей с гипергидрозом меняют одежду более двух раз в день и ежедневно тратят от 15 до 60 мин на устранение симптомов [2].

Хотя было разработано несколько инструментов для измерения влияния гипергидроза на качество жизни, большинство из них слишком сложны для использования в повседневной врачебной практике. Шкала тяжести заболевания гипергидрозом (HDSS) является наиболее приемлемым в этом случае тестом, на который отвечает сам пациент, и представляет собой шкалу от 1 до 4, где 1 балл — потоотделение незаметно и не мешает повседневной деятельности; 2 — потливость терпима, но иногда мешает повседневной деятельности; 3 — потливость едва переносима и часто мешает повседневной деятельности; 4 балла — невыносимая потливость, которая всегда мешает повседневной деятельности. Оценка 2 считается легкой степенью тяжести заболевания, тогда как оценка 3 или 4 — тяжелой [16, 31, 32]. Этот опросник помогает оценить влияние на повседневную активность и реакцию на лечение [16, 17, 31].

Было обнаружено, что влияние гипергидроза на качество жизни равно или превышает влияние псориаза, тяжелой формы акне, болезней Дарье, Хейли–Хейли, витилиго и хронического зуда [30].

Наиболее тяжело переносится аксиллярный гипергидроз, что связано с близостью крупного сосудисто-нервного пучка и регионарных лимфоузлов, присутствием в этой области всех видов желез кожи и длинных волос, отсутствием возможности быстрого и продуктивного испарения влаги прилегающей одеждой [1, 11, 13, 33].

Не менее серьезная проблема — плантарный гипергидроз. На стопах, впрочем, как и на ладонях, сальных желез нет. Нет там и апокринных потовых желез, но эккринные представлены в изобилии. Более низкое кровоснабжение (особенно у пациентов с плоскостопием или сосудистыми нарушениями), толстый роговой слой, выраженная влажность из-за закрытости этой зоны способствуют при гипергидрозе быстрому присоединению патогенной флоры в данной области. Отсутствие возможности у пациентов каждый день менять обувь и трудности с ее обработкой приводят к стойкому запаху от ног [1, 11, 12].

Запах

Запах человека обычно объясняется бактериальной деградацией потовых выделений. Все типы потовых желез могут быть вовлечены в формирование данной проблемы. Среди микроорганизмов, участвующих в образовании пахучих летучих веществ, лидируют коринебактерии и стафилококки, в частности *Corynebacterium striatum*, *C. jeikeium* и *Staphylococcus haemolyticus* [34]. Повышенная влажность кожи и обильная питательная среда, присутствующая при гипергидрозе, способствуют росту, размножению и изменению соотношения/состава микробной флоры и могут приводить к усилению запаха и даже к бромгидрозу [35, 36]. Бромгидроз (от греч. βρωμαίε [bromae] — вонь и ἰδρώτας [hidrotas] — пот) — хроническое заболевание, клинически проявляющееся аномальным и чрезмерно неприятным запахом тела. Оба типа потовых желез могут быть вовлечены в бромгидроз. Заболевание не связано с расовой предрасположенностью, но чаще встречается у мужчин [35].

Недавние исследования показали, что апокринные железы наиболее задействованы в формировании запаха тела. Они также выделяют растворимые соединения без запаха, но избыточный рост бактерий способствует их быстрой трансформации микробиотой с выделением пахучих карбоновых кислот, соединений серы и пахучих стероидов (андростенола). Последние являются феромонами (табл. 3) [36–38].

Гипергидроз и кожные инфекции

Постоянная влажность и мацерация кожи от интенсивного потоотделения могут привести к развитию кожных инфекций.

В исследовании H.W. Walling и соавт. у пациентов с гипергидрозом ($n = 387$) был более высокий риск кожных инфекций (30% с гипергидрозом против 12%

без гипергидроза), при этом общий риск любой кожной инфекции был значительным (отношение шансов (ОШ) 3,2; 95%-й ДИ: 2,2–4,6; $p < 0,001$) [38]. В этом же исследовании риски грибковой (ОШ 5,0; 95%-й ДИ: 2,6–9,8; $p < 0,0001$), бактериальной (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2–5,7; $p = 0,017$) и вирусной (ОШ 1,9; 95%-й ДИ: 1,2–3,0; $p = 0,011$) инфекций были повышены. Особенно увеличились риски кератолита мелкоточечного (ОШ 15,4; 95%-й ДИ: 2,0–117; $p = 0,0003$), дерматофитии (ОШ 9,8; 95%-й ДИ: 3,4–27,8; $p < 0,0001$) и подошвенной/вульгарной бородавки (ОШ 2,1; 95%-й ДИ: 1,3–3,6; $p = 0,0077$) [39].

Международное общество по борьбе с гипергидрозом сообщает, что у людей с гипергидрозом риск кожных инфекций на 300% выше, чем у тех, кто не страдает этим заболеванием [39, 40].

Лечение гипергидроза

Начинать лечение гипергидроза целесообразно с более простых и доступных методов. Вначале назначаются местные средства и правильный уход, затем при неэффективности — системные препараты или хирургические методы лечения (табл. 4) [27, 29].

Уход за кожей в местах повышенного потоотделения включает ежедневное мытье прохладной водой с синдетными моющими средствами с последующим тщательным обсушиванием, удаление волос (в аксиллярной зоне), ношение свободной одежды и открытой обуви из материала, пропускающего воздух [12].

Удаление волос обеспечивает лучший доступ моющих и очищающих средств к устьям сально-волоосных фолликулов и межфолликулярному эпидермису, способствует быстрому испарению пота с поверхности кожи, не давая времени бактериям подвергать его биотрансформации с выделением пахучих веществ. К тому же при восковой и сахарной (шугаринг) эпиляции одновременно с волосами механически удаляются и чешуйки верхней части рогового слоя, хорошо сохраняющие запах пота. При гипергидрозе стоп можно отшелушить избыточное ороговение кератолитическими средствами с 30% мочевиной [35].

Для уменьшения запаха используют антибактериальные средства: триклозан, повидон йод, бензоила пероксид, цеолит серебра. При потливости стоп источником неприятного запаха может быть грибковая флора, что требует применения местных антимикотиков (азолы) [34, 35]. Нейтрализация запаха возможна при использовании средств, абсорбирующих влагу и пахучие вещества или химически их модифицирующих (цеолит цинка, диоксид кремния, циклодекстрины, соли кремниевой кислоты, уголь) и/или маскирующих запахи (эфирные масла пихты, чайного дерева, орегано, черного тимьяна, сосны, акации, мятное, камфорное и др.), которые к тому же часто обладают и антибактериальными эффектами [35, 41].

В лечении гипергидроза применяются следующие подходы:

- 1) блокирование выхода пота на поверхность кожи (соли алюминия и формальдегид);
- 2) физиотерапия (ионофорез с водопроводной водой или 0,1% раствором гликопирролата);
- 3) разрушение потовых желез и прекращение производства пота (иссечение кожного лоскута с подкожно-жировой клетчаткой, кюретаж, микроволновая технология и др.);

Таблица 3. Пахучие летучие вещества, присутствующие в секрете апокринных желез [34, 37]
Table 3. Odorous volatile substances present in the secretion of apocrine glands [34, 37]

Класс соединений	Вещество
Пахучие кислоты	3-гидрокси-3-метилгексановая кислота
Пахучие тиолы	3-метил-3-сульфанилгексанол
	2-метил-3-сульфанилбутанол
	3-сульфанилпентанол
Пахучие стероиды	Андростенон Андростенол

Таблица 4. Рекомендации по лечению первичного гипергидроза по J.R. McConaghy, D. Fosselman (2018) [27], адаптированные к российским клиническим рекомендациям «Локализованный гипергидроз» (2021) [29]
 Table 4. Recommendations for the treatment of primary hyperhidrosis according to J.R. McConaghy, D. Fosselman (2018) [27], adapted to the Russian clinical guidelines "Localized hyperhidrosis" (2021) [29]

Топографическая зона	Лечение	
	Легкая степень	Тяжелая степень
Подмышечный гипергидроз	1-я степень: соли алюминия/формальдегид 2-я степень: инъекции ботулотоксина	1-я степень: соли алюминия/формальдегид или инъекции ботулотоксина 2-я степень: соли алюминия/формальдегид и инъекции ботулотоксина 3-я степень: микроволновая терапия 4-я степень: местная хирургия 5-я степень: пероральные антихолинэргические средства*
Ладонный и подошвенный гипергидроз	1-я степень: соли алюминия / формальдегид 2-я степень: ионофорез или инъекции ботулотоксина	1-я степень: соли алюминия / формальдегид и ионофорез / инъекции ботулотоксина 2-я степень: пероральные антихолинэргические средства* 3-я степень: симпатэктомия (для ладонной локализации)
Черепно-лицевой гипергидроз	1-я степень: соли алюминия 2-я степень: инъекции ботулотоксина 3-я степень: пероральные антихолинэргические средства*	

* Соотнесите степень риск/польза.

* Correlate the degree of risk/benefit.

4) прекращение проведения сигнала от центральной нервной системы к потовым железам (трансторакальная эндоскопическая симпатэктомия, чрескожная радиочастотная деструкция второго грудного симпатического ганглия, инъекции ботулотоксина, системные антихолинэргические препараты) [25, 27, 29].

Пациенты с легкой степенью тяжести гипергидроза получают пользу от использования антиперспирантов. Это могут быть спреи, гели или салфетки, содержащие гексагидрат хлорида алюминия в концентрациях от 6,25 до 40% в этаноле. Низкие концентрации менее эффективны, но лучше переносятся и предназначены для людей с чувствительной кожей. Их наносят на сухую кожу перед сном в течение 1 недели до тех пор, пока не произойдет желаемое уменьшение потоотделения. После этого пациенты могут увеличить интервал между нанесениями, чтобы сохранить желаемый контроль потоотделения. Данные средства могут вызывать легкое и преходящее раздражение кожи. В одном исследовании [42] раздражение, ограничивающее лечение, было обнаружено у 26% пациентов ($n = 30$). Наиболее распространенные побочные эффекты хлоридного состава — зуд и покалывание. При опросе 691 пациента у 70%, 21 и 9% был соответственно легкий, умеренный и сильный зуд. Антиперспиранты с хлоридом алюминия менее эффективны, чем с гексагидратом хлорида алюминия [24].

К наружным средствам от повышенной потливости на основе формальдегида относится российский лекарственный препарат Формагель®, содержащий 3,7% формальдегида. Гелевая основа образует тонкую пленку, препятствующую испарению действующего вещества. Благодаря этой пленке формальдегид проникает вглубь потовых желез по протокам и оказывает непосредственно коагулирующее действие на секреторные отделы потовых желез, тем самым снижая потоотделение. Формагель® подавляет функцию потовых желез независимо от их секреции, при этом оказывая еще

и антисептическое действие [43, 44]. Препарат наносят на участки кожи с повышенной потливостью (подошвы, ладони, межпальцевые складки) после гигиенического душа и обсушивания стоп на 30–40 мин, затем смывают теплой водой. На нежную, чувствительную кожу (подмышечные впадины и ладони у женщин) препарат наносят тонким слоем на срок не более 20 мин. При резко выраженной потливости процедуру проводят 2–3 дня подряд. При необходимости применение геля Формагель® можно повторить [43]. После однократного применения препарат сохраняет свою эффективность в течение 7 дней у 100% пациентов с легкой степенью гипергидроза стоп и у 92–95% пациентов со средней и тяжелой степенью. Анализ дерматологического индекса качества жизни, проведенный в этом же исследовании, показал наличие статистически значимых различий в оценке качества жизни пациентов до и после лечения. Среди побочных эффектов, которые были отмечены у 22,4% пациентов, наблюдали лишь сухость кожи стоп [44].

Токсические эффекты препарата Формагель® исследованы как на лабораторных животных, так и в клинике. Доказано, что гель даже при 10%-й концентрации действующего вещества не обладает местнораздражающим, аллергизирующим и иммунотоксическим действием, не оказывает влияния на течение химического канцерогенеза, не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, не влияет на репродуктивные органы и развитие потомства экспериментальных животных [45]. После проведения лечения у пациентов с гипергидрозом отклонений в клиническом и биохимическом анализе крови и анализе мочи не отмечалось [43].

Поскольку гипергидроз является провоцирующим фактором для развития различных инфекционных процессов на коже, его применение может способствовать снижению рецидивов кожных инфекций. Так, отмечено, что в группе пациентов ($n = 20$) с гипергидрозом после удаления подошвенных бородавок стоп

и использования геля Формгель® рецидивов данных вирусных новообразований не отмечали, тогда как в группе сравнения при той же патологии ($n = 20$), но без применения препарата Формгель® появление вновь подошвенных бородавок после электрокоагуляции было отмечено у 80% больных в течение последующих 8 недель [44].

В другом исследовании среди больных с микозом стоп, не получавших терапию по поводу гипергидроза ($n = 35$), через 3 месяца после лечения наружными антимикотиками у 51,4% был отмечен рецидив заболевания в виде сухости и шелушения стоп, трещин. В группе пациентов ($n = 35$), где в комплексной терапии использовали препараты Формгель® и кератолитик Уродерм®, рецидивов заболевания отмечено не было [46].

Противопоказаниями к назначению Формгель® являются повышенная чувствительность к формальдегидсодержащим соединениям, в том числе к формалину, воспалительные заболевания кожи, детский возраст до 16 лет [43].

Физиотерапевтические методы используют при неэффективности наружной терапии. При ладонно-подошвенном гипергидрозе рекомендуется проведение ионофореза с водопроводной водой или с 0,1% раствором антагониста мускариновых рецепторов длительного действия гликопирролатом. Процедуры проводят через день, на курс — 18–30 процедур. Длительность процедуры составляет 10 мин на каждую зону. Сила тока устанавливается с учетом чувствительности пациента — до ощущения легкого покалывания. В процессе процедуры возможно увеличение силы тока до 30 мА с ориентацией на ощущение пациента. По данным D.L. Akins и соавт. отмечается уменьшение потливости более чем на 50%. Продолжительность эффекта составляет 20–30 дней после окончания лечения, поэтому рекомендуется продолжать процедуры для поддержания эффекта. Побочные эффекты (эритема, покалывание) обычно незначительны и не требуют прекращения лечения [27, 29, 47].

При неэффективности вышеизложенных методов лечения рекомендуется проведение интродермальных инъекций препаратов ботулинического токсина типа А. Ботулинические токсины связывают синаптические белки, блокируя высвобождение ацетилхолина из холинергических нейронов, которые иннервируют эккринные потовые железы. В большинстве случаев результаты лечения сохраняются от 6 до 9 месяцев. Побочные эффекты обычно включают боль в месте инъекции и кровоподтеки, снижение силы захвата при введении в ладони и слабость лобных мышц при использовании на лбу [29, 47].

Разрушения потовых желез и прекращения производства пота можно достичь иссечением кожного лоскута с подкожно-жировой клетчаткой. Но нередко побочные эффекты — инфицирование, гематома, некроз, образование патологических (атрофических или гипертрофических) рубцов [29].

Другой инвазивный путь — кюретаж. При помощи кюретки, введенной через небольшой разрез, выскабливается кожа изнутри. Побочные эффекты включают гематомы, отеки, нарушение чувствительности, реже — гиперпигментацию и инфицирование [36, 47].

Липосакция как один из методов заключается в том, что через канюлю вводится раствор, разруша-

ющий жировые клетки, затем образованная эмульсия удаляется вакуумным насосом [48]. Лазерное разрушение потовых желез проводится неодимовым (Nd:YAG) 1064 и 1440 нм и диодным 800 нм лазерами. Под кожу вводится канюля с лазерным оптоволоконном, разрушающим жировые клетки.

Полученного эффекта при использовании двух последних перечисленных методов хватает на 4–5 лет [36, 49].

В лечении гипергидроза также используют высокоинтенсивный микрофокусированный ультразвук. Его воздействие позволяет вызвать термальное повреждение в дерме. Побочные эффекты — парестезии, онемение, раздражение или повышенная чувствительность, но не боль [50].

Более новое, неинвазивное местное лечение подмышечного гипергидроза — микроволновая технология. Применение микроволновой энергии разрушает эккринные потовые железы, создавая локальное нагревание, что приводит к термолизу клеток. Нагревание дермы и железистых структур происходит в большей степени, чем подкожно-жировой клетчаткой, из-за большего содержания в дерме воды при частоте 5,8 ГГц. Селективное нагревание нижней части дермы оставляет малоповрежденным эпидермис, верхнюю часть дермы и подкожно-жировую клетчатку. Данную процедуру проводят амбулаторно под местной анестезией в подмышечных впадинах с помощью портативного прибора (мощного генератора токов сверхвысокой частоты) после уточнения границ воздействия с помощью йодно-крахмальной пробы. Это лечение приводит к снижению оценки HDSS на 1 балл у 94% пациентов и на 2 балла — у 55% пациентов. Побочные эффекты — отек, покраснение, болезненность и дискомфорт, отсроченные — нарушение чувствительности (у 65% пациентов), пальпируемые в коже уплотнения [27].

Другим новым методом лечения подмышечного гипергидроза является введение микроигл на 2–3 мм под кожу, на которые подается радиочастотная энергия. Эта терапия приводит к снижению оценки HDSS по крайней мере на 1 балл почти у 80% пациентов [27].

Симпатэктомия используется в качестве постоянного эффективного лечения с 1920 г., и ее обычно оставляют в качестве последнего варианта лечения. Эндоскопическая грудная симпатэктомия считается безопасной, воспроизводимой и эффективной процедурой, и большинство пациентов удовлетворено результатами операции. В России метод рекомендован для лечения ладонного гипергидроза. Ожидаемый результат достигается у 95–98% пациентов [24, 29].

Пероральные препараты предназначены для случаев, устойчивых к лечению, или для генерализованного гипергидроза. Применяют антихолинергические препараты. Однако треть пациентов прекращает лечение из-за побочных эффектов (таких как сухость во рту, гипертермия, ортостатическая гипотензия, головокружение, сонливость и ухудшение зрения). Для улучшения переносимости дозу увеличивают постепенно [29, 51].

Гликопирролат является наиболее часто используемым лекарственным средством. Это четвертичный амин, и, поскольку он обладает ограниченной способностью проникать через липидные мембраны, у него меньше побочных эффектов. Начальная доза составляет 1–2 мг в день. Недавнее исследование показало,

что лечение гликопирролатом в дозе 2 мг ежедневно в течение 6 недель является экономически эффективным, безопасным и действенным методом, снижающим оценку HDSS на 2 балла [24, 36]. Оксibuтинин (М-холин-облокатор) способен проникать через липидные мембраны. Его прием начинают с дозы 2,5 мг в день и постепенно увеличивают до 10–15 мг в день [24, 36, 51].

Заключение

Гипергидроз — хроническое заболевание, представляющее собой медицинскую и социальную проблему, для решения которой предложено множество методов. Нужно признать, что для каждого пациента

достижение желаемого результата — длинный путь проб и ошибок. Важно, чтобы на этом пути пациент встретил специалиста, который рассказал бы ему не только о широких возможностях лечения, но и о преимуществах и недостатках каждого метода. Только в этом случае путь может стать короче, а разочарования и затраты — меньше.

Наиболее простым, неинвазивным, доступным и экономически выгодным методом лечения гипергидроза является топическое применение препарата Формгель®. Данный гель в доклинических и клинических исследованиях зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство лечения гипергидроза. ■

Литература/References

1. Гоженко А.И., Зацерклянный А.М., Цепколенко В.А. Современные представления о строении и функции секреторно-эксcretорного аппарата кожи человека. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2006;3–4(9):120–127. [Gozhenko AI, Zatserklyannyi OM, Tsepkoenko VO. Modern conception of human skin secretory-and-excretory systems construction and functions. Dermatovenereologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya. 2006;3–4(9):120–127. (In Russ.)]
2. Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin)*. 2019;6(3):211–259. doi: 10.1080/23328940.2019.1632145
3. Translational regenerative medicine. Ed. by A. Atala, J.G. Allickson. Amsterdam: Academic Press; 2014. P. 269–292. doi: 10.1016/C2012-0-06956-6
4. Физиология человека / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. Т. 3. М.: Мир; 2005. С. 55. [Human Physiology. Ed. by R. Schmidt, G. Tevs. Vol. 3. Moscow: Mir; 2005. P. 55. (In Russ.)]
5. Романов А.Н. Диэлектрический способ оценки функционального состояния человеческого организма и обнаружения патологических изменений. Патент RU 2 405 425 C1. 2009. [Romanov AN. Dielectric method for assessing the functional state of the human body and detecting pathological changes. Patent RU 2 405 425 C1. 2009. (In Russ.)] URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2405425C1_20101210 (accessed: 14.05.2023).
6. Петрова С.Ю., Альбанова В.И. Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов в коррекции ее нарушений. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):24–33. [Petrova SYu, Albanova VI. Barrier function of the skin and the role of fat-soluble vitamins in the correction of its disorders. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(3):24–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1313
7. Lynde C, Tan J, Skotnicki S, Beecker J, Claveau J, Li MK, et al. Skin surface pH. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(12):214.
8. Духанин А.С. Водородный показатель (рН) основы топического лекарственного препарата: выбор оптимального значения и роль буферной системы. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(2):47–52. [Dukhanin AS. PH value of the base of topical drug product: the choice of the optimal value and the role of buffer system. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2016;15(2):47–52. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201615247-52
9. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Атопический дерматит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. С. 113–117. [Albanova VI, Petrova SYu. Atopicheskii dermatit. (Atopic dermatitis.) Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 113–117. (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-6852-4-ATD-2022-1-168
10. Иксанова А.М., Арзуманян В.Г., Конаныхина С.Ю., Самойликов П.В. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека. *MIR Journal*. 2022;9(1):37–55. [Iksanova AM, Arzumanyan VG, Konanykhina SY, Samoylikov PV. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *MIR Journal*. 2022;9(1):37–55. (In Russ.)] doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55
11. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи. М.: ЗАО ФНПП «Ретиноиды»; 2006. С. 55–298. [Nozdrin VI, Belousova TA, Albanova VI, Lavrik OI. Histopharmacological studies of the skin. Moscow: Retinoids; 2006. P. 55–298. (In Russ.)]
12. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н. Особенности кожи и подочно-жировой клетчатки у детей. Методика исследования. Семантика нарушений: учеб. пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ; 2021. С. 13–16. [Tkachuk EA, Martynovich NN. Features of the skin and subcutaneous fat in children. Research methodology. Semiotics of violations. Study guide for students. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2021. P. 13–16. (In Russ.)]
13. Primer on the autonomic nervous system. Ed. by D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock, P. 2nd ed. Low. Amsterdam: Academic Press; 2012. P. 249–251. doi: 10.1016/C2010-0-65186-8
14. Крупаткин А.И. Клинико-физиологические особенности симпатической иннервации верхних конечностей. Физиология человека. 2019;45(4):106–116. [Krupatkin AI. Clinical and physiological features of sympathetic innervation of the upper extremities. *Fiziologiya Cheloveka*. 2019;45(4):106–116. (In Russ.)] doi: 10.1134/S0131164619040076
15. Орлов П.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 687 с. [Orlov PS, Nozdrachev AD. Normal physiology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 687 p. (In Russ.)]
16. Schote AB, Dietrich K, Linden AE, Dzionsko I, Molano Moreno LLA, et al. Real sweating in a virtual stress environment: investigation of the stress reactivity in people with primary focal hyperhidrosis. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272247. doi: 10.1371/journal.pone.0272247
17. Nutritional needs in hot environments: Applications. for military personnel in field operations. Committee on Military Nutrition Research, Institute of Medicine. Ed. by B.M. Marriott. Washington, DC: National Academies Press (US); 1993. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236233/> (accessed: 13.05.2023).
18. Remington C, Ruth J, Hebert AA. Primary hyperhidrosis in children: A review of therapeutics. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(3):561–567. doi: 10.1111/pde.14551
19. Чеботарёв В.В., Тамразова О.Б., Чеботарёва Н.В., Одинец А.В. Дерматовенерология: учебник для студентов высших учебных заведений. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 584 с. [Chebotarev VV, Tamrazova OB, Chebotareva NV, Odinets AV. Dermatovenereology: textbook for students of higher educational institutions. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 584 p. (In Russ.)]

20. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199–215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180
21. Леонтьева Н.В. Особенности гормонального статуса во время беременности. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2022;1:22–27. [Leontyeva NV. Features of hormonal status during pregnancy. Actual problems of theoretical and clinical medicine. 2022;1:22–27. (In Russ.)] doi: 10.24412/2790-1289-2022-1-2227
22. Brackenrich J, Fagg C. Hyperhidrosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083676/> (accessed: 27.05.2023).
23. Lenefsky M, Rice ZP. Hyperhidrosis and its impact on those living with it. *Am J Manag Care*. 2018;24(23 Suppl):S491–S495.
24. Arora G, Kassir M, Patil A, Sadeghi P, Gold MH, Adatto M, et al. Treatment of axillary hyperhidrosis. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):62–70. doi: 10.1111/jocd.14378
25. Estevan FA, Wolosker MB, Wolosker N, Puech-Leão P. Epidemiologic analysis of prevalence of the hyperhidrosis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):630–634. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175551
26. Liu V, Farshchian M, Potts GA. Management of primary focal hyperhidrosis: An algorithmic approach. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(5):523–528. doi: 10.36849/JDD.5774
27. McConaghy JR, Fosselman D. Hyperhidrosis: management options. *Am Fam Physician*. 2018;97(11):729–734.
28. Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, Pilette-Delarue M, Zagnoli A, Chassain-Le Lay M, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1163–1168. doi: 10.1111/bjd.13973
29. Локализованный гипергидроз: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2021. [Klinicheskie rekomendacii. Localized hyperhidrosis. RODVK; 2021. (In Russ.)] URL: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> (accessed: 13.05.2023).
30. Jacob CI. Examining hyperhidrosis: an update on new treatments. *Am J Manag Care*. 2018;24(23 Suppl):S496–S501.
31. Chudry H. The treatment of palmar hyperhidrosis — a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61(11):1303–1310. doi: 10.1111/ijd.15937
32. Henning MAS, Thorlacius L, Ibler KS, Jemec GBE. How to diagnose and measure primary hyperhidrosis: a systematic review of the literature. *Clin Auton Res*. 2021;31(4):511–528. doi: 10.1007/s10286-021-00794-6
33. Sammons J, Khachemoune A. Axillary hyperhidrosis: a focused review. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(7):582–590. doi: 10.1080/09546634.2017.1309347
34. Troccaz M, Gaïa N, Beccucci S, Schrenzel J, Cayeux I, Starkenmann C, et al. Mapping axillary microbiota responsible for body odours using a culture — independent approach. *Microbiome*. 2015;3(1):3. doi: 10.1186/s40168-014-0064-3
35. Semkova K, Gergovska M, Kazandjieva J, Tsankov N. Hyperhidrosis, bromhidrosis, and chromhidrosis: Fold (intertriginous) dermatoses. *Clin Dermatol*. 2015;33(4):483–491. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.013
36. Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
37. Маюри К., Наттаи Л. Запах пота и методы его контроля. Косметика и медицина. 2014;4:58–66. [Mayuri K, Pattaya L. The smell of sweat and methods of its control. *Kosmetika i medicina*. 2014;4:58–66. (In Russ.)]
38. Hornung J, Noack H, Thomas M, Farger G, Nieratschker V, Freiherr J, et al. Bayesian informed evidence against modulation of androstadienone — effects by genotypic receptor variants and participant sex: A study assessing stroop interference control, mood and olfaction. *Horm Behav*. 2018;98:45–54. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.12.003
39. Walling HW. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: a case-control study of 387 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):242–246. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.038
40. Henning MAS, Ibler KS, Ostrowski SR, Erikstrup C, Nielsen KR, Bruun MT, et al. Hyperhidrosis and the risk of being treated for skin infections. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):2263–2269. doi: 10.1080/09546634.2021.1944971
41. van Vuuren S, Ramburran S, Kamatou G, Viljoen A. Indigenous South African essential oils as potential antimicrobials to treat foot odour (bromodosis). *South African Journal of Botany*. 2019;126:354–361. doi: 10.1016/j.sajb.2019.06.019
42. Glent-Madsen L, Dahl JC. Axillary hyperhidrosis. Local treatment with aluminium-chloride hexahydrate 25% in absolute ethanol with and without supplementary treatment with triethanolamine. *Acta Derm Venereol*. 1988;68(1):87–89.
43. Кубанова А.А., Альбанова В.И., Вавилов А.М. Результаты применения препарата «Формагель» при гипергидрозе. Ретиноиды. Альманах. 1997;5:14–16. [Kubanova AA, Albanova VI, Vavilov AM. Results of the use of the drug “Formagel” in hyperhidrosis. *Retinoids. Al'manah*. 1997;5:14–16. (In Russ.)]
44. Ключарева С.В., Карпова А.В., Пьявченко Г.А., Ноздрин В.И. Опыт лечения пациентов с подошвенными бородавками и вросшим ногтем в сочетании с гипергидрозом. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):109–118. [Klyuchareva SV, Karpova AV, Pjavchenko GA, Nozdrin VI. Experience in treatment of patients with plantar warts and onychocryptosis in combination with hyperhidrosis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(5):109–118. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201817051109
45. Волков Ю.Т., Ноздрин В.И., Гузев К.С., Архачев Ю.П. Изучение безвредности препарата «Формагель». Ретиноиды. Альманах. 1997;5:10–13. [Volkov YuT, Nozdrin VI, Guzev KS, Arkhachev YuP. Study of the harmlessness of the drug “Formagel”. *Retinoids. Al'manah*. 2014;5:10–13. (In Russ.)]
46. Ключарева С.В., Ноздрин В.И., Гузев К.С., Карпова А.В. Применение препаратов «Формагель»® и «Уродерм» у пациентов с микозом стоп в сочетании с гипергидрозом. Вестник постдипломного медицинского образования. 2019;1:39–51. [Klyuchareva SV, Nozdrin VI, Guzev KS, Karpova AV. Application of Formagel® drugs and Uroderm in patients with mycosis stop in combination with hyperhidrosis. *Journal of postgraduate medical education*. 2019;1:39–51. (In Russ.)]
47. Nawrocki S, Cha J. Botulinum toxin: pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):969–979. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.042
48. Nasr MW, Jabbour SF, Haber RN, Kechichian EG, El Hachem L. Comparison of microwave ablation, botulinum toxin injection, and liposuction-curettage in the treatment of axillary hyperhidrosis: a systematic review. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(1):36–42. doi: 10.1080/14764172.2016.1248438
49. Cervantes J, Perper M, Eber AE, Fertig RM, Tsatalis JP, Nouri K. Laser treatment of primary axillary hyperhidrosis: a review of the literature. *Lasers Med Sci*. 2018;33(3):675–681. doi: 10.1007/s10103-017-2434-0
50. Nestor MS, Park H. Safety and efficacy of micro-focused ultrasound plus visualization for the treatment of axillary hyperhidrosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(4):14–21.
51. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):669–680. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.066

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С.Ю. Петрова, 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, К.С. Гузев.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design of the study — Stanislava Yu. Petrova, 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, Konstantin S. Guzev.

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

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

Information about the authors

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

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

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

Статья поступила в редакцию: 05.06.2023

Принята к публикации: 20.12.2023

Опубликована онлайн: 09.02.2024

Submitted: 05.06.2023

Accepted: 20.12.2023

Published online: 09.02.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv13276>

СЛОЖНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ «ХРОМОМИКОЗ»

© Мельникова Т.В. *, Бурцева Н.Ю., Чебоксарова Т.А., Соколовский Е.В.

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

Хромомикоз является медленно протекающим микозом подкожной жировой клетчатки и кожи. Чаще всего случаи заболевания регистрируются в странах с тропическим и субтропическим климатом. В Российской Федерации заболевание встречается спорадически. Крайне редко (2 случая из 100) происходит злокачественная трансформация в плоскоклеточный рак. В статье представлен клинический случай хромомикоза. Приведено описание пациента, у которого в дебюте заболевания был выявлен плоскоклеточный рак, что послужило причиной для лечения у онкологов. Через полгода у больного возник рецидив в зоне послеоперационного рубца и очаг в области правой кисти. Повторная биопсия с гистологическим исследованием позволила установить правильный диагноз. Интерес к приведенному клиническому случаю вызван выявлением хромомикоза у жителя г. Санкт-Петербурга, который не находился в эндемичных районах, не занимался сельскохозяйственными работами, отрицал первичную травму. У нашего пациента произошла быстрая малигнизация очага, после проведенного хирургического лечения возник рецидив глубокого микоза. Был получен хороший эффект от системной антимикотической терапии.

Ключевые слова: хромомикоз; плоскоклеточный рак кожи; клинический случай; итраконазол

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

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

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Для цитирования: Мельникова Т.В., Бурцева Н.Ю., Чебоксарова Т.А., Соколовский Е.В. Сложный путь к диагнозу «хромомикоз». Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):85–92.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13276>



<https://doi.org/10.25208/vdv13276>

Difficult path to the diagnosis of chromomycosis

© Tatyana V. Melnikova*, Natalya Yu. Burtseva, Tatyana A. Cheboksarova, Evgeny V. Sokolovskiy

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

Chromomycosis is a slowly occurring mycosis of subcutaneous adipose tissue and skin. Most often, cases of the disease are recorded in countries with a tropical and subtropical climate. In the Russian Federation, the disease occurs sporadically. Very rarely (2 cases out of 100) malignant transformation into squamous cell carcinoma occurs. The article presents a clinical case of chromomycosis. A description is given of a patient in whom squamous cell carcinoma was detected at the onset of the disease, which was the reason for treatment by oncologists. Six months later, the patient had a relapse in the area of the postoperative scar and a focus in the area of the right hand. Repeated biopsy with histological examination made it possible to establish the correct diagnosis. Interest in the above clinical case was caused by the detection of chromomycosis in a resident of the city of Saint Petersburg, who was not in endemic areas, was not engaged in agricultural work, and denied the primary injury. Our patient experienced a rapid malignancy of the focus, after surgical treatment, a recurrence of deep mycosis occurred. A good effect was obtained from systemic antimycotic therapy.

Keywords: chromomycosis; squamous cell skin cancer; clinical case; itraconazole

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

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information.

For citation: Melnikova TV, Burtseva NYu, Cheboksarova TA, Sokolovskiy EV. Difficult path to the diagnosis of chromomycosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13276>



Введение

Хромобластомикоз — редкий хронический, медленно прогрессирующий имплантационный микоз кожи и подкожно-жировой клетчатки. Впервые заболевание было зарегистрировано в 1911 г. в Бразилии А. Pedroso и J. Gomes, но сообщение о серии клинических случаев хромомикоза, вызванных *Phialophora verrucosa*, было опубликовано лишь в 1920 г. [1]. Независимо от А. Pedroso и J. Gomes в 1914 г. немецкий врач М. Rudolph описал шесть случаев заболевания. В 1915 г. Е. Medlar описал тканевую форму возбудителя, морфологической основой которой являются склеротические клетки (тельца Медлара). В 1922 г. F. Terra и соавт. ввели термин «хромобластомикоз» (chromo — цветной, blasto — почкующийся, mycosis — микоз) [2].

Возбудителями заболевания являются представители сапрофитных грибов почвы порядка *Chaetothyriales* и семейства *Herpotrichiellaceae*, родов *Fonsecaea*, *Phialophora*, *Cladophialophora*, *Rhinocladiella* и *Exophiala spp.*, некоторые из них условно-патогенны для человека. Наиболее часто заболевание вызывают *Fonsecaea pedrosoi* (90%), *Phialophora verrucosa*, *Cladophialophora carrionii* [3, 4].

Хромомикоз распространен повсеместно. Чаще всего случаи заболевания регистрируются в странах с тропическим и субтропическим климатом, расположенных в зоне между 30° северной и 30° южной широты, особенно часто — в Мадагаскаре и Южной Африке [5, 6]. В Российской Федерации заболевание встречается редко, спорадически [7].

Инфекция передается имплантационным путем вследствие травматизации кожи зараженными предметами. В тропических странах большую актуальность имеют травмы, полученные в результате контакта с ключими растениями. От животных к человеку и от человека к человеку заболевание не передается. По данным ряда авторов, наибольшую распространенность хромомикоз имеет среди работников сферы сельского хозяйства, в структуре заболеваемости преобладает мужской пол. Средний возраст больных — 30–50 лет [8–10]. Продолжительность инкубационного периода на сегодняшний день не изучена. Тип первичного высыпного элемента зависит от формы заболевания. Для тяжелых форм характерен полиморфизм сыпи.

Общепринятой классификации хромомикоза не разработано. В 1950 г. А.Л. Carrión предложил клиническую классификацию хромомикоза, согласно которой выделяют узловую, веррукозную, опухолевую, бляшечную и рубцовую типы заболевания [11].

Позднее была предложена классификация хромомикоза по степени тяжести [12]:

- легкая форма — определяется единичная папула или узел диаметром менее 5 см;
- умеренная форма — очаги поражения единичные или множественные. Высыпные элементы могут быть представлены бляшками, узлами, гиперкератотическими папулами. Высыпные элементы могут быть расположены как на одном, так и на смежных участках кожного покрова. Размеры высыпных элементов не превышают 15 см в диаметре. Возможен полиморфизм высыпных элементов;
- тяжелая форма — поражение обширных участков кожи диаметром более 15 см.

Диагноз «хромобластомикоз» ставится на основании данных анамнеза, клинической картины. Для подтверждения диагноза используется метод пря-

мой микроскопии соскобов с очагов поражения. Микроскопически определяются муриформные клетки (тельца Медлара) диаметром от 5 до 12 мкм, являющиеся патогномоничными для хромомикоза [1, 8]. Они могут быть как одиночными, так и кластерными. Одиночные клетки имеют круглую форму, кластерные клетки многогранные, напоминают по форме плоды каштана (каштаноподобные клетки). Оба типа клеток обычно имеют темную пигментацию, их толстые стенки пересечены как поперечными, так и продольными перегородками по типу кирпичной стены.

Культуральный метод используется для видовой идентификации возбудителя, определения чувствительности к противогрибковым препаратам [2]. Стоит отметить, что возбудители обладают похожими макроморфологическими характеристиками. *F. pedrosoi* производит бархатистые темно-коричневые, оливково-зеленые или черные колонии; *Phialophora verrucosa* — бархатистые зеленые, как мох, коричневые или черные колонии; *C. carrionii* — колонии, очень похожие на колонии *F. pedrosoi*; *R. aquaspersa* — бархатистые колонии от зеленого до черного цвета. Изучение микроморфологических характеристик значительно повышает точность определения возбудителя [3]. Серологические методы для диагностики хромобластомикоза разработаны, но не стандартизированы для использования в клинической практике. Есть данные о разработке и успешном использовании метода иммуноферментного анализа [13].

Наиболее характерные осложнения для хромобластомикоза — изъязвление и присоединение вторичной бактериальной инфекции. Ряд исследований сообщает о редких случаях распространения инфекции в регионарные лимфатические узлы, костную ткань, головной мозг, легкие [14]. Крайне редко (2 случая из 100) происходит злокачественная трансформация в плоскоклеточный рак. Факторами риска малигнизации хромобластомикоза являются мужской пол, возраст от 47 лет, длительное (по разным данным от 10–15 до 20–30 лет) существование очагов поражения [13, 15].

Заболевание плохо поддается лечению, характерно его рецидивирующее течение. Выбор метода лечения производится на основании данных о чувствительности конкретного возбудителя к противогрибковым препаратам, размера, степени и локализации поражения [16, 17].

Основные методы лечения включают противогрибковую химиотерапию. Есть сообщения об эффективности ряда препаратов: итраконазола, тербинафина, посаконазола, 5-фторцитозина, вориконазола, кетоконазола, амфотерицина Б, ацитретина в комбинации с имихимодом. Наиболее часто используют итраконазол и кетоконазол [18–21]. Лечение противогрибковыми препаратами, как правило, длительное — от 6 до 12 месяцев и более [21]. Вопрос о влиянии противогрибковой химиотерапии на риск малигнизации хромомикоза подлежит изучению. Стоит отметить, что есть данные о потенциальной канцерогенности вориконазола [7].

Физико-химические методы лечения могут быть представлены крио-, термотерапией, лазерной деструкцией очагов поражения, хирургическим методом. Они являются дополнением к терапии противогрибковыми препаратами [2, 20].

Описание случая

Пациент К., 48 лет, обратился на консультацию в амбулаторное отделение клиники дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в сентябре 2020 г. с жалобами на высыпания в области левой голени. Со слов пациента, в мае 2020 г. заметил появление очага в области задней поверхности левой голени, который субъективно не беспокоил. К врачу не обращался, самостоятельно обрабатывал спиртовым раствором, неоднократно травмировал. С июня по сентябрь использовал комбинированные препараты, содержащие топические глюкокортикостероиды, антибактериальный, противогрибковый компоненты с умеренным эффектом.

При осмотре на задней поверхности левой голени определялись участки инфильтрации синюшно-красного цвета с поверхностными язвенными дефектами, покрытыми гнойными корками, при пальпации умеренно болезненные. Была заподозрена гангренозная пиодермия, рекомендовано проведение биопсии кожи с гистологическим исследованием (рис. 1).

В результате гистологического исследования выявлен плоскоклеточный рак кожи, умеренно дифференцированный (рис. 2). Пациент был направлен на консультацию к онкологу в НИИ онкологии им. Петрова. Гистологический препарат был пересмотрен, диагноз «плоскоклеточный рак» подтвержден.

В октябре 2020 г. пациенту проведено оперативное лечение — иссечение очага с пластикой свободным кожным лоскутом.

Проведено дополнительное обследование. По данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза — данные о вторичных очаговых изменениях не получены.

В мае 2021 г. пациент вновь обратился на консультацию в амбулаторное отделение клиники дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с жалобами на появление высыпаний в области правой кисти, беспокоящих около 1 месяца, сопровождающихся умеренной болезненностью. При осмотре в области тыла правой кисти обнаружен очаг 4 × 5 см, красный, с синюшным оттенком, умеренно инфильтрированный, при пальпации безболезненный (рис. 3). Желтоватые плотные корочки на поверхности, единичные геморрагические. При полном осмотре на задней поверхности левой голени, в зоне послеоперационного рубца, были выявлены единичные папулезные элементы, бляшка коричневатого цвета с синюшным оттенком (рис. 4).

Учитывая данные анамнеза, клинические проявления, рецидивирующее течение, был заподозрен диагноз «хромомикоз». Рекомендовано проведение биопсии кожи с гистологическим исследованием двух очагов (очаг области тыла правой кисти и левой голени), посев биоптата кожи.

Гистологическое исследование № 17097/21 № 1 (правая кисть, тыл). Гиперкератоз, выраженный акантоз, псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса. В верхней части дермы сосуды расширены,



Рис. 1. Очаг поражения в области левой голени, указано место биопсии (сентябрь 2020 г.)
Fig. 1. Lesion in the left leg, biopsy site indicated (September 2020)

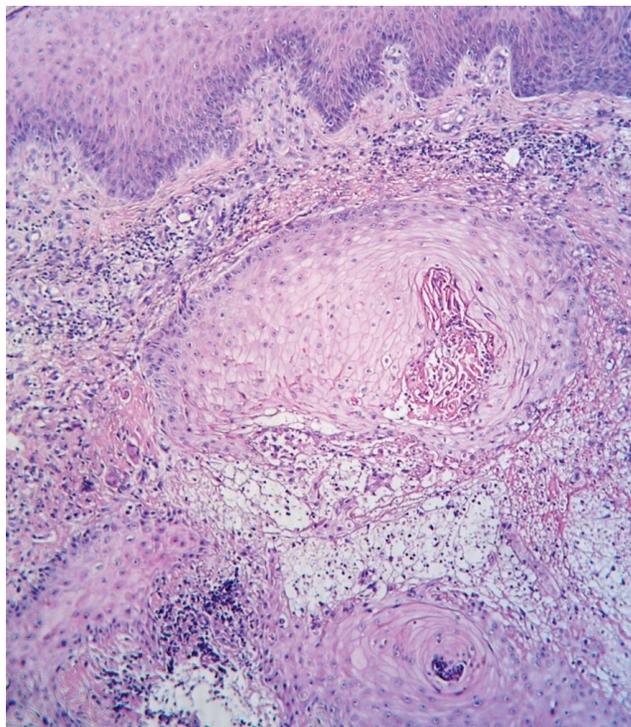


Рис. 2. Гистологический препарат левой голени (сентябрь 2020 г.). Окраска гематоксилином и эозином; ×100. В дерме определяются дискератотические эпидермальные тяжи. Морфологическая картина соответствует умеренно дифференцированному плоскоклеточному раку
Fig. 2. Histological preparation of the left leg (September 2020). Hematoxylin and eosin stain; ×100. In the dermis, dyskeratotic epidermal cords are determined. The morphological picture corresponds to a moderately differentiated squamous cell carcinoma



Рис. 3. Очаг поражения на тыльной поверхности правой кисти, указано место биопсии (май 2021 г.)
Fig. 3. Lesion on the dorsum of the right hand, biopsy site indicated (May 2021)



Рис. 4. Очаг на левой голени, указано место биопсии (май 2021 г.)
Fig. 4. Left shin lesion, biopsy site indicated (May 2021)

диффузно-очаговые инфильтраты их лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов, плазмочитов и нейтрофилов. При окраске по Циль–Нильсену кислотоустойчивые микроорганизмы не обнаружены (рис. 5).

Гистологическое исследование № 17097/21 № 2 (голень, 09.06.2021). Очаговый гипер- и паракератоз, акантоз, вакуолизация части эпителиоцитов. В дерме — ангиоматоз с пролиферацией и набуханием эндотелия, фиброз.

Определяются очаги деструкции коллагеновых волокон, смешанная воспалительная инфильтрация с обилием плазмочитов, примесью гигантских многоядерных клеток типа инородных тел, эозинофилов. В паракератотическом слое — скопления нейтрофилов. Определяются единичные гигантоклеточные гранулемы, состоящие из гигантских многоядерных клеток типа инородных тел, в части из которых оливково-коричневые округлые и нитчатые включения. Патоморфология в большей степени соответствует хромомикозу (рис. 6, 7).

В посеве возбудители хромомикоза выявлены не были.

Учитывая клинические проявления, данные гистологического исследования, пациенту был поставлен диагноз «хромомикоз».

Рекомендован прием итраконазола 200 мг 1 раз/сут на протяжении 6 месяцев, с обязательным контролем данных биохимического анализа крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин). Также пациенту рекомендовалось сухое тепло на очаги. Положительная динамика отмечена уже на 2-м месяце терапии: произошло уменьшение размеров и инфильтрации очагов, отдельные очаги регрессировали.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии произошел полный регресс высыпаний к 6-му месяцу лечения. Пациент хорошо переносил терапию, побочных эффектов не отмечалось, биохимические показатели крови соответствовали норме. В настоящее время пациент

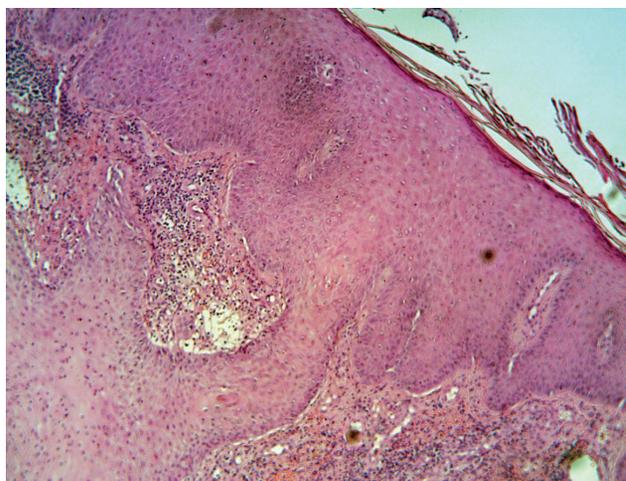


Рис. 5. Гистологический препарат (май 2021 г.). Правая кисть (окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$). Гиперкератоз, выраженный акантоз, псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса. В верхней части дермы сосуды расширены, диффузно-очаговые инфильтраты их лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов, плазмочитов и нейтрофилов
Fig. 5. Histological preparation (May 2021). Right hand (hematoxylin and eosin stain; $\times 100$). Hyperkeratosis, pronounced acanthosis, pseudoepitheliomatous hyperplasia of the epidermis. In the upper part of the dermis, the vessels are dilated, diffusely focal infiltrates of their lymphocytes, histiocytes, eosinophils, plasmocytes and neutrophils

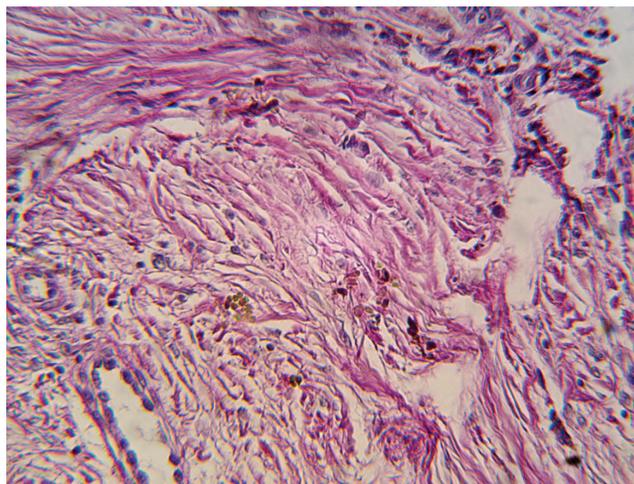


Рис. 6. Гистологический препарат (май 2021 г.). Кожа левой голени (окраска ШИК-реакция; $\times 200$). В дерме определяются оливково-коричневые округлые и нитчатые включения. Обнаруженные изменения соответствуют хромомикозу
Fig. 6. Histological preparation (May 2021). Skin of the left lower leg (PAS reaction stain; $\times 200$). In the dermis, olive-brown rounded and filamentous inclusions are determined. The detected changes correspond to chromomycosis

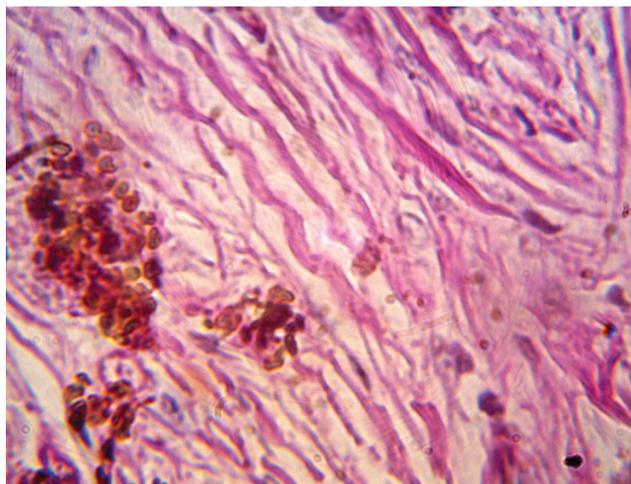


Рис. 7. Гистологический препарат (май 2021 г.). Кожа левой голени (окраска ШИК-реакция; $\times 400$). В дерме определяются оливково-коричневые округлые и нитчатые включения. Обнаруженные изменения соответствуют хромомикозу
Fig. 7. Histological specimen (May 2021). Skin of the left lower leg (PAS reaction stain; $\times 400$). In the dermis, olive-brown rounded and filamentous inclusions are determined. The detected changes correspond to chromomycosis

остается под наблюдением дерматолога амбулаторного отделения клиники дерматовенерологии ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, при очередном осмотре в мае 2023 г. данных о рецидиве не получено, проявлений хромомикоза не выявлено (рис. 8, 9).

Обсуждение

В дебюте заболевания при появлении первого очага на левой голени после выполненной биопсии кожи с гистологическим исследованием нашему пациенту был поставлен диагноз «плоскоклеточный рак кожи». Для хромомикоза характерны изменение эпидермиса по типу псевдоэпителиоматозной гиперплазии, которая может имитировать плоскоклеточный рак кожи, и истинная малигнизация длительно существующих

очагов. В случае малигнизации и при наличии одиночного очага предпочтителен хирургический метод лечения. Однако у нашего пациента возник рецидив заболевания в месте выполненного онкологами широкого иссечения очага в области левой голени и по-



Рис. 8. Правая кисть (май 2023 г.). После проведенного лечения
Fig. 8. Right hand (May 2023). After treatment



Рис. 9. Левая голень (май 2023 г.). После проведенного лечения
Fig. 9. Left shin (May 2023). After treatment

явились высыпания на правой кисти, что послужило причиной для предположения диагноза «хромомикоз», выполнения повторных биопсий кожи с гистологическим исследованием и посевом на питательную среду. Возбудитель хромомикоза был выявлен в гистологических препаратах правой кисти. При посеве рост грибов не получен, что не позволило идентифицировать возбудителя. Учитывая прогрессирование заболевания, была назначена длительная системная противогрибковая терапия итраконазолом, которую пациент перенес хорошо. Выполнялись контрольные исследования биохимических показателей крови, отклонений от нормы не было. На фоне проведенного лечения по-

лучен стойкий положительный эффект. Пациент продолжает находиться под наблюдением.

Заключение

Интерес к приведенному клиническому случаю вызван выявлением хромомикоза у жителя г. Санкт-Петербурга, который не находился в эндемичных районах, не занимался сельскохозяйственными работами, отрицал первичную травму. У нашего пациента произошла быстрая малигнизация очага, после проведенного хирургического лечения возник рецидив глубокого микоза. Был получен хороший эффект от системной антимикотической терапии. ■

Литература/References

- Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa M, Arenas R. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(4):403–408. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.09.011
- Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol.* 2009;47(1):3–15. doi: 10.1080/13693780802538001
- Zhang R, Ran Y, Zhang H, Dai Y, Ran X, Zhang C, et al. A case of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* and investigation of the pathogenic fungi. *Mycopathologia.* 2019;184(2):349–352. doi: 10.1007/s11046-019-0319-4
- Romero-Navarrete M, Ruíz LF, Castillo A, Arenas R, Vega-Memije ME, Xicohtencatl-Cortes J, et al. An impressive case of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* in a patient with a long history of fungal infection. *J Mycol Med.* 2018;28(4):663–665. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.07.008
- Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis: a neglected tropical disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015;57(Suppl 19):46–50. doi: 10.1590/S0036-46652015000700009
- Azevedo CM, Marques SG, Santos DW, Silva RR, Silva NF, Santos DA, et al. Squamous cell carcinoma derived from chronic chromoblastomycosis in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1500–1504. doi: 10.1093/cid/civ104
- Корнишева В.Г., Гулордава М.Д., Молдокматова М. Клинический случай осложнения длительно текущего хромомикоза развитием плоскоклеточного рака. *Проблемы медицинской микологии.* 2016;18(1):12–16. [Kornisheva VG, Gulordava MD, Moldokmatova M. Clinical case of long-term complications of the current chromomycosis by the development of squamous cell cancer. *Problemy medicinskoj mikologii.* 2016;18(1):12–16. (In Russ.)]
- Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(5):310–321. doi: 10.5114/pdia.2014.40949
- Queiróz AJR, Pereira Domingos F, Antônio JR. Chromoblastomycosis: clinical experience and review of literature. *Int J Dermatol.* 2018;57(11):1351–1355. doi: 10.1111/ijd.14185
- França K, Villa RT, Bastos VR, Almeida AC, Massucatti K, Fukumaru D, et al. Auricular chromoblastomycosis: a case report and review of published literature. *Mycopathologia.* 2011;172(1):69–72. doi: 10.1007/s11046-011-9396-8
- Carrion AL. Chromoblastomycosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1950;50(10):1255–1282. doi: 10.1111/j.1749-6632.1950.tb39826.x
- Queiroz-Telles F, McGinnis MR, Salkin I, Graybill JR. Subcutaneous mycoses. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(1):59–85, viii. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00066-1
- Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LF, Edelweiss MI, Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(4):585–592. doi: 10.1067/mjd.2001.112220
- Agarwal R, Singh G, Ghosh A, Verma KK, Pandey M, Xess I. Chromoblastomycosis in India: Review of 169 cases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(8):e0005534. doi: 10.1371/journal.pntd.0005534
- Jamil A, Lee YY, Thevarajah S. Invasive squamous cell carcinoma arising from chromoblastomycosis. *Med Mycol.* 2012;50(1):99–102. doi: 10.3109/13693786.2011.571295
- Queiróz AJR, Pereira Domingos F, Antônio JR. Chromoblastomycosis: clinical experience and review of literature. *Int J Dermatol.* 2018;57(11):1351–1355. doi: 10.1111/ijd.14185
- Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa M, Arenas R. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(4):403–408. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.09.011
- Молочков В.А., Хлебникова А.Н., Петрова М.С., Бобров М.А. Хромобластомикоз. *Архив патологии.* 2020;82(6):59–62. [Molochkov VA, Khlebnikova AN, Petrova MS, Bobrov MA. Chromoblastomycosis. *Arkhiv Patologii.* 2020;82(6):59–62. (In Russ.)] doi: 10.17116/ptol20208206159
- De Andrade TS, de Almeida AMZ, Basano SA, Takagi EH, Szesz MW, Melhem MSC, et al. Chromoblastomycosis in the Amazon region, Brazil, caused by *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea nubica*, and *Rhinocladiella similis*: Clinicopathology, susceptibility, and molecular identification. *Med Mycol.* 2020;58(2):172–180. doi: 10.1093/mmy/myz034
- Queiróz AJR, Pereira Domingos F, Antônio JR. Chromoblastomycosis: clinical experience and review of literature. *Int J Dermatol.* 2018;57(11):1351–1355. doi: 10.1111/ijd.14185
- Daboit TC, Massotti Magagnin C, Heidrich D, Czekster Antochevis L, Vigolo S, Collares Meirelles L, et al. In vitro susceptibility of chromoblastomycosis agents to five antifungal drugs and to the combination of terbinafine and amphotericin B. *Mycoses.* 2014;57(2):116–120. doi: 10.1111/myc.12111

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Поисково-аналитическая работа, обоснование рукописи, дизайн статьи, написание статьи, направление рукописи на публикацию — Т.В. Мельникова, Н.Ю. Бурцева, Т.А. Чебоксарова; обоснование рукописи, анализ литературных данных и их интерпретация, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Search and analytical work, substantiation of the manuscript, design of the article, writing the article, sending the manuscript for publication — Tatyana V. Melnikova, Natalya Yu. Burtseva, Tatyana A. Cheboksarova; substantiation of the manuscript, analysis of literature data and their interpretation, approval of the manuscript and submission of the manuscript for publication — Evgeny V. Sokolovsky.

Информация об авторах

***Мельникова Татьяна Витальевна;** адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9983-0327>; e-mail: tatmel2007@yandex.ru

Бурцева Наталья Юрьевна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1800-1610>; e-mail: burtsevaderm@mail.ru

Чебоксарова Татьяна Алексеевна — студентка VI курса; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1170-3232>; e-mail: sturovatanya@mail.ru

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

Information about the authors

***Tatyana V. Melnikova;** address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9983-0327>; e-mail: tatmel2007@yandex.ru

Natalya Yu. Burtseva — Dermatovenereologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1800-1610>; e-mail: burtsevaderm@mail.ru

Tatyana A. Cheboksarova — 6th Year Student; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1170-3232>; e-mail: sturovatanya@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию: 27.06.2023

Принята к публикации: 30.01.2023

Опубликована онлайн: 09.02.2024

Submitted: 27.06.2023

Accepted: 30.01.2023

Published online: 09.02.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv15341>

Антицитокиновая терапия ингибитором интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза

© Ковалёва Ю.С.^{1*}, Казанцев И.В.², Айбазова А.А.², Овчинникова Е.О.², Гарина А.А.², Шабалдина А.П.²

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²Краевой кожно-венерологический диспансер, Барнаул, Россия

Представлены клинические наблюдения трех пациентов в возрасте 26, 43 и 37 лет с тяжелым течением псориаза и псориатического артрита. На клинических примерах показан опыт эффективного лечения пациентов с псориазом и псориатическим артритом с применением антицитокиновой терапии ингибитором интерлейкина-17, начатой при прогрессировании заболевания. Клиническая картина представленных наблюдений характеризовалась агрессивным течением кожного и суставного процесса, торпидностью к базисной терапии, несмотря на молодой возраст пациентов. Показано, что раннее прекращение прогрессирования воспалительного процесса при псориазе в случае применения генно-инженерной биологической терапии препаратом секукинумаб приводит к снижению как симптомов со стороны кожных покровов, так и проявлений заболевания со стороны опорно-двигательной системы. Высокая эффективность и безопасность препарата позволяют полностью контролировать заболевание и улучшить качество жизни пациентов, страдающих тяжелыми формами дерматоза.

Ключевые слова: клинический случай; псориаз; псориатический артрит; секукинумаб; безопасность; эффективность

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

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

Согласие пациентов: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Ковалёва Ю.С., Казанцев И.В., Айбазова А.А., Овчинникова Е.О., Гарина А.А., Шабалдина А.П. Антицитокиновая терапия ингибитором интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):93–103. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15341>



<https://doi.org/10.25208/vdv15341>

Anticytokine therapy with interleukin-17 in patients with moderate and severe psoriasis

© Julia S. Kovaleva^{1*}, Igor V. Kazantsev², Annetta A. Aibazova², Ekaterina O. Ovchinnikova², Anastasia A. Garina², Anastasia P. Shabaldina²

¹Altay State Medical University, Barnaul, Russia

²Regional Dermatovenereologic Dispensary Altai Territory, Barnaul, Russia

Clinical observations of three patients aged 26, 43 and 37 years with severe psoriasis and psoriatic arthritis are presented. Clinical examples show the experience of effective treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis using anti-cytokine therapy with an interleukin-17 inhibitor, initiated when the disease progresses. The clinical picture of the presented observations was characterized by an aggressive course of the skin and articular process, torpidity to basic therapy, despite the young age of the patients. It has been shown that the early termination of the progression of the inflammatory process in psoriasis with the use of genetically engineered biological therapy with secukinumab leads to a decrease in symptoms, both on the part of the skin and manifestations of the disease on the part of the musculoskeletal system. The high efficacy and safety of the drug allow complete control of the disease and improve the quality of life in patients suffering from severe forms of dermatosis.

Keywords: clinical case; psoriasis; psoriatic arthritis; secukinumab; safety; efficacy

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: the manuscript was prepared and published with funding from the authors' place of work.

Patients consent: patients voluntarily signed informed consent for the publication of personal medical information in anonymized form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Kovaleva JS, Kazantsev IV, Aibazova AA, Ovchinnikova EO, Garina AA, Shabaldina AP. Anticytokine therapy with interleukin-17 in patients with moderate and severe psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(1):93–103. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15341>



Актуальность

Псориаз — хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Псориазический артрит (ПА) развивается у 30–40% больных псориазом с поражением гладкой кожи. Предикторами возникновения ПА принято считать тяжелые формы псориаза с индексом площади поражения и тяжести псориаза (PASI) > 10, псориазическую ониходистрофию, начальные проявления энтезитов (в аксиальных, преимущественно фиброзно-хрящевых, и периферических, преимущественно синовиальных, суставах), метаболический синдром [2, 3].

В последние годы наблюдается рост числа больных псориазом с тяжелыми, инвалидизирующими формами дерматоза, в том числе резистентными к проводимой терапии. Заболевание значительно снижает качество жизни, нарушает трудоспособность пациентов, что определяет дерматоз как социально значимый и влечет необходимость непрерывного совершенствования терапевтических подходов [4, 5].

Одним из патогенетических звеньев при псориазе является девиация про- и противовоспалительных цитокинов, преимущественно по пути Th-типа. При этом наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и оказывают плейотропное действие [6]. В настоящее время особая, ведущая роль доказательно принадлежит гиперпродукции и дисбалансу провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-23 (ИЛ-23), ИЛ-17, ИЛ-22 и др., формирующих персистирующее системное хроническое воспаление, которое запускает и поддерживает гиперпролиферацию эпидермоцитов, деструкцию синовиоцитов и костей, что в целом способствует развитию кожных и суставных проявлений заболевания [7, 8].

ИЛ-17A обнаружили в 1993 г. [9]. В дальнейшем была охарактеризована группа родственных цитокинов 17A-F, затем открыты T-клетки — Th17, которые отличаются способностью продуцировать ряд цитокинов, в том числе ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-22 [10–12].

Было установлено, что среди представителей семейства ИЛ-17 цитокины ИЛ-17A и ИЛ-17F экспрессируются в повышенных количествах в коже пациентов, страдающих псориазом. Эти молекулы в виде гомо- или гетеродимеров связываются с рецепторами ИЛ-17, представленными в виде рецепторных субъединиц ИЛ-17RA и ИЛ-17RC [13].

Современные представления об этиологии и иммунопатогенезе псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов, механизм действия которых заключается в блокаде определенных цитокинов или сигнальных путей [2]. Генно-инженерные биологические препараты применяются для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, ПА и обеспечивают быстрое начало действия и высокую эффективность зачастую даже в самых сложных случаях.

В России для лечения больных псориазом и ПА зарегистрированы ингибиторы ФНО- α , ИЛ-12/23, ИЛ-23

и препараты для селективной блокады ИЛ-17A [9]. Прорывом в терапии данной категории больных можно считать появление класса ингибиторов ИЛ-17, действие которых направлено не только на улучшение клинических симптомов заболевания, но и на торможение структурного прогрессирования, особенно при прогрессирующем течении ПА и синовитов [14].

Ингибитор интерлейкина 17A — секукинумаб под торговым названием «Козэнтикс» зарегистрирован в России в 2016 г. Показаниями для его назначения являются:

- псориаз среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия, а также у детей старше 6 лет (с 2021 г.);
- активный ПА в монотерапии или комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами;
- активный анкилозирующий спондилит у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Секукинумаб представляет собой IgG1-антитела, которые селективно связывают и нейтрализуют провоспалительный цитокин ИЛ-17A, препятствуя его взаимодействию с рецептором, экспрессируемым разными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты. Также было показано, что блокатор ИЛ-17 обладает быстрым началом действия, которое эффективно и в долгосрочной перспективе [15–17].

Приводим описание трех клинических случаев наблюдения пациентов со среднетяжелым торпидным течением псориаза в сочетании с ПА, находящихся на терапии ингибитором ИЛ-17A — препаратом секукинумаб.

Клинический случай

Большая Щ., 1996 г. р., поступила в стационарное отделение КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» (ККВД) с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, изменение формы ногтевых пластин кистей, боли в голеностопных, крестцово-подвздошных суставах, поясничном отделе позвоночника.

Анамнез болезни: заболевание дебютировало с 2018 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже разгибательной поверхности локтевых суставов, тыльной стороны кистей. Заболевание постепенно прогрессировало, на коже туловища площадь высыпаний увеличивалась, появились многочисленные сливающиеся элементы на верхних и нижних конечностях, волосистой части головы, тогда же отмечала изменение структуры ногтевых пластин кистей. Дерматологом в клинко-диагностическом отделении ККВД был поставлен диагноз «обыкновенный псориаз». Неоднократно получала амбулаторное и стационарное лечение (общая терапия с применением дезинтоксикационных, антигистаминных препаратов, наружная терапия топическими глюкокортикостероидами, кератолитиками), после которого отмечалась непродолжительная ремиссия в течение 1,0–1,5 месяца.

В 2020 г. впервые отметила появление болей в позвоночнике. Консультирована ревматологом по месту жительства, где был впервые выставлен диагноз «псо-

риатический артрит». Назначена терапия препаратом сульфасалазин, который принимала около 5 месяцев, отменила самостоятельно в связи с отсутствием эффекта.

Спустя год вновь обратилась к ревматологу в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с жалобами на появление и постепенное усиление болей в голеностопных, крестцово-подвздошных суставах, объективно отмечала тотальное поражение кожных покровов. Госпитализирована в ревматологическое отделение Краевой клинической больницы с диагнозом «псориазический спондилоартрит: спондилит с поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника, сакроилеит слева I рентгенологической стадии, активность BASDAI 1, 2. НФС I степени. НФП 0–I степени». Получала базисную терапию: метотрексат 10 мг/нед, фолиевую кислоту, НПВС, омега-3, антигистаминные препараты; выписана с незначительным улучшением. Далее, несмотря на лечение, сохранялись боли и скованность в вышеописанных суставах, кожные покровы — без динамики.

Анамнез жизни. Хронические заболевания: хронический гастрит, ремиссия.

Операции, травмы отрицает. Туберкулез, вирусные гепатиты отрицает. Наследственность не отягощена. В настоящее время не работает. Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез отягощен — амоксициллин, цитрусовые, полевые травы.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное.

Правильного телосложения, умеренного питания. Рост — 161 см, масса тела — 52 кг, ИМТ — 20,1 кг/м², ЧД — 16/мин, дыхание везикулярное. Хрипов нет. Температура тела — 36,5 °С. Пульс — 70/мин, ритмичный. АД — 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний умеренно влажные. Сало- и потоотделение снижены. Тургор, эластичность в норме.

На коже предплечий, плеч, бедер, в области поясницы, крестца, ягодиц, живота, спины в большом количестве крупные бляшки с выраженной инфильтрацией, эритемой и шелушением (рис. 1). Ногтевые пластины на кистях и стопах изменены, с явлениями подногтевого гиперкератоза, утолщены, на поверхности пластин точечные углубления (симптом «наперстка»). На коже волосистой части головы обильные эритематозно-сквамозные высыпания, шелушение. До начала терапии индекс PASI составлял 25 баллов, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) — 30 баллов.

Результаты обследований на амбулаторном этапе: проведено комплексное обследование пациента с целью исключения противопоказаний к генно-инженерной биологической терапии. Рентгенография органов грудной клетки — очаговых и инфильтративных теней не обнаружено. Диаскинтест — отрицательно. ИФА на ВИЧ — отрицательно; ИФА на гепатит В (HBsAg), гепатит С (At к HCV IgM, IgG) — отрицательно. Антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* — отрицательно. Микроско-



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



Рис. 2. Через 12 недель от старта терапии препаратом секукинумаб
Fig. 2. 12 weeks after starting therapy with secukinumab

пическое исследование ногтевых пластин на грибы — отрицательно. В клиническом, биохимическом анализе крови и общем анализе мочи показатели находятся в референсных значениях. С-реактивный белок повышен до 16 г/л (норма — 0–6 г/л). Заключение терапевта: «хронический гастрит, ремиссия».

В стационаре ККВД поставлен клинический диагноз «псориаз обыкновенный распространенный, прогрессирующая стадия. Псориатический спондилоартрит: спондилит с поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника, олигоартрит в анамнезе (голеностопные суставы), саркоилеит I рентгенологической стадии, активность BASDAI 1, 2. НФС I степени. НФП I степени. Псориатическая ониходистрофия».

В ноябре 2020 г. в связи с неэффективностью предыдущей базисной терапии и с учетом большой площади поражения кожных покровов (более 50%), молодого трудоспособного возраста пациентки, прогрессирующего течения псориаза и ПА, высокой активности заболевания, согласно клиническим рекомендациям [1] и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, было принято решение о назначении ингибитора ИЛ-17 — препарата секукинумаб (Козэнтикс) в иницирующем режиме 300 мг подкожно 1 раз/нед (0-, 1-, 2-, 3-, 4-я недели), затем 1 раз/мес. Период инициации пациентка перенесла удовлетворительно, отмечалась положительная динамика. Параллельно больная продолжала принимать метотрексат в дозе 10 мг/нед. Спустя 12 недель после старта терапии наблюдалась выраженная положительная динамика

ка в виде регресса всех высыпаний на коже, уменьшения болей в суставах. Метотрексат был отменен ввиду стабильной положительной динамики. На момент осмотра сохранялась вторичная поствоспалительная депигментация, индекс PASI — 5 баллов, ДИКЖ — 0 баллов (рис. 2). Уровень С-реактивного белка составил 4 г/л.

На момент написания статьи пациентка продолжала получать лечение препаратом секукинумаб (Козэнтикс) 300 мг подкожно 1 раз/мес. В контрольных анализах крови за весь период лечения отклонений от референсных значений не было, побочных и нежелательных реакций не отмечалось.

Клинический случай 2

Пациент З., 1975 г. р., житель сельской местности Алтайского края, поступил в стационарное отделение ККВД в 2021 г. с жалобами на распространенные зудящие высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, боли и скованность в суставах кистей и в поясничном отделе позвоночника.

Анамнез болезни: болен с 18 лет, первые высыпания появились на волосистой части головы, разгибательных поверхностях локтевых суставов. Самостоятельно периодически использовал топические кортикостероидные препараты, отмечал временное улучшение. Длительное время к врачу не обращался. Отмечал медленное прогрессирование заболевания, распространение высыпаний на другие участки кожных покровов — туловища, нижних конечностей. Впер-

вые диагноз «псориаз» поставлен в 2013 г. С этого времени получал нерегулярные курсы амбулаторного и стационарного лечения (кератолитики, физиолечение, десенсибилизирующую терапию, витамины группы В), на фоне проводимого лечения отмечал временное улучшение. Сезонность не отмечал, боль в суставах не беспокоила. С 2020 г. отмечал резкое ухудшение течения псориаза, появление новых высыпаний на туловище, конечностях, волосистой части головы, впервые появились боли в межфаланговых суставах кистей и скованность в поясничном отделе позвоночника. Дерматологом по месту жительства был назначен метотрексат 20 мг/нед, пациент на фоне проводимого лечения особого эффекта не отмечал, метотрексат был отменен через 5 месяцев. С начала 2021 г. псориаз непрерывно рецидивировал. Консультирован ревматологом, поставлен диагноз «псориатический артрит, HLA-B27-ассоциированный полиартрит высокой активности, ФК 2».

Анамнез жизни. Хронические заболевания: синдром Жильбера. Операции: аппендэктомия в 1986 г. Травм не было, туберкулез, вирусные гепатиты отрицает.

Наследственность отягощена, у отца — псориаз. Профессиональные вредности — нет, вредные привычки — алкоголь очень редко. Аллергоанамнез не отягощен.

Общее состояние больного удовлетворительное, самочувствие хорошее. Правильного телосложения, пониженного питания. Рост — 174 см, масса тела — 52 кг, ИМТ — 17,2 кг/м², ЧД — 17/мин, дыхание везику-

лярное. Хрипов нет. Температура тела — 36,6 °С. Пульс 62/мин, ритмичный. АД — 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы умеренно влажные. Сало- и потоотделение снижены. Тургор, эластичность соответствуют возрасту. На коже волосистой части головы обильное шелушение, мелкопапулезные элементы со слиянием в более крупные бляшки.

На коже туловища, верхних и нижних конечностей папулезные высыпания с мелкопластинчатым шелушением и слиянием в крупные бляшечные элементы в области груди и спины с выраженными явлениями инфильтрации и воспаления (рис. 3). Все ногтевые пластины кистей и стоп изменены в структуре, с подногтевым гиперкератозом и явлениями паронихии. До начала терапии индекс PASI — 23,4 балла, ДИКЖ — 27 баллов.

Результаты обследований на амбулаторном этапе: проведено обследование, необходимое перед назначением генно-инженерной биологической терапии. Анализ на ВИЧ-инфекцию — отрицательный. Анализ на гепатит В, С — отрицательный. Диаскинтест — отрицательный. ИФА суммарный на сифилис — отрицательный. Рентгенография органов грудной клетки — очаговых и инфильтративных теней не обнаружено. В клиническом анализе крови и общем анализе мочи отклонений от референсных значений нет. В биохимическом анализе крови повышение концентрации общего билирубина до 32 мкмоль/л за счет его непрямой фракции. С-реактивный белок — 19 г/л.



Рис. 3. До старта терапии
Fig. 3. Before starting therapy



Рис. 4. Через 12 недель от старта терапии препаратом секукинумаб
Fig. 4. 12 weeks after starting therapy with secukinumab

Консультация гастроэнтеролога: «синдром Жильбера».

В стационаре ККВД поставлен клинический диагноз «псориаз обыкновенный распространенный, прогрессирующая стадия, смешанный тип. Псориатический артрит, HLA-B27-ассоциированный полиартрит высокой активности, ФК 2».

Сопутствующий диагноз — «синдром Жильбера».

С учетом непрерывно прогрессирующего типа течения псориаза, неэффективности базовой терапии, молодого трудоспособного возраста пациента, согласно клиническим рекомендациям [1] и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, принято решение о назначении ингибитора ИЛ-17 — препарата секукинумаб (Козэнтикс) по схеме 300 мг в виде подкожных инъекций в качестве начальной дозы на 0-, 1-, 2-, 3-й неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы начиная с 4-й недели. Каждую дозу 300 мг вводили в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

В апреле 2020 г. была проведена иницирующая терапия препаратом секукинумаб (Козэнтикс) в дозе 300 мг подкожно. На момент написания статьи пациент находился на терапии препаратом секукинумаб.

На фоне проводимого лечения отмечались существенная положительная динамика, полный регресс высыпаний, отсутствие новых элементов на коже весь период лечения.

Через 12 недель от начала терапии отмечен полный регресс высыпаний: индекс PASI — 4 балла, ДИКЖ —

0 баллов (рис. 4). На коже сохранялась вторичная поствоспалительная гиперпигментация. За весь период терапии препаратом секукинумаб нежелательных явлений не зарегистрировано, увеличение уровня общего билирубина от исходного — не более 20%, С-реактивный белок — 8 г/л. Перерывов в терапии не проводили.

Клинический случай 3

Пациент Т., 1986 г. р., обратился на амбулаторный прием к дерматологу в поликлинику ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России «Консультативно-диагностический центр» с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища, нижних конечностей, волосистой части головы, изменение ногтей пластин кистей.

Анамнез болезни: болен 10 лет, состоит на диспансерном учете в консультативно-диагностическом отделении ККВД с диагнозом «обыкновенный псориаз». В течение последних лет получал ежегодное стационарное лечение: тиосульфат натрия, гепатопротекторы, наружно топические препараты с кальципотриолом и глюкокортикостероидами, несколько курсов ПУВА-терапии с положительной динамикой. За последние три года состояние ухудшилось — высыпания на коже приобрели стойкий характер, на проводимое лечение ответа не было.

Анамнез жизни: хронических заболеваний не выявлено. Операций не было, травмы в 2006 г. — два перелома носовой перегородки. Туберкулез, гепатиты отрицает. Наследственность отягощена (у деда

и отца — тяжелая форма псориаза). Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Правильного телосложения, умеренного питания. Рост — 182 см, масса тела — 71 кг, ИМТ — 21,4 кг/м². Температура тела — 36,5 °С. ЧД — 18/мин, ЧСС — 70/мин. АД — 125/85 мм рт. ст.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги, не увеличена. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний обычной окраски, сухие. Тургор и эластичность кожи в норме. Ногтевые пластины кистей с краевым онихолизисом.

Высыпания на коже носят распространенный характер, представлены папулами с выраженной инфильтрацией и шелушением. Более выражены на бедрах — представлены симметрично расположенными бляшками с выраженным шелушением на поверхности и инфильтрацией (рис. 5). До начала терапии индекс PASI составлял 18 баллов, ДИКЖ — 22 балла.

Результаты обследований на амбулаторном этапе: HBsAg — отрицательно, HCV — отрицательно; ВИЧ — отрицательно; антитела IgG и IgM к *T. pallidum* — отрицательно. В клиническом, биохимическом анализах крови, общем анализе мочи отклонений от референсных значений нет. Флюорография — без очаговых и инфильтративных изменений. Диаскинтест — отрицательно.

Rg илеосакральных сочленений, кистей и стоп — костной патологии не выявлено.

Был поставлен клинический диагноз «псориаз обыкновенный распространенный, прогрессирующая стадия».

С учетом типа течения псориаза, неэффективности базовой терапии, отягощенной наследственности и желания пациента было принято решение о назначении ему препарата секукинумаб (Козэнтикс) по схеме 300 мг в виде подкожных инъекции в качестве начальной дозы на 0-, 1-, 2-, 3-й неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы начиная с 4-й недели по 300 мг 1 раз/мес. На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная динамика, на 10-й неделе терапии в области бедер оставалась едва заметная поствоспалительная пигментация (рис. 6). Через 16 недель от начала терапии был отмечен полный регресс высыпаний: индекс PASI — 0 баллов, ДИКЖ — 0 баллов.

Обсуждение

В связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза и ПА изменились представления о заболевании, которое все чаще рассматривается как системный процесс, эти знания вносят определенные коррективы в понимание механизмов развития болезни, долгосрочного прогноза и подходов к лечению [3].

Сочетание высокой эффективности и приемлемой безопасности ингибиторов ИЛ-17 позволило предпо-



Рис. 5. До старта терапии
Fig. 5. Before starting therapy





Рис. 6. Через 10 недель от старта терапии препаратом секукинумаб
Fig. 6. 10 weeks after starting therapy with secukinumab

ложить возможность эффективного их использования в качестве средств первой линии для лечения псориаза и ПА или терапии второй линии при неэффективности или непереносимости ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) [15].

На сегодняшний день опубликованы результаты 11 масштабных клинических исследований (4 — II фазы; 7 — III фазы), в которых изучались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни ингибитора ИЛ-17 — секукинумаба (Козэнтикс) в дозе 150/300 мг подкожно в целом более чем у 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза (бляшечным, ладонно-подошвенным, псориазом волосистой части головы, псориатической ониходистрофией) и ПА. Наиболее крупными из них были FIXTURE ($n = 1306$), SCULPTURE ($n = 965$), ERASURE ($n = 738$) и CLEAR ($n = 669$). Во всех исследованиях секукинумаба показано, что при псориазе гладкой кожи снижение среднего показателя PASI на 50% отмечается уже на 3–4-й неделе, а при ПА улучшение наступает через 1 неделю. В исследованиях FIXTURE и CLEAR секукинумаб превосходит другие генно-инженерные биологические препараты (этанерцепт и устекинумаб) по частоте достижения не только PASI 90, но и PASI 75 на 16- и 12-й неделе [18, 19]. По общим данным клинических исследований можно говорить, что при лечении секукинумабом 8 из 10 пациентов достигают PASI 90 к 16-й неделе, что в перспективе делает целесообразным использование для оценки эффективности терапии не PASI 75, а PASI 90 и PASI 100 [19]. Результаты

исследования свидетельствуют о том, что секукинумаб в достижении конечных точек, характеризующих состояние скелетно-мышечной системы и кожи, обеспечивает лучший ответ в отношении активных проявлений псориаза и высокую частоту удержания пациентов на эффективной терапии на 52-й неделе.

Собственный клинический опыт применения ингибитора ИЛ-17 у пациентов с тяжелым и торпидным течением псориаза и ПА демонстрирует положительный ответ со стороны кожного и суставного воспалительного процесса у наблюдаемых пациентов. Стоит отметить наличие у наших пациентов отягощающих факторов в отношении прогрессирования псориаза, таких как наследственный анамнез, вовлечение связочно-суставного аппарата, поражение ногтевых пластин, длительный стаж заболевания, что, несомненно, в будущем окажет влияние на тяжесть псориатического процесса, а при наличии имеющейся коморбидной патологии и во все может привести к инвалидизации еще достаточно молодых и социально активных пациентов. Несомненно, важным моментом терапии подобных больных является своевременное назначение таргетных средств, влияющих на дальнейший прогноз заболевания.

Заключение

Все три описанных нами случая демонстрируют клинически выраженный результат лечения у пациентов, имеющих резистентный к стандартным схемам терапии псориаз. Отсутствие нежелательных явлений, побочных реакций при лечении препаратом секукину-

маб (Козэнтикс) и данные многочисленных клинических исследований показывают его безопасность применения и у пациентов с различным коморбидным фоном.

Кроме того, раннее и своевременно начатое лечение дает возможность не только купировать симптомы

кожного процесса, но и оказывать влияние на системное воспаление, что в конечном итоге позволит улучшить качество жизни пациентов и сохранить их активность в социуме, что особенно актуально для трудоспособных молодых пациентов. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Пritуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В. и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.; 2023. [Kubanov AA, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinskij MI, Znamenskaja LF, Chikin V.V. et al. Psoriasis: Klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2023. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_2
2. Bulat V, Šitum M, Delaš Aždajić M, Lovrić I, Dediol I. Study on the Impact of Psoriasis on Quality of Life: Psychological, Social and Financial Implications. *Psychiatr Danub*. 2020;32(Suppl 4):553–561.
3. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 — новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(2):5–12. [Kruglova LS, Moiseev SV. Interleukin-17 blockade — new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(2):5–12. (In Russ.)]
4. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. [Korotayeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, Nasonova Research Institute of Rheumatology*. 2018;56(1):60–69. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
5. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kulak E, Kowalczyk K, Khvorik DF. The Sense of Stigmatization in Patients with Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2021;237(4):611–617. doi: 10.1159/000510654
6. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):33–41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the register. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):33–41. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1268
7. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, 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
8. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):1059–1068. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.016
9. Олисова О.Ю., Гараян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(4):214–219. [Olisova OYu, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis and comorbidity in psoriasis — new facts. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian journal of skin and venereal diseases*. 2017;20(4):214–219. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
10. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*. 1993;150(12):5445–5456.
11. Van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a-focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):158–170. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006
12. 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
13. Frleta M, Siebert S, McInnes IB. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(4):414. doi: 10.1007/s11926-014-0414-y
14. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoform and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):319–324. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08902.x
15. Коротаева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина-17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):346–351. [Korotayeva TV. Prospects for using interleukin-17 inhibitors, a new class of drugs for targeted therapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):346–351. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-436-351
16. Wagner EF, Schonhaler HB, Guinea-Viniegra J, Tschachler E. Psoriasis: what we have learned from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(12):704–714. doi: 10.1038/nrrheum.2010.157
17. Зильберберг Н.В., Кашеева Я.В., Кохан М.М. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии больных псориазом. Лечащий врач. 2021;10:41–45. [Zilberberg NV, Kascheeva YaV, Kokhan MM. Experience of using secukinumab in the treatment of patients with psoriasis. *Lechaschi Vrach*. 2021;10:41–45. (In Russ.)] doi: 10.51793/OS.2021.24.10.007
18. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis. Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326–338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
19. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):400–409. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Ю.С. Ковалёва, И.В. Казанцев; сбор и обработка материала — А.А. Айбазова, Е.О. Овчинникова, А.А. Гарина, А.П. Шабалдина; написание текста, редактирование — Ю.С. Ковалёва.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design of the study — Julia S. Kovaleva, Igor V. Kazantsev; collection and processing of material — Annetta A. Aibazova, Ekaterina O. Ovchinnikova, Anastasia A. Garina, Anastasia P. Shabalina; text writing, editing — Julia S. Kovaleva.

Информация об авторах

***Ковалёва Юлия Сергеевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 656000, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Казанцев Игорь Викторович — врач-дерматовенеролог; e-mail: priemnaya.kkvd@mail.ru

Айбазова Аннетта Ахмедовна — врач-дерматовенеролог; e-mail: annetta.aybazova@mail.ru

Овчинникова Екатерина Олеговна — врач-дерматовенеролог; e-mail: docovchinnikova@mail.ru

Гарина Анастасия Александровна — врач-дерматовенеролог; e-mail: vika.garina.1988@mail.ru

Шабалдина Анастасия Павловна — врач-дерматовенеролог; e-mail: nastya_190589@mail.ru

Information about the authors

***Julia S. Kovaleva** — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 40 Lenin avenue, 656000 Barnaul, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Igor V. Kazantsev — Dermatovenereologist; e-mail: priemnaya.kkvd@mail.ru

Annetta A. Aibazova — Dermatovenereologist; e-mail: annetta.aybazova@mail.ru

Ekaterina O. Ovchinnikova — Dermatovenereologist; e-mail: docovchinnikova@mail.ru

Anastasia A. Garina — Dermatovenereologist; e-mail: vika.garina.1988@mail.ru

Anastasia P. Shabaldina — Dermatovenereologist; e-mail: nastya_190589@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 19.09.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 15.02.2024

Submitted: 19.09.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 15.02.2024